



Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2022;15(1)

Editörden	i-ii
<b>Araştırma Makalesi</b>	
1 Yeni tanı kronik myeloid lösemili hastalarda tiyol/disülfid dengesi ve Sokal prognostik skoru ile ilişkisi	1-7
2 Farklı iskeletsel patern'e sahip hastalarda TME morfolojisinin değerlendirilmesi: Bir retrospektif pilot çalışma	8-15
3 TNF- $\alpha$ (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma patogenezindeki rolü	16-23
4 Oral liken planus ile 25(OH) D vitamini arasındaki ilişki	24-28
5 Retinitis pigmentozalı hastalarda trombosit zengin plazma enjeksiyon uygulamaları	29-37
6 Yoksul kadınların beslenme durumlarının değerlendirilmesi	38-49
7 Kronik lenfositik lösemide tedavi yaklaşımları: Gerçek yaşam verisi	50-55
8 Sertralin ve sorafenibin karaciğer kanseri hücrelerinde P-glikoprotein gen ekspresyonuna ve rodamın 123 birikimine etkileri	56-65
9 Üçüncü basamak bir hastanede cerrahi profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi	66-73
10 Türkiye'de sağlık çalışanları arasında koronavirüs salgını nedeniyle yaşanan zorluklar, kaygı, depresyon ve tükenmişlik sendromunun incelenmesi	74-87
11 Alloplastik kemik grefti uygulanmış sıçan kalvarial kemik defekt modelinde rosmarinik asidin terapötik etkileri	88-99
<b>Derleme</b>	
12 Geriatrik disfaji ve beslenme tedavisi	100-109
13 Temporomandibular eklem düzensizlikleri teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemleri	110-127
<b>Olgu Sunumu</b>	
14 Deliryuma yol açan nadir bir intoksikasyon: Datura stramonium	128-132

## Başeditör



**Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD  
ID 0000-0002-3923-570X

## İletişim



**Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD  
ID 0000-0002-3923-570X

## Editör Yardımcısı



**Doç. Dr. Özlem AY** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

## Bölüm Editörleri



**Prof. Dr. Naile BİLGİLİ** ✓  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ



**Prof. Dr. Uğur DAL** ✓  
MERSİN UNIVERSITY  
ID 0000-0001-5951-9147



**Prof. Dr. İsmail ÜN** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ  
FARMAKOLOJİ AD.  
ID 0000-0001-6442-4185



**Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
ID 0000-0002-5113-5509



**Prof. Dr. Lokman AYAZ** ✓  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA AD  
ID 0000-0002-2876-055X



**Prof. Dr. Reyhan İRKİN** ✓  
İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ  
ID 0000-0002-6838-2215



**Prof. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ** ✓  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ



**Doç. Dr. Sabahattin TEKİNGÜNDÜZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
ID 0000-0002-2528-9029



**Doç. Dr. Gülhan TEMEL** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ  
MİKROBİYOLOJİ A.D.  
ID 0000-0002-0823-3680



**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seda ATAOL** ✓  
ANKARA MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ  
FAKÜLTESİ, PROTETİK DIŞ TEDAVİSİ AD  
ID 0000-0003-3990-179X



**Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÜLGER** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ, TEMEL  
ECZACILIK BİLİMLERİ BÖLÜMÜ, FARMASÖTİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
ID 0000-0001-6649-4195

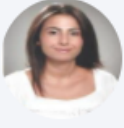


**Prof. Dr. Beyhan ÖZYURT** ✓  
MANİSA CELAL BAYAR TIP FAKÜLTESİ  
ID 0000-0001-5377-4593



**Doç. Dr. Özlem AY** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ  
BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

