

### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

#### Mikroenkapsülasyon Sisteminin Aljinat-Hücre Süspansiyon Yoğunluğuna Bağlı Hızlarının Değerlendirilmesi

*Evaluation of Alginate-Cell Suspension Density by Microencapsulation System's Flow Rate*

#### Triptolide: Regulator of Cellular Metabolism of Significant Fraction of Small Cell Lung Cancer via lncRNAs

*Triptolit: Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Önemli Fraksiyonunun lncRNA'lar aracılı Hücresel Metabolizmasının Düzenleyicisi*

#### Evaluation of School-Based Tuberculosis Screening Results After Index Case (Both Intellectual Disability and Cavitory Pulmonary Tuberculosis)

*Zihinsel Engellilik ve Kaviter Akciğer Tüberküloza Sahip Index Vaka Sonrası Okul Temelli Tüberküloz Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

### DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

#### Çocuk Hastalarda Kullanılan Kuron Restorasyonlar

*Crown Restorations Used in Pediatric Patients*

#### Non-Therapeutic Circumcision of Boys: Medical, Sociocultural and Ethical View

*Erkek Çocuklarının Sünneti: Tıbbi, Sosyokültürel ve Etik Açından Değerlendirilmesi*

#### Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve Tıbbi Beslenme Tedavisi

*Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Medical Nutrition Therapy*



# SABIAD

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

Ekim/October 2021, Cilt/Volume 4, Sayı/Issue 3

e-ISSN:2651-4060

## Sahibi / Owner

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

## Yazışma Adresi / Correspondence Address

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

## Yayıncı / Publisher

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

## Kapak fotoğrafı / Cover photo

Dr. Öğr. Üyesi Beyza Göncü

---

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

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

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

---

**Yayın türü / Publication Type:** Yaygın süreli / Periodical

---

## DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT BOARD

### Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - [zkarakas@istanbul.edu.tr](mailto:zkarakas@istanbul.edu.tr); [zeynepkar@hotmail.com](mailto:zeynepkar@hotmail.com)

### Baş Editör Yardımcıları / Co-Editors-in-Chief

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [bektaskk@istanbul.edu.tr](mailto:bektaskk@istanbul.edu.tr)

### Editör Yardımcıları / Associate Editors

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [bektaskk@istanbul.edu.tr](mailto:bektaskk@istanbul.edu.tr)

### Yönetici Editör / Managing Editor

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)

### Yazı Kurulu Üyeleri / Editorial Management Board Members

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

### Onursal Editör / Honorary Editor

Prof. Dr. İlhan İLKILIC, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr](mailto:ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr)

### Alan Editörleri / Section Editors

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)  
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [varisan@istanbul.edu.tr](mailto:varisan@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ebayrak@istanbul.edu.tr](mailto:ebayrak@istanbul.edu.tr)

### Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara,  
İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programı, İstanbul, Türkiye - [dryasinyilmaz@gmail.com](mailto:dryasinyilmaz@gmail.com)

### İstatistik Editörü / Statistics Editor

Doç. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [eyurt@istanbul.edu.tr](mailto:eyurt@istanbul.edu.tr)

### Editöryal İlişkiler Yöneticisi / Editorial Relations Manager

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)

### Editöryal Asistanlar / Editorial Assistants

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

### Dil Editörleri / Language Editors

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

## YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

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

## Editörden

İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından birisi olan Sağlık Bilimleri İleri Araştırmalar Dergisi'nin üç araştırma makalesi ve üç derlemeden oluşan Ekim sayısı ile karşınızdayız.

Bu sayıda farklı kullanım alanlarının yanı sıra sağlık endüstrisinde terapötik amaçlar ile kullanımı yaygınlaşan mikroenkapsülasyon tekniğinin biyouyumlu ve yüksek verimli bir modelinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmanın yanı sıra, küçük hücreli akciğer kanseri tedavisine uzun kodlama yapmayan RNA molekülleri aracılığı ile alternatif tedavi seçeneğinin araştırıldığı bir makale ile bir toplum sağlığı sorunu olan tüberküloz taramasının zihinsel engelli rehabilitasyon merkezlerindeki durumunu ortaya koyan bir araştırma çalışması bulunmaktadır.

Ayrıca çocuk hastalarda kullanılan kuron restorasyonlar, erkek çocuklarda sünnetin tıbbi, sosyokültürel ve etik açıdan değerlendirilmesi ve spinal kaslar atrofi ve tıbbi beslenme tedavisi konularını içeren derleme makaleleri de bu sayıda yer almaktadır.

Halen gündemden düşmeyen COVID-19 pandemisi beraberinde çok sayıda etik konuyu da gündeme getirmeye devam etmektedir. Bu konuda sayın Prof. Dr. İlhan İlkılıç'ın bölüm editörlüğünü yapmış olduğu ETİK konulu SABİAD özel sayısı da Ekim 2021 itibarı ile sizlerle buluşuyor.

## İYİ OKUMALAR

**Prof.Dr. Zeynep Karakaş**

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Mikroenkapsülasyon Sisteminin Aljinat-Hücre Süspansiyon Yoğunluğuna Bağlı Hızlarının Değerlendirilmesi ..... 87

*Evaluation of Alginate-Cell Suspension Density by Microencapsulation System's Flow Rate*

Ömer Faruk Düzenli, Beyza Göncü, Emrah Yücesan, Harika Salepçioğlu Kaya, Yeliz Emine Ersoy, Adem Akçakaya

Triptolide: Regulator of Cellular Metabolism of Significant Fraction of Small Cell Lung Cancer via lncRNAs ..... 95

*Triptolit: Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Önemli Fraksiyonunun lncRNA'lar aracılı Hücre Metabolizmasının Düzenleyicisi*

Onur Tokgün, Kubilay İnci

Evaluation of School-Based Tuberculosis Screening Results After Index Case (Both Intellectual Disability and Cavitory Pulmonary Tuberculosis) ..... 105

*Zihinsel Engellilik ve Kaviter Akciğer Tüberküloza Sahip Index Vaka Sonrası Okul Temelli Tüberküloz Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

Seval Özen, Hatice Uygun, Songül Çetin, Cüret Alev, Sadık Akgün, İbrahim Hakan Bucak, Mehmet Turgut

### DERLEME / REVIEW

Çocuk Hastalarda Kullanılan Kuron Restorasyonlar ..... 113

*Crown Restorations Used in Pediatric Patients*

Ozan Üstün, Mine Koruyucu

Non-Therapeutic Circumcision of Boys: Medical, Sociocultural and Ethical View ..... 125

*Erkek Çocuklarının Sünneti: Tıbbi, Sosyokültürel ve Etik Açıdan Değerlendirilmesi*

Oğuz Özler

Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve Tıbbi Beslenme Tedavisi ..... 131

*Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Medical Nutrition Therapy*

Mücahit Muslu





## Mikroenkapsülasyon Sisteminin Aljinat-Hücre Süspansiyon Yoğunluğuna Bağlı Hızlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Alginate-Cell Suspension Density by Microencapsulation System's Flow Rate

Ömer Faruk Düzenli<sup>1,2</sup> , Beyza Göncü<sup>1,3</sup> , Emrah Yücesan<sup>4</sup> , Harika Salepçioğlu Kaya<sup>5</sup> ,  
Yeliz Emine Ersoy<sup>5</sup> , Adem Akçakaya<sup>5</sup> 

#### Öz

**Amaç:** Mikroenkapsülasyon tekniği sağlık bilimlerinde ilaç veya hücre gibi terapötik araçların bir kaplayıcı malzeme ile kaplanarak hem taşınımı hem de muhafazasını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Kaplayıcı materyal olarak doğal olan ve olmayan birçok polimerik malzeme kullanılmaktadır. Bunlar arasında biyouyumluluğu ve yapısal stabilitesinden dolayı ultra saf aljinat avantajlı konumdadır. Bu çalışmada ultra saf aljinat ile paratiroid hücreleri kullanılarak mikroenkapsülasyon için ideal aljinat-hücre süspansiyon oranını, uygun hücre izolasyon metodunu ve mikroenkapsülasyon oluşturmak için kullanılan sistemin en uygun akış hızını belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada dört ayrı paratiroid dokusundan, iki farklı izolasyonla (enzimatik/ mekanik) elde edilen paratiroid hücreleri kullanılmıştır. Hücreler serum fizyolojik ile süspansiyon hale getirilerek farklı miktarlarda aljinat ile enkapsüle edilmiştir. Sonrasında belirlenen aljinat-hücre süspansiyon oranları, iki farklı izolasyonla elde edilen paratiroid hücreleri ile farklı akış hızlarında enkapsüle edilerek *in vitro* olarak morfolojileri ve hücrelerin salgıladığı parathormon miktarı takip edilmiştir.

**Bulgular:** Morfolojik olarak 500µL:200µL (aljinat:hücre süspansiyon hacmi) oranında hazırlanan enkapsüllerin *in vitro* olarak verimli olduğu belirlenmiştir. Böylelikle %28 oranında aljinat-hücre süspansiyon oranı sabit tutularak; mekanik izolasyonlu hücrelerin kullanıldığı mikroenkapsüllerin morfoloji ve cihazın akış hızına negatif etki oluşturduğu belirlenmiştir. Yalnızca enzimatik hücre izolasyonu yapılan paratiroid hücreleri farklı akış hızlarında morfolojik farklılıklar oluşturmuş ve 2,5mL/dakika hızın yapı, salgıladıkları parathormon ve stabilize açısından verimli oldukları belirlenmiştir.

**Sonuç:** Hücrelerin salgıladığı ürünlerin kapsül alanı dışına ulaşması hücre-mikroenkapsülasyonunun temel işleyişini oluşturmaktadır. Yapısal stabilitenin korunması, mikroenkapsüle edilen hücrelerin etkin şekilde beslenmesine olanak sağlamalıdır. Ayrıca bu çalışma ile aljinat-hücre süspansiyon oranı, uygun hücre izolasyon metodu ve akış hızı sınırları netleştirilmiştir. Gelecek çalışmalarla belirlenen değerlerin uzun *in vitro* takiplerinin yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Paratiroid, Mikroenkapsülasyon, Aljinat, Ultrasaf-aljinat, Kapsülasyon

#### ABSTRACT

**Objective:** The microencapsulation technique is mainly used in health sciences to provide both transport and preservation of therapeutic tools, such as drugs or cells, by coating them with a coating material. Naturally occurring and synthetic (non-natural) polymers are widely used as a coating material. Unlike others, the ultrapure alginate is more advantageous due to its high biocompatibility and structural stability. In this study, our aim is to determine the ideal alginate-cell suspension ratio for microencapsulation, the appropriate cell isolation method, and the optimum flow rate of the system by using ultra-pure alginate and parathyroid cells.

**Materials and Methods:** In this study, parathyroid cells were obtained from four different parathyroid tissues through two different isolation methods (enzymatic/mechanical). The cells were suspended in an isotonic saline solution and encapsulated with different amounts of ultrapure alginate. Afterward, the determined alginate-cell suspension ratio was microencapsulated with parathyroid cells, and different flow rates, morphology, and the amount of parathyroid hormone secretion were followed *in vitro*.

**Results:** Morphologically, the ratio of 500µL:200µL (alginate:cell suspension volume) microencapsules was the most stable and efficient group *in vitro*. By this, the 28% alginate:cell suspension ratio was stabilized. The microencapsulated of the mechanically isolated cells were

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: Ö.F.D. 0000-0002-2938-711X;  
B.G. 0000-0001-6026-8218;  
E.Y. 0000-0003-4512-8764;  
H.S.K. 0000-0001-8557-8140;  
Y.E.E. 0000-0002-5028-6436;  
A.A. 0000-0003-3116-7033

#### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ömer Faruk Düzenli,  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye  
E-posta: oduzenli@bezmialem.edu.tr / bgoncu@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi/Submitted: 03.03.2021

İlk revizyon/First Revision Received: 10.03.2021

Son Revizyon/Last Revision Received: 13.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2021

**Atıf/Citation:** Düzenli OF, Göncü B, Yücesan E, Salepçioğlu Kaya H, Ersoy YE, Akçakaya A. Evaluation of alginate-cell suspension density by microencapsulation system's flow rate. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 87-94.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-928887>

not found stable morphologically and negatively impacted the flow rate of the system. Particularly, enzymatic isolated parathyroid cells have high structural stability without showing equal distribution; however, only the 2.5 mL/minutes flow rate provided the equal distribution and stable parathormone release.

**Conclusion:** The basic principle of cell-microencapsulation is that the released products reach the outside of the capsule area. In addition, maintaining structural stability allows access to the nutrients to pass easily for the cells. In this study, the alginate-cell suspension ratio, favorable cell isolation method, and flow rate limits were clarified. An *in vitro* long-term, follow-up should be evaluated by future studies.

**Keywords:** Parathyroid, Microencapsulation, Alginate, Ultrapure-alginate, Capsulation

## GİRİŞ

Bir malzemenin doğal veya doğal olmayan bir materyal ile mikro düzeyde kaplanması işlemi mikroenkapsülasyon olarak adlandırılır (1). Birçok endüstride uygulama alanları olmasının yanı sıra sağlık bilimlerinde de terapötik amaçlarla kullanılmaktadır (1, 2). Yarı geçirgen bir yapı ve yapısında kullanılacak materyale göre biyoyumluluk düzeyinin istenilen seviyede olmasını sağlamak, enkapsülasyon tekniğinin önemli avantajlarından. Ayrıca enkapsülasyon immün sistemi atlatmak için kullanılabilir önemli tekniklerden biridir (3). Enkapsülasyon malzemesi kapsülün dışı ile içi arasında bir bariyer sağlayacağı için immün sistem hücreleri tarafından kapsül içerisindeki malzeme fark edilemeyecek immün sistem yapıları tarafından yakalanamayacaktır (4). Böylelikle, tedavi seçenekleri açısından genellikle ilaç veya hücre nakli temelli uygulamalarda kullanılmaktadır (2).

Mikroenkapsülasyon için genellikle doğal polimerden aljinat, kitosan veya selüloz; doğal olmayan polimerden sodyum aljinat, kolajen veya polietilen glikol (PEG) gibi materyaller tercih edilmektedir (3). Aljinatı diğer materyallerden daha avantajlı kılan özellik, saflığı arttıkça biyoyumluluğu ve stabilitesinin de o paralelde artmasıdır. Özellikle, ultra saf aljinat, aljinatın bu anlamda birçok çalışmada tercih edilen önemli bir çeşiddir. Ultra saf aljinat pankreas adacık hücre nakli (5, 6), *in vivo* olarak mezenkimal kök hücre nakli (7) ve paratiroid hücre nakli (8) gibi birçok klinik çalışmada kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı; daha önce literatürde bildirilmemiş olduğundan, mikroenkapsülasyon oluşumu için uygun aljinat-hücre süspansiyonu oranını belirlemek ve etkin hücre izolasyon metodunun seçilmesiyle mikroenkapsülasyon sürecinin optimum akış hızı dengesinin araştırılmasıdır. Model organizma olarak paratiroid hücreleri tercih edilmiş ve kültürdeki fonksiyonel aktivitelerinin belirlenmesi için parathormon (PTH) miktarı belirlenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçek-

leştirildi (Kabul numarası: 54022451-050.05.04-522). Çalışma kapsamında kullanılan paratiroid dokuları için gönüllülerden onam formu alındı ve sonrasında deneysel süreç başlatıldı.

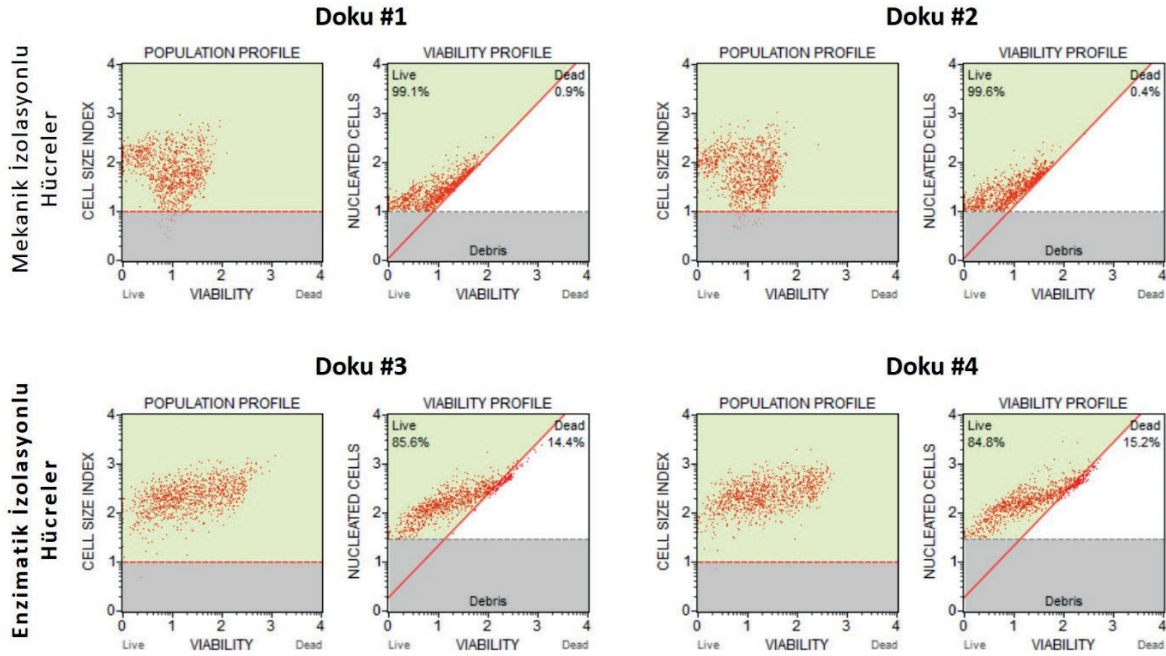
### Hücre İzolasyonu

Çalışma kapsamında iki tip hücre izolasyon metodu kullanıldı. Mekanik ve enzimatik hücre izolasyonu aşamasında, Yücesan ve ark. tarafından uygulanan metotlar sırasıyla kullanıldı (1, 9). Elde edilen hücrelerin canlılık tayinleri Muse Hücre Analiz cihazı (Merck Millipore, Germany) ile belirlendi. Her izolasyon grubu için iki doku kullanıldı. Mikroenkapsülasyon aşaması için her grup kendi içinde havuz oluşturularak değerlendirildi.

### Mikroenkapsülasyon

İlk aşama olarak; aljinat miktarına bağlı hücre-süspansiyon miktarının optimizasyonu yapıldı. Ultra saf aljinat maddesi (Pronova UP MVG; Nova Matrix, Oslo, Norway) %2 oranında hazırlandı. Aljinat-hücre karışım oranını belirleyebilmek için 4 grup oluşturuldu. Gruplarda, %2'lik ultra saf aljinat ile her bir grupta  $10 \times 10^6$  hücre içeren, 200  $\mu$ L final hacimdeki hücre süspansiyonu sabit olacak şekilde değişken oranlarda aljinat ile karıştırıldı. Aljinat oranları; 200  $\mu$ L, 300  $\mu$ L, 400  $\mu$ L ve 500  $\mu$ L olarak kullanıldı. Hücre-aljinat karışımları 15 gauge şırınga ucu ile 300 mOsm  $\text{CaCl}_2$  içeren çözeltiye manuel olarak (kapsülasyon cihazı kullanılmadan) yavaşça damlatıldı. Ortamdaki fazla kalsiyum, kapsüllerin izotonik su çözeltisi ile yıkanmasıyla uzaklaştırıldı. Ardından kapsüller  $37^\circ\text{C}$ 'de %5  $\text{CO}_2$  içeren nemli inkübatörde kültüre edildi. Kültürün ardından, her bir gruptaki kapsüllerin morfolojileri kontrol edilerek takipleri yapıldı.

İkinci aşama olarak kapsülasyon cihazında (Pump 11 Pico Plus Elite Infusion/Withdrawal Programmable Dual Syringe Pump, Harvard Apparatus™, Holliston, MA, USA) uygun aljinat-hücre süspansiyonu karışımına farklı akış hızlarında kapsül oluşumu uygulandı. Süreye bağlı hacim, akış hızı olarak ifade edilmiştir. Kapsülasyon cihazında dakikada 1 mL, 1,2 mL, 1,5 mL, 2 mL ve 2,5 mL damlatma kapasitesiyle kapsüller oluşturuldu. Kapsül formasyonu için



**Şekil 1.** Mikroenkapsülasyon aşamasında kullanılan paratiroid hücrelerinin akış sitometrisinde belirlenen popülasyon ve canlılık profilleri. Mekanik yollarla izole edilen hücrelerin popülasyon profilleri birbirlerine benzerdir (Doku#1 ve Doku#2). Enzimatik izolasyon yöntemiyle elde edilen hücrelerin popülasyon profilleri benzer dağılım göstermektedir (Doku#3 ve Doku#4).

300 mOsm CaCl<sub>2</sub> içeren çözelti kullanıldı. Elde edilen kapsüller izotonik su çözeltisi ile yıkandıktan sonra McCoy's (Gibco, Thermo, MA, USA) hücre kültür medyumunu içerisinde kültüre edildi. 1. ve 7. günlerde PTH miktarını ölçmek için her grubun süpernatantı toplanıp -80°C'de saklandı.

#### PTH Seviyesinin Belirlenmesi

İnsan PTH ELISA kit (RayBiotech Inc, Norcross, GA, USA) kullanılarak kültürün 1. ve 7. gününe ait süpernatant örneklerindeki PTH miktarları belirlendi. Mark Microplate Absorbance Reader (Bio-Rad, USA) cihazında absorbans ölçümü (450 nm) gerçekleştirildi.

#### İstatistiksel Değerlendirme

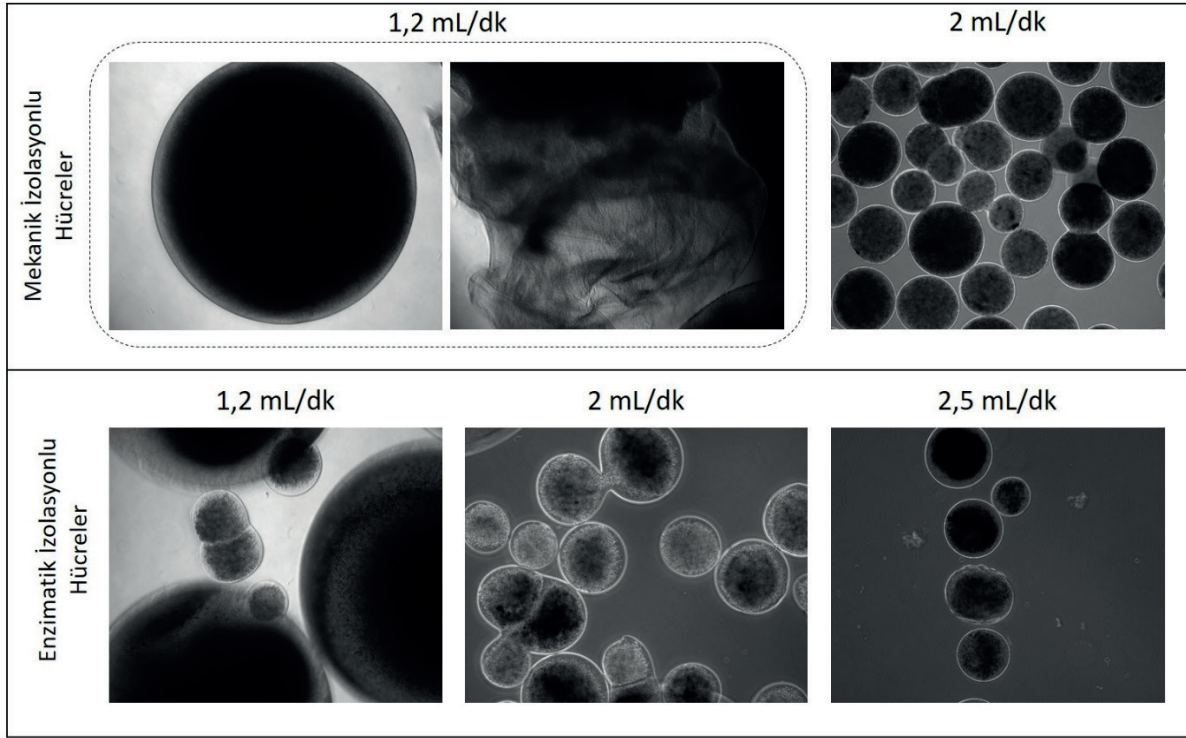
Bulgular Graphpad (Prism v9.01) arayüzü kullanılarak değişkenler arası istatistiki anlamlılık t-test kullanılarak değerlendirildi. p<0,05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

#### BULGULAR

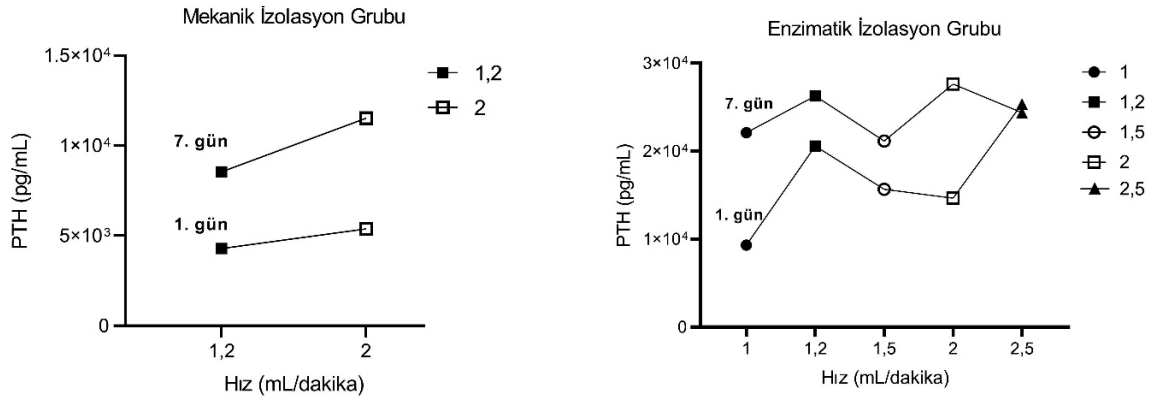
Çalışmada 4 adet paratiroid dokusu kullanıldı. Bu dokulardan mekanik ve enzimatik yöntemler kullanılarak hücre izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen

hücre kültürlerine ait canlılık ve popülasyon profilleri tespit edildi. Canlılık oranları mekanik izolasyonlu hücreler için ortalama %99,35 (Doku#1 %99,1 Doku#2 %99,6), enzimatik izolasyonlu hücreler için ortalama %85,2 (Doku#3 %85,6 Doku#4 %84,8) olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Çalışma süresince izole edilen mekanik ve enzimatik hücreler kendi grupları içinde havuz oluşturularak kullanılmıştır.

Kapsülasyon cihazının ideal akış hızını belirlemeden önce, kullanılacak aljinat-hücre süspansiyonu karışım oranı belirlendi. Bu optimizasyon sürecinde, 200 µL, 300 µL, 400 µL ve 500 µL aljinat miktarlarında sabit sayıda hücre (10x10<sup>6</sup> hücre) içeren ve sabit hacimde (200 µL final hacim olacak şekilde serum fizyolojik içerisinde) hücre süspansiyonu kullanılarak takip edildi. Bir haftalık morfolojik takibin sonunda yalnızca 500 µL aljinat içeren grubun kapsüllerinde morfolojik stabilite gözlemlendi. Diğer oranlardaki aljinat/hücre süspansiyonu karışımlarının kullanıldığı kapsüllerde morfolojik açıdan çatlama ve yapının dağıldığı gözlemlendi. Çalışmanın buradaki sonuçlarına göre aljinat-hücre süspansiyonu oranı %28 olarak dengelenmesi, yapının stabil olması için uygun olduğu belirlendi.



**Şekil 2.** Kapsülasyon cihazı kullanılarak farklı akış hızlarında oluşturulan mikroenkapsüle hücrelerin mikroskop görüntüleri. Üst panelde mikroenkapsüle edilmiş mekanik yollarla izole edilen paratiroid hücrelerinin kullanıldığı grup gösterilmektedir. Çizgili dörtgen içerisinde yer alan görsel; cihaz akış hızının 1,2 mL/dk uygulanmasıyla elde edilen kapsül formasyonu görülmektedir. Aynı alan içerisindeki sağ panelde ise akış hızına bağlı mekanik hücrelerin kapsül oluşumu gerçekleşmemiş ve cihazın itiş kapasitesi negatif etkilenmiştir. Sağ panelde, cihaz akış hızının 2 mL/dk olarak ayarlanması neticesinde ortaya çıkan mikroenkapsüller görülmektedir. Boyutlarının homojen oluşumu ve kapsüllerin bireysel olarak ayrılması sağlanamamıştır (büyütme oranı 4X). Alt panelde mikroenkapsüle edilmiş enzimatik izolasyon ile elde edilen paratiroid hücrelerinin kullanıldığı gruplar gösterilmiştir. Sol görselde, kapsüller 1,2 mL/dk akış hızı kullanılarak oluşturulmuştur. Kapsül boyutları kendi içinde farklılık göstermektedir. Orta kısımda yer alan görselde, akış hızı 2 mL/dk olarak kullanılmış ve bu kapsüller boyut olarak birbirine yakın olsalar da birçoğu birbirleriyle yapışık halde bulunmaktadır. Sağ görseldeki akış hızı 2,5 mL/dk olarak uygulanmış ve hem kapsül morfolojilerinin tekil olduğu hem de boyutlarının homojen dağıldığı görülmektedir (büyütme oranı 4X).



**Şekil 3.** Kapsülasyon cihazı kullanılarak farklı akış hızlarında mikroenkapsüle edilen paratiroid hücrelerinin in vitro takibi sonucu 1. ve 7. günlerde salgıladıkları PTH miktarları. Sırasıyla mekanik ve enzimatik izolasyonun kullanıldığı kapsül grubunun sonuçları. PTH:Parathormon.

**Tablo 1.** Kültüre edilen mikroenkapsüllerin 1. ve 7. günlere ait PTH sonuçları.

	Hız (mL/dk)	1. Gün PTH	7. Gün PTH
ENZİMATİK izolasyonlu hücreler	1	9313	22096
	1,2	20579	26274
	1,5	15667	21156
	2	14653	27619
	2,5	25361	24374
MEKANİK izolasyonlu hücreler	1,2	4290	8539
	2	5376	11518

PTH:Parathormon, pg/mL:pikogram/mililitre.

Tespit edilen ideal aljinat/hücre süspansiyonu oranı (%28) kullanılarak kapsülasyon cihazında sırasıyla mekanik izolasyonlu hücrelerin kullanıldığı karışım dakikada 1,2 mL ve 2 mL ve enzimatik izolasyonlu hücrelerin kullanıldığı karışım dakikada 1 mL, 1,2 mL, 1,5 mL, 2 mL ve 2,5 mL damlatılacak şekilde akış hızları değerlendirildi. Mikroenkapsülasyon oluşumu için divalent katyon olarak  $CaCl_2$  çözeltilisine aljinat/hücre karışımı damlatıldı. Akış hızına bağlı kapsül oluşum süreçleri Video 1'de gösterilmiştir. Kapsüllerin morfolojileri ışık mikroskobu altında gözlemlendi (Şekil 2). Ardından, kapsüller kültüre edilerek 1. ve 7. günlerde süpernatant örnekleri toplandı. Toplanan süpernatantlar kullanılarak kapsül içerisindeki hücrelerin salgıladığı PTH oranları belirlenerek (Tablo 1), günlere bağlı gruplar arası değişim Şekil 3'de gösterildi. Mekanik izolasyon grubunda örneklem sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı. Fakat, mekanik izolasyonlu hücreleri içeren kapsüllerin ürettiği PTH miktarı hem 1. günde hem de 7. günde enzimatik izolasyonlu gruplardan çok daha az miktarda olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Enzimatik izolasyon grubu ölçümlerinde ise 1 mL, 1,2 mL, 1,5 mL, 2 mL akış hızları zamana bağlı olarak, sabit kültür koşullarında anlamlı değişiklik gösterdi ( $p=0,0215$ ) (Şekil 3). Yalnızca dakikada 2,5 mL akış hızına sahip grubun salgıladığı PTH zamana bağlı olarak stabil seyrettiği gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Mikroenkapsülasyon, biyoyumlu bir maddenin kullanımıyla özellikle hücre temelli veya hedeflendirilmiş ilaçların tedaviye yönelik kaplanmasıyla oluş-

**Video 1.** Mekanik ve enzimatik izolasyon işlemi ile elde edilen paratiroid hücrelerinin kapsülasyon cihazı kullanılarak mikroenkapsüle edilmesi süreci. Mekanik izolasyonlu hücreler 1-24. saniyeleri arasında 1,2 mL/dk ve 2 mL/dk akış hızıyla mikroenkapsülasyon gerçekleştiriliyor. Enzimatik izolasyonlu hücreler 28.saniye ve 1.dakika arasında 1mL/dk, 1,5 mL/dk ve 2 mL/dk akış hızıyla mikroenkapsülasyon uygulanıyor.

<https://cdn.istanbul.edu.tr/file/JTA6CLJ8T5/A425F-B33A5F84C779C573392A1D9A9A2>

turulan taşıyıcı bir sistemin oluşturulmasıdır. Bu yolla özellikle hücre nakli hedef ise immün sistem etkilerinden de korunma sağlanabilmektedir (3). Literatürde; tip I diyabet (10-13), mezenkimal kök hücrelerin hedeflendirilmesi (14), kalıcı hipoparatiroidi tedavisi için paratiroid hücrelerinin kapsülasyonu (8,15) ve deneysel olarak tiroit dokusunun kapsüle edilmesi (2) gibi çalışmalar bildirilmiştir.

Kalıcı hipoparatiroidi, tiroit operasyonları esnasında kanlanması bozulan ve/veya istenmeden alınan paratiroid dokularının yokluğu sonucunda oluşan bir hastalıktır (9,16). Türkiye'nin endemik bir guatr ülkesi olması, kalıcı hipoparatiroidi görülme sıklığını da aynı şekilde artırmaktadır (17). Kalıcı hipoparatiroidi için yaygın olarak semptomatik tedavi uygulanmakta ve hayat boyu ilaç kullanımını gerektirmektedir. Hayat boyu ilaç kullanımının birçok yan etkisi bulunmaktadır. Hastaların semptomatik tedavileri uzadıkça, gözlenen yan etkilerin artışı hastane yatışı gereksinimlerini artırmaktadır. Bazı ağır seyreden kalıcı hipoparatiroidi semptomları hastaların uzun dönem intravenöz kalsiyum ihtiyacına neden olur (1,9,18). Bu da hem hasta ve yakınları açısından sınırlı bir süreç olmakta hem de ülkenin sağlık ekonomisine yük getirmektedir. Klinik olarak uygulanmakta olan küratif tek tedavi seçeneği paratiroid naklidir. Paratiroid naklinin tarihteki ilk uygulaması 1911 yılında (19) yapılmıştır ve 1997 yılında ise ilk kapsüle paratiroid hücre nakli gerçekleştirildiği bildirilmiştir (20).

Günümüzde organ nakillerinde kullanılan immünyüpresif ilaçların kullanımı yan etkilerinin daha ağır olması sebebiyle kalıcı hipoparatiroidi hastaları için önerilmemektedir (21,22). Bu nedenle hücre veya doku nakli olarak uygulanabilen paratiroid nakil verimliliğinin artırılması için kapsülasyon gibi alternatif yöntemlerin değerlendirilmesi önem kazanmıştır.

Doğada bulunan polimerler; kolajen, kitosan, selüloz ve aljinattır (23). Bunlar arasında biyouyumluluğu ve FDA tarafından da birçok uygulama için onaylanmış polimer aljinattır. Aljinatın elde edileceği alg türüne bağlı olarak polimer özellikleri değişiklik göstermektedir. Biyouyumluluğu en yüksek formu kahverengi algden elde edilen ultrasaf aljinat formudur (3). Son yıllarda, paratiroid nakillerinde; sodyum aljinat, amitojenik aljinat, ultrasaf düşük yoğunluklu aljinat mikroenkapsülasyon için kullanılmıştır. Yapılan *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar ümit vadetmektedir (3).

Paratiroid hücrelerinin mikroenkapsülasyonunda ekibimizin daha önce yaptığı çalışmalar ile kapsülasyon sürecinde kullanılacak aljinat hazırlama yüzdesi, aljinatın çözücüsü ve belirlenen yüzdeye ait kullanılacak hücre sayısı gibi süreçler optimize edilmiştir (1). Bu çalışma özelinde ise ilk aşamada kapsülasyon öncesi hazırlanacak aljinat-hücre süspansiyonu arasındaki denge belirlenmiştir. Kullanılacak paratiroid hücre izolasyon metodu seçimi (mekanik veya enzimatik) ve bunun kapsül oluşumuna etkisi, devamında ise mikroenkapsülasyon oluşumu için kullanılacak optimum hacim/akış hızı dengesi de araştırılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında %2'lik oranda hazırlanan farklı aljinat hacimleri ile sabit hücre-süspansiyon miktarına bağlı değişim takip edilmiştir. Oluşturulan kapsüllerin bir haftalık takibinde yalnızca %28 oranında (500µL aljinat:200µL hücre-süspansiyonu hacmi) karıştırılarak hazırlanan kapsüller yapılarını *in vitro* ortamda korumuştur. Mekanik izolasyonla elde edilen paratiroid hücreleri morfolojik olarak mikro-doku parçalarına benzer özelliktedir. Buna bağlı olarak; %28 karışım oranı korunarak, mekanik izolasyonla elde edilen paratiroid hücrelerinin iki ayrı akış hızında kapsülasyon verimliliği incelenmiştir. Düşük akış hızında heterojen boyut oluşumu gözlenmiş, cihazın itiş kapasitesi mikro-doku parçaları etkisiyle kapsül formasyonu oluşumunu engellemiştir. Akış hızını artırdığımızda ise oluşan mikroenkapsüllerin boyutları küçülse de tekil kapsül oluşumu mümkün olmamıştır. Kapsüllerin *in vitro* takibinde, PTH salınımlarının farklılığı kapsül morfolojilerine bağlı olarak hücrelerin beslenme-hormon salınım dengesinin bozulmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Enzimatik izolasyonla elde edilen paratiroid hücreleri ise kapsüle edilirken beş farklı akış hızı kullanılmış ve anlamlı morfolojik değişikliğin akış

hızı arttıkça görüldüğü belirlenmiştir. 2,5mL/dk akış hızında kapsüller hem morfolojik açıdan eşit boyutlara ulaştığı hem de PTH salınımlarında sabit kültür koşullarında stabil olduğu istatistiksel olarak da ortaya konmuştur.

Aljinat-hücre süspansiyon oranının dengesi yapısal stabiliteyi desteklemektedir. Belirlenen bu oran korunarak uygulanan koşullarda ise enzimatik izolasyonun kapsül formasyonu oluşumunda daha etkili ve cihazın itiş kapasitesini bloke etmediği belirlenmiştir. Sonuç olarak elde edilen bulgular değerlendirildiğinde yüksek akış hızı, kapsül formasyonu oluşumunda verimliliği hem morfoloji hem de PTH salınım stabilitesi açısından en iyi koşulları sağlamıştır. Gelecek çalışmalarda daha uzun süreli *in vitro* takiplerin değerlendirilmesi ve *in vivo* çalışmalar ile koşulların daha iyi hale getirilmesi hedeflenmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 54022451-050.05.04-522).

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Bezmialem Vakıf University Non-Invasive Research Ethics Committee (No: 54022451-050.05.04-522).

**Çalışma Konsepti/Tasarım-** Ö.F.D., B.G.; Veri Toplama-Ö.F.D., B.G.; Veri Analizi/Yorumlama-Ö.F.D., B.G., E.Y.; Yazı Taslağı- Ö.F.D., B.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-B.G., E.Y., Y.E.E.; Son Onay-H.S.K., Y.E.E., A.A.

**Author Contributions:** Conception- Ö.F.D., B.G.; Data Acquisition-Ö.F.D., B.G.; Data Analysis/Interpretation-Ö.F.D., B.G., E.Y.; Drafting Manuscript-Ö.F.D., B.G.; Critical Revision of Manuscript-B.G., E.Y., Y.E.E.; Final Approval-H.S.K., Y.E.E., A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (No: 20200204).

**Financial Disclosure:** This study was supported by Bezmialem Vakıf University Scientific Research Projects Unit (No: 20200204).

## KAYNAKLAR

1. Yucesan E, Basoglu H., Goncu B, Ozten Kandas N, Ersoy YE, Akbas F, Aysan E. In-vitro optimization of microencapsulated parathyroid cells. *Dicle Medical Journal* 2017;44(4):373-80.
2. Yücesan E, Göncü BS, Başoğlu H, Özten Kandaş N, Kanımdan E, Akbaş F, Ersoy YE. Aysan E, Experimental Alternative Method for the Treatment of Hypothyroidism: Capsulation of the Thyroid Tissue. *Akdeniz Med J* 2018;5(3):417-23.
3. Goncu B., Yucesan E. Microencapsulation for Clinical Applications and Transplantation by Using Different Alginates. 2021.
4. Fort A et al. Biohybrid devices and encapsulation technologies for engineering a bioartificial pancreas. *Cell Transplant* 2008;17(9):997-1003.
5. Jacobs-Tulleneers-Thevissen D et al. Sustained function of alginate-encapsulated human islet cell implants in the peritoneal cavity of mice leading to a pilot study in a type 1 diabetic patient. *Diabetologia* 2013;56(7):1605-14.
6. Basta G et al, Long-term metabolic and immunological follow-up of nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes treated with microencapsulated islet allografts: four cases. *Diabetes Care* 2011;34(11): 2406-9.
7. Shin Eric Y et al. Adenosine Production by Biomaterial-Supported Mesenchymal Stromal Cells Reduces the Innate Inflammatory Response in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc* 2018;7(2): e006949.
8. Yucesan E et al. Microencapsulated parathyroid allotransplantation in the omental tissue. *Artif Organs*, 2019;43(10):1022-27.
9. Yucesan E et al. Fresh tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: 1-year follow-up. *Clin Transplant* 2017;31(11): doi:10.1111/ctr.13086.
10. Fukuda S et al. The intraperitoneal space is more favorable than the subcutaneous one for transplanting alginate fiber containing iPS-derived islet-like cells. *Regen Ther* 2019;11:65-72.
11. Omami M et al. Islet Microencapsulation: Strategies and Clinical Status in Diabetes. *Curr Diab Rep* 2017;17(7):47.
12. Woodhams L, Al-Salami H. The roles of bile acids and applications of microencapsulation technology in treating Type 1 diabetes mellitus. *Ther Deliv* 2017;8(6):401-9.
13. Long R et al. Co-microencapsulation of BMSCs and mouse pancreatic  $\beta$  cells for improving the efficacy of type I diabetes therapy. *Int J Artif Organs* 2017;40(4):169-175.
14. Cañibano-Hernández A et al. Alginate Microcapsules Incorporating Hyaluronic Acid Recreate Closer in Vivo Environment for Mesenchymal Stem Cells. *Mol Pharm* 2017;14(7):2390-9.
15. Hasse C et al, Amitogenic alginates: key to first clinical application of microencapsulation technology. *World J Surg* 1998;22(7):659-65.
16. Aysan E et al. Parathyroid Allotransplant With a New Technique: A Prospective Clinical Trial. *Exp Clin Transplant* 2016;14(4):431-5.
17. Aysan E et al. Parathyroid Allotransplant for Persistent Hypocalcaemia: A New Technique Involving Short-Term Culture. *Exp Clin Transplant* 2016;14(2):238-41.
18. Aysan E et al. Discharging a Patient Treated With Parathyroid Allotransplantation After Having Been Hospitalized for 3.5 Years With Permanent Hypoparathyroidism: A Case Report. *Transplant Proc* 2019;51(9):3186-8.
19. Brown WH. Parathyroid Implantation in the Treatment of Tetania Parathyreopriva. *Ann Surg* 1911;53(3):305-17.
20. Hasse C et al. First successful xenotransplantation of microencapsulated human parathyroid tissue in experimental hypoparathyroidism: long-term function without immunosuppression. *J Microencapsul* 1997;14(5):617-26.
21. Benvenuto LJ, Anderson MR, Arcasoy SM. New frontiers in immunosuppression. *J Thorac Dis* 2018;10(5):3141-55.
22. Barczynski MF, Golkowski, and I. Nawrot, Parathyroid transplantation in thyroid surgery. *Gland Surg* 2017;6(5):530-6.
23. Gasperini L, Mano JF, Reis RL. Natural polymers for the microencapsulation of cells. *J R Soc Interface* 2014;11(100):20140817.



## Triptolide: Regulator of Cellular Metabolism of Significant Fraction of Small Cell Lung Cancer via lncRNAs

### *Triptolit: Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Önemli Fraksiyonunun lncRNA'lar aracılı Hücrel Metabolizmasının Düzenleyicisi*

Onur Tokgün<sup>1</sup> , Kubilay İnci<sup>2</sup> 

#### ABSTRACT

**Objective:** Small cell lung cancer accounts for 15% of all lung cancer cases. Myc family is frequently amplified and/or overexpressed in 20% of small cell lung cancers and can promote carcinogenesis. Triptolide, a Chinese medicinal herb, is an anticancer reagent isolated from *Tripterygium wilfordii* Hook f. This study aimed to investigate Triptolide's possible effect on Myc overexpressed/ amplified SCLC cells.

**Materials and methods:** To determine the expression of Myc and Myc-dependent metabolic genes, H209, H209myc, N417, and Lu135 cells were treated with Triptolide, and expression levels of Myc and associated lncRNAs were measured by qRT-PCR. Western blot analysis was performed to evaluate Myc, p21, cyclin D1 expressions. Besides, glucose uptake activity was assessed in the triptolide-treated cells.

**Results:** We have observed that Triptolide inhibited the proliferation of SCLC cells by inhibiting MYC expression. Triptolide has been found to repress cellular proliferation, glucose metabolism, and glucose uptake, resulting in decreased Glut1, Glut4, HK2, LDHA, and Eno1. Triptolide changed the expressions of cellular proliferation and metabolism-related lncRNAs (ANRIL, PVT1, PTENP1, H19, and lincRNA-p21).

**Conclusion:** The results have strongly indicated that triptolide treatment reduces cellular proliferation and glucose metabolism by regulating lncRNA expressions. Triptolide treatment would be a promising therapeutic strategy for SCLC.

**Keywords:** Triptolide, Small cell lung cancer, MYC, lncRNA, Metabolism

#### ÖZ

**Amaç:** Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanseri vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. Myc ailesi, küçük hücreli akciğer kanserlerinin %20'sinde sıklıkla amplifiye/aşırı eksprese edilir ve karsinogenezi indüklemektedir. Bir Çin şifalı bitkisi olan Triptolit, *Tripterygium wilfordii* Hook f'den izole edilen bir antikanser moleküldür. Bu çalışmada, Triptolit'in Myc aşırı eksprese/amplifiye KHAK hücreleri üzerindeki olası etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

**Materyal ve metod:** Myc ve Myc'ye bağlı metabolik genlerin ekspresyonunu belirlemek için H209, H209myc, N417 ve Lu135 hücreleri Triptolit ile muamele edildi ve Myc ve ilişkili lncRNA'ların ekspresyon seviyeleri qRT-PCR ile analiz edildi. Myc, p21, siklin D1 protein ifadelerini değerlendirmek için Western blot analizi yapıldı. Ayrıca, triptolit ile muamele edilmiş hücrelerde glikoz alım aktivitesi ölçüldü.

**Bulgular:** Triptolit'in MYC ekspresyonunu inhibe ederek KHAK hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını gözlemledik. Triptolit'in hücrel proliferasyonu, glikoz metabolizmasını ve glikoz alımını inhibe ettiği ve Glut1, Glut4, HK2, LDHA ve Eno1 ifadelerinde azalmaya neden olduğu saptandı. Triptolit'in hücrel proliferasyon ve metabolizma ile ilişkili lncRNA'ların (ANRIL, PVT1, PTENP1, H19 ve lincRNA-p21) ifadelerini düzenlediği gözlemlendi.

**Sonuç:** Sonuçlar, triptolit tedavisinin lncRNA ekspresyonlarını düzenleyerek hücrel proliferasyonu ve glikoz metabolizmasını baskıladığını güçlü bir şekilde göstermiştir. Triptolit tedavisinin KHAK için umut verici bir terapötik strateji olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Triptolit, Küçük hücreli akciğer kanseri, MYC, lncRNA, Metabolizma

<sup>1</sup> Pamukkale University, Faculty of Medicine, Medical Genetics, Denizli, Turkey

<sup>2</sup> Pamukkale University, Institute of Medical Sciences, Department of Cancer Molecular Biology, Denizli, Turkey

ORCID: O.T. 0000-0003-0537-9032;  
K.İ. 0000-0001-9341-7945

#### Corresponding author/Sorumlu yazar:

Onur Tokgün,  
Pamukkale University, Faculty of Medicine,  
Medical Genetics, Denizli, Turkey  
E-mail: otokgun@pau.edu.tr

Submitted/Geliş tarihi: 19.05.2021

First Revision Received/İlk revizyon: 27.05.2021

Last Revision Received/Son Revizyon: 27.05.2021

Accepted/Kabul Tarihi: 11.06.2021

**Citation/Atf:** Tokgun O, İnci K. Triptolide: regulator of cellular metabolism of significant fraction of small cell lung cancer via lncRNAs. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 95-103.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-939378>

## INTRODUCTION

Small cell lung cancer (SCLC) is one of the subtypes of neuroendocrine tumors and accounts for 15% of all lung cancer cases (1). Disruption of essential tumor suppressor genes such as RB1, Tp53, and PTEN, rapid doubling time and development of chemoresistance, metastasis to distant cities, and poor prognosis are the characteristic features of SCLC (1,2). SCLC differs from other lung cancer types in morphological, histological, and genetic characteristics (3). SCLC is classified into two subtypes as limited and extensive-stages, and a majority of patients with SCLC are diagnosed with extensive-stage and metastatic findings in diagnosis. One-year survival and five-year survival rates are 40% and 5%, respectively, and most patients have smoking histories (4). Therapeutic options are determined according to the disease stage, but traditional therapies comprising combination platinum-based chemotherapy are insufficient (3,5).

In vitro and in vivo studies revealed that Ascl1, NeuroD1, SOX2, and Myc family members are driver transcription factors that conduct the genetic composition of cells that constitute tumoral structure in the SCLC (6). Aberrant transcriptional activity of these transcription factors can regulate cellular processes, including proliferation, apoptosis, cell cycle regulation, chemoresistance, differentiation, survival changes. Recent molecular studies revealed that at least one member of the Myc family is frequently amplified and/or overexpressed in 20% of SCLCs. Genomic profiling studies reported that Myc regulates 15% of the whole genome roughly (7). Myc is the transcription factor that can promote carcinogenesis as a result of oncogenic activation by regulating the expression of specific genes that play essential roles in cell growth (8), cell cycle (9), apoptosis (10,11), energy metabolism (12), DNA replication (8), etc. Therefore, Myc is defined as one of the SCLC targets, and any drugs developed against Myc can block tumor progression (13).

Malignant cells are characterized by abnormal metabolic programming and over-energy production. Cellular metabolism and proliferation are closely

linked to cellular processes. Myc activates metabolism-related genes by binding to their conserved E-box sites. Accumulative pieces of evidence have demonstrated that Myc directly regulates the expressions of exclusive glycolytic genes involving *SLC2A1*, *HK2*, *ENO1*, *LDHA* (14,15). On the other hand, Myc can indirectly regulate cancer metabolism through non-coding RNAs such as lncRNAs (16). Myc-regulated lncRNAs play roles in various metabolic pathways like glucose uptake and glycolysis/gluconeogenesis (17). Accordingly, Myc is a crucial target as a therapeutic target because of regulating different aspects of cancer cell metabolism. In various levels as transcription, mRNA maturation and stability, translation, post-translational modification, and protein-protein interaction, Myc is targetable by different molecules to treat SCLC

(17,18). Kato et al. showed that JQ1 inhibits SCLC cell growth by repressing Myc expression (19). Moreover, Fiorentino et al. demonstrated that Omomyc could reduce MYC's ability to bind MYC target genes' promoters by disturbing interaction with Max (20). Although multiple molecularly targeted agents have been assessed in SCLC with limited success in patient clinical outcomes, recently, Myc targeted therapy strategies could be successful.

Triptolide is the anticancer reagent isolated from *Tripterygium wilfordii* Hook f (TWHf), a Chinese medicinal herb (21,22). It has crucial properties as immunomodulatory and antitumor effects as well as pharmacological activities. On the other hand, Triptolide does regulate not only oncogenes but also tumor suppressor genes. It increases the expression of p21, leading to cell cycle arrest, and induces DNA damage despite reducing cyclin family members' expression, including cyclin A, B, C, D (23,24). In the literature, it has been reported that Triptolide suppresses the cellular proliferation of pancreatic cancer by regulating c-Myc expression. However, there is no report showing the effect and mechanism of Triptolide on SCLC in the literature. For this reason, in this study, we aimed to investigate Triptolide's possible effect on Myc overexpressed/ amplified SCLC cells.

## MATERIALS AND METHODS

### Cell Culture

Human small cell lung cancer cell lines (H209, N417, and Lu135) were obtained from Dr. Jun Yokota. Myc status of the cell lines used in the study; H82 and N417 cell lines carrying MYC amplification and H209 cells with very low expression of MYC (13). Cell lines were cultured in RPMI-1640 medium, including 10% fetal bovine serum (FBS)(Capricorn, South America), 1% penicillin/ streptomycin (Gibco by Life Technologies, USA) at 37°C with 5% CO<sub>2</sub>.