## Yayın Editörü



**Dr. Öğr. Üyesi Sumbüle KÖKSOY VAYISOĞLU** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ

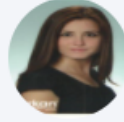
id 0000-0002-3302-037X

## Sayfa Düzeni



**Dr. Öğretim Görevlisi Ebru YILDIZ  
KARADENİZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ

id 0000-0002-9327-0653



**Dr. Öğretim Görevlisi Aslı EKER** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ İÇEL SAĞLIK YÜKSEKOKULU

id 0000-0003-0259-7085



**Dr. Öğr. Üyesi Sevil GÜNER** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ SYO EBELİK BÖLÜMÜ

id 0000-0003-0711-8960



**Dr. Arş. Gör. Ahmet KARAMAN** ✓  
HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ



**Arş. Gör. Güzide ÜĞÜCÜ** ✓  
MERSİN UNIVERSITY, FACULTY OF NURSING, DEPARTMENT OF NURSING, DEPARTMENT OF CHILD HEALTH AND DISEASES  
NURSING

id 0000-0002-1095-8656

## İngilizce Dil Editörü



**Doç. Dr. Özlem ELVAN** ✓  
MERSİN UNIVERSITY

id 0000-0002-5796-4279



Değerli Bilim İnsanları,

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin 2022 yılı Nisan sayısından merhaba.

Uzun zamandır görmediğimiz soğuk ve karlı bir kış mevsiminden sonra (kış mevsiminin olması gerektiği gibi) havalar yavaş yavaş ısınmaya ve doğa uyanmaya başladı. Kış döneminde ülkemizin genelinde iyi bir kar yağışı oldu. Bu kimi yerlerde hayatı olumsuz yönde etkilese de geçen yıllarda yaşanan kuraklık nedeniyle kar yağışı ilaç gibi geldi. Toprak suya doydular, kuruyan pınarlar ve kaynaklar yeniden akmaya başlayacak. Bugünlerde doğada trekking yapmanın tam zamanı...

İklim değişikliği dünyanın her yanında daha fazla hissedilmeye başlandı. İklim değişikliğinin sonuçları olan ekstrem hava olayları (aşırı sıcaklar, aşırı yağışlar, uzun süreli kuraklıklar vb) giderek daha fazla görülmektedir. Bu konuda ileriye dönük iyimser değil kötümser tahminler daha fazla ağırlık kazanmaktadır. Peki neden?

Dünya ikliminde geçmişte de büyük değişiklikler yaşanmış, yüzbinlerce yıl süren buzul çağının günümüzden 12500 yıl önce etkisini yitirmesiyle Bereketli Hilal olarak da tanımlanan Ortadoğu ve ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesini de içine alan yerde yerleşik yaşam başlamıştır. Periyodik olarak daha yağışlı ya da daha sıcak yıllar görülmektedir. Bunlar doğal sürecin bir parçası olarak şekillenmektedir. Fakat son 100-150 yılda gelişen ve giderek de ağırlaşan iklim değişikliği doğal olmaktan çok insan eliyle ilişkilidir.

Günümüzde iklim değişikliğine yol açan sera gazlarının başlıca kaynağı Fosil yakıtlar (kömür, petrol, doğalgaz) olup, bu yakıtlara bağımlılık üst düzeyde sürmeye devam etmektedir. Fosil kaynaklı yakıtların kullanımını sınırlandırılmaya çalışılsa da, fosil yakıtların yerine konabilecek yenilenebilir enerji kaynakları hala emekleme döneminden ileriye geçememektedir. Aynı zamanda artan insan nüfusu ve tüketim; fosil kaynaklı yakıtlara olan bağımlılığı daha da artırmaktadır. Bu döngü iklim değişikliğini hızlandırmaktadır.

Günümüzde yaşanan iklim değişikliği büyük ölçüde insan eliyle oluşturuluyorsa, sorunun çözümü de insana bağlıdır. İklim değişikliğini yavaşlatmak, durdurmak ve geriye döndürmek için ne yapmalıyız?

Sorunun cevabı basit ama cevabın uygulaması basit değil. Bununla beraber başka seçenek de yok elimizde.