### Generation of Myc overexpression by lentiviral Myc expression vector

H209 cells are characterized by growing in floating aggregates, expressing neuroendocrine markers and not expressing c-Myc (25). Therefore, for the overexpression of Myc, H209 cells were infected with the pCDH-Myc vector which is generated by ourselves. pCDH-Myc vector has the strong CMV promoter upstream of an MCS and provides stable Myc expression. We named the infected H209 cells H209myc and H209, respectively. H209 cells were cultured in T25 flasks with 5 ml of medium. Cells were infected with a combination of lentivirus and Polybrene (Sigma Aldrich, Germany). 24hrs after infection, cells were washed with PBS twice and cultured with RPMI140 medium supplemented with FBS (Sigma, USA). H209 cells were grown for approximately five days. To select the stably infected cells, the cells were then treated with G418 (400 µg/ml) (Sigma, USA) for at least two passages to maintain optimal plasmid integration. After the infection step, Myc expression status was evaluated by Western blot analysis.

### Cell Viability Assay

Triptolide was purchased from Aktin Laboratories (cat: SPC-305, PRC. ). H209, H209myc, N417, and Lu135 cells were seeded in a 96-well plate (Corning) at a concentration of  $1.5 \times 10^4$  cell/well. Cells were incubated at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> incubator. After 24hrs, cells were treated with Triptolide which was added to the medium in different concentrations (0,1,5,10,25,50,100 ng/ml) for 24hrs. Its control groups

were not treated with Triptolide. At the end of incubation periods, Abbkine cell counting kit-8 (China) was used to determine cell viability. The protocol was performed according to the manufacturer's instructions.

### RNA Isolations, cDNA synthesis, and qRT-PCR Assay

To determine the expression of Myc and Myc-dependent metabolic genes in SCLC cell lines, N417 and Lu135 cells (non-treated, controls groups) and its counterpart treated with Triptolide were isolated using TRIzol LS Reagent (Invitrogen, USA) and RNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany) according to the manufacturer's instructions. To determine quality, RNA samples were measured by means of OD260/280 using a NanoDrop ND-1000 instrument. cDNAs from total RNA samples were synthesized using a Reverse Transcription Kit ( miScript II RT kit, Qiagen). Expression levels of Myc and associated genes (ANRIL, PVT1, H19, PTENP1, and LINCRNp21) were measured by qRT-PCR using a QuantiTect SYBR Green PCR Kit. GAPDH was used as the internal control, and the transcription levels of relative genes were calculated using the 2<sup>-ΔΔCt</sup> method.

### Western blotting analysis

Cells were lysed with ice-cold RIPA buffer(50 mM TRIS, 0.5% sodium deoxycholate, 1.0% NP-40, 0.1% SDS, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA) including phosphatase and protease inhibitors (Roche). Equal amounts (30 µg) of protein lysates were run to separate sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gels. After separation, nonspecific bindings were blocked in BSA solution for two h. Following, protein samples were probed with primer antibody anti-human c-Myc (sc-40, Santa Cruz, USA), (p21, Cyclin D1) (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA), and α-tubulin (CP06, CalBiochemicals, USA). Membranes were then incubated with a peroxidase-conjugated secondary antibody at room temperature. The bands were scanned with Odyssey® Fc Imaging System (LI-COR Biosciences). The band intensities were quantified by densitometric analysis using Image Studio Lite Ver 5.0. For each sample, the values of the

band were firstly normalized with band values of its  $\alpha$ -tubulin. Subsequently, fold change calculated by its control group. The band intensities were quantified by using the ImageJ gel analysis program.

### Glucose Uptake Assay

A Glucose Uptake-Glo™ Assay kit (Promega, USA) was used to measure glucose uptake activity in the cells. Human SCLC cells, N417 and Lu135, were seeded into a 6-well plate ( $1 \times 10^5$  cells/well). Briefly, cells were treated with triptolide 24hrs after incubation. 2 days later, the medium was removed, and cells were then washed twice in PBS following the manufacturer's instructions. To initiate glucose uptake, 50 $\mu$ l of the 1mM 2DG in PBS was added per well and incubated for 10 minutes at room temperature. The uptake reaction was stopped by adding 25 $\mu$ l of Stop Buffer. The samples were processed as a regular protocol by adding 25 $\mu$ l of Neutralization Buffer, and 100 $\mu$ l 2DG6P Detection Reagent followed by incubation for 5 hours at room temperature. Luciferase activity was determined using a Promega GloMax® instrument.

The non-treated counterpart of cells was used as the control group when statistically analyzed.

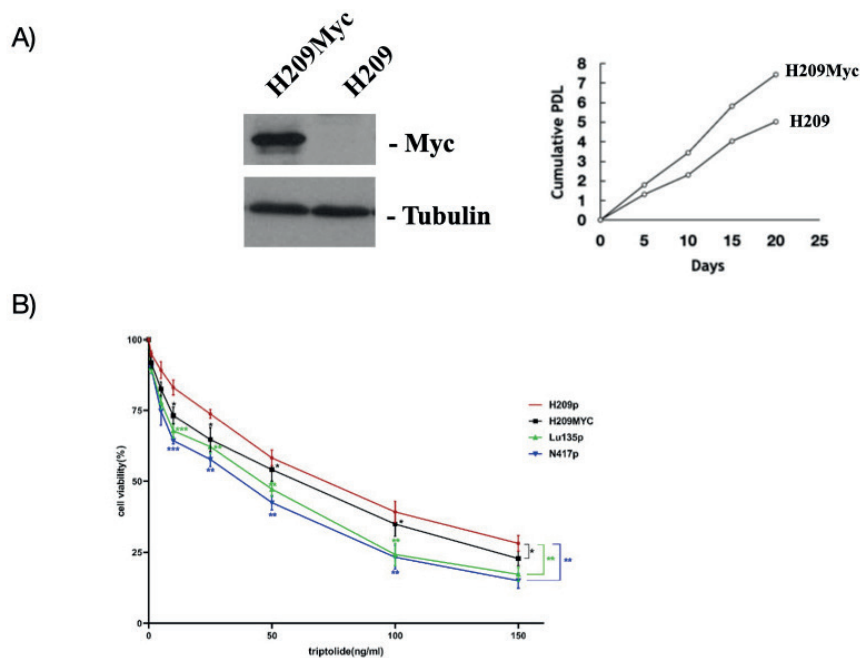
### Statistical analysis

All experiments were performed in triplicates and repeated independently to confirm the results. Data analysis of gene expression was performed using Excel-based PCR Array Data Analysis Software provided by the Qiagen company. Significance was determined with p values of  $\leq 0.05$ .

## RESULTS

### Expression of Myc in pCDH-Myc Vectors Infected in H209 Cells

To validate if selected colonies express Myc, the lentiviral infection was performed in H209, MYC non-amplified cell line. Moreover, the baseline expression of c-Myc was much lower than L-Myc in H209 cells. Two passages after G418 selection, c-Myc expression was observed in H209 cells (Figure 1a). Besides, we obtained that the overexpression of Myc



**Figure 1.** A) Overexpression of Myc induce cellular proliferation of H209 cells after lentiviral vector infection. B) Triptolide inhibit cellular proliferation of SCLC cells

in H209myc cells promotes cellular proliferation compared to H209 cells (Fig. 1a).

**Triptolide inhibited the proliferation of SCLC cells through repressing c-Myc expression**

For the detection of possible cytotoxic activity of triptolide, H209, H209Myc, Lu135 and N417 cell lines treated with different concentrations of triptolide (0,1,5,10,25,50,100 and 150 ng/ml) for 72hrs. Dose and time-dependent response to Triptolide was evaluated. Figure 1b indicates that Triptolide had cytotoxic effects on the cellular proliferation of SCLC cells.

We also calculated IC50 values for Triptolide (72hrs) and represented them in Table 1. Depending on IC values, we observed that H209myc cells were more sensitive to Triptolide than H209 cells.

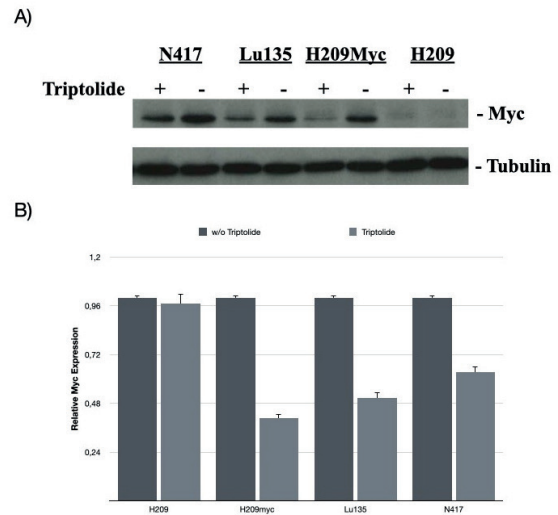
**Table 1.** IC50 values were estimated after 72h treatment with Triptolide

	IC50 Value (ng/ml)
<b>H209</b>	67,59
<b>H209myc</b>	47,86
<b>Lu135</b>	31,69
<b>N417</b>	25,83

Depending on IC values, we observed that H209myc cells were more sensitive to Triptolide than H209 cells. Furthermore, considering the Myc expression status of SCLC cells, we concluded that Triptolide induced the inhibition of cell proliferation of SCLC cells in a Myc-dependent manner. To investigate whether this decrease in cell proliferation was caused by Myc reduction, western blot analysis was performed 48h after triptolide treatment. Western blot analysis results showed that Myc expression was significantly decreased after triptolide treatment on H209Myc, Lu135, and N417 cell lines (Figure 2a). Gel band intensities were quantified by the Image J program (Figure 2b).

**Triptolide represses cellular proliferation by regulating cell cycle regulatory molecules**

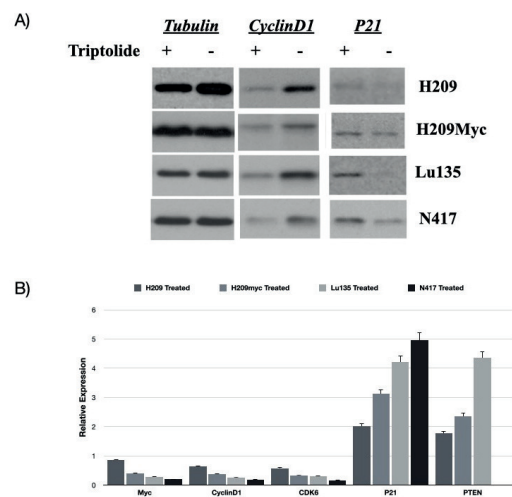
Since growth suppression was observed upon triptolide treatment in SCLC cells, we evaluated the expressions of cell cycle regulator molecules after triptolide treatment by western blotting (p21, cyclin



**Figure 2.** A) Effects of triptolide treatment on Myc protein levels. B) Band intensity of Myc protein

D1) (Figure 3a) and qRT-PCR (Myc, p21, Cyclin D1, CDK6, PTEN) (Figure 3b).

Because N417 cells are PTEN deficient, we did not check PTEN expression. Depending on qRT-PCR and western blot analysis results, c-Myc expression was significantly decreased after triptolide treatment. Additionally, we obtained that the triptolide treatment suppressed CDK6 and Cyclin D1 and overexpressed p21 and PTEN. So, reduced expressions of cell cycle activators and increased cell cycle inhibitors'



**Figure 3.** A) Triptolide treatment regulates p21 and cyclinD1 protein levels. B) Triptolide repressed cellular proliferation via regulating cell cycle regulatory genes

expression probably contribute to Triptolide's antiproliferative effects on SCLC cells.

### Triptolide suppresses glucose metabolism and glucose uptake

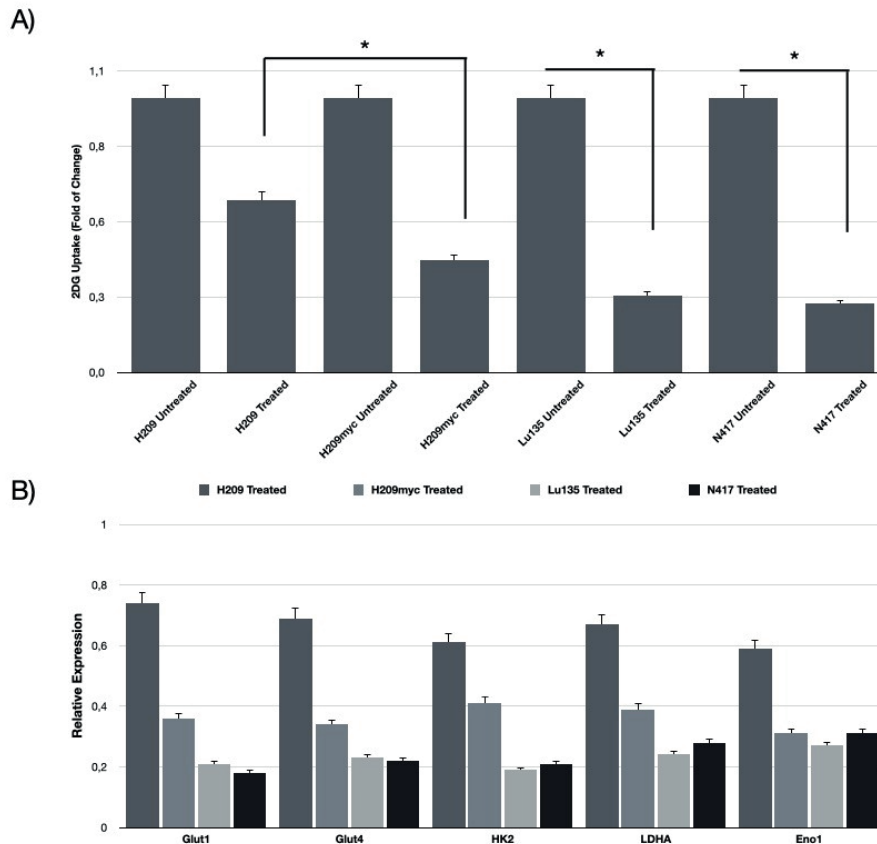
Triptolide's mechanism-induced decrease of glucose consumption in SCLC cells was investigated using a Glucose Uptake-Glo™ Assay kit. Glucose uptake assay results indicated that glucose consumption was reduced after triptolide treatment (Figure 4a). Next, we evaluated glucose metabolism expressions related to genes in Triptolide-treated SCLC cells by using qRT-PCR analysis. Depending on PCR results, we obtained the decreased expressions of Glut1, Glut4, HK2, LDHA, and Eno1 (Figure 4b).

These results pointed out that Triptolide regulates glucose metabolism by repressing c-MYC expression in SCLC.

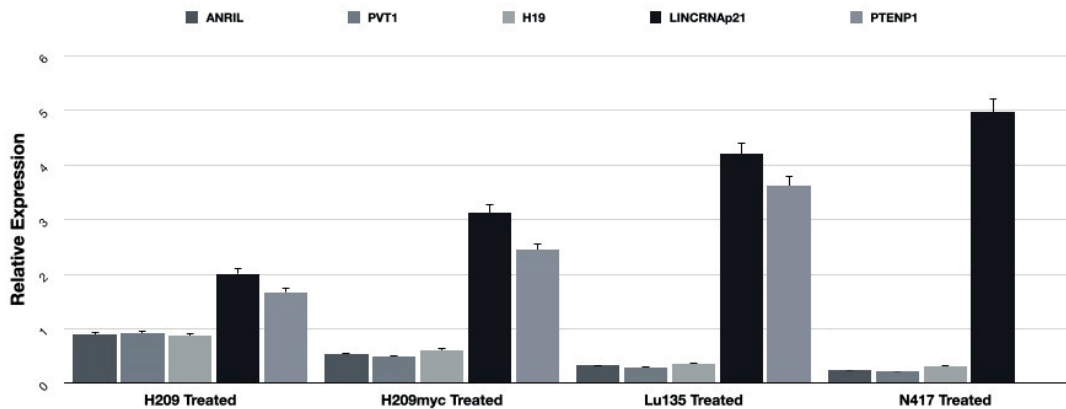
### Triptolide treatment changes the expressions of cellular proliferation and metabolism-related lncRNAs

To check expression changes of lncRNAs after triptolide treatment, we performed qRT-PCR analysis for ANRIL, PVT1, PTENP1, H19, and lincRNA-p21. Our results demonstrated that Triptolide affected the expression levels of lncRNAs that have roles in proliferation (PTENP1 and lincRNA-p21) and cellular metabolism (ANRIL, PVT1, PTENP1, H19), as shown in Figure 5. Because N417 cells are PTEN deficient, we did not check PTENP1 expression.

Our previous manuscript explored the expression status of ANRIL, PVT1, PTENP1, H19, and lincRNA-p21 changes depending on Myc expression status. Similarly, in this study, we obtained that triptolide treatment can suppress Myc expression, and this suppression regulates the expressions of ANRIL,



**Figure 4.** A) 2-DG uptake in triptolide-treated SCLC cells. B) Triptolide treatment regulates glucose metabolism-related gene expression levels.



**Figure 5.** lncRNA expression changes depending on triptolide treatment

PVT1, PTENP1, H19, and lincRNA-p21. As a result of lncRNA expression experiments, triptolide treatment inhibited cellular proliferation by regulating Myc-dependent lncRNAs that play cellular proliferation and glucose metabolism roles.

## DISCUSSION

Small cell lung cancer is a subtype of lung cancer that accounts for approximately 15% of lung cancer and has unique genomic features (2). Many clinical studies indicated that SCLC displays distinct characteristics, including extreme genomic instability, genetically amplified and/overexpressed different transcription factors, and poor prognosis (3,4). Moreover, current diagnostic strategies for early detection and standard treatment protocols are insufficient to increase patients' overall survival. Consequently, the 5-year survival of patients is much less than 10% (13,14). Therefore, there is a need for new effective molecules that also have low cytotoxicity for patients. In the literature, studies have shown that Myc is the oncogenic driver in SCLC, and genetic aberrations in Myc have been identified to change different cellular mechanisms as particularly metabolism, in SCLC (17). Therefore, we believe that targeting Myc might be a significant therapeutic strategy for SCLC.

Triptolide, a natural product, has been investigated as a new agent for treating a broad range of cancers. Triptolide has been demonstrated to exert anti-tumor effects by reducing proliferation and inducing apoptosis in different cancer types, including

cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, and non-small cell lung cancer. Many studies to date have shown that Triptolide can inhibit various human solid tumors in vivo and in vitro. It is also known that this inhibitory effect is achieved by affecting multiple mechanisms, especially inhibitory heat shock factor-1 (HSF-1), suppression of DNA damage response, and regulating mRNA stability. Although Triptolide's anticancer property has been shown in the literature with some studies in lung cancers, there is no study showing its effect on small cell lung cancer. Studies are showing the effect of Triptolide on MYC expression in various cancer types. Therefore, we have foreseen that Triptolide might be an effective anticancer molecule in small cell lung cancers where Myc overexpression or amplification is observed at a rate of 15%. Hence, in this study, we examined Triptolide's effect on SCLC cell lines with or without Myc overexpression. Previous studies have shown that Triptolide can downregulate the expression of c-Myc in non-small cell lung carcinoma (7). Correlatively, our study revealed that Triptolide decreased the expression of Myc in SCLC cell lines.

Furthermore, we observed that when we treated the Triptolide cells, H209myc cells were more sensitive than H209 parental cells. These results indicated that SCLC cells are more addicted to MYC for their growth and survival than the cells without MYC amplification and/or overexpression. Therefore, they are susceptible to MYC inhibition by triptolide treatment. Moreover, we have shown that Triptolide repressed cellular proliferation via regulating cell cycle regulatory genes,

which Myc regulates. The literature indicates that cell cycle regulatory genes like cyclin D1 and CDK6 are a transcriptional target of Myc (14). In this study, we also found that expressions of cell cycle regulatory genes like cyclin D1 and CDK6 were significantly decreased with Myc in SCLC cells. Conversely, triptolide treatment increased the expressions of PTEN and p21. These data strengthen the evidence that triptolide treatment represents a common inhibitor for the MYC protein in vitro and further supports Triptolide's utility as a therapeutic strategy for SCLC.

Cellular metabolism and proliferation are closely linked to cellular processes. MYC oncogene has a critical role in the regulation of aerobic glycolysis. MYC transcriptionally regulates almost all glycolytic genes by binding the E-box sequence (12). We analyzed the expression changes of glucose metabolism-related genes after triptolide treatment in light of this information. Our results indicated that triptolide treatment decreased the expression of glucose metabolism-related genes. These results support the inhibition of glucose metabolism and repression of cellular proliferation in SCLC cells by triptolide treatment.

Many experimental studies have revealed that long-noncoding RNAs (lncRNAs) have a role in regulating cancer cell metabolism. Different lncRNAs have pivotal roles in metabolic reprogramming of various cancer types such as non-small cell lung cancer (lncRNA-NEF), hepatocellular carcinoma (lncRNA Ftx, HOTAIR, TUG1, LINC01554), osteosarcoma (TUG1, PVT1), ovarian cancer (SNHG3), gastric cancer (MACC1-AS1) (26). Increasing pieces of evidence have shown that lncRNAs regulate essential genes in glucose metabolism. Our previous studies indicated that Myc regulates various lncRNAs in SCLC and breast cancer (14,16). The present results demonstrated that triptolide treatment could regulate cellular proliferation and glucose metabolism via Myc-regulated lncRNAs (ANRIL, PVT1, PTENP1, H19, and lincRNA-p21) in SCLC.

## CONCLUSION

In summary, we demonstrated the promising use of Myc as a target for SCLC therapy by using Triptolide of its expression. The results have strongly indicated

that triptolide treatment reduces cellular proliferation and glucose metabolism by regulating lncRNA expressions. Accordingly, it was concluded from this study that triptolide treatment would be a promising therapeutic strategy for SCLC.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- O.T.; Veri Toplama- O.T., K.İ.; Veri Analizi/Yorumlama- O.T., K.İ.; Yazı Taslağı- O.T., K.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.T.; Son Onay ve Sorumluluk- O.T., K.İ.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- O.T.; Data Acquisition- O.T., K.İ.; Data Analysis/Interpretation- O.T., K.İ.; Drafting Manuscript- O.T., K.İ.; Critical Revision of Manuscript- O.T.; Final Approval and Accountability- O.T., K.İ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERENCES

1. Santarpia M, Daffinà MG, Karachaliou N, González-Cao M, Lazzari C, Altavilla G, et al. Targeted drugs in small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5(1):51-70.
2. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know, and the path forward. *Nat Rev Cancer* 2017;10:17(12):765.
3. Deneka AY, Boumber Y, Beck T, Golemis EA. Tumor-Targeted Drug Conjugates as an Emerging Novel Therapeutic Approach in Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1297.
4. Codony-Servat J, Verlicchi A, Rosell R. Cancer stem cells in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5(1):16-25.
5. Taniguchi H, Sen T, Rudin CM. Targeted Therapies and Biomarkers in Small Cell Lung



- Cancer. *Front Oncol* 2020;10:741.
6. Zhang W, Girard L, Zhang YA, Haruki T, Papari-Zareei M, Stastny V, et al. Small cell lung cancer tumors and preclinical models display heterogeneity of neuroendocrine phenotypes. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(1):32-49.
  7. Lüscher B, Vervoorts J. Regulation of gene transcription by the oncoprotein MYC. *Gene* 2012;494(2):145-60.
  8. Kress TR, Sabò A, Amati B. MYC: connecting selective transcriptional control to global RNA production. *Nat Rev Cancer* 2015;(10):593-607.
  9. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, Brägelmann J, Can I, Ballieu PM et al. MYC Drives Progression of Small Cell Lung Cancer to a Variant Neuroendocrine Subtype with Vulnerability to Aurora Kinase Inhibition. *Cancer Cell* 2017;31(2):270-85.
  10. García-Gutiérrez L, Bretones G, Molina E, Arechaga I, Symonds C, Acosta JC et al. Myc stimulates cell cycle progression through the activation of Cdk1 and phosphorylation of p27. *Sci Rep* 2019;9(1):18693.
  11. Schwinkendorf D, Gallant P. The conserved Myc box 2 and Myc box 3 regions are important, but not essential, for Myc function in vivo. *Gene* 2009;436(1-2): 90-100.
  12. Miller DM, Thomas SD, Islam A, Muench D, Sedoris K. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5546-53.
  13. Tokgun O, Tokgun PE, Inci K, Akca H. lncRNAs as Potential Targets in Small Cell Lung Cancer: MYC -dependent Regulation. *Anticancer Agents Med Chem.* 2020;20(17):2074-81.
  14. Kim JW, Zeller KI, Wang Y, Jegga AG, Aronow BJ, O'Donnell KA, et al. Evaluation of myc E-box phylogenetic footprints in glycolytic genes by chromatin immunoprecipitation assays. *Mol Cell Biol* 2004;24(13):5923-36.
  15. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med* 2015;21:1253-61.
  16. Tokgun PE, Tokgun O, Kurt S. MYC-driven regulation of long non-coding RNA profiles in breast cancer cells. *Gene* 2019;25 (714):143955.
  17. Dong Y, Tu R, Liu H. Regulation of cancer cell metabolism: oncogenic MYC in the driver's seat. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5(1):124.
  18. Dang CV. Therapeutic targeting of Myc-reprogrammed cancer cell metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;76:369-74.
  19. Kato F, Fiorentino FP, Alibés A, Perucho M, Sánchez-Céspedes M, Kohno T et al. MYCL is a target of a BET bromodomain inhibitor, JQ1, on growth suppression efficacy in small cell lung cancer cells. *Oncotarget.* 2016;7(47):77378-88.
  20. Fiorentino FP, Tokgün E, Solé-Sánchez S, Giampaolo S, Tokgün O, Jauset T, Kohno T et al. Growth suppression by MYC inhibition in small cell lung cancer cells with TP53 and RB1 inactivation. *Oncotarget* 2016;7(21):31014-28.
  21. Noel P, Von Hoff DD, Saluja AK, Velagapudi M, Borazanci E, Han H. Triptolide and Its Derivatives as Cancer Therapies. *Trends Pharmacol Sci* 2019;40(5):327-41.
  22. Zhu J, Wang H, Chen F, Lv H, Xu Z, Fu J et al. Triptolide enhances chemotherapeutic efficacy of antitumor drugs in non-small-cell lung cancer cells by inhibiting Nrf2-ARE activity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;358:1-9.
  23. Chen SR, Dai Y, Zhao J, Lin L, Wang Y, Wang Y. A Mechanistic Overview of Triptolide and Celastrol, Natural Products from *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Front Pharmacol* 2018;9:104.
  24. Kong J, Wang L, Ren L, Yan Y, Cheng Y, Huang Z et al. Triptolide induces mitochondria-mediated apoptosis of Burkitt's lymphoma cell via deacetylation of GSK-3 $\beta$  by increased SIRT3 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;342:1-13.
  25. Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, Guccion JG, Marangos PJ, Moody TW et al. Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features. *Cancer Res* 1985;45(6):2913-23.
  26. Lu W, Cao F, Wang S, Sheng X, Ma J. lncRNAs: The Regulator of Glucose and Lipid Metabolism in Tumor Cells. *Front Oncol* 2019;9:1099.