Öncelikle dünyada nüfus artışının frenlenmesi gerekiyor. İsteddiğimiz kadar çocuk yapma lüksümüz yok. Burada büyük bir çelişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ailelerin daha fazla çocuk yapabilme imkanı varken doğurganlık ciddi oranda azalmış, buna karşın gelişmemiş ülkelerde, yoksulluk ne kadar fazla ise, doğurganlık ve nüfus artışı da o kadar fazladır. Bu yaman bir çelişki olup, geri kalmış ve yoksul ülkelerde nüfusun kontrol altına alınması gerekmektedir. İkinci olarak tüketimin frenlenmesi gerekmektedir. Ne kadar çok tüketim o kadar çok üretim ve enerji kullanımı demektir. Burada özellikle aşırı tüketim yapan ülkelerin, ülkeler içinde grupların tüketim çılgınlığından uzaklaşması gerekir. Yaşadığım kentte bir alışveriş merkezinin çıkış kapısında "*Alışveriş yapılan gün, mutlu gündür*" yazısı yazılmış, on metre uzaktan okunabilecek büyüklükte. İnsanların daha çok tüketime değil, daha az şeye ihtiyaç duyarak yaşayacağı bir anlayışa motive edilmesi gerekir. Burada günlük temel ihtiyaçlarını karşılayamayan ya da karşılamakta zorlanan ülke ve insanların ihtiyaçlarını karşılayacak bir paylaşım ortamının oluşturulmasını sağlayacak uluslararası ve ulusal politikalara öncelik verilmelidir. Üçüncü olarak fosil kaynaklı enerji yerine yenilenebilir enerjinin üretimi ve kullanılmasını motive edecek politikalar yapılması gerekir. Güneş hem ülkemiz hem de bütün dünya için benzersiz ve sonsuz bir enerji kaynağı olarak her gün gökyüzünde durmaktadır. İnsanlığın ulaştığı teknolojik düzey; sadece güneş enerjisi kullanarak bütün ihtiyaçlarımızı karşılayabileceğimizi göstermektedir...

Değerli Bilim İnsanları,

Dünya biricik yaşam alanımız ve insan eliyle oluşturulan iklim değişikliği başta insan türünü tehdit etmektedir. Anadolu'nun büyük Filozofu Nasreddin Hocanın

fıkrasında dile geldiği gibi bastığımız dalı kesmekte inat edip durmaktayız. Böyle giderse sonuç kesin, ağaçtan düşeceğiz, ikinci bir sonuç yok. Bilimsel bilgi insanlığın elindeki en sağlam bilgi. İnsanın bilmek istemesi ve sonuçların nedenlerini ortaya koyma isteği bizi bilimsel çalışmalara yönlendiriyor. Yapacağımız bilimsel çalışmaların toplumun sorunlarına çare olması dileklerle,

Bilimsel ve dostça kalın...

Prof.Dr. C. Tayyar Şaşmaz










Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi  
Editörü

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):1-7

doi: 10.26559/mersinsbd.951589

### Yeni tanı kronik myeloid lösemili hastalarda tiyol/disülfid dengesi ve Sokal prognostik skoru ile ilişkisi

 Mahmut Bakır Koyuncu<sup>1</sup>,  Anıl Tombak<sup>2</sup>,  Tolga Köşeci<sup>3</sup>,  Ali Türker<sup>4</sup>,  
 Hakan Basir<sup>4</sup>,  Mustafa İlğan<sup>4</sup>,  Aydan Akdeniz<sup>2</sup>,  Eyüp Naci Tiftik<sup>2</sup>,  
 Özcan Erel<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup> Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Adana, Türkiye

<sup>4</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Mersin, Türkiye

<sup>5</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Kronik myeloid lösemi (KML), bcr-abl füzyon geninin pozitifliği ile karakterize olan myeloproliferatif bir hastalıktır. Oksidatif stres bu hastalarda DNA hasarına yol açarak hastalığın patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Tiyol molekülleri organizmayı oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktadır. Biz de bu çalışmamızda KML hastalarında tiyol/disülfid dengesinin durumunu araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Toplam 48 hasta ve 80 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Alınan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı -80°C'de tüm örnekler çalışılana kadar saklandı. Bu kan örneklerinden native tiyol, total tiyol, disülfid ve İskemi modifiye albümin (İMA) çalışıldı. **Bulgular:** Hastaların medyan Sokal skoru 0.78 (0.56-1.37) olarak hesaplandı. Sokal skor kategorilerinde native tiyol, total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol ve İMA düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu oksidatif stres ölçümü bakımından karşılaştırıldığında, hastalardaki ölçümler artmış oksidatif stres ile uyumlu bulunmuştur. Sokal skoruna göre yüksek risk grubunda yer alan hastalarda serum İMA düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüş ve risk arttıkça İMA düzeylerinde de anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür (p<0.001). **Sonuç:** KML hastalarında oksidatif stres parametreleri normal bireylere göre anlamlı derecede daha yüksektir. Özellikle serum İMA düzeyleri, Sokal'a göre yüksek risk hastalarda belirgin yüksek olup gelecekte yeni geliştirilecek prognostik skorlara dahil edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik myeloid lösemi, oksidatif stres, Sokal skoru

Yazının geliş tarihi: 13.06.2021

Yazının kabul tarihi: 07.10.2021

**Sorumlu Yazar:** Mahmut Bakır Koyuncu, Hematoloji Uzmanı, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yüreğir/Adana. Tel: 0553 5338853, E-posta: mahmutbakirkoyuncu@gmail.com

## Thiol/disulfide balance in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia and its relationship with Sokal prognostic score

### Abstract

**Aim:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease characterized by the presence of the bcr-abl fusion gene. Oxidative stress may play a role in the pathogenesis of this disease by causing DNA damage. Thiol molecules protect the organism from the harmful effects of oxidative stress. In this study, we aimed to investigate the thiol/disulfide balance in CML patients. **Method:** A total of 48 patients with CML and 80 healthy individuals were included in the study. The collected venous blood samples were centrifuged and the serum part was stored at -80 °C until all samples were studied. Native thiol, total thiol, disulfide and ischemia modified albumin (IMA) levels were studied from these blood samples. **Results:** The median Sokal score of the patients was calculated as 0.78 (0.56-1.37). In the Sokal score categories, a significant difference was found between the levels of native thiol, total thiol, disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, native thiol/total thiol and IMA. When the patient and control groups were compared in terms of oxidative stress measurement, the measurements in the patients were found to be consistent with increased oxidative stress. Serum IMA levels were found to be significantly higher in patients in the high-risk group according to the Sokal score, and it was observed that IMA levels increased as the risk increased ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Oxidative stress parameters are significantly higher in CML patients than in normal individuals. In particular, serum IMA levels are significantly higher in high-risk patients according to Sokal and can be included in future prognostic scores.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, oxidative stress, Sokal score

### Giriş

Kronik myeloid lösemi (KML), bcr-abl füzyon geninin pozitifliği ile karakterize olan ve kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerden köken alan myeloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalığın esas işareti olgun ve olgunlaşmakta olan granülositlerin kontrolsüz çoğalmasdır. Bu durum da kendini başta nötrofiller olmak üzere bazofil ve eozinofillerin de artışına sebep olur. Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu izlenir ve splenomegali en sık fizik muayene bulgusu olarak karşımıza çıkar.<sup>1</sup>

Tirozin kinaz inhibitörlerinin bu hastalıkta yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra KML prognozunda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. KML hastalarında tanı sırasında valide edilmiş bir prognostik modelin kullanılması önerilir.<sup>2</sup> Sokal, Hasford, EUTOS (European Treatment and Outcome Study) ve ELTS (EUTOS long-term survival score) şimdiye kadar tanımlanmış prognostik skorlar olup klinik pratikte halen en yaygın kullanılan skor Sokal skorudur. Sokal skoru, dalak boyutu,

periferik yaymadaki blast yüzdesi, yaş ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Sokal skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak kategorize edilirler. Skor 0.8'den küçükse düşük risk, 1.2 ve daha fazlaysa yüksek risk anlamını taşır.<sup>3</sup>