## Evaluation of School-Based Tuberculosis Screening Results After Index Case (Both Intellectual Disability and Cavitory Pulmonary Tuberculosis)

### *Zihinsel Engellilik ve Kaviter Akciğer Tüberküloza Sahip İndex Vaka Sonrası Okul Temelli Tüberküloz Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi*

Seval Özen<sup>1</sup> , Hatice Uygun<sup>1</sup> , Songül Çetin<sup>2</sup> , Cüret Alev<sup>3</sup> , Sadık Akgün<sup>4</sup> ,  
İbrahim Hakan Bucak<sup>5</sup> , Mehmet Turgut<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Adıyaman University Faculty of Medicine, Department of Pediatric, Division Pediatric Infection Disease, Adıyaman, Turkey

<sup>2</sup> Adıyaman Tuberculosis Center, Adıyaman, Turkey

<sup>3</sup> Adıyaman Education and Research Hospital, Medical Microbiology, Adıyaman, Turkey

<sup>4</sup> Adıyaman Faculty of Medicine, Medical Microbiology, Adıyaman, Turkey

<sup>5</sup> Adıyaman University Faculty of Medicine, Department of Pediatric, Adıyaman, Turkey

ORCID: S.Ö. 0000-0001-8342-3786;

H.U. 0000-0002-8695-9129;

S.Y. 0000-0001-7451-1653;

C.A. 0000-0002-9491-0325;

S.A. 0000-0002-1413-0450;

İ.H.B. 0000-0002-3074-6327;

M.T. 0000-0002-2155-8113

**Corresponding author/Sorumlu yazar:**

Seval Özen,

Adıyaman University Medical Faculty Pediatric

Infectious Diseases Department, Adıyaman,

Turkey

E-mail: drsevalcevik@hotmail.com

**Submitted/Geliş tarihi:** 17.05.2021

**First Revision Received/İlk revizyon:** 06.08.2021

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 16.08.2021

**Accepted/Kabul Tarihi:** 26.08.2021

**Citation /Atf:** Ozen S, Uygun H, Yildiz S, Alev C, Akgun A, Bucak IH, et al. Evaluation of school-based tuberculosis screening results after index case (both intellectual disability and cavitory pulmonary tuberculosis). Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 105-112. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-938552>

#### ABSTRACT

**Objective:** Tuberculosis is an important public health problem. Tuberculosis prevalence is high in low-income countries. It is contagious, and therefore a risk for people in public living areas. It is contagious, and therefore a risk for people in public areas. Also, people with intellectual disability stay in the same public areas. Therefore, they are also at risk. The aim of our study was to investigate the contact of persons in the same center with an index case.

**Materials and methods:** Contact investigation was conducted in a training and rehabilitation center. Tuberculosis-specific parameters were measured from the patients.

**Results:** All contacts (n=39) were male. Fifteen contacts were offered follow-up without medication. Fifteen contacts were given medication for prophylaxis. Latent tuberculosis was detected in 8 patients. Possible tuberculosis was detected in one patient. Contagion of tuberculosis from the index case to his roommates measured 16.6%. Tuberculosis contagion from the patient with possible tuberculosis to his roommates measured 37.5%. Patients with latent tuberculosis and possible tuberculosis were medicated according to international criteria.

**Conclusion:** People with intellectual disability do not fully define the symptoms of the disease. Therefore, the prognosis may be made when the disease is diagnosed by a health professional. Also, some tests may not be performed because communication is not possible. For this reason, clinicians should be more careful in screening people with intellectual disability for TB. Also, the fight against tuberculosis should be continued without interruption.

**Keywords:** Contact screening, intellectual disability, school-based tuberculosis, cavitory pulmonary tuberculosis

#### ÖZ

**Amaç:** Tüberküloz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düşük gelirli ülkelerde tüberküloz prevalansı yüksektir. Bulaşıcıdır, bu nedenle toplu yaşam alanlarındaki insanlar için bir risktir. Ayrıca zihinsel engelli insanlar aynı toplu yaşam alanlarında kalırlar. Bu nedenle, onlar da risk altındadır. Çalışmamızın amacı aynı merkezde kalan indeks vaka ile temash çocukların tarama sonuçlarının paylaşılması ve temaslarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Temas araştırması bir Zihinsel Engelliler Rehabilitasyon ve Eğitim Merkezinde yapılmıştır. Hastalarda tüberküloza özgü parametreler değerlendirildi.

**Bulgular:** Otuz dokuz hastanın tamamı erkekti (%100). On beş kişi ilaçsız takip edildi. On beş kişiye profilaksi verildi. Sekiz hastada latent tüberküloz tespit edildi. Bir hastada olası tüberküloz tespit edildi. İndeks vakadan oda arkadaşlarına tüberküloz iletimi %16.6 iken olası tüberküloz hastasından oda arkadaşlarına tüberküloz iletimi %37.5 olarak saptandı. Latent tüberküloz ve olası tüberküloz tanısı alan hastalar, uluslararası kriterlere göre tedavi edilmiştir.

**Sonuç:** Zihinsel engelli kişiler, hastalığın semptomlarını tam olarak tanımlayamazlar. Bu nedenle, hastalık bir sağlık profesyoneli tarafından teşhis edildiğinde hastalık ilerleyebilir. Ayrıca, iletişim mümkün olmadığından bazı testler gerçekleştirilemeyebilir. Bu nedenle, klinisyenler zihinsel engeli olan kişilerin taramasında daha dikkatli olmalıdır. Ayrıca tüberküloz ile mücadeleye ara vermeden devam edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Temas taraması, zihinsel engellilik, okul temelli tüberküloz, kaviter akciğer tüberkülozu

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is an important public health problem because of its high mortality and morbidity rate (1). The prevalence of TB is high in low-income countries (2,3). TB is contagious and a risk for people in public areas public living areas (schools, etc.) (4). People with intellectual disability (ID) stay also in the same public areas. public living areas. Therefore, they are also at risk. ID can be caused by an infection, trauma, etc. in intrauterine life. Research has shown that ID has wide prevalence values (5). ID is classified as very mild, mild, moderate or severe. The prevalence of mild classification was higher than others (6,7).

When healthy people become ill, they can define their symptoms through communication methods. However, this communication is not generally possible in people with ID. For this reason, it is often too late when a contagious disease is detected in the ID. In our study, a 13-year-old child with ID was admitted to our hospital because of cough, fever, weight loss and bloody sputum. As a result of the analysis, the patient was diagnosed with cavitary pulmonary tuberculosis (index case). The patient was staying in an education-rehabilitation center. Therefore, we thought the disease might be contamination from an index case to other individuals in the center. For this reason, the first school-based contact screening of tuberculosis was performed in our region.

## MATERIAL AND METHODS

### Index Case

A 13-year-old male patient was admitted to our hospital with a cough (lasting 2 months), high fever, weight loss and bloody sputum (lasting a week). A posterior-anterior (PA) chest X-ray detected a suspicious cavitary lesion in the right lung. This cavitary lesion was localized at the right hilar region. Also, consolidation was detected in the right middle lung. He was hospitalized with a preliminary diagnosis of tuberculosis infection. The patient had been residing in the rehabilitation center for 6 months. At the same time, the patient had ID (moderate), autism and epilepsy. We learned that the patient was taking sodium

valproate, valproic acid and mirtazapine.

**Physical Examination:** Weight percentile was measured <3p (weight: 31 kg and height: 148 cm). On examination, he was tired, sleepless and depressed. He had cachexia and crepitant rales in both lungs. There was one BCG scar in the left deltoid muscle.

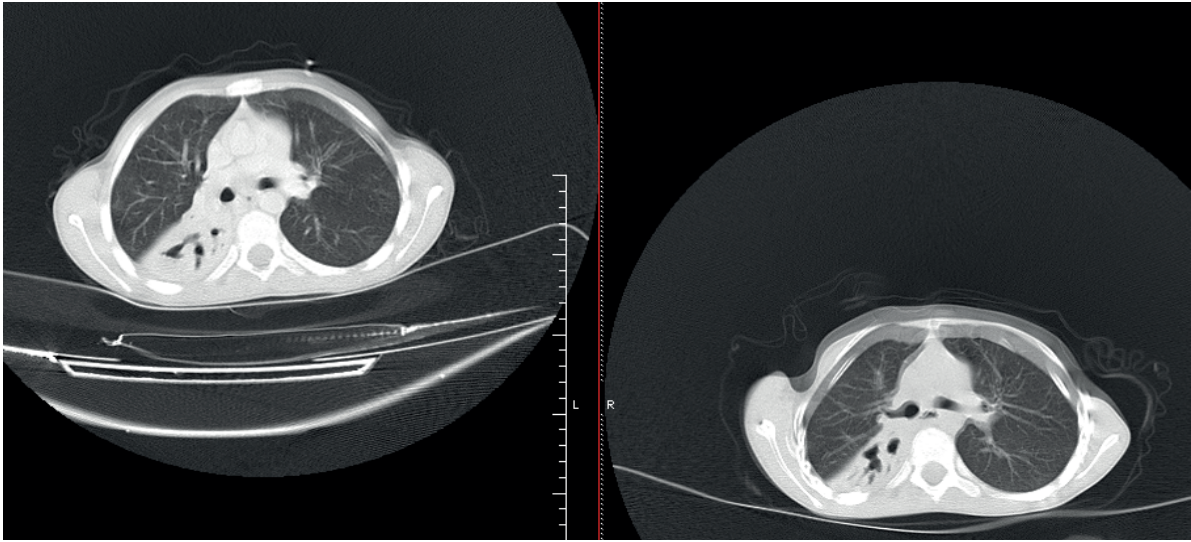
**Laboratory Results:** Parameters were measured as leukocyte lökosit: 13.150/ul, albumin: 2.4 gr/dl, C-reactive protein: 0.2 mg/dl. Test results showed immune fluorescent antibody pneumonia negative, galactomannan negative, gastric lavage and bronchoalveolar lavage acid-fast bacilli stain (AFBS) negative and tuberculin skin test (TST): 0 mm, QuantiFERON-TB Gold In-tube test (QFT) positive. The mycobacterium tuberculosis complex polymerase chain reaction was positive.

**Radiological Results:** In the right lung; pretracheal and pericarinal lymphadenopathy (max diameter: 2 cm), stenosis of lower lobe bronchus, peribronchovascular sheath thickening areas in the right-upper and middle lobe, cavitary areas above lower lobe and consolidation with air bronchograms were detected in PA chest X-ray and thorax computed tomography (CT) (Figure 1, 2). Bronchoscopy was performed because of stenosis of lower lobe of the right lung. There was no pathology in the bronchoscopy (mass, foreign body, etc.).

**Diagnosis:** The patient was diagnosed with cavitary pulmonary TB due to the presence of mass living



Figure 1. Index case chest X-ray



**Figure 2.** Index case thorax CT

area, weight loss, cough, history of bloody sputum, cavitary lesion on radiological results, lymphadenopathy, consolidation areas and QFT (positivity). Diagnosis was based on internationally recognized criteria (8,9).

**Treatment and Isolation:** Drug treatment was started (4 drugs for 2 months: Isoniazid (15 mg/kg/day, max: 300 mg, a single dose, per oral), Rifampicin (15 mg/kg/day, max: 600 mg, a single dose, per oral), Pyrazinamide (30 mg/kg/day, a single dose, per oral), Streptomycin (20 mg/kg/day, a single dose, intramuscular). Maintenance therapy was started at the end of this period (2 drugs for 4 months: Isoniazid: 15 mg/kg/day, Rifampicin: 15 mg/kg/day and pyridoxine). Treatment was based on internationally recognized criteria (8,9). The patient was treated in an isolation room for 3 weeks. A thorax CT was performed 6 months later. This CT showed a marked reduction in the cavitary lesion and surrounding consolidation areas in the thorax (Figure 3).

#### Contact Assessment

We learned that the index case was staying at the same center with thirty-nine children. Also, all the children had ID at different levels. For this reason, contact research was conducted. Age, height, weight, BCG scar count, medical anamnesis and proximity to index cases were measured in children. At the same time, ID levels were learned. A physical examination



**Figure 3.** Six months later thorax CT

was performed on all children, along with PA chest X-rays and TSTs (6). Two weeks later, QFT were performed (10) and thorax CT were performed if necessary. Four AFBS were collected. National and international criteria for TB diagnosis were utilized (8,9). This study was conducted in an education and rehabilitation center in Adiyaman province.

#### Data Analysis and Ethics Committee

Descriptive statistics were used for the data. Data is given as n, %, mean, and standard deviation. Ethics committee approval was received by Adiyaman University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (2019/2-37).

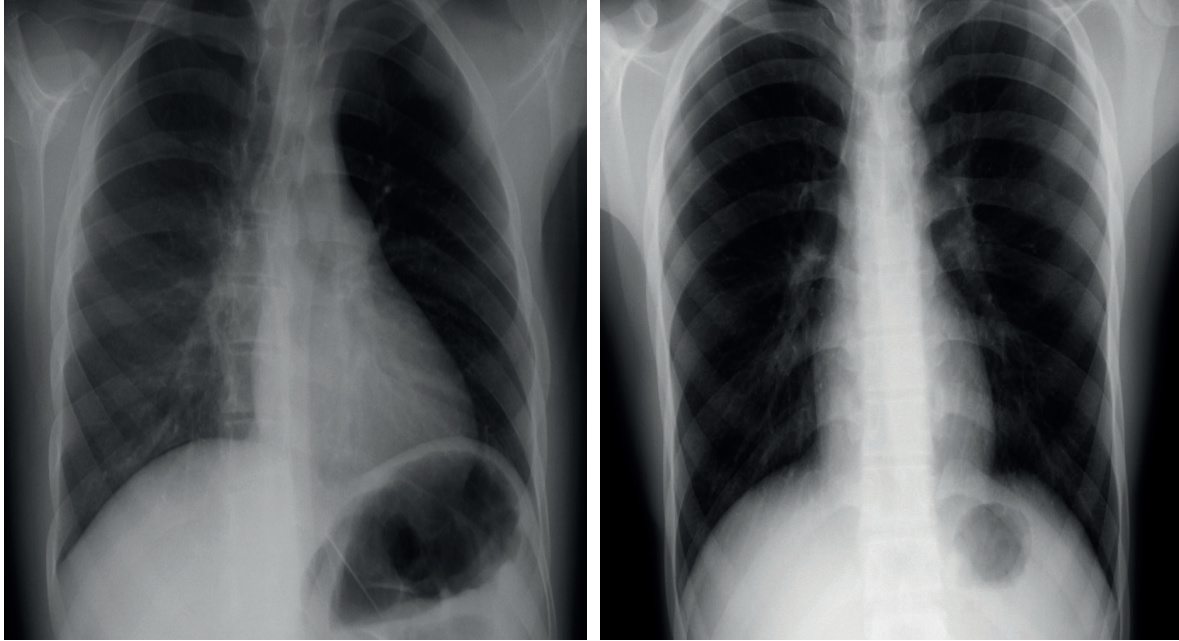


Figure 4. Radiological result of a few patients diagnosed with Latent TB

## RESULTS

All contacts (n=39) were male. Age:  $14.9 \pm 1.78$  years, weight:  $54.69 \pm 14.33$  kg, height:  $162.53 \pm 13.22$  cm and 12.8% of the weight percentile was measured <3p. Only one of the patients with a positive TST had no BCG scar. The diameter of TST positive patients was  $14.80 \pm 4.76$  mm. Positive TST was recorded in 4 (10.26%) patients who were tested, and the induration size:  $14.80 \pm 4.76$  mm. Only four AFBS samples were collected because communication could not be established. All four samples were negative (Table I.)

### Normal Result and Prophylaxis

Fifteen patients [TST (negativity), QFT (negativity) and in the same center but in different rooms] were offered follow up without medication. Fifteen patients (close contact and in same room with index case) started drug treatment for prophylaxis (Isoniazid: 10 mg/kg/day, max: 300 mg, a single dose, 6 months, per oral).

**Latent TB:** Eight patients [TST (positivity) or QFT (positivity) and close contact with index case] were diagnosed with latent TB. Drug treatment was started in these patients (Isoniazid: 10 mg/kg/day, max: 300 mg, a single dose, 6 months).

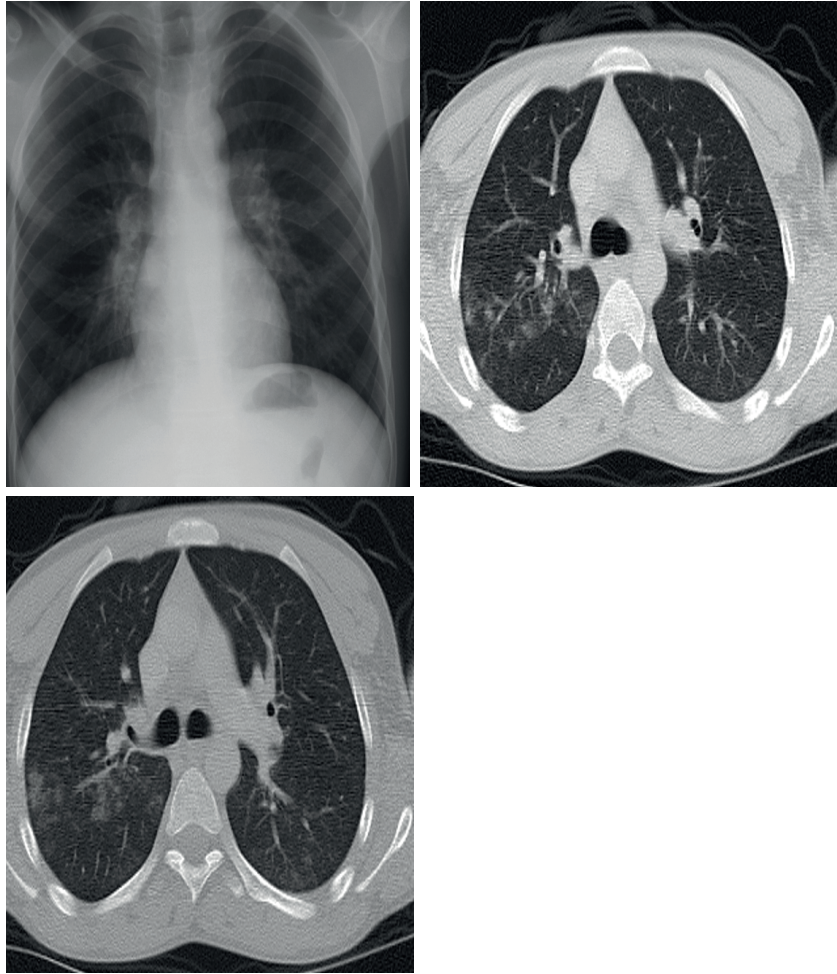
**Possible TB:** One patient [TST (positivity), QFT (positivity) and close contact with index case] was

diagnosed with possible TB. This patient had TST: 19 mm, QFT (positivity), BCG scar (positivity), TB-specific symptom (positivity) and pathology in thorax CT and PA chest X-ray (Figure 4). An api-

Table 1. The characteristics of the patients

	Factor	n	%
ID	Very Mild	5	12
	Mild	13	33
	Moderate	13	33
	Severe	9	23
BCG Scar Count	0	11	28.2
	1	27	69.2
	2	1	2.6
TST	Positive	4	10.26
	Negative	35	89.74
QFT	Positive	5	12.82
	Negative	34	87.18
PA Chest X-ray	Pathologic*	10	25.64
	Non-Pathologic	29	74.36
Toraks CT**	Pathologic	3	30
	Non-Pathologic	7	70

\* Lobe-segmental consolidation, cavitation, atelectasis, hilar lymph adenomegaly, etc. were considered in favor of TB. \*\* Chest X-ray was taken with pathological results.



**Figure 5.** Radiological results of Possible TB

co-posterior consolidation area and low-lobe superior segment consolidation area were detected in the thorax CT. This patient was started on the following treatment for 2 months: Isoniazid (15 mg/kg/day, max: 300 mg, a single dose, per oral), Rifampicin (15 mg/kg/day, max: 600 mg, a single dose, per oral) and Pyrazinamide (30 mg/kg/day, a single dose, per oral). After 2 months of treatment, 4 months of Isoniazid and Rifampicin was started.

Contagion of TB infection to the roommates of the index case measured 16.6%. TB contagion to roommates of a possible TB patient measured 37.5%.

## DISCUSSION

Tuberculosis (TB) is an important public health problem worldwide due to its high mortality and morbidity. The prevalence of TB is high in low-income

countries (1-3). According to the WHO, it is estimated that there are approximately 10 million TB cases and 3 million TB-related deaths each year in the world (11). The prevalence of childhood TB infection varies between 7 and 23% (12). TB rates in the 15-24 age range (16%) are known to be high in Turkey (13). ID can be caused by a negative condition (infection, trauma, etc.) in intrauterine life. Research has shown that the prevalence of ID varies (5-7). When healthy people become ill, they define their symptoms through communication. However, this communication may not be possible in individuals with ID. For this reason, it is often too late when a disease occurs in someone with ID. The aim of this study was to investigate the disease status of individuals in contact with an index case.

Pulmonary cavitation can develop with tissue

destruction at 1-3 years after primary TB infection in adolescence. Radiological appearance in adolescents is similar to adults (14). Some conditions may increase the risk of TB transmission (bacillus positivity, contact time, proximity of contact, age, etc.) (9,15). In our study, in addition to index cases, there are some special situations (ID, away from family, communication difficulties, etc.). Therefore, we believe that TB creates a cavity due to a number of factors. We think that TB is diagnosed late due to a number of factors. Generally, patients may receive infection from close contact with an infectious adult or adolescent living in the same household.

30-50% of people who share the same house with a patient with TB have a reactive TDT. In our study, the rate of TB infection from index case to roommates measured 16.6%. Rate of TB transmission from a patient with possible TB to roommates measured 37.5%. School-based studies have shown that this transition is between 66.7% and 72.4% (16-18). In our study, we think that low TB transition compared to other studies may be related to the special situation of the index case (ID, cachectic, poor cough reflex, etc.). In our study, 8 people (20%) were diagnosed with latent TB. In one study (n=206), it was reported that latent TB was detected in 37 children (17.96%) (19). In another study (n=327), TB prevalence was shown to be high in kindergarten-age children (20). In a contact study (Index Case=7), it was reported that households had higher TB parameters than schools (21). In our study, the main reason for our detection of possible TB and latent TB can be explained with long-term but minimal contact with the index case.

In a study (n=8) conducted in a region where TB prevalence is high, AFBS (positive) was found in 87.5% of patients (age=10-14) diagnosed with cavitary lung tuberculosis (20). In order for AFBS parameter to be analyzed well, the sputum must be taken in sufficient quantities, at the right time and correctly (22). In our study, all of the samples were negative for AFBS. We believe that the main reason for this situation is not getting adequate and high-quality samples from people with ID.

## CONCLUSION

People with ID do not fully define the symptoms of their disease. Therefore, prognosis may be made when the disease is diagnosed by the health professional. Also, some tests may not be taken because communication is not possible. For this reason, clinicians should be more careful in screening for TB in people with IDs. Also, the fight against TB should be continued without interruption.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 2019/2-37, Tarih: 20.03.2019).

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Adıyaman University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (No: 2019/2-37, Tarih: 20.03.2019).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.Ö., M.T.; Veri Toplama-H.U., S.Ö., S.Y., C.A.,S.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.Ö., M.T., H.U.; Yazı Taslağı-S.Ö., M.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.T., İ.H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- S.A., N.K.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.Ö., M.T.; Data Acquisition- H.U., S.Ö., S.Y., C.A.,S.A.; Data Analysis/Interpretation- S.Ö., M.T., H.U.; Drafting Manuscript-M.T., İ.H.B.; Critical Revision of Manuscript- S.Ö., M.T.; Final Approval and Accountability- S.A., N.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.



## REFERENCES

- 1-Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273(3):220-6.
- 2- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et.al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014;383(9928):1572-9.
- 3- Centers for Disease Control and Prevention. Estimates for future global tuberculosis and mortality. *JAMA* 1994; 271:739-40.
- 4-Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(6):624-8.
- 5-Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry* 2007;190(1):27-35.
- 6-Harris JC. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. England, Oxford University Press. 2006:42-5.
- 7-King N, Lancaster N, Wynne G, Nettleton N, Davis R. Cognitive-behavioral anger management training for adults with mild intellectual disability. *Scand J Behav Ther* 1999;28(1):19-22.
- 8- Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Akdağ R. (eds), Ankara, 2011:71-8.
- 9- World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low-and middle-income countries, Geneva, 2012 (No. WHO/HTM/TB/2012.9)
- 10- Mazure GH, Jereb J, LoBue P, Iademarco MF, Vernon A. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB G Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR* 2005;15:49-55.
- 11- World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 20th Edition, Geneva, 2015, ISBN 9789241565059.
- 12-Chiang SS, Starke JR. Mycobacterium Tuberculosis. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018:4026-81.
- 13-Kabasakal E, Yıldırım A, Mutlu M, Baykal F, Kara F (eds). *Türkiye'de Verem Savaşı 2018 Raporu*. Ankara, 2018:11-13.
- 14-Schepisi MS, Motta I, Dore S, Costa C, Satgiu G, Giordi E. Tuberculosis transmission among children and adolescents in schools and other congregate settings: a systemic review. *New Microbiologica* 2018;41;(4):282-90.
- 15- Mandalakas AM, Kirchner HL, Lombard C, Walzl G, Grewal HM, Gie RP, Hesselting AC. Well-quantified tuberculosis exposure is a reliable surrogate measure of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(8):1033-9.
- 16- Roberts JR, Mason BW, Paranjothy S, Palmer SR. The transmission of tuberculosis in schools involving children 3 to 11 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:82-4.
- 17- Molicotti P, Bua A, Mela G, Olmeo P, Delogu R, Ortu S, et.al. Performance of QuantiFERON-TB testing in a tuberculosis outbreak at a primary school. *J Pediatr* 2008;152(4):585-6.
- 18- Paranjothy S, Eisenhut M, Lilley M, Bracebridge S, Abubakar I, Mulla R, et al. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *BMJ* 2008;28;337.a1184.
- 19- Kara S, Büyükvanlı F, Öngel K, Yıldırım Baş F, Türker Y. *Akciğer Tüberkülozlu Servis Şöförü İle Temas Sonrasında Bir İlköğretim Okulunda Yapılan Tarama Sonuçları*. 2.Trakya Aile Hekimliği Kongresi, Turkey, 2012.
- 20- Kim D, Lee S, Kang SH, Park MS, Yoo SY, Jeon TY et al. A contact investigation after exposure to a child with disseminated tuberculosis mimicking inflammatory bowel disease. *Korean J Pediatr* 2018;61(11):366.
- 21- Ustero PA, Kay AW, Ngo K, Golin R, Tsabedze B, Mzileni B et al. School and household tuberculosis contact investigations in Swaziland: active TB case finding in a high HIV/TB burden setting. *PloS one* 2017;12(6):e0178873.

22-Lutpiatina L, Wahidah W, Nurhilaliah N, Rakhmina D, Rifqoh R. Sputum Quality of The Anytime and Outset for Examination Acid-Resistance Bacilli. MLTJ 2018;4(1):26-9.

## Çocuk Hastalarda Kullanılan Kuron Restorasyonlar

### *Crown Restorations Used in Pediatric Patients*

Ozan Üstün<sup>1</sup> , Mine Koruyucu<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: O.Ü. 0000-0001-6158-8766;  
M.K.0000-0002-2077-5095

**Sorumlu Yazar/Corresponding author:**

Doç. Dr. Mine Koruyucu,  
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: mine.yildirim@istanbul.edu.tr

**Geliş tarihi/Submitted:** 27.10.2020

**Kabul/Accepted:** 04.05.2021

**Atıf/Citation:** Ustun O, Koruyucu M. Crown restorations used in pediatric patients. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 113-123.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-817099>

#### ÖZ

Çocuklarda ağız hijyeni ilk diş sürmeye başladığı andan itibaren önemlidir. Ağız hijyeninin sağlanması için gerekli özen gösterilmediğinde çürük görülme riski artmaktadır. Çocuklarda koruyucu tedavilerden başlanarak kuron restorasyonlarına kadar uzanan geniş yelpazede bir tedavi çeşitliliği bulunmaktadır. Kuron restorasyonları, aşırı madde kaybı bulunan dişlerin kaybını önlemek için yapılan en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Çocuk hastalarda estetik ihtiyaca, dişin durumuna ve maddi duruma göre endikasyon koyulduktan sonra seçilecek tedavi yöntemine uygun olarak değişik kuron restorasyonları (paslanmaz çelik kuronlar ve zirkonyum kuronlar v.b) bulunmaktadır. Çocuk hastalarda süt dişinin ağızda kalma süresinin yetişkin hastalarla kıyaslandığında çok daha kısa olması, süt diş tedavilerinde kuron restorasyonlarının tercih edilme sıklığının az olmasına neden olmaktadır. Ancak günümüzde çocuklar ve ebeveynlerin fonksiyon ve estetik açıdan süt dişlerinin önemini kavramaları bu gibi tedavilerin uygulama oranlarını arttırmıştır. Bu derlemede, çocuk hastalarda uygulanan kuron restorasyonlarının endikasyonları ve kullanım alanları anlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk diş hekimliği, Kuron, Restorasyon

#### ABSTRACT

Oral hygiene is important from the very first tooth eruption in children. The risk of caries increases when the necessary care is not taken to ensure oral hygiene. There is a wide range of treatments in children, ranging from preventive treatments to crown restorations. Crown restorations are one of the most important treatment methods to prevent the loss of teeth with excessive material loss. There are different crown restorations (stainless steel crowns and zirconium crowns etc.) in pediatric patients according to the aesthetic need, the condition of the tooth and the treatment method to be selected after the indication is placed. Due to the short life of the primary teeth in pediatric patients, the frequency of this treatment is less than in adult patients. Nowadays, children's and parents' understanding of the importance of primary teeth in terms of function and aesthetics has increased the application rates of such treatments. In this review, the indications and usage areas of crown restorations applied in pediatric patients are explained.

**Keywords:** Pedodontics, Crown, Restorations

## GİRİŞ

Diş çürüğü, gelişmekte olan ülkelerde %60-90 oranlarında görülen, gelir düzeyi düşük bireylerin önemli kısmını etkileyen bir sağlık sorunudur (1). Diş çürüğü; vücuda alınan karbonhidratların bakterilerle fermente edilmesiyle ortaya çıkan asitlerin, dişlerin mine-dentin dokularında neden olduğu yıkım olarak tanımlanmaktadır (2).

Süt dişlerinde minenin, sürekli dişlere göre yapısal olarak daha farklı olması sebebiyle süt dişlerindeki çürükler sürekli dişlere göre daha hızlı ilerlemektedir (3). Tedavisi yapılmayan süt diş çürükleri hızla yayılım göstererek madde kayıplarına sebep olmakta ve birden çok yüzeyde çürük bulunan dişlerin tedavisi komplike yöntemler kullanılarak yapılabilmektedir. Süt dişlerinin çürük tedavisinde görülen başarısızlık sürekli dişlere göre daha fazla olabilmektedir. Bunların sebepleri arasında çocuklarda ağız hijyeninin sağlanmasında zorluk yaşanması, dişlerin morfolojik farklılıkları, dişlerin kimyasal yapılarının farklı olması ve yanlış materyal kullanımı olarak sıralanabilmektedir. Madde kaybı fazla olan süt dişlerinde kuron restorasyonlarının tercih edilmesi daha doğru bir yöntem olarak görülmektedir. Böylece süt dişlerinin mezio-distal boyutunun korunması, dişin yapısal bütünlüğünün korunması, biyouyumlu olması ve dişin kullanım ömrünün artması sağlanabilmektedir (4).

Amerika Çocuk Diş Hekimleri Akademisi (AAPD) çoklu yüzey çürüğü bulunan dişlerin restorasyonunda paslanmaz çelik kuronları (PÇK) önermektedir (5). Ayrıca aşırı madde kayıplı dişlerde cam iyonomer simanlar (CİS), amalgam, kompomer, strip kuron, polikarbonat kuron ve zirkonyum kuronlar da tercih edilmektedir. Bu materyaller birbiriyle karşılaştırıldıklarında ayrı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Diş hekimi her olguya özgü materyal seçimi yapmalı ve estetik, tutuculuk, dayanıklılık, alerjik etki ve maliyet gibi unsurları göz önünde bulundurmalıdır. Günümüzde, estetiği iyi olan dişler, sosyo-ekonomik olarak gelişmişlik göstergesi olarak görülmektedir (6).

Bu derlemede çocuk hastalarda uygulanan kuron restorasyonlarının endikasyonları ve kullanım alanları anlatılmıştır.

Süt dişleri, sürekli dişler sürene kadar estetik, fonksiyon ve yer tutma görevini karşılamaktadır. Bu yüzden süt dişinin düşme zamanı gelene kadar ağızda kalması çene gelişimi ve kalıcı dişlenme için oldukça önemlidir (7).

Süt dişleri için restorasyon işlemlerinde genel olarak sürekli dişlerle aynı prosedürler uygulanmasına rağmen bazen morfolojik ve histolojik farklılıklardan dolayı farklı tercihler yapılabilmektedir. Uygulanan estetik restorasyonlarda endikasyon, dişin yapısal özelliklerinin (pulpa yapısı, mine yapısı ve diş boyutu) yanı sıra çocuğun bilişsel ve duygusal durumu ve materyalin maliyetine bağlı olarak da değişebilmektedir (7,8).

Rocky Mountain Company tarafından ilk kez 1947 yılında kuron restorasyonlar tanıtılmıştır. 1950 yılında ise Engel, paslanmaz çelik kuronları (PÇK) tanıtmış ama bunun yaygınlaşması daha çok William Humphrey ile olmuştur. 1971 yılında derin çürükler için paslanmaz çelik kuronun modifiye edilmesini diş arası boşlukların lehim ile kapatılmasını öne süren bir görüş ortaya atılmıştır. 1970'lerin sonuna doğru ise PÇK'ların yer koruma amacıyla da kullanılması görüşü ortaya atılmıştır. Webber 1979 yılında strip kuronları ortaya çıkarmıştır. 1983 yılında Hartman estetik anterior kuronlar için venerlenmiş paslanmaz çelik kuronu geliştirmiştir. 1980'lerin sonuna doğru Cheng kuronlar ve Kinder kuronlar piyasaya çıkmıştır (9). 1990'ların başında Randy ve arkadaşları paslanmaz çelik kurona loop ekleterek paslanmaz çelik kuron üzerine band loop yer tutucuyu kullanmıştır. Yine 1990'lı yılların başlarında Norna Hall diş çürüğü temizlenmeden dişlerin paslanmaz çelik kuron ile restore edildiği bir teknik geliştirmiştir. Günümüze geldiğimizde ise daha iyi estetik ve materyal arayışı zirkonyum kuronları öne çıkarmıştır (10).

Aşırı madde kaybı olan dişlerin restorasyonlarında başarısızlık yüksek olduğu için kuron restorasyonu daha fazla tercih edilmektedir. Kuron restorasyonu için endikasyonları şu şekilde sırayabiliriz;

- Endodontik tedavi uygulanmış dişlerde,
- İlerlemiş ara yüz çürüklerinin tedavisinde,
- Kırık dişlerin tedavisinde,

- Çok yüzlü çürük varlığında,
- Tedavisi genel anestezi altında yapılan çocuklarda,
- Bruksizm hastalarında,
- Servikal bölgelerdeki defektlerin tedavisinde,
- Yüksek çürük riski olan ve döner aletlere karşı kooperasyon eksikliği görülen çocuklarda,
- Pulpotomi-pulpektomi tedavisi uygulanan dişlerde kullanılmaktadır.

İdeal süt dişi kuron restorasyonlarında istenilen özellikler;

- Estetik olmalı,
- Çiğneme fonksiyonu korunmalı,
- Kullanım ömrü süt dişinin ömrüne yakın olmalı,
- Kırılmaya karşı dişi korumalı,
- Antagonist dişte herhangi bir aşınmaya sebep olmamalı,
- Kolay uygulanabilir olmalı,
- Kaybolan fonksiyonu geri kazandırmalıdır (10, 11).

Günümüzde süt dişlerinin tedavisinde en sık kullanılan kuron restorasyonları;

- Paslanmaz çelik kuronlar
- Polikarbonat kuronlar
- Strip kuronlar
- Pediatrik jaket kuronlar
- CAD/CAM sistemi ile oluşturulan kuronlar
- Zirkonyum kuronlardır

### 1- Paslanmaz Çelik Kuronlar

Çürük sebebi ile ileri derecede harabiyet oluşan süt dişlerinde restoratif tedavi her zaman doğru yanıt veremeyebilir. Bu sebeple 1950'lerin başında Dr. Humphrey paslanmaz çelik kuronları, yer tutucu ve kuron restorasyon olarak ilk defa kullanmaya başlamıştır (12). Böylece çocuklarda çekim endikasyonu sıklığı azalmış, dişler daha uzun süre ağızda kalmaya başlamıştır. Paslanmaz çelik kuronun (PÇK) içeriğinde %12-30 arasında krom, %8 nikel, %1-20 arasında değişen karbon yer almaktadır. PÇK'ların kullanım ömürleri amalgamlara göre daha fazla olarak bildirilmektedir. (13).

Paslanmaz çelik kuronun endikasyonları aşağıda belirtildiği gibidir;

- Adeziv bağlantının mümkün olmadığı az miktarda mine kalmış dişler,
- Dişin birden çok yüzeyinde görülen çürük oluşumu,
- Kötü ağız hijyeni olan hastalar,
- Kanal tedavisi ve amputasyon uygulanan süt dişleri,
- Diş anomalileri varlığında,
- Süt ve sürekli dişlerde görülebilen aşırı madde kayıplı kırıklarda,
- Subgingival çürüklerde uygulanabilmektedirler (13-15).

Atieh yapmış olduğu bir çalışmada, süt azı dişlerine pulpa tedavisinden sonra uygulanan PÇK ile rezin modifiye cam iyonomer siman ve kompozit rezin kullanılan modifiye açık sandviç tekniğinin klinik başarısını ve ağızda kalma süresini karşılaştırmıştır. Yaşları 4- 7 arasında değişen 87 çocuğun yer aldığı çalışmada 160 restorasyonun 6, 12, 18 ve 24 aylık kontrolleri yapılmıştır. İki senelik takipten sonra restorasyonların ağızda kalma oranları PÇK için %95, modifiye açık sandviç restorasyonu için %92,5 olarak belirtmiştir. İki restorasyon içinde marjinal uyum, proksimal kontak, oklüzyon ve tekrarlayan çürük kriterleri açısından anlamlı bir ayrım görülmemiştir. Dişeti sağlığı olarak incelendiğinde ise modifiye açık sandviç tekniği ile yapılmış restorasyonlarda PÇK'ya göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (16).

Webber 8-12 yaş grubundaki bir grup hastada uyguladığı paslanmaz çelik kuron restorasyonlarının takibinde bir miktar diş eti büyümesi olduğunu gözlemlemiştir. Ancak karışık dişlenme döneminde diş eti farklılığının fizyolojik olabileceğinin ve kuronun kullanım süresinin diş eti dokuları üzerinde önemli bir etkisi olmadığını bildirmiştir (17). Sharaf ve Farsi ise PÇK'nın ara yüz kantağının olmamasının diş eti sağlığı üzerinde bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Paslanmaz çelik kuronların etrafındaki diş eti sağlığı için en belirgin etkenin ağız hijyeni seviyesi olduğunu bildirmişlerdir (18).

Papathanasiou ve arkadaşları, farklı restoratif materyallerin klinik başarısını değerlendirmişlerdir. Toplamda 604 restorasyonun incelendiği bu çalışma-

da, uygulanan restorasyonların ağızda kalma sürelerinin, yüksekten düşüğe doğru sırasıyla PÇK, amalgam, kompozit rezin ve cam iyonomer siman olduğu belirtilmiştir. PÇK ve amalgam restorasyonlarının ortalama ağızda kalma süresinin 5 sene olduğu bildirilmiştir. Bu süre içinde PÇK'ların ağızda kalma yüzdesi %68, amalgam restorasyonun ise %60'tır. Dört sene sonrasında, kompozit rezin restorasyonların başarı yüzdesinin %40 ve ortalama ağızda kalma sürelerinin 32 ay olduğu; cam iyonomer siman restorasyonların başarı oranlarının %5 ve ortalama ağızda kalma süresinin 12 ay olduğu belirtilmiştir (19).

Paslanmaz çelik kuronların (dezavantajları olarak silinecek), diş eti uyum sorunu olduğunu ya da (ağız içindeki durumuna bakarak) periodontal soruna neden olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Hekimin klinik deneyiminin yetersiz olması ya da dişte fazla kesim yapıldığı durumlarda da diş kayıpları görülebilmektedir. Sadece ön bölge süt dişlerinde değil arka bölge süt dişleri için de paslanmaz çelik kuronların estetik özelliği önemli bir dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olumsuz özelliği giderebilmek için açık yüzlü paslanmaz çelik kuron ve venerlenmiş paslanmaz çelik kuronlar geliştirilmiştir (20).

## 2- Açık Yüzlü Paslanmaz Çelik Kuronlar

Estetik özelliklerin yetersiz olması, ebeveyn ve çocuklar tarafından kabul görmemesine karşın mevcut dişin ağızda korunması için PÇK'lar günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte paslanmaz çelik kuronların estetikleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Açık yüzlü paslanmaz çelik kuronlar klinikte uyguladığımız paslanmaz çelik kuronların ön yüzünün kaldırılıp kaldırılan bölüme rezin yerleştirilmesiyle elde edilir. İlk olarak 1980'lerin başında kullanılmaya başlanmıştır (21). Nagarathna ve arkadaşlarının yaptığı anket çalışmasında, katılan hekimlerin %70'i çok yüzlü çürük durumuyla karşılaştıklarında ön bölgeye açık yüzlü paslanmaz çelik kuron yapabileceklerini belirtmişlerdir. İlave olarak hekimler, uygulama kolaylığının bir avantaj olmasının yanında, çocuk-ebeveynlerin bu durumdan memnun olduğunu belirtmiştir. Çocukların %81,8'i tedavi süresince olumlu etkileşim göstermişlerdir (22).

Açık yüzlü paslanmaz çelik kuronların dezavantajları; tedavi süresinin uzun olması, oklüzal kuvvetlere bağlı olarak kırılmalar gözükmesi ve estetik olarak yeterli olmaması olarak belirtilmektedir (23).

## 3- Venerlenmiş Paslanmaz Çelik Kuronlar

Açık yüzlü paslanmaz çelik kuronlarda karşılaşılan problemler sebebiyle alternatif olarak venerlenmiş paslanmaz çelik kuronlar geliştirilmiştir. Venerlenmiş paslanmaz çelik kuronlar hastanın ağızda herhangi bir şekilde hazırlık işlemi gerekmeksizin simante edilebilen estetik görünümlü kuron çeşididir. İlk başlarda ön bölge süt dişlerinde kullanılmaya başlanmış olup ileriki zamanlarda arka bölge süt dişleri için de uygulanmıştır. Bu kuronlar tek bir randevu süresinde uygulanmakta ve tükürük ortamından daha az etkilendiği bildirilmektedir. Estetik bölümler üretici tarafından yapıldığı için hekimin hastaya harcadığı süre de azalmıştır (24).

Venerlenmiş paslanmaz çelik kuronların dezavantajları;

- Konturlama sırasında fasiyal yüzeylerde kırılma olabileceğinden konturlama işlemi sadece palatinal/lingual yüzeye yapılmaktadır,

- Renk seçenekleri sınırlıdır bu yüzden doğal görüntü yakalanması zordur,

- Yer darlığı olan çocuklarda uygulanması hacim genişliği sebebiyle zordur,

- Diş yapısına pasif oturması sebebiyle daha fazla diş kesimi yapılmaktadır (24, 25).

Fuks ve arkadaşları, venerlenmiş paslanmaz çelik kuronlarla, geleneksel paslanmaz çelik kuronların klinik başarısını 6 aylık süreçte karşılaştırılmalı olarak incelemiştir. Çalışma sonunda, kuron kenarının uyumlu, kuronların uygun pozisyonda/oklüzyonda olduğu, proksimal kontak sağlandığı, kemikte rezorpsiyonun gözükmediği ve venerlenmiş paslanmaz çelik kuronların estetik kısmında herhangi bir kırılma veya deformasyon gözlenmediği rapor edilmiştir. Venerlenmiş paslanmaz çelik kuronlarda, paslanmaz çelik kuronlara göre anlamlı derecede farklı dişeti uyumsuzluğu olduğunu belirtmişlerdir (26). Shah ve arkadaşları, 12 çocuk hastada ön bölgede uyguladıkları 46 venerlenmiş PÇK'yı incelemişlerdir. Kuron

uygulanan dişlerin ortalama ağızda bulunma sürelerinin 17,5 ay (5-38 ay arası) olduğunu belirtmişlerdir. Kuronların %24'ünde rezin kırığı gözlenmediği, %61'inde herhangi bir kırılma görülmediğini bildirmişlerdir. Kuron uygulaması yapılan dişlerin dişetleri incelendiğinde, dişlerin %61'inde gingival sağlığın iyi olduğu, %24'ünün dişeti bölgesinde kızarıklık, %15'inde spontan kanama görüldüğünü rapor etmişlerdir (27).

#### 4- Polikarbonat Kuronlar

1970'lerden itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlayan polikarbonat kuronlar akrilik rezinin ısı ile sertleşmesi sonucu prefabrike olarak üretilmektedir. Fabrikasyon üretim sonucu self cure akrilik rezinden daha ince olarak üretilmektedir. Paslanmaz çelik kurondan estetik olarak daha iyi olmasına karşın kırılma ve kolay aşınmaları sebebiyle popülerliklerini kaybetmişlerdir (28).

Polikarbonat kuron uygulanırken prepare edilmiş dişe uygun prefabrike polikarbonat kuron seçilir ve uyumlandırma sonrası dişe akrilik rezin ile yapıştırılır. Marjinler düzeltilip polisaj yapılarak restorasyon tamamlanır. Polikarbonat kuronlarda kırılma ve dişten bütünüyle ayrılma olabileceği unutulmamalıdır. Bu yetersizliği nedeniyle kullanımları çok azdır (28).

Polikarbonat kuronlar endikasyonları paslanmaz çelik kurona benzemesine rağmen kontraendike olduğu durumlar da bulunmaktadır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Derin kapanış olan olgularda,
- Kökte ilerleyen rezorpsiyon varlığında,
- Aşırı diş aşınması ya da bruksizm vakalarında,
- Aşırı madde kaybı görülen dişlerde,
- Periodontal hastalık durumlarında,
- Çapraz kapanışın görüldüğü durumlarda,
- Derin kapanış olgularında kontraendikedir (29,30).

#### 5- Strip Kuronlar

Strip kuronlar 1970'li yılların sonlarından itibaren süt dişlerinin restorasyonlarında sıklıkla kullanılmıştır. Bonding ajanların geliştirilmesi ve kompozitlerin mine-dentine bağlanabilme kapasitesinde artış ile aşırı harap olmuş ön-arka bölgedeki süt dişlerinin

tedavisinde, diş formunu, fonksiyonu ve estetiği elde etmek amacıyla strip kuronlar geliştirilmiştir (31). Özellikle aşırı madde kaybı olan ön grup süt dişlerinde yıllardır kullanılan paslanmaz çelik kuronların yerine estetik açıdan çok daha iyi olan ve geniş kullanım alanı bulunan strip kuronlar tercih edilmektedir. Paslanmaz çelik kuronlara alternatif olarak arka bölge dişler için de strip kuronlar üretilmiş ancak paslanmaz çelik kuronlar kadar yaygın uygulama alanı bulmamıştır. Strip kuronlar, plastik diş formundaki uygun kalıbın uygulanacak diş için seçimi ve çürük temizlendikten sonra kuronun adaptasyonu ile diş rengindeki bir restorasyon materyali ile tüm dişin restore edilmesi esasına dayanmaktadır. Resin materyali, uygun şekillendirme yapıldıktan sonra ışık cihazı ile sertleştirilir. Bundan sonra plastik diş formu çıkarılır ve diş üzerindeki kalan kısım düzeltilerek polisaj yapılmaktadır (32).

Strip kuronun avantajları; estetik özelliğinin iyi olması, parlak ve pürüzsüz bir yüzey elde edilebilmesi, ekonomik olması, doğal görünüme oldukça benzer sonuç elde edilebilmesi, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilmesidir (33).

Tate ve arkadaşları, genel anestezi ile tedavi edilen süt dişlerinin restorasyon başarılarını araştırdığı retrospektif çalışmada, 504 hastanın kayıtlarını incelemiş ve PÇK'ları amalgam, kompozit, strip kuron gibi restoratif yöntemlere göre anlamlı derecede başarılı bulmuşlardır. PÇK'larda görülen başarısızlık %8 iken, strip kuronların ki %51 olarak bildirilmiştir (34).

Strip kuronların uygulaması sırasında hassas bir teknik kullanmak gerekmektedir. Materyale iyi şekil ve uygun renk verilebilmesi için kan ve tükürük ile kontaminasyonunun engellenmesi önem taşımaktadır. Bonding materyalinin ve kompozitin uygun bağlanabilmesi için preparasyon sonrasında kalan diş dokusunun yeterli miktarda olması gerekmektedir. Aynı zamanda strip kuronların çok küçük yaştaki çocuklara -kooperasyon problemlerinden dolayı -uygulanması zor olabilmektedir (33, 35).

#### 6- Pediatrik Jaket Kuronlar

Şiddetli çürük ya da travma sonrası kullanılan alternatif bir kuron çeşididir. Kopolyester içerikli,

**Tablo 1.** Pediatrik kuronların avantaj ve dezavantajları

	<b>Avantaj</b>	<b>Dezavantaj</b>
Paslanmak Çelik Kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· uygun okluzal kapanış sağlanır</li> <li>· kapanış ilişkileri korunur</li> <li>· kontur ve marjinal uyum sayesinde periodontal problemler önlenir</li> <li>· canlı dişlerde pulpa korunur</li> <li>· mezio-distal diş boyutu ve ark uzunluğu korunur</li> <li>· kullanım ömrünü uzundur</li> <li>· restorasyon sırasında ve sonrasında hasta uyumu iyidir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· dişeti uyum sorunu ve</li> <li>· periodontal soruna neden olabilir</li> <li>· dişte fazla kesim yapıldığı durumlarda da diş kayıpları görülebilir</li> <li>· estetik özelliği iyi değildir</li> </ul>
Açık yüzlü PÇK	<ul style="list-style-type: none"> <li>· PÇK olarak ön bölgede kullanım imkanı sunmuştur</li> <li>· tek seansta uygulanabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· hasta ağızında hazırlık işlemi gerektirmektedir</li> <li>· tedavi süresinin uzundur</li> <li>· oklüzal kuvvetlere bağlı olarak kırılmalar gözükür</li> <li>· estetik olarak yeterli değildir</li> </ul>
Venerlenmiş PÇK	<ul style="list-style-type: none"> <li>· hastanın ağızında herhangi bir şekilde hazırlık işlemi gerekmez</li> <li>· estetik görünümlüdür</li> <li>· tükürük ortamından daha az etkilenebilir</li> <li>· hekimin hastaya harcadığı süre azalmıştır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· konturlama sırasında fasiyal yüzeylerde kırılma olabileceğinden konturlama işlemi sadece palatinal/lingual yüzeye yapılmaktadır</li> <li>· renk seçenekleri sınırlıdır bu yüzden doğal görüntü yakalanması zordur</li> <li>· yer darlığı olan çocuklarda uygulanması hacim genişliği sebebiyle zordur</li> <li>· diş yapısına pasif oturması sebebiyle daha fazla diş kesimi yapılmaktadır</li> </ul>
Polikarbonat Kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· estetik olarak iyidir</li> <li>· retansiyonun geliştirebilir</li> <li>· esnekler</li> <li>· iyi bir adaptasyon sağlanır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· kolay kırılabilir</li> <li>· renk değişimi gözlenebilir</li> <li>· tutuculuk bakımından sınırlıdır</li> </ul>
Strip Kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· estetik özelliğinin iyidir</li> <li>· parlak ve pürüzsüz bir yüzey elde edilebilir</li> <li>· ekonomiktir</li> <li>· doğal görüntüye oldukça benzer sonuç elde edilebilir</li> <li>· kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· hassas bir teknik gerektirir</li> <li>· kan ve tükürük ile kontaminasyonunun engellemesi gerekmektedir</li> <li>· bonding materyalinin ve kompozitin uygun bağlanabilmesi için preparasyon sonrasında kalan diş dokusunun yeterli miktarda olması gerekmektedir</li> <li>· çok küçük yaştaki çocuklara kooperasyon problemlerinden dolayı uygulanması zor olmaktadır</li> </ul>
Jaket Kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· hazırlıkların bir kısmı ağız dışında yapılabilir</li> <li>· ağız içi çalışma süresi azalır</li> <li>· kooperasyon eksikliği olan çocuklarda kullanımı nispeten daha kolaydır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· okluzal kuvvetler ile aşınma gerçekleşebilir</li> <li>· zamanla renk değiştirebilir</li> <li>· kuronun simandan ayrılması görülebilir</li> </ul>
CAD-CAM Kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· estetikler</li> <li>· ağız içinde çalışma süresi kısadır</li> <li>· tek seansta tedavi tamamlanır</li> <li>· klasik teknikle ölçü alınmasına gerek olmadığı için çocuklarda uygulanması kolaydır</li> <li>· ölçü hatalarını minimuma indirmiştir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· pahalı bir tekniktir</li> <li>· bilgisayar ve yazılım gibi ekstra ekipman gerektirir</li> <li>· teknik detay bilgisi gerektirir</li> </ul>
Zirkonyum kuronlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>· tek seansta uygulanabilir</li> <li>· daha estetikler</li> <li>· biouyumludur</li> <li>· sterilizasyon yapılabilir</li> <li>· dayanıklıdır</li> <li>· nikel alerjisi olanlara alternatifler</li> <li>· biofilm oluşumu zordur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· eğilip bükülmesi zordur</li> <li>· sınırlı renk seçeneği vardır</li> <li>· teknik hassasiyet gerekir</li> <li>· tükürük ve kanama kontrol altına alınmalıdır</li> <li>· yer darlığı durumunda uygulaması zordur</li> <li>· pahalıdır</li> <li>· PÇK'ya göre daha fazla diş kesimi gerektirir</li> </ul>
<p>PÇK: Paslanmaz çelik kuronlar                      CAD/CAM:Computer Assited Design/ Computer Asisted Manufacture</p>		



**Tablo 2.** Pediatrik kuronların karşılaştırılması

	PÇK	Açık yüzü PÇK	Venerlenmiş PÇK	Polikarbonat Kuronlar	Strip Kuronlar	Jaket Kuronlar	CAD-CAM Kuronlar	Zirkonyum Kuronlar
Seans uzunluğu	++	+++	++	++	++	++	+	++
Diş kesimi	++	++	+++	++	+	+++	++	+++
Ön bölge kullanım	-	+	+	+	++	+	++	++
Arka bölge kullanım	++	+	+	+	+	++	+++	++
Dayanıklılık	+++	-	+	-	++	+	++++	+++
Estetik	-	+	++	+	+++	+	++++	++++
Maliyet	+	++	+++	++	+	++	+++++	+++++

PÇK: Paslanmaz çelik kuronları  
CAD/CAM:Computer Assited Design/Computer Asisted Manufacture

esnek yapıda, doğal diş renginde kuronlardır. Makasla kesilerek şekillendirilebilmektedirler. Hazırlıklarının bir kısmının ağız dışında yapılabilmesi sayesinde ağız içi çalışma süresinin azalması özellikle kooperasyon eksikliği olan çocuklarda kullanımı sırasında önemli avantaj sağlamaktadır. Prepare edilen dişe asit ve bonding ajan uygulanarak yerleştirilmektedirler. İzolasyon sağlanabiliyorsa kompozit rezin simanı ile, sağlanmıyorsa rezin modifiye cam iyonomer siman ile jaket kuron dişe adapte edilir ve simantasyon gerçekleştirilir. Pediatrik jaket kuronun dezavantajları arasında okluzal kuvvetler ile aşınması ve zamanla renk değiştirmesi sayılabilir. Başarısızlık sebebi genelde kuronun simandan ayrılmasıdır. Kopolyester kuron ayrıldığı zaman yapıştırıcı olarak uygulanan kompozit veya rezin modifiye cam iyonomer siman diş üzerinde kalmakta ve yeniden restore edilmesine gerek duyulmadan bir kuron gibi görülmektedir (36).