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengeyi ifade eder. Reaktif oksijen türlerinin artmasının DNA hasarını tetiklediği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Thiol bileşenleri, organizmayı oksidatif stresin istenmeyen etkilerine karşı koruyan vücuttaki pek çok savunma mekanizmasından biridir. Reaktif oksijen türleri, thiol gruplarını okside ederek disülfid bağları oluşumuna sebep olur. Antioksidan maddeler bu disülfid bağlarını yeniden thiol gruplarına dönüştürür ve bu sayede thiol/disülfid dengesi korunmaya çalışılır.<sup>5</sup> Vücuttaki bu thiol dengesinin apoptotik yollarda ve sinyal iletiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu dengedeki bozuklukların, malignensiler başta olmak üzere pek çok hastalıkta var olduğu gösterilmiştir.<sup>6-8</sup> İskemi durumlarında,

serbest oksijen radikalleri albuminin N-terminal bölgesini modifiye ederek İskemi Modifiye Albumin (İMA) adı verilen yeni bir molekül oluşumuna sebep olur. İMA düzeylerinin de pek çok hastalıkta oksidatif stres için bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür.<sup>9,10</sup>

KML hastalarında oksidan maddelerin artıp antioksidan maddelerin azaldığını gösteren birkaç çalışma mevcuttur.<sup>11</sup> Ancak, tiol bileşikleri ve İMA düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın esas amacı tiol bileşikleri ve İMA düzeylerinin KML hastalarındaki durumlarını ortaya koymak ve Sokal risk grupları ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniğine Ekim 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran ve KML tanısı alan toplam 48 hasta dahil edilmiştir. KML tanısı periferik kanda lökoeritroblastik kan tablosu olan hastalarda bcr-abl proteinin varlığı gösterilerek WHO 2016 KML tanı kriterlerine göre konmuştur. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalardan ve 80 sağlıklı gönüllü insandan alınan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı ependorf tüplerinde -80°C'de tüm örnekler çalışılana kadar saklanmıştır.

İMA ölçümleri ELISA yöntemiyle yapılmış ve birimi ng/mL olarak verilmiştir. Native tiol, total tiol, disülfid ölçümleri Erel ve arkadaşlarının literatüre kazandırdığı yeni bir metot ile çalışılmış ve sonuçlar mmol/L birimiyle ifade edilmiştir.<sup>12</sup> Native tiol/total tiol, Disülfid/total tiol ve disülfid/native tiol değerleri yüzde (%) cinsinden ifade edilmiştir. Bu ölçümlere ek olarak hastaların rutin hemogram parametreleri, serum LDH ve kreatinin düzeyleri ve ultrasonografik dalak boyutları da kaydedilmiş ve Sokal skorları hesaplanarak kategorize edilmiştir. Sokal skoru 0.8'den düşük olanlar düşük risk, 0.8

ile 1.2 arasında olanlar orta risk, 1.2 ve üstü yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ve ölçümleri etkileyebileceği için antioksidan özellikte ilaç kullanmakta olan hastalar (vitamin preparatları, statinler vb.) çalışmadan dışlanmıştır.

## Etik kurul onayı

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 14.10.2020, karar sayısı: 707). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alınmıştır.

## İstatistiksel analiz

Analizler SPSS 22 paket programı ile yapıldı. Sayısal verilerin dağılımını belirlemek Kolmogrov-smirnov testi, histogramlar ve probability plot kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal veriler ortalama±standart sapma, anormal dağılım gösterenlerde ise medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda t-test ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri yapıldı ve anlamlılığın nerden kaynaklandığını saptamak için post-hoc analiz yapıldı.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 56.83±14.37 olup %54.2 si erkekti. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastaların tanı anındaki bazı laboratuvar sonuçları ve medyan Sokal skorları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de ise KML hastalarının tanı anındaki tiol ve İMA sonuçları verilmiştir. Tiol parametreleri ve İMA düzeylerinin Sokal risk gruplarına göre karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Kronik myeloid lösemi hastalarında tanı anındaki Sokal skorları ve bazı laboratuvar değerleri

	Medyan (min-max)
Sokal skoru	0.78 (0.56-1.37)
Lökosit (x103 mL)	16445 (12700-21590)
Hemoglobin (x103 g/L)	12.05 (6-16)
Nötrofil (x103 g/L)	13860 (12000-15560)
Lenfosit (x103 g/L)	1945 (380-3680)
Eozinofil (x103 g/L)	165 (0-550)
Bazofil (x103 g/L)	40 (10-1460)
Trombosit (x103 g/L)	228 (121-896)
LDH (U/L)	216.50 (142-475)
Kreatinin (mg/dl)	0.91 (0.48-3.04)