### 7- CAD/CAM ile Oluşturulan Kuronlar

Aşırı madde kayıpları görülen süt dişlerinin oklüzyona kazandırılması için günümüze kadar birçok restoratif materyal kullanılmış olup ancak hem dayanıklılık hem de estetik açıdan tüm beklentileri karşılayan bir materyal ortaya çıkarılamamıştır. Mevcut kuronların dezavantajlarının olması, teknolojik gelişmelere göre paralel olarak daha pratik hazırla-

nabilen ve uygulanabilen, estetik görünümü çok daha iyi olan kuronların üretilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Günümüzde, bilgisayar destekli tasarıma ve üretime dayalı olarak hazırlanan kuronların kullanımı ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu sistemin temelini; verilerin bilgisayar ortamında toplanması, üç boyutlu modelin oluşturulması, bu verilerin ışığında tasarımların gerçekleştirilmesi ve gerçekleştirilen tasarımlar ile üretimin yapılması oluşturmaktadır. Bilgisayar destekli şekillendirme/bilgisayar destekli üretilen restorasyonlar, Computer Assited Design/Computer Asisted Manufacture (CAD/CAM) olarak adlandırılmaktadır. CAD/CAM teknolojileri diş hekimliği dünyasına 1980'li yıllarda tanıtılmıştır. O günden günümüze kadar bu teknolojiler ilerleme göstermeye devam etmiştir. Günümüzde CAD/CAM sistemleri inley, onley, laminate vener, bölümlü kuron, tam kuron ve köprü sistemleri gibi endikasyon alanı kapsamaktadır. CAD/CAM restorasyonları çocuk diş hekimliği klinik pratiğinde de kullanılmaya başlansa da araştırmalar dışında süt dişlerinin restorasyonlarında henüz kullanımları yaygın değildir (37).

CAD/CAM restorasyonlarının üretim maliyetinin yüksek olması, ekipmanlarının kullanılabilmesi için tecrübeli elemana ihtiyaç duyulması, subgingival sınırı derin olan dişlerin bilgisayar ortamına aktarılmasının zor olması gibi sebeplerle günümüzde kullanım sıklığı azdır (38).

CAD/CAM teknolojisi, restorasyon ve koruyucu diş preparasyon konseptleri birlikte düşünülmelidir. Böylece diş sert dokusunda gerekli olmayan bir uzaklaştırma yapılmasının önüne geçilip, çok daha uyumlu ve çok daha iyi işlenmiş olan restorasyonlar, tek seansta ve restorasyon yapılacak olan dişe özgü olarak elde edilebilmektedir (39). Süt azı dişlerinde CAD/CAM yöntemi ile hazırlanan kuronun in vitro şartlarda karşılaştırıldığı bir çalışmada; süt azı dişlerinin yaygın kuronal harabiyeti söz konusu ise polimerik CAD/CAM rezin bloklar kullanılarak Chairside Economical Restorations of Esthetic Ceramic 3 (CEREC) sistemi ile hazırlanan tam koronal restorasyonların hem estetik olmaları, hem hazırlanma maliyetlerinin düşük olması hem hasta başında ve tek seansta hazırlanabilmesi sebebiyle tercih edilebileceğini bildirilmiştir (37).

### 8- Pediatrik Zirkonyum Kuronlar

Zirkonyum, sembolü Zr olup, atom ağırlığı 40 olan 18.yüzyılda Sri Lanka'da bulunan kimyasal bir elementtir. Zirkonyumun mineralleri, zirkonyum silikat ve zirkonyum oksitdir. Zirkonyum silikata zirkon, zirkonyum oksite ise zirkonya da denilmektedir. Zirkonyum doğada saf halde görülmediği ancak birçok farklı bileşik halinde bulunabildiği bildirilmiştir. Zirkonyum; sıcaklığa, aşınmaya ve korozyona karşı oldukça dayanıklı bir yapıdır. Zirkonyum metalinin saflığı, mekanik özelliklerini arttırmaktadır. Zirkonyum reaktif bir metal olduğu için, hava veya solüsyon ile temas ettiğinde yüzeyinde oksit tabakası oluşmaktadır. Oluşan oksit tabaka zirkonyumun korozyona karşı dirençli olmasını sağlamaktadır. Zirkonyumun fiziksel özelliklerinin diğer seramiklere bakıldığında çok daha üstün olduğu görülmüştür. Zirkonyumun biyomateryal olarak kullanılmaya 1969 yılında Hellmer ve Driskell'in kalça protezi yapımı ile başladığı bilinmektedir (40).

Günümüzde, süt azı dişlerinin tedavisinde kullanılabilecek en sağlam ve dişin yapısını en çok koruyabilen restorasyonların paslanmaz çelik kuronlar olduğu bildirilmektedir. PÇK'nın birçok olumlu özelliğine karşın, zayıf estetik özelliği yüzünden araştırmacılar yeni materyaller geliştirmeye devam etmektedir. Son dönemde süt dişlerinin restorasyonunda var olan ek-

siklikleri gidermek, çocukların ve ebeveynlerin estetik ihtiyacını karşılamak adına zirkonyum kuronlar üretilmiştir. Bu materyaller, hem süt kesici hem de süt azı dişlerinin tedavisinde kullanılabilirler.

Prefabrike zirkonyum kuronlar ilk defa 2008 yılında EZ-Pedo™ (Loomis, California, USA) markası ile piyasaya çıkmıştır. Paslanmaz çelik kuronda diş etinden metalin yansıması, renk uyumsuzluğu, yapay bir görüntünün olması, yetişkinlerde olduğu gibi estetik beklentiyi karşılayabilecek kişiye özel bir kuron olmaması yeni bir materyal üretme arzusunun doğurmuştur. Zir-Lock retansiyonu adı verilen patentli bir sistemle kuronun içine mekanik tutuculuk sağlayan oluklar açılmış ve klinik başarıyı arttırmayı hedeflemiştir. Çürük sebebi ile mesio-distal boyutu azalan birinci ve ikinci süt azı dişleri için daraltılmış kuronlar üretmişlerdir. Daha sonra BruxZir (GlenDewell), Lava™ Premium (3M ESPE; Katana ML, Kuraray) ve NuSmile (Huston, TX, USA) gibi firmalar tarafından çeşitli özellikte pediatrik zirkonyum kuronlar üretilmiştir (41).

Yitriyum oksitle kararlı hale gelmiş olan tetragonal zirkonyum oksit polikristalleri (yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal: Y-TZP), bir kristal fazdan diğerine geçerek çatlak oluşumunu durduran, çatlakların çoğalmasını engelleyen dirençli bir yapı oluşturmaktadır. Zirkonyum materyalinin kırılma dirençlerinin yüksek olması dolayısıyla zirkonyum kuronlar oldukça güçlüdürler (42). Çocuklar için piyasaya sürülen zirkonyum kuronların hazır formu, mine yapısından çok daha kuvvetli ve çok daha dayanıklı olarak geliştirilmiştir. Zirkonyum kuronlarının saydamlığı "transludent" özelliği sayesinde çok iyi estetik ve pulpal tedavi sonrası dişlerde gözükken renk problemini çözmeye olanak sağlamaktadır (43).

Holsinger ve arkadaşları, ön bölge dişlerde kullanılan pediatrik zirkonyum kuronların klinik başarısını ve ebeveyn memnuniyetini inceledikleri bir çalışmada kuronları klinik olarak; tutuculuğuna, gingivale etkisine, renge, konturuna, kenar uyumuna ve karşı dişte yarattığı abrazyona göre değerlendirmişlerdir. Ortalama 21 aylık takip sonucunda yapılan kontrollerde; kuronların hiçbirinde tutuculuk kaybının gözlenmediği, %96'sının ağız içinde mevcut olduğu görülmüştür. Gingival indekste

herhangi bir enflamasyon gözlenmediği belirtilmiş (%96), %86'sında herhangi bir kenar uyumu problemi gözlenmemiş olup, komşu diş ile olan renk farkının (%64) fark edilemeyecek derecede az olduğunu, zirkonyum kuron uygulanan dişte sekonder çürük oluşmadığını ve karşıt diş ile herhangi bir aşınma olmadığını bildirmişlerdir. Ebeveynler aynı zamanda pediatrik zirkonyum kuronlar uygulanan dişte, doğal diş görünümünün (%89) olduğunu bildirmiş; çocuk ve de ebeveynlerin görsel olarak memnun oldukları belirlenmiştir (44).

Cazaux ve arkadaşları, yayınladıkları olgu raporunda birinci süt azı dişine pulpotomi sonrası EZ-Pedo™/EZCrown™ pediatrik zirkonyum kuronlar uygulamışlar ve diş eksfoliye olana kadar (29 ay) takiplerini yapmışlardır. Simantasyondan 3 gün sonra dişeti dokularının eski sağlığı ve görüntüsüne kavuştuğunu, takip süresince karşıt dişte aşınma gözükmediğini, pediatrik zirkonyum kuron uygulanan dişin simetrik dişle aynı zamanda (2 hafta farkla) eksfoliye olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte araştırmacılar klinik pratikte yeni materyalleri uygulamanın çoğu zaman kolay olmadığını, pediatrik zirkonyum kuronların ilk kullanımda, uygulama süresinin paslanmaz çelik kuronlara göre daha fazla olduğunu, zaman içerisinde klinik pratik kazanıldıkça prosedürün çok daha hızlı ve kolay hale geldiğini vurgulamışlardır. Pediatrik zirkonyum kuronun alt süt azı dişlerine uygulanmasının, ön grup dişler veya üst süt azı dişlerine uygulamaktan daha kolay olduğunu bildirmişlerdir. Hasta kooperasyonunun uygun olması gerekliliği ve kooperasi olmayan hastalarda sedasyon uygulamasının kuron uygulamasına yardımcı olabileceği ayrıca vurgulanmaktadır (45).

## SONUÇ

Çocuk hastada dişlerde fazla madde kaybı görülen durumlarda çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Çocuğun yaşı, estetik ve fonksiyon ihtiyacı, maliyet, uygulama kolaylığı, tedavi süresi, restorasyon gerektiren diş sayısı gibi faktörler uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemli kriterleri oluşturmaktadır. Ön bölgede uygulanacak bir tedavi yönteminde estetik ön planda iken, arka bölgede

fonksiyon ön plana çıkmaktadır.

Pediatrik kuronlar ile ilgili yapılmış çok fazla randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmaların sonucuna göre paslanmaz çelik kuronlar ile zirkonyum kuronlar karşılaştırıldığında hasta memnuniyetinin zirkonyum kuronlarda daha fazla olduğu fakat maliyetin öne çıkması sebebiyle günümüzde halen paslanmaz çelik kuronların ve onların daha estetik hale getirilmiş olan modifikasyonlarının kullanılmaya devam ettiği bilinmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.K.; Veri Toplama- O.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- M.K., O.Ü.; Yazı Taslağı- O.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-M.K.; Son Onay ve Sorumluluk- O.Ü., M.K.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.K.; Data Acquisition- O.Ü.; Data Analysis/ Interpretation- M.K., O.Ü.; Drafting Manuscript- O.Ü.; Critical Revision of Manuscript- M.K.; Final Approval and Accountability- O.Ü., M.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: The who approach. Community Dent Oral Epidemiol 2004;32(5):319-21.
2. Margolis HC, Moreno EC. Composition and Cariogenic Potential of Dental Plaque Fluid. Crit Rev Oral Biol Med 1994;5:1-25.
3. Goldberg M. Deciduous tooth and dental caries. Annals Pediatr Child Health 2017;5(1):1120-25.
4. Mulder R, Medhat R, Mohamed N. In vitro analysis of the marginal adaptation and discrepancy of stainless steel crowns. Acta Biomater Odontol Scand 2018;4(1):20- 9.

5. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Restorative Dentistry. The Ref Manual Pediatr Dent 2016;38(6):250-8.
6. Srinath S, Kanthaswamy A. Different crown used for restoring anterior primary teeth: A review. J Pharma Sci Res 2017;9(2):190-3.
7. Waggoner WF. Restorative Dentistry for the Primary Dentition. In: Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence. Eds: Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields Jr HW, McTigue DJ, Nowak AJ. St. Louis: Saunders. 4th Edition, 2005.p. 341-74.
8. Srinath S, Kanthaswamy A. Different crown used for restoring anterior primary teeth: A review. J Pharma Sci Res 2017;9(2):190-3.
9. Available from: URL:<http://www.kindercrowns.com/about-us/history/> (Erişilme tarihi: 30 Mart 2020)
10. Fellagh HF. Evaluation of full coronal esthetic restorations in primary incisors: clinical success, Parental satisfaction, In vitro fracture resistance and Bacterial adhesion. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Pediatric Dentistry. Istanbul, 2016 p.1-224.
11. Veerakumar R, Pavithra J, Sekar K. Esthetic crown in paediatric dentistry: A review. IJIDS 2017;2(2):44-62.
12. Humphrey WP. Use of chrome steel in children's dentistry. Dental Survey 1950;26: 145-9.
13. Einwag J, Dunninger P. Stainless steel crown versus multisurface amalgam restorations: An 8-year longitudinal clinical study. Quint Inter 1996;27(5):321-3.
14. Seale NS. The use of stainless steel crowns. Pediatr Dent 2002;24(5): 501-5.
15. Alaçam T, Uzel İ, Alaçam A. Fazla madde kayıplı süt dişlerinde tedavi seçenekleri. In: Endodonti. Barış Yayınları. Ankara. 2000.s: 571-609.
16. Atieh M. Stainless steel crown versus modified open-sandwich restorations for primary molars: A 2-year randomized clinical trial. Int J Paediatr Dent 2008;18(5): 325-32.
17. Webber DL. Gingival health following placement of stainless steel crowns. ASDC J Dent Child 1974;41(3):186-9.
18. Sharaf AA, Farsi NM. A clinical and radiographic evaluation of stainless steel crowns for primary molars. J Dent 2004;32(1):27-33.
19. Papathanasiou AG, Curzon ME, Fairpo CG. The influence of restorative material on the survival rate of restorations in primary molars. Pediatr Dent 1994;16(4):282-8.
20. Kindelan S, Day P, Nichol R, Willmott N, Fayle S. UK national clinical guidelines in paediatric dentistry: Stainless steel preformed crowns for primary molars. Int J Pediatr Dent 2008;18(1):20-8.
21. Wiedenfeld KR, Draughn RA, Welford JB. An esthetic technique for veneering anterior stainless steel crowns with composite resin. ASDC J Dent Child 1994;61(5-6):321-6.
22. Nagarathna C, Thimmegowda U, Basavarajendrappa R, Bhat P. The utility of openfaced anterior stainless steel crown restoration among pediatric dentists as a lucrative esthetic option in primary incisors. J Pharma Sci 2016;5(12):156-7.
23. Wiedenfeld KR, Draughn RA, Goltra SE. Chairside veneering of composite resin to anterior stainless steel crowns: Another look. ASDC J Dent Child 1995;62(4):270-3.
24. Waggoner WF, Cohen H. Failure strength of four veneered primary stainless steel crowns. Pediatr Dent 1995;17(1):36-40.
25. Roberts C, Lee JY, Wright JT. Clinical evaluation of and parental satisfaction with resin-faced stainless steel crowns. Pediatr Dent 2001;23(1):28-31.
26. Fuks AB, Ram D, Eidelman E. Clinical performance of esthetic posterior crowns in primary molars: A pilot study. Pediatr Dent 1999;21(7):445-8.
27. Shah PV, Lee JY, Wright JT. Clinical success and parental satisfaction with anterior preveneered primary stainless steel crowns. Pediatr Dent 2004;26(5):391-5.
28. Stewart RE, Luke LS, Pike AR. Preformed polycarbonate crowns for the restoration of

- anterior teeth. *JADA*1974;88(1):103-7.
29. Venkataraghavan K, Chan J, Karthik S. Polycarbonate crowns for primary teeth revisited: Restorative options, technique and case reports. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2014;32(2):156-9.
  30. Nitkin DA, Rosenberg HM, Yaari AM. An improved technique for the retention of polycarbonate crowns. *ASDC J Dent Child* 1977;44(2):108-10.
  31. Waggoner WF. Restoring primary anterior teeth. *Pediatr Dent* 2002;24(5):511- 6.
  32. Citron CI. Esthetics in Pediatric Dentistry. *NYS Dental Journal* 1995;61(2):30-3.
  33. Kupietzky A. Bonded resin composite strip crowns for primary incisors: Clinical tips for a successful outcome. *Pediatr Dent* 2002;24(2):145-8.
  34. Tate AR, Ng MW, Needleman HL, Acs G. Failure rates of restorative procedures following dental rehabilitation under general anesthesia. *Pediatr Dent* 2002;24(1):69-71
  35. Ram D, Peretz B. Composite crown-form crowns for severely decayed primary molars: A technique for restoring function and esthetics. *J Clin Pediatr Dent* 2000;24(4):257- 60.
  36. Daniels L, Sim M, Simon J. Plastics in pedodontics. *Dent Clin North Am* 1996;17:85-92.
  37. Mete A. Süt azı dişlerinde CAD/CAM yöntemiyle hazırlanan kuronların in vitro şartlarda karşılaştırılması. Doktora Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2014 s.3-134
  38. Liu PR. A panorama of dental CAD/CAM restorative systems. *Compend Contin Educ Dent* 2005;26:507-8.
  39. Tsitrou EA, Van Noort R. Minimal preparation designs for single posterior indirect prostheses with the use of the Cerec system. *Int J Comput Dent* 2008;11(3- 4):227-40.
  40. Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomater* 1999;20(1):1-25.
  41. Babaji P. Different crowns used in pediatric dentistry. In: Babaji P. *Crowns in Pediatric Dentistry*. 1th ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015.p:23-5.
  42. Denry I, Holloway JA. Ceramics for dental applications: a review. *J Dent Mater* 2010;3:351-68.
  43. Tote JV, Godhane A, Das G, Soni S, Jaiswal K, Vidhale G. Posterior esthetic crowns in pediatric dentistry. *IJDMMR* 2015;1(6):197-201.
  44. Holsinger DM, Wells MH, Scarbecz M, Donaldson M. Clinical Evaluation and Parental Satisfaction with Pediatric Zirconia Anterior Crowns. *Pediatr Dent* 2016;38(3):192-7.
  45. Lopez Cazaux S, Hyon I, Prud'homme T, Trutaud SD. Twenty-nine-month follow-up of a paediatric zirconia dental crown. *BMJ Case Rep* 2017:bcr2017219891.





## Non-Therapeutic Circumcision of Boys: Medical, Sociocultural and Ethical View

### Erkek Çocuklarının Sünneti: Tıbbi, Sosyokültürel ve Etik Açıdan Değerlendirilmesi

Oğuz Özler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Koç University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

ORCID: O.Ö. 0000-0002-6886-9875

**Corresponding author/Sorumlu yazar:**

Oğuz Özler,  
Koç University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey  
E-mail: oozler@ku.edu.tr

**Submitted/Geliş tarihi:** 11.05.2021

**First Revision Received/İlk revizyon:** 18.01.2021

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 04.03.2021

**Accepted/Kabul Tarihi:** 28.03.2021

**Citation/Atıf:** Ozler O. Non-therapeutic circumcision of boys: medical, sociocultural and ethical view. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 125-129.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-735870>

#### ABSTRACT

There is no medical or ethical consensus over the necessity and the ethical statue of non-therapeutic circumcision of boys. From the medical aspect, there are some potential medical benefits like decreased UTI contracture and Human Immunodeficiency Virus (HIV). transmission rates. However, it is an intervention to the child's bodily integrity and has some surgical complications like bleeding, pain, postoperative infection and inadequate skin removal. Complication rates are low when the surgery is done according to medical standards. When considering the ethical aspects of circumcision, the most important question to be asked is 'What is the best interest of the child?' In order to answer this question, all medical, cultural and psychosocial aspects of the circumcision need to be evaluated. It is an important part of sociocultural life especially in Islamic and Jewish societies. Therefore, it is necessary for the child to be integrated to society and to socialize in that environment. Since it is not a fact whether the medical benefits outweigh the risk or vice versa, the right of the parents to raise a child according to their sociocultural and religious beliefs and the right of the child to be a part of the society should not be eliminated.

**Keywords:** Male Circumcision, Medical Ethics, Social Integration

#### ÖZ

Erkek çocuklarında terapötik olmayan sünnet uygulamasının gerekliliği konusunda tıbbi ve etik açıdan bir fikir birliğine varılmış değildir. Tıbbi olarak, idrar yolu enfeksiyon sıklığını ve HIV bulaş ihtimalini azaltması gibi potansiyel faydaları mevcuttur. Öte yandan bu işlem çocuğun vücut bütünlüğünü bozmaktadır ve kanama, ağrı, operasyon sonrası enfeksiyon ve yetersiz miktarda cildin alınması gibi komplikasyonları da mevcuttur. Ancak ameliyat tıbbi standartlara uygun yapılırsa komplikasyon ihtimali düşüktür. Sünnetin etik boyutunu tartışırken sorulması gereken en önemli soru 'Çocuğa en faydalı olan nedir?' sorusudur. Bu soruyu cevaplandırabilmek için sünnetin tıbbi, kültürel ve psikolojik boyutlarının tamamı ele alınmalıdır. Çünkü erkek çocuklarının sünneti özellikle Müslüman ve Yahudi toplumlarda sosyo-kültürel hayatın önemli bir parçasıdır. Bu yüzden çocuğun topluma entegre olup o çevrede sosyalleşmesi gerekir. Tıbbi faydalarının zararlarına oranla üstün veya düşük olup olmadığı henüz bilimsel bir gerçek halini almadığı için, ailelerin çocuklarını kendi sosyo-kültürel ve dini inanışlarına göre yetiştirme hakkı ve çocukların da bulunduğu toplumun sosyal anlamda bir üyesi olması hakkı ellerinden alınmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek Sünneti, Tıbbi Etik, Sosyal Entegrasyon



## INTRODUCTION

After the decision of the Cologne district court that the non-therapeutic circumcision (NCT) is a bodily assault (1), this topic became very popular and controversial among medical, social, and ethical environments. This controversy originated from the unclear determination of the necessity of the procedure in terms of medical and social indications. From a medical viewpoint, it is a surgical intervention that is done without any pathology. Even if it is a minor intervention it has some surgical risks. The most significant complication is bleeding (2,3,4). On the other hand, NCT has some potential medical benefits when applied prophylactically. Decreased urinary tract infections and decreased HIV transmission are the most important ones (3). From the sociocultural and religious standpoint, it is an important ritual of the Islamic and Jewish belief. Especially in Judaism, it is seen as an entrance into the religion and the society (5). It is also such a sociocultural norm in Islamic societies that even boys of many non-believer families are circumcised (6). Since it is a surgical intervention that creates irreversible loss of tissue and also an important standpoint in the Islamic and Jewish belief and social life, a multidisciplinary approach is necessary when assessing the ethical aspects of the non-therapeutic circumcision of boys.

## CLINICAL AND RESEARCH EFFECTS ISLAMIC CONSIDERATION OF CIRCUMCISION

Male circumcision has a long historical value. Gollaher says that this ritual started in 5000 B.C (5). In Islamic resources, the most important figure associated with male circumcision is Abraham. It is said that he circumcised himself following the order of the God (6). Although there is no definite saying about circumcision in the holy book of Islam, in the Quran, there is a surah saying that 'God says the truth and Abraham follows the rules of the God. So, follow Abraham's religious beliefs and behaviors.' Therefore, Islam professors interpret it as an encouragement for circumcision. It is also said that Muhammad was a circumcised man too. Also, there are many hadiths

said by Muhammad about circumcision. It is said that he suggested circumcision to Muslims and he also circumcised his grandsons (6). Since this ritual is not mentioned in the Quran but in Mohammad's hadiths, there are some controversies about its interpretation. While some Islamic doctrines interpret male circumcision as obligatory, some of them mention it as the sunna. There is also no consensus over the timing of the circumcision. Some doctrines arguing that it should be done at day seven like grandsons of Mohammad. Some others suggest an early circumcision before the puberty (7).

## SOCIOCULTURAL ROLE OF CIRCUMCISION

Male circumcision has a long history in Islamic societies. Although it is not seen as a milestone to be a Muslim, it has a significant importance in the sociocultural life as a traditional ritual such that, it is carried out as a celebration. For instance, all family members, neighbors, and friends are invited to the ritual. Some kind of food is served for them and they also give some gifts or money to the circumcised boy. The boy wears special clothing. Some gifts are given to his friends and a city tour is organized before the operation. Since it is seen as such an important consideration not only for Muslim individuals but also the whole society, even some secular or non-believer families circumcise their boys. Therefore, there is a very high circumcision rate in the societies in which Islam is dominant as a religion. This ratio may reach up to 90-100% (6).

## MEDICAL ASPECT

The controversy on the topic is mainly based on the medical aspect. On one side, it is a surgical intervention and like any other surgical procedure, there are some complications and potential harm to the child. Moreover, making this intervention in the absence of any relevant pathology makes it more debatable. On the other side of the medical aspect, it is shown that there are some potential benefits both in the childhood period and in the adult life like decreased rates of urinary tract infection and HIV trans-



mission (3). Although it is crucial to assess the benefits and harms in terms of medical, social, cultural and psychological aspects when determining 'the best interest of the child', it is very hard to compare a medical benefit or harm with a cultural one. Therefore, it would be more appropriate to evaluate the best interest of the child separately first and then try to make a conclusion.

### Harms

Although there are many controversies surrounding circumcision, it is clear that it causes an irreversible tissue loss. However, there is ongoing debate about the potential loss of function from the procedure. It is said that the foreskin provides an immunological defense barrier (8). On the other hand, it has been shown that circumcision decreases urinary tract infection rates (3). Some studies also show that there are some orgasm difficulties and erectile problems in circumcised man (9). Although some others show there is no significant difference in sexual function (10). Complication rates vary according to many determinants. For instance, associated comorbidities like bleeding diathesis, anatomic abnormalities, patient age, and surgical technique. Krill classifies the complications as early ones being 'bleeding, postoperative infection, pain and inadequate skin removal' and late ones as 'epidermal inclusion cysts, suture sinus tracts, chordee, inadequate skin removal resulting in redundant foreskin, penile adhesions, phimosis, buried penis, urethrocutaneous fistulae, meatitis, and meatal stenosis.' He also states that early complications are mostly minor and quite treatable unless the child has associated anomalies. Furthermore, late complications are frequently treated in outpatient clinics (2). The most significant complication is bleeding with a 1% incidence (4). In most of the cases, bleeding can be stopped by direct pressure or silver nitrate cautery. In a retrospective study, 48 circumcised boys with varying degree of coagulopathies were investigated and 11 bleeding complications were observed. None of them were severe complications that require RBC transfusion (11).

### Benefits

AAP declared a policy statement in 2012 saying that newborn male circumcision has potential medical benefits. However, the data is not sufficient to suggest routine neonatal circumcision. It is said that medical benefits should be assessed with other potential benefits and risks and parents should give the decision about the best interest of the child (12).

AAP also reviewed the literature comprehensively about the association between circumcision status and UTI contracture. Many data show that there is a significantly decreased risk in circumcised boys. Collectively, it is estimated that rates of UTI contracture in uncircumcised boys is 7 times higher. Its impact on reducing UTIs is greatest in the first year of life (13). Although penile cancer has a relatively low incidence, an at least 3-fold increased risk of penile cancer has also been shown in uncircumcised men (14,15). Another important benefit is the decreased rate of acquiring sexually transmitted infections especially HIV. Three randomized controlled studies in Sub-Saharan Africa showed a significant decrease of HIV transmission in circumcised man (16). Also, there are several studies from the USA since the beginning of the HIV pandemic showing the decreased acquisition of HIV in circumcised man (3). Circumcision also prevents phimosis, paraphimosis and balanoposthitis and decreases the rate of meatitis (17).

### ETHICAL ASPECT

Circumcision is not only a surgical intervention but also a social, cultural, and psychological part of daily life especially in Islamic societies. Since it is mostly performed before the child is autonomous, it puts forward the question 'What is the best interest of the child?' and who should decide it. Therefore, the multiple aspects of circumcision should be assessed carefully and decided as a whole.

### Opponents

Many opposing views about the NTC of boys gather around the open future principle of Feinberg and Davis. According to this principle, children have special rights that they cannot yet exercise but will be able to in adulthood. Therefore, parents should not attempt to foreclose the future options of their

child (18). Another ethical principle applying for circumcision is autonomy. According to opposing views, since the child is not autonomous, the procedure should be delayed until the adulthood (18). Furthermore, circumcision causes an irreversible loss of tissue and creates damage to the bodily integrity of the child. This intervention is made without any medical indication. Like any other surgical intervention, it has some complications and it is against the principle of non-maleficence. Even if circumcision has some potential benefits to reduce HIV transmission and penile cancer incidence, these benefits become applicable when the child is competent. Another idea is that the physician's primary concern should be the patient himself not the parents. Circumcision is the demand of the parents instead of the child himself. Brady states that most parents circumcise their boys in order for their child to look like their father (19). Even if religious liberty is an important right to consider, creating a permanent body marking in a child whose future religious choice is not evident should not be assessed as liberty (18).

### Supporters

Many views supporting circumcision suggest that even if circumcision creates an irreversible tissue loss, there is no functional loss or serious adverse effects when made accordingly with surgical standards (20). Additionally, circumcision has some potential benefits to the child and the society considering decreased HIV transmission (16). Since the protective effect of circumcision for UTI is greatest at the first year of life, delaying the procedure decreases the benefit that the child can get, so that, circumcision matches the ethical principle of beneficence. Other than the medical harms and benefits, there are important social and cultural considerations. First, parents have the right to raise a child according to their social, cultural and religious beliefs. Since the child is growing up with his family and socializes within his parent's environment, it is in his interest to live in harmony with their cultural and social norms. By preventing circumcision, we would cause the exclusion of the child from the society and therefore take the right of socialization from him. Furthermore, prevention of

circumcision makes parents look for illegal ways of doing it. It might create health tourism to places where it is legal. However, such a situation makes it difficult to keep the medical standards for the child's best interest, so that it causes potential harm instead of benefit for the child (5).

### CONCLUSION

While considering a decision over a child, the most important determinant is the principle of 'the best interest of the child.' In the example of circumcision of boys, two arguments come across and need to be assessed carefully: The bodily integrity of the child and right to socialize. Although circumcision is a surgical intervention over the child's body and creates a tissue loss, there is no functional organ loss. Also, complication rates are low when made according to medical standards. On the other hand, the best interest principle includes not only the medical aspect but also social, cultural, and psychological sides. All the factors affect the life of the child as a whole. Being a part of a society and socializing in that environment is needed for mental health and development. Therefore, it is one of the basic rights of human beings. By preventing circumcision, these rights are taken from the child especially in the societies where circumcision has an important role as a sociocultural norm. Moreover, circumcision has important potential medical benefits, so that it would be unethical to prevent the parents from making the decision of what is in the best interest of the child. As a result, all non-biased medical information about circumcision should be given to parents, so they can determine the best interest of the child by considering all the medical, social, cultural, and psychological aspects.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- O.Ö.; Data Acquisition- O.Ö.; Data Analysis/ Interpretation- O.Ö.; Drafting Manuscript- O.Ö.; Critical Revision of Manuscript- O.Ö.; Final Approval and Accountability- O.Ö.

**Çalışma Konsepti/Tasarım-** O.Ö.; Veri Toplama-

O.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- O.Ö.; Yazı Taslağı- O.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- O.Ö.

**Conflict of Interest:** Author declared no conflict of interest.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

**Finansal Destek:** Yazar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Acknowledgement:** Thanks to Dr. Elif Vatanoglu for her precious help and supervision.

**Teşekkür:** Eleştirilerinden dolayı Doç. Dr. Elif Vatanoglu'na çok teşekkür ederim.

## REFERENCES

- Merkel R, Putzke H. After Cologne: male circumcision and the law. Parental right, religious liberty or criminal assault? *J Med Ethics* 2013;39(7):444-9.
- Krill AJ, Palmer LS, Palmer JS. Complications of circumcision. *Scientific World Journal* 2011;11(2):2458-68.
- Brady MT. Newborn Male Circumcision with Parental Consent, as Stated in the AAP Circumcision Policy Statement, Is Both Legal and Ethical. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):256-62.
- Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urol* 2010;16(10):2.
- Jones DA. Infant Male Circumcision: A Catholic Theological and Bioethical Analysis. *Linacre Q* 2018;85(1):49-62.
- İlkılıç İ. Erkek çocuk sünnetinin etik açıdan değerlendirilmesi (Ethical evaluation of circumcision of boys).. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2018;11(1): 49-55.
- El-Beyhaki ABH. *Es-Sünenü'l-kübra*. 8th ed. Beirut: M. Abdülkâdir Atâ; 1994,p.324-6.
- Svoboda JS. Nontherapeutic Circumcision of Minors as an Ethically Problematic Form of Iatrogenic Injury. *AMA J Ethics* 2017;19(8):815-24.
- Bronselaer GA, Schober JM, Meyer-Bahlburg HF, T'Sjoen G, Vlietinck R, Hoebeke PB. Male circumcision decreases penile sensitivity as measured in a large cohort. *BJU Int* 2013;111(5):820-7.
- Krieger JN, Mehta SD, Bailey RC, AGot K, Ndinya-Achola OJ, Parker C, et al. Adult Male Circumcision: Effects on Sexual Function and Sexual Satisfaction in Kisumu, Kenya. *Journal of Sexual Medicine* 2008;5(11):2610-22.
- Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16(2): 272-6.
- American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision Technical Report. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 2012;130(3):e756-e85.
- Morris BJ, Wiswell TE. Circumcision and lifetime risk of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2013;189(6):2118-24.
- Alkhenizan A, Elabd K. Non-therapeutic infant male circumcision. Evidence, ethics, and international law perspectives. *Saudi Med J* 2016;37(9):941-7.
- Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann KP, Protzel C. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(39):646-52.
- McMath A. Infant male circumcision and the autonomy of the child: two ethical questions. *J Med Ethics* 2015;41(8):687-90.
- Morris BJ, Kennedy SE, Wodak AD, Mindel A, Golovsky D, Schrieber L et al. Early infant male circumcision: Systematic review, risk-benefit analysis, and progress in policy. *World J Clin Pediatr* 2017;6(1):89-102.
- Darby RJ. The child's right to an open future: is the principle applicable to non-therapeutic circumcision? *J Med Ethics* 2013;39(7):463-8.
- Svoboda JS, Adler PW, Van Howe RS. Circumcision Is Unethical and Unlawful. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):263-82.
- Tobian AA, Gray RH. The medical benefits of male circumcision. *JAMA* 2011;306(13):1479-80.



## Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve Tıbbi Beslenme Tedavisi

### *Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Medical Nutrition Therapy*

Mücahit Muslu<sup>1</sup> 

#### Öz

Spinal musküler atrofi hastalığı dört farklı tipi bulunan nöromusküler bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde ilaç ve gen tedavisi gibi yöntemler kullanılmakla beraber kanıtlanmış net bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi genel olarak hastalığın semptomlarını kontrol altına almaya dayanmaktadır. Beslenme sorunlarının başında yutma güçlüğü, gastroözofageal reflü ve gastrointestinal disfonksiyon gelmektedir. Hastalık tiplerine göre değişen bu sorunlar hastanın büyüme ve gelişimini olumsuz etkilediği gibi diğer semptomları tetikleyerek hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Beslenme sorunlarının önlenmesi ve hastalığın yönetimi için hastanın semptomlarına göre bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bu tedavi, multidisipliner bir ekip tarafından hazırlanmakta ve uzman diyetisyenler tarafından takip edilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi yönetimi detaylı anamnez alımı, antropometrik, kimyasal ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, enerji ve besin öğeleri gereksinimlerinin hesaplanması, uygun beslenme yolunun seçilip uygulanması, yakından takip ve değerlendirme şeklinde yapılmaktadır. Bu süreçte hastanın enerji gereksinimi hesaplanırken hastalar için geliştirilmiş özel formüllerin kullanılması önerilmektedir. Hastalarda uygulanabilecek diyet çeşitleri ve diyetin içeriği üzerine yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Tıbbi beslenme tedavisinde temel yaklaşım diyetisyen tarafından yakın takip ile antropometrik ve biyokimyasal bulgulara dayanarak diyetinin düzenlenmesi ve kontrolüne dayanmaktadır. Hastalarda optimal beslenmenin gerekliliklerinin belirlenebilmesi için acil olarak iyi planlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal musküler atrofi, Tıbbi beslenme tedavisi, Beslenme

#### ABSTRACT

Spinal muscular atrophy disease is a neuromuscular disease with four different types. Although methods such as drug and gene therapy are used in the treatment of the disease, there is no proven treatment. Treatment is generally based on controlling the symptoms of the disease. Difficulty in swallowing, gastroesophageal reflux and gastrointestinal dysfunction are the leading nutritional problems. These problems, which vary according to the disease's type, affect the growth and development of the patient negatively and reduce the patient's quality of life by triggering other symptoms. Medical nutrition therapy, individualized according to the patient's symptoms, is of great importance for the prevention of nutritional problems and the management of the disease. This treatment is prepared by a multidisciplinary team and followed by expert dietitians. Medical nutrition therapy management is carried out in the form of detailed anamnesis, evaluation of anthropometric, chemical and laboratory findings, calculation of energy and nutrient requirements, choosing and applying the appropriate nutrition route, close monitoring and evaluation. In this process, it is recommended to use special formulas developed for patients while calculating the patient's energy requirement. Studies on the types of diet that can be applied to patients and the content of the diet are quite limited. The basic approach in medical nutrition treatment is based on close follow-up by the dietician and the regulation and control of the diet based on anthropometric and biochemical findings. Well-planned further studies are urgently needed to determine the requirements for optimal nutrition in patients.

**Keywords:** Spinal muscular atrophy, Medical nutrition therapy, Nutrition

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

ORCID: M.M. 0000-0002-8761-5061

#### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Mücahit Muslu,  
İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Beslenme Doktora Programı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: dytmuslu@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 03.11.2020

İlk revizyon/First Revision Received: 15.01.2021

Son Revizyon/Last Revision Received: 09.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 30.03.2021

**Atf/Citation:** Muslu M. Spinal muscular atrophy (SMA) and medical nutrition therapy. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(3): 131-140.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-820357>

## GİRİŞ

Spinal musküler atrofi (SMA), ilerleyici kas atrofi, zayıflığı ve felci ile omurilikteki alfa motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize olan genellikle otozomal resesif geçişli bir grup nöromusküler hastalığı içermektedir (1). SMA hastalığında başlangıç yaşı veya motor nöron fonksiyonlarına göre çok çeşitli fenotipler görülmektedir. Ulusal SMA Birliği hastalığı dört gruba ayırmıştır. Bu gruplar SMA Tip 1 (ağır form), SMA Tip 2 (ara form), SMA Tip 3 (hafif form) ve SMA Tip 4'tür (2,3). Bebek ölümlerinin önde gelen genetik nedenlerinden biri olan SMA, dünya genelinde yaklaşık 11.000 yenidoğandan birini etkilemektedir (1). Tanı almış tüm bebeklerin yaklaşık olarak %58'inin SMA Tip 1, %29'unun Tip 2 ve %13'ünün Tip 3 geliştireceği bildirilmiştir (4). Bu hastalığın en yaygın formu olan SMA Tip 1, 5q11.2-q13.3'e lokalize olmuş survival motor nöron (SMN) 1 genindeki homozigot mutasyonun veya delesyonun neden olduğu türdür (5). Survival motor nöron 1 genindeki bu kusurlar, omuriliğin ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapının alfa motor nöronlarının seçici olarak yok edilmesine neden olmaktadır(6). Survival motor nöron 1 geni dışında bu gen ile neredeyse özdeş bir gen olan SMN 2 geni de mevcuttur. Hastalığın ciddiyeti büyük ölçüde SMN 2'nin kopya sayısına bağlıdır ve daha düşük kopya sayısı daha şiddetli bir fenotip ile ilişkilidir (7). Bunun yanında bazı istisnalar ve farklı genetik etkiler bulunmaktadır (8).

SMN 1 genindeki mutasyon sonucunda yutma ve beslenme güçlüklerine ve solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilen kas atrofi ve zayıflığı oluşmaktadır. Hastalığın tiplerine göre hastalık semptomları değişmekte ve tedavi yönetimi hastalığın tiplerine göre planlanmaktadır. SMA hastalık tipleri ve genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir (2,3). Hastalığın klinik bulgularının farklılık göstermesi hastaya göre multidisipliner bir tedavinin uygulanmasını gerektirmektedir. Prognozu olumsuz etkileyen durumların saptanması, hastaların yakından takibi ve zamanında tedavilerinin yapılması hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır (9).

**Tablo 1.** SMA türleri ve özellikleri (2,3)

Tip	Hastalık İsmi	Başlan-gıç	Ambulasyon Durumu	Prognoz
Tip-1	Werd-nig-Hoff-mann	<6 ay	Bağımsız oturma-yayan hastalar	Yaşam beklentisi 2 yıldan fazla değildir
Tip-2	Dubowitz	6-18 ay	Dik oturabilen ancak ayakta duramayan hastalar	Yaşam beklentisi yaklaşık 2-20 yıldır
Tip-3	Kugel-berg-We-lander	>18 ay	Hastalar genellikle ambulasyona ulaşır	Yaşam beklentisi etkilenmez
Tip-4	Yetişkin Tip	>18 yaş	Hastalar bağımsız yürüyebilir	Yaşam beklentisi etkilenmez

SMA'nın şu an için kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Farmakolojik tedavide kullanılan ilk ve tek ilaç Aralık 2016'da Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ve Haziran 2017'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ve Spinraza ismi ile satılan Nusinersen'dir. Nusinersen intratekal olarak enjekte edilen bir antisens oligonükleotid olup işlevsel bir SMN proteininin üretimini arttırmak için SMN 2'yi modüle etmektedir (10). Yapılan çalışmalarda Nusinersen'in SMA Tip 1'li hastalarda ve 10 yaşından küçük ayakta olmayan SMA Tip 2 ve SMA Tip 3 hastalarında etkin olduğu gösterilmiştir (11-13). Ayrıca FDA tarafından 2019'da onaylanan ve 2 yaş altındaki hastalarda tek seferlik intervenöz olarak uygulanan Zolgensma gen tedavisi bulunmaktadır (14).

SMA için Bakım Standardı Uluslararası Konferansı 2007'de dünya çapında yaygın olarak kullanılan SMA bakım standartları konusunda bir protokol yayınlamıştır. Bu protokol ortopedik ve pulmoner rehabilitasyon, beslenme tedavisi ve palyatif bakım gibi konuları içermektedir. Mevcut SMA hastalık yönetimi, komplikasyonları azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanan destekleyici ve multidisipliner bakıma dayanmaktadır. Pulmoner hastalık, SMA Tip-1 ve Tip 2'de başlıca ölüm nedenidir. Bundan dolayı tedavide solunum sıkıntılarını engellemek oldukça önemlidir. Ayrıca kas güçsüzlüğüne bağlı olarak gerçekleşen beslenme sorunları hastalığın gidişatını olumsuz etkilediğinden büyüme ve

gelişme geriliğine neden olabilmektedir (3). Erken yaşlarda semptom gösteren bebeklerde ve Tip 1'de diğer tiplere göre daha fazla büyüme geriliği gözlemlenmektedir. Bu nedenle erken semptom gösteren hastalarda optimal büyümenin sağlanması için hızlı bir şekilde tıbbi beslenme tedavisinin başlanması gerekmektedir (15). Bu derlemenin amacı SMA hastalarının optimal beslenmenin sağlanması, semptomların hafifletilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık durumunun iyileştirilmesi için bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisini ve yönetimini güncel kaynaklar ile tartışmak ve beslenme uzmanlarına yol göstermektir.

### **SMA Hastalarında Beslenmenin Genel Durumu**

SMA Tip 1 hastası 11 palyatif bakım alan ve 5 Nusinersen tedavisi alan toplam 16 bebeğin incelendiği bir çalışmada palyatif bakımdaki bebeklerin tümünde yutma sırasında yorgunluk, %72'sinde gereksinim miktarını alamama, %55'inde artan beslenme seansları, %91'inde aspirasyon, %64'ünde yemek yerken solunum sıkıntısı görülmüştür. Nusinersen tedavisi alan bebeklerde ise ilaç başlangıcında daha iyi bulgular varken daha sonrasında (8-12 aylıkken) 5 bebekte de beslenme sorunlarının tekrar başladığı yalnız motor fonksiyon skorunun iyileştiği bildirilmiştir (16). İngiltere ve İtalya'da yapılmış iki kohort çalışmasında toplamda 146 SMA Tip 2 hastası incelenmiş ve 88 (%60) hastada ileri beslenme güçlüğü yaşandığı görülmüştür. Hastaların 82'sinde (%60) zayıflık ve 36'sında (%25) ileri zayıflık bildirilmiştir (17). Yaşları 2-12 olan % 28'i Tip 1, % 45'i Tip 2 ve % 27'si Tip 3 olan 60 SMA hastasının ileriye dönük incelendiği çalışmada 3 yıl içinde katılımcıların %47'sinin vücut kütle indeksi z skorlarında düşüş gözlenirken, şiddetli beslenme yetersizliğinin prevalansının %2'den %17'ye yükseldiği görülmüştür. Beslenme tüpü yoluyla enteral beslenme alan çocuklarda aşırı beslenme %29'iken yetersiz beslenme %35 olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda hastaların sadece %35'inde optimal D vitamini alımı görülmüştür (18). Çin'de 69'u SMA Tip 2, 17'si SMA Tip 3 olmak üzere 86 çocuğun antropometrik ölçümleri ve 24 saatlik diyet alım kayıtlarının incelendiği bir çalışmada ço-

cukların diyet alımları Çin Beslenme Referans Alımları ile karşılaştırılmıştır. SMA Tip 2 hastalarının enerji alımları referans değerlere yakın bulunurken Tip 3 hastalarının alımı referans değerlerin altında bulunmuştur. Ayrıca iki grupta da protein alımları referans değerlerin üstüneyken kalsiyum alımları referans değerlerin altında bulunmuştur (19). Yaşları 3-45 arasında olan 60 Tip 2 ve 48 Tip 3 SMA hastasının incelendiği çalışmada beslenme ve yutma güçlüğü olan hastaların, bu problemleri olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek zayıflık ve aspirasyon pnömonisi oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (20). Çalışmalarda görüldüğü gibi ilaç kullananlarda dahil olmak üzere SMA hastalarının tüm türlerinde beslenme sorunları görülmektedir. Beslenme sorunları malnutrisyon, obezite, makro ve mikro besin yetersizliği gibi etkilerle hastalığın yönetim sürecini ve hasta ile bakıcısının yaşam standardını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle SMA hastalarında tıbbi beslenme tedavisi hastalığın yönetiminde büyük önem taşımaktadır.

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Yönetimi**

SMA hastalığında çocukların büyüme ve gelişmesinin sağlanması, yaşam kalitesinin artması aynı zamanda solunum yolu sıkıntılarının engellenmesi için tıbbi beslenme tedavisi önem taşımaktadır. Bu tedavinin multidisipliner bir şekilde yürütülmesi ve bu alanda uzman diyetisyenlerden destek alınması gerekmektedir (21,22). Çocuklarda tıbbi beslenme tedavisi yönetimi; detaylı anamnez alımı, antropometrik, kimyasal ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, enerji ve besin öğeleri gereksinimlerinin hesaplanması, uygun beslenme yolunun seçilip uygulanması, yakından takip ve değerlendirme şeklinde yapılmaktadır (23).

### **Anamnez Alma**

Bebeğin kişisel bilgileri, yakınmaların öyküsü, prenatal, perinatal ve postnatal dönemi kapsayan öykü, geçirdiği hastalıklar, büyüme ve gelişme durumu, beslenme durumu, beslenme davranışları ve bakıcının gözlemlerini kapsamaktadır (24). SMA hastalarında uygulanacak tedavi hastanın bulgu ve semptomlarına göre kişiselleştirilmiş olmaktadır. Bu

nedenle anamnezin detaylı alınması hastaya yaklaşım ve tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır (3)

### **Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi**

SMA hastası çocuklarda çeşitli beslenme sorunları nedeniyle enerji, protein ve çeşitli mikro besin ögesi alımlarının daha düşük olduğu buna bağlı olarak da malnutrisyonun yaygın görüldüğü bilinmektedir (18). Hasta çocukların normal çocuklara göre yağsız vücut kütlesi daha düşükken vücut yağ oranının daha yüksek görülmektedir. Bu nedenle malnutrisyonun yanında obezite de bu hastalar için risk oluşturmaktadır (25). Özellikle enteral yoldan beslenme ile beslenen çocuklarda aşırı beslenme gözlemlenmektedir (18). Ayrıca kas gücü azalmasına bağlı olarak bazal metabolizma hızında ve fiziksel aktivitede azalma nedeniyle kilo artışı gerçekleşebilmektedir (26). Hastaların kas hacmi ve kas kalitesi hastalığın tipi ve klinik durum ile ilişkilidir. Genel olarak bakıldığında sağlıklı çocuklara göre daha düşük düzeydedir (27). Aynı zamanda düşük kemik yoğunluğu, düşük 25OH vitamin D seviyeleri, artmış kemik erimesi belirteçleri ve çok genç hastalarda da asemptomatik vertebra kırıkları görülmektedir (28). SMA hastalarında vücut kompozisyon durumu ve etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Tedavi sürecinde hastaların optimal beslenmesi hastalığın prognozu için oldukça önemlidir (29). Dual enerji X-ışını absorpsiyometri, vücut kompozisyonunun altın standart ölçüsüdür ve yürüyemeyen çocuklarda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili anlamlı veriler sağlamaktadır (30).

### **Gereklerin Hesaplanması**

SMA'da hem enerji hem de besin ögesi gerekleri hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır. Dinlenme metabolizma hızı (DMH), sağlıklı akranlara kıyasla SMA'da daha düşük görülmektedir. Ayrıca bu farklılıklar SMA hastaları arasında da görülmektedir (31). Toplam 30 SMA hastasının (15 Tip 1 ve 15 Tip 2) incelendiği bir çalışmada Tip 1 çocukların Tip 2'lere göre daha düşük z skoruna ancak benzer toplam yağ kütlesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma, tek başına z skor ölçümlerinin,

özellikle SMA Tip 1'de gereklerin hesaplanmasında yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Vücut kompozisyonlarındaki farklılıklar beslenme dışında nörofonksiyonel bozukluklardan da kaynaklanmaktadır (32). Farklı bir çalışmada da 8 SMA hastası incelenmiş hepsinin referans değerlerden daha yüksek yağ yüzdesine sahip olduğu görülmüştür. Motor fonksiyon, SMA Tip 1'de vücut kitle indeksi ve yağsız kitle indeksi ile orta derecede korelasyon gösterirken ve Tip 2'de yağsız kitle indeksi ile zayıf korelasyon göstermiştir (33). Bu nedenle, yalnızca antropometrik verilere dayanan tahmini enerji formüllerinin bu popülasyonda sınırlı değeri olabilmektedir. Vücut kompozisyonunun ve bazal metabolizma hızının göz önüne alındığı bireyselleştirilmiş gerekler hesaplanmalıdır (30).