**Tablo 2.** Kronik myeloid lösemi hastalarında oksidatif stres parametreleri ve Sokal risk gruplarına göre karşılaştırmada elde edilen anlamlılık düzeyleri

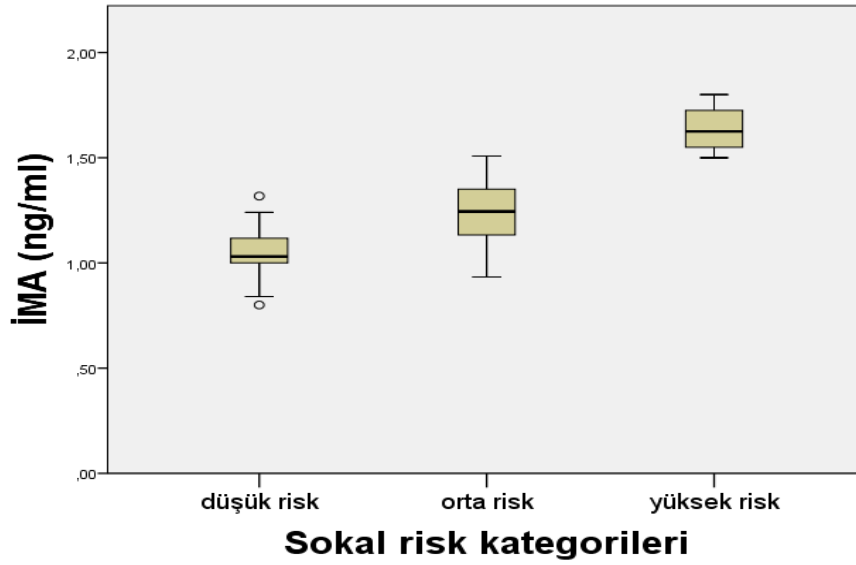
	Medyan (min-max)	p değeri
Native Thiol (mmol/L)	353.7 (170.8-466.2)	<b>0.049</b>
Total Thiol (mmol/L)	394 (181.6-519.7)	<b>0.049</b>
Disülfit (mmol/L)	18.7 (5.4-28.2)	1.000
Disülfit/Native Thiol (%)	5.4 (3.2-8.1)	<b>0.002</b>
Disülfit/Total Thiol (%)	4.87 (3.0-7.0)	<b>0.002</b>
Native Thiol/Total Thiol (%)	90.2 (86.0-94.1)	<b>0.002</b>
İMA (ng/mL)	1.12 (0.80-1.80)	<b>&lt;0.001</b>

İMA: İskemi modifiye albumin

Tablo 2'deki verilerin ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı görülen pek çok ölçüm dikkati çekse de risk durumu kötüye gittikçe sıralı olarak düzeyi değişen tek parametrenin serum İMA düzeyleri olduğu görülmüştür (Şekil 1). İkili karşılaştırmalarda İMA düzeylerinde görülen bu anlamlı farklılığın yüksek risk-düşük risk ve yüksek risk-orta risk grupları

arasındaki farktan kaynaklandığı dikkati çekmiştir.

Hasta ve kontrol grupları thiol bileşikleri ve serum İMA ölçümleri bakımından karşılaştırıldığında Serum disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol, native thiol/total thiol ve serum İMA düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 3).