Enerji gereksinimi hesaplaması için altın standart indirek kalorimetredir. Yalnız indirek kalorimetre çoğu klinikte bulunmadığı için rutinde çok kullanılmamaktadır. Bu nedenle sağlık uzmanları çeşitli formülleri kullanmaktadır. SMA hastaları için tahmini enerji denklemleri geliştirmek üzere 122 çocuk ile yapılan güncel bir çalışmada Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Schofield denklemlerinin bu hastalarda bazal metabolizma enerjisini tam olarak tahmin etmek için yeterli olmadığı bulunmuştur. Spontan solunum hastalarında WHO ve Schofield denklemleri, Nusinersen ile tedavi edilen spontan nefes alan hastalarda Schofield denklemi ihtiyaca daha yakın bulunmuştur. SMA hastaları için geliştirilen enerji gereksinimi formülleri Tablo 2'de verilmiştir (34). Bu çalışma sonucunda ventilasyona bağlı olup olmama, Nusinersen tedavisi alıp almama, vücut ağırlığı, sırtüstü uzunluk ve tibia uzunluğu parametreleri kullanılarak SMA Tip 1 hastaları için dinlenme metabolizma hızı hesaplayan bir web sitesi geliştirilmiştir (35).

SMA Tip 1 hastası çocukların kalori alımının normal çocukların kalori alımının %67'si kadar olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle SMA hastalarının gerekleri sağlıklı çocuklardan farklı olabilmektedir. Ayrıca büyüme ve gelişme takibinde standart büyüme ve gelişme eğrileri kullanımı yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalar üzerinde daha fazla çalışma yapılarak gereksi-



**Tablo 2.** SMA Tip 1 hastaları için geliştirilen DMH hesaplama formülleri (34)

Hastanın Durumu	Geliştirilen DMH Formülü
Solunum desteği almayan hasta	$DMH \text{ (kcal/gün)} = 35 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} + 75 \text{ (nusinersen tedavisi varsa)} + 219$
	$DMH \text{ (kcal/gün)} = 6 \times \text{sırtüstü uzunluk (cm)} + 75 \text{ (nusinersen tedavisi varsa)} + 10$
	$DMH \text{ (kcal/gün)} = 24 \times \text{tibia uzunluğu (cm)} + 97 \text{ (nusinersen tedavisi varsa)} + 179$
Mekanik ventilasyona bağlı hasta	$DMH \text{ (kcal/gün)} = 14 \times \text{tibia uzunluğu (cm)} + 200 \text{ (nusinersen tedavisi varsa)} + 190$
DMH: Dinlenme metabolizma hızı	

nimlerin belirlenmesi ve hastalık için özel büyüme eğrilerinin oluşturulması önerilmiştir (36). Aynı zamanda tam aydınlatılmamış olsa da hastalarda metabolik yollarda farklılıklar olmaktadır. Özellikle farelerde yapılan çalışmalarda karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının değiştiği ve dislipidemi ile karaciğer steatozuna yatkınlığın arttığı görülmüştür. Farelerde uygulanan düşük yağlı diyetlerin hayatta kalım süresini arttırdığı bildirilmiştir (37,38). SMA hastaları için belirlenmiş spesifik besin ögesi gereksinimleri bulunmamaktadır. Columbia Üniversitesi SMA Araştırma Merkezi'nin önerdiği enerji ve besin ögesi gereksinimleri ve açıklamaları Tablo 3'de gösterilmektedir (39).

### Beslenme Yolunun Seçimi

SMA hastalarında besin alımları değişkenlik göstermektedir. Bir yaşına kadar oral alımını sürdüren hastalar olduğu gibi erken zamanda gastrotomi yapılan hastalar da bulunmaktadır (40). Hastalarda beslenme yolu seçimi multidisipliner değerlendirme sonucu bireysel olarak seçilmektedir. Oral alımı iyi olan hastalarda beslenme desteklenirken yetersiz olan hastalarda enteral beslenme başlanmaktadır. Reflü gibi sorunlar nedeniyle nazogastrik tüp kullanamayanlarda ise gastrotomi başlanmaktadır (21). Yapılan

bir çalışmada 62 SMA Tip 2 hastası incelenmiş 26 hastanın besin takviyesine ihtiyaç duyduğu ve 15 hastaya gastrotomi yapıldığı görülmüştür. Gastrotomi nedenleri arasında aspirasyon riski (% 40), yetersiz beslenme (% 47) ve solunum veya gastrointestinal problemler (% 20) yer almıştır (41). İngiltere'de 72 Tip 2 hastasının incelendiği çalışmada ise kilo kaybı, orofaringeal disfaji veya aspirasyon nedeniyle enteral beslenme uygulanmıştır. Gastrotomi yerleştirilen hastaların %96'sında komplikasyon görülmemiş ve bu hastaların %66'sına Nissen fundoplikasyonu yapılmamıştır. Gastrotomiden sonra hastaların %80'inde göğüs enfeksiyonları ve %84'ünde beslenme durumunun iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (42). Çalışmalarda görüldüğü gibi SMA hastalarının beslenmesinin sağlanmasında enteral beslenme büyük önem taşımaktadır.

### Hastalarda Beslenme Sorunları

SMA hastalarında kabızlık, gecikmiş mide boşalması ve gastroözofageal reflü dahil olmak üzere gastrointestinal disfonksiyon, mortalite ve morbiditenin önemli belirleyicilerindedir. Aynı zamanda yutma disfonksiyonu ve reflü solunum sıkıntılarının artmasına neden olmaktadır. Bu durum farmakolojik olarak prokinetik ajanların ve asit nötralleştiricilerin

**Tablo 3.** SMA hastaları için önerilen enerji ve besin ögesi gereksinimleri ve açıklamaları (39)

Enerji	Her bir boy uzunluğu başına 9-11 kcal (9-11 kcal/cm) İdeal olarak enerji alımı izlenmeli 5. ve 10. persentil arasında boya göre ağırlık korunmalıdır. Tip 2 ve 3 hastalığı olan daha yaşlı SMA hastalarından elde edilen verilere göre, beden kütle indeksi 5. persentil olan çocukların 50. persentil yağ kütleli bulunmaktadır. Bunun nedeni, SMA hastalarında yağsız kütle miktarı önemli ölçüde azalmıştır.
Protein	Vücut ağırlığı başına 1-2 gramdır (1-2 g/kg) Uzun bir süre boyunca 2 gram/kg/günden fazla protein, potansiyel olarak böbrek problemlerine neden olabilir ve kemik yoğunluğunu olumsuz yönde etkileyebilir.
Yağ	Toplam kalorinin %30'u yağlardan gelecek şekilde olmalıdır. 2 yaşından küçük çocuklar, normal beyin gelişimi için esansiyel yağ asitleri sağlanmalıdır.
Karbonhidrat	Protein ve yağdan sonra geri kalan enerji karbonhidrattan sağlanmalıdır.
Lif	Yaş artı 5'tir (3 yaşında bir çocuk günde 3 + 5 = 8 gram lif ihtiyacı duyar)
Su	ml/kg'dir. Ateşi olan çocuklar bazı durumlarda daha fazlasına ihtiyaç duyabilir.

kullanımını ile kontrol altına alınabilmektedir. Ağır vakalarda gastroözofageal reflüyü azaltmak için laparoskopik Nissen fundoplikasyonu ve gastrostomi uygulanmaktadır (30). Beslenmeye bağlı sorunlar hastalık tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. En fazla sorun Tip 1'de gözlenmektedir (3). Yapılan bir çalışmada 11 SMA Tip 1 hastası incelenmiş altıncı aydan sonra yutma bozukluklarının başladığı görülmüştür. Hastaların yutma fonksiyonu değişikliklerinin birbirinden oldukça farklı olduğu bildirilmiştir. Çalışma hastalara yaklaşımın kişiselleştirilmiş olması gerektiğini vurgulamıştır (39). Tip 2 ve Tip 3 hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %30,6'sında yutma güçlüğü ve boğulma, %20,4'ünde besinin ağza taşınmasında güçlük ve %20,4'ünde çiğneme güçlüğü olduğu belirtilmiştir (20). Farklı bir çalışmada ise Tip 2 hastalarının %28'inde çiğneme güçlüğü, %30'unda ağız açmada güçlük, %25'inde yutma güçlüğü bulunmuştur (22). Katı besinlerde sıvılara kıyasla yutma güçlüğüne daha fazla olduğu gösterilmiştir (43). Maksimal ağız açıklığının, artan disfaji ve boğulma riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle maksimal ağız açıklığının değerlendirilmesi, yutma ve beslenme güçlüğü açısından yüksek risk altında olan hastaları belirlemek için basit bir teknik olarak hizmet edebilmektedir (17).

Beslenme veya yutma problemi olan hastalarda ortak özellikler arasında oturamama, zayıf baş kontrolü ve mekanik ventilasyon yer almaktadır. Bu sorunlar malnutrisyon ve yüksek aspirasyon riskinin temel nedenleridir. Mevcut motor nöron durumunun beslenme için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (22). Bunun dışında hastalarda yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere bağlı uzun süreli açlık sonrası hipoglisemi oluşabilmektedir. Bu nedenle hastaların uzun süre aç kalmaması gerekmektedir (44, 45). Beslenme güçlüklerinin psikososyal etkisi de oldukça yüksektir. Yemekler aileler için önemli bir sosyal aktivitedir. Çocukların yemek yeme üzerinde kontrollerini kayb ettikleri durumlarda kendilerinin ve ailelerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilenmektedir (30).

Hastaların beslenme konusunda sıkıntı yaşama-

maları için yutma fonksiyonlarının detaylı incelenmesi gerekmektedir. Yutma problemi olan hastaların yutma rehabilitasyona alınması gerekmektedir (46). Bu hastalarda hastanın yutabileceği kıvamda besinler hazırlanmaktadır. Aynı zamanda az az ve sık sık beslenme gerekmektedir. Fazla yemekten ise kaçınılmaktadır (47). Reflü için ise reflüjenik besinler olan yüksek yağlı besinler, kızartılmış besinler, asitli içecekler, şeker ilaveli içecekler, çikolata, kahve, baharatlar ve yüksek tuz tüketiminden kaçınmak gerekmektedir. Bunun yanında hızlı yemek, geç saatlerde yemek veya fazla yemek gibi beslenme davranışlarının engellenmesi gerekmektedir (48).

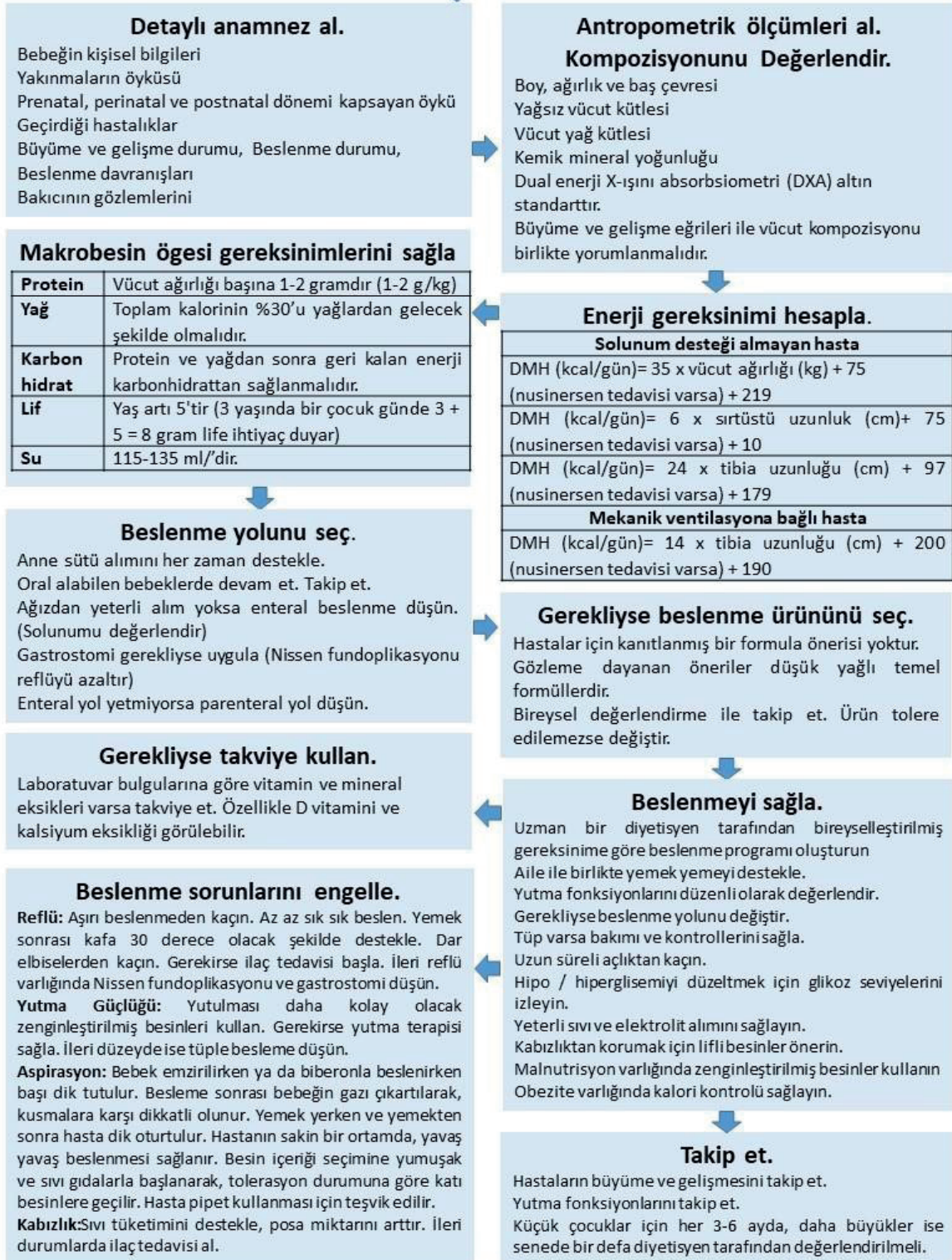
### Takip ve Değerlendirme

2009-2011 yılları arasında 44 SMA Tip 1 hasta bakıcısı üzerinde yapılan anket çalışmasında 43 hastanın beslenme tüpü kullandığı, 34'ünün elemental veya yarı elemental formül kullandığı ve 27'sinin formül intoleransı sorunu yaşadığı bildirilmiştir. Katılımcıların yarısı kendi başlarına veya diğer ailelerin rehberliğinde beslenme değişiklikleri uyguladığını belirtirken, 15'i bir diyetisyenden yardım aldığını belirtmiştir (49). SMA hastalarının semptomları kısa sürede değişkenlik gösterebildiğinden yakın takip altında olmaları gerekmektedir. Beslenme tedavisi hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve özellikle solunum sıkıntılarının engellenmesi için alanında uzman diyetisyenler tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse güncellenmelidir. Küçük çocukların beslenme programının en az 3-6 ayda bir, daha büyüklerin ise yılda bir defa diyetisyen kontrolünden geçmesi gerekmektedir (9). SMA hastalarının tıbbi beslenme tedavisi ve yönetimi için gerekli algoritma Şekil 1'de verilmiştir (2,3,30,34,38).

### SONUÇ

SMA hastalarının tüm türlerinde beslenme sorunları gözlenmektedir. Bu sorunlar hastalığın tedavisini olumsuz etkilemekte hastanın ve bakıcısının yaşam standartlarını düşürmektedir. SMA hastalarında beslenme ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Olan çalışmalar da beslenme sorunları ve bu sorunların neden olduğu sonuçları belirtmektedir. Hastalarda uygulanabilecek diyet

## Spinal Musküler Atrofi (SMA) Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi Yönetimi



Şekil 1. SMA tıbbi beslenme tedavisi yönetimi (2,3,30,34,38)

çeşitleri, diyetlerin nasıl uygulanacağı ve besin ögesi içerikleri ile ilgili önerilerde bulunan klinik çalışmalar ise yoktur. Şu an için uygulanan tıbbi beslenme tedavisi hastalığın tipi ile hastanın antropometrik ve biyokimyasal bulgularına dayanan bireyselleştirilmiş genel tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavide dikkat edilmesi gereken noktalar SMA hastası çocukların enerji gereksinimleri ile büyüme ve gelişme hızlarının sağlıklı çocuklara göre farklı olduğudur. Bu nedenle tedavide rutin formüller ve büyüme gelişme eğrilerinin kullanılması fazla gereksinim göstererek obeziteye neden olabilmektedir. Hastalar için geliştirilmiş özel formüller ile gereksinimlerin hesaplanması gerekmektedir. Aynı zamanda hastalarda yaygın görülen sorunlar nedeniyle enteral beslenme oldukça önemlidir. Bu konuda bakıcılara uzmanlar tarafından iyi eğitim verilmeli yetersiz veya fazla beslenmeden hastalar korunmalıdır. Hastanın doğru değerlendirilebilmesi ve sürecin iyi yönetilebilmesi için de tedavi sürecinde multidisipliner bir ekip ve bu ekipte bir diyetisyenin bulunması gerekmektedir. SMA hastalarında beslenme sorunları oldukça yaygın ve beslenme konusu hastalığın seyrini etkilemede bu kadar önemli olmasına rağmen klinik çalışmaların oldukça sınırlı olması bu alanda acil kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu derleme ülkemizde SMA ve beslenme konusu üzerine yazılmış ilk çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Conflict of Interest:** Author declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5):443-52.
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027-49.
4. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):1-6.
5. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155-65.
6. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1999;64(5):1340-56.
7. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodrigues-Alveres FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208-15.
8. Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev* 2013;23(3):330-8.
9. Canpolat M, Bayram AK, Bahadır O, Hüseyin PER, Gümüş H, Dundar M et al. Spinal musküler atrofi olgularının klinik özellikleri. *J Curr Pediatr* 2016;14(1):18-22.
10. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1153-61.
11. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J M* 2018;378(7):625-35.

12. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019;92(21):e2492-e506.
13. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol* 2019;86(3):443-51.
14. Avenir. What is ZOLGENSMA? Published 2019 (cited 2021 Feb 1) Available from: <https://www.zolgensma.com/what-is-zolgensma>.
15. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *J Child Neurol* 2012;27(7):845-51.
16. Heul AMB, Cuppen I, Wadman RI, Asselman F, Schoenmakers MAGC, van de Woude DR, et al. Feeding and swallowing problems in infants with spinal muscular atrophy type 1: an observational study. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(3):323-30.
17. Wadman RI, van Bruggen HW, Witkamp TD, Sparreboom-Kalaykova SI, Stam M, van den Berg LH, et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* 2014;83(12):1060-66.
18. Mehta NM, Newman H, Tarrant S, Graham RJ. Nutritional status and nutrient intake challenges in children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 2016;57:80-3.
19. Zhou Y, Chen J, Gong X, Lu Z, Hua H, Zhu X, et al. Nutrition status survey of type 2 and 3 spinal muscular atrophy in Chinese population. *Nutr Neurosci* 2021;1-7.
20. Chen YS, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr* 2012;160(3):447-51.
21. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-15.
22. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord* 2008;18(5):389-93.
23. Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(2):242-64.
24. Poyraz T, Demir S. Çocuklarda nörolojik öykü alma ve muayene. In: Erdoğan F, Demir S, Poyraz T, editors. *Süt Çocuğu ve Çocuklarda Nörolojik Değerlendirme*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.p.1-6.
25. Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(6):391-6.
26. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79(18): 1889-97.
27. Sproule DM, Punyanitya M, Shen W, Dashnaw S, Martens B, Montgomery M, et al. Muscle volume estimation by magnetic resonance imaging in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2011;26(3):309-17.
28. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, et al. Bone and spinal muscular atrophy. *Bone* 2015;79:116-20.
29. Sproule DM, Montes J, Dunaway S, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, et al. Adiposity is increased among high-functioning, non-ambulatory patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2010;20(7):448-52.
30. Moore GE, Lindenmayer AW, McConchie GA, Ryan MM, Davidson ZE. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2016;26(7):395-404.

31. Cuttillo L, Pizziconi C, Tozzi AE, Verrillo E, Testa MBC, Cutrera R. Predicted and measured resting energy expenditure in children with spinal muscular atrophy 2. *J Pediatr* 2014;164(5):1228-30.
32. Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, Pieri G, Giaquinto E, Battezzati A, et al. spinal muscular atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure?. *Clin Nutr* 2017;36(6):1674-80.
33. Baranello G, De Amicis R, Arnoldi MT, Zanin R, Mastella C, Masson R, et al. Evaluation of body composition as a potential biomarker in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2020;61(4):530-4.
34. Bertoli S, De Amicis R, Bedogni G, Foppiani A, Leone A, Ravella S, et al. Predictive energy equations for spinal muscular atrophy type I children. *Am J Clin Nutr* 2020;111(5):983-96.
35. JSCalc.io. (cited 2020 Nov 02). Available from: <https://jscalc.io/calc/Q91zp6clkw19PVBn>.
36. Poruk KE, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, LaSalle BA, Chan GM., et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord* 2012;22(11):966-73.
37. Deguise MO, Chehade L, Tierney A, Beauvais A, Kothary R. Low fat diets increase survival of a mouse model of spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(11):2340-46.
38. Deguise MO, Baranello G, Mastella C, Beauvais A, Michaud J, Leone A, et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(8):1519-32.
39. Sproule, DM. General nutrition guidelines for SMA children. (cited 2020 Nov 02). Available from: <http://columbiasma.org/docs/living/General-Nutrition-Guidelines-in-SMA-Nutrition-Handout.pdf>.
40. Choi YA, Suh DI, Chae JH, Shin HI. Trajectory of change in the swallowing status in spinal muscular atrophy type I. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020;130:109818.
41. Schottlaender L, Scoto M, Imbrigiotta N, Davis T, Main M, Munot P, et al. Nutritional status of a large cohort of children with spinal muscular atrophy type 2 (SMA2). *Neuromuscul Disord* 2017;27:S133.
42. Wadman RI, De Amicis R, Brusa C, Battezzati A, Bertoli S, Davis T, et al. Feeding difficulties in children and adolescents with spinal muscular atrophy type 2. *Neuromuscul Disord* 2021;31(2):101-12.
43. Van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, Van Bruggen HW, De Swart BJM, Sie LTL, Steenks MH, et al. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? *Neurology* 2009;73(21):1787-91.
44. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012;72(2):256-68.
45. Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, Swoboda KJ. Responses to fasting and glucose loading in a cohort of well children with spinal muscular atrophy type II. *J Pediatr* 2015;167(6):1362-8.
46. Demir N. Pediatrik nöromusküler hastalıklarda yutma rehabilitasyonu. Karaduman AA, editör. Nöromusküler Hastalıklarda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020. p.82-8.
47. Müftüoğlu S. Akalazyada beslenme. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20(3):201-3.
48. Kürklü N, Kaner G. Gastroözofageal reflü hastalığında beslenmeye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2015;19(3):139-41.
49. Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol* 2014;29(11):1467-72.

**Amaç ve Kapsam**

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

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

**Editöryal Politikalar ve Hakem Süreci**

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

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

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

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.

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

Bütün makalelerin eşleşme oranı değerlendirmesi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

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

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

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

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

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ilaveten, diğer yazarların da çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğer yazarların katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

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

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

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

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

#### Yayın Politikası

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

Gönderilen makaleler derginin amaç ve kapsamına uygun olmalıdır. Orijinal, yayınlanmamış ve başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan, her bir yazar tarafından içeriği ve gönderimi onaylanmış yazılar değerlendirmeye kabul edilir.

Makale yayınlanmak üzere Dergiye gönderildikten

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

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

#### İntihal

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

#### Çift Kör Hakemlik

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

#### Açık Erişim İlkesi

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

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

#### Telif Hakkında

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını Creative Commons Atıf-



GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr> olarak lisanslıdır. CC BY-NC 4.0 lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

### Makale Hazırlama

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

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

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

Yazar(lar)ın aşağıdakileri sunmaları gerekir:

### Telif Hakları Formu

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

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığı,
- Yazarların isimleri, kurumları, eğitim dereceleri ve ORCID numaraları
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dâhil), faks numarası ve e-posta adresi,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

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

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

### Makale Türleri

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

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

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

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

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

**Davetli Derleme:** Konunun alanında birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazar(lar) dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön veren bir düzeyde hazırlanmalıdır. Ana metin; “Giriş”,

“Klinik ve Araştırma Etkileri” ve “Sonuç” bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

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

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

### Tablolar

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

### Resim ve Resim Altyazıları

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

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

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

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

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

### Revizyonlar

Yazar(lar) makalelerin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli,

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

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

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

#### Kaynaklar

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

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

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

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

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

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengtsson S. Sothemin BG.

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

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

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

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

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

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

#### Son Kontrol Listesi

- **Editöre mektup**
  - Makalenin türü
  - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
  - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
  - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
  - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Yazar Formu
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Makale kapak sayfası
  - Makalenin kategorisi
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı

- Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
- Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks no'su
- Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metin dosyasında olması gerekenler
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumlarında özet 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
  - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
  - Makale ana metin bölümleri
  - Kaynaklar
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılarıyla)

### **Aims and Scope**

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

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

### **Editorial Policies and Peer Review Process**

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

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

Manuscripts submitted to Journal of Advanced Research in Health Sciences will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are

experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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

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

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

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

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

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

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

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

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

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

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

### **Publication Policy**

The journal is committed to upholding the highest standards of publication ethics and pays regard to Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing published by the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishers

Association (OASPA), and the World Association of Medical Editors (WAME) on <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

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

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

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

### **Plagiarism**

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

### **Double Blind Peer-Review**

After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by the editors-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope. The editor provides a fair double-blind peer review of the submitted articles and hands over the papers matching the formal rules to at least two national/international referees for evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

### **Open Access Statement**

The journal is an open access journal and all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Except for commercial purposes, users are

allowed to read, download, copy, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

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

### Copyright Notice

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

### Manuscript Preparation

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

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

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

Author(s) are required to submit the following:

- **Copyright Transfer Form,**

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

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

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

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

### Manuscript Types

**Original Articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

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

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

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

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

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

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the

Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

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

**Figures and Figure Legends**

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



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

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

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

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

### Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

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

### References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index

Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

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

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

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

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

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

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

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

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

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver

imaging. *DiagnIntervRadiol*. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

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

### Submission Checklist

- **Cover letter to the editor**
  - The category of the manuscript
  - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
  - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
  - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
  - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form**
- **Permission of previous published material if used in the present manuscript**
  - Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
  - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained.

Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.

- **Title page**
  - The category of the manuscript
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Short title (running head) both in Turkish and in English
  - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
  - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
  - ORCIDs of all authors.
- **Main Manuscript Document**
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report’s abstract limit is 200 words)
  - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
  - Main article sections
  - References
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

## COPYRIGHT AGREEMENT FORM / TELİF HAKKI ANLAŞMASI FORMU



Istanbul University  
İstanbul Üniversitesi

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

Telif Hakkı Anlaşması Formu  
Copyright Agreement Form

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

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

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

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

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

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

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

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