**Şekil 1.** Hastalarda serum İMA düzeylerinin Sokal prognoz kategorisine göre değişimi (İMA: İskemi modifiye albümin)

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarındaki oksidatif stres parametreleri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Native Thiol (mmol/L)	353.7 (170.8-466,2)	370.4 (182.4-475.5)	0.266
Total Thiol (mmol/L)	394 (181.6-519.7)	391.8 (180.4-504.3)	0.949
Disülfit (mmol/L)	18.7 (5.4-28.2)	10.6 (4.7-27.8)	<b>&lt;0.001</b>
Disülfit/Native Thiol (%)	5.4 (3.2-8.1)	3.1 (2.6-6.61)	<b>&lt;0.001</b>
Disülfit/Total Thiol (%)	4.87 (3-7)	2.91 (1.1-5.4)	<b>&lt;0.001</b>
Native Thiol/Total Thiol (%)	90.2 (86-94.1)	94.16 (91.8-98.9)	<b>&lt;0.001</b>
İMA (ng/mL)	1.12 (0.8-1.2)	0.67 (0.5-0.84)	<b>&lt;0.001</b>

İMA: İskemi modifiye albumin

### Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda KML hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol ve İMA düzeyleri ile anlamlı olarak daha düşük Native thiol/total thiol düzeyleri olduğu görülmüştür. Bu bulgular KML hastalarında belirgin artmış oksidatif stres olduğunu göstermektedir. Ayrıca Sokal gruplarına göre bakıldığında

hastalık riski arttıkça serum İMA düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır.

Daha önceki pek çok çalışmada oksidatif stresin miyeloproliferatif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> KML hastalarında da oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak oksidatif stresin thiol/disülfit dengesi ile değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.<sup>11</sup>



Oksidatif stresin myeloid progenitör hücrelerde bazı genetik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Kanser hücreleri, bu oksidatif stres artışına antioksidan kapasitelerini artırarak adapte olmaya çalışırlar.<sup>16</sup> Thiol bileşiklerinin sülfidril grupları serbest oksijen radikallerine karşı bir direnç mekanizması oluşturur. Thiol bileşiklerinde azalma olduğunda serbest oksijen radikalleri daha da artarak hücre içi yolaklarda bozulmalara yol açar<sup>17,18</sup>.

Erel ve arkadaşları plazma disülfid düzeylerinin inflamatuvar ve malign hastalıklarda arttığını göstermiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak KML hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek disülfid düzeyleri izlenmiştir. Yine daha önceki çalışmalarda native thiol ve total thiol düzeylerinin myelodisplastik sendrom ve multiple myelom gibi hematolojik malignensilerde daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>5,19</sup> Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında native thiol ve total thiol yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

IMA düzeylerinin iskemi ve oksidatif stres durumlarında arttığına dair literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır.<sup>9,10,20,21</sup> Bizim çalışmamızda da artan oksidatif stresin sonucu olarak KML hastalarında IMA düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Uçar ve arkadaşlarının miyelodisplastik sendromlu hastalarda thiol/disülfid dengesinin prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmasında özellikle disülfid ve IMA düzeylerinin prognoz skorlarıyla paralellik gösterdiği görülmüştür<sup>5</sup>. Bizim çalışmamızda da sadece IMA düzeylerinin Sokal prognostik skoruyla ilişkili olduğu, disülfid düzeylerinde ise gruplar arası anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında en önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca, KML hastalığının genetik imzası olan bcr-abl düzeyleri ile oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyon durumuna bakılamamıştır çünkü her hastada bcr-abl ölçümü için aynı yöntem kullanılmamıştır. Oksidatif stres belirteçleri ve serum IMA düzeylerinin bcr-abl kopya sayısı ile ilişkisini

ortaya koymak için daha iyi dizayn edilmiş daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, KML hastalarında kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri tedavisi sonrası oksidatif stres belirteçleri ve serum IMA düzeylerindeki değişimlere de bakılarak, tedavi ile oksidatif stres azaltılabilir mi sorusuna da yanıt bulunabilir.

## Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışma KML hastalarında oksidatif stresin normal insanlara göre daha fazla olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Thiol/disülfid dengesinin irdelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. Özellikle serum IMA düzeyleri gelecekte prognostik skorlamalara dahil edilebilir.

**Yazar katkısı:** Fikir/Kavram: MBK; Tasarım: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA, ENT, ÖE; Denetleme: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA, ENT, ÖE; Veri İşleme: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA; Analiz/Yorum: MBK, ENT; Literatür İnceleme: MBK, AT, HB, Mİ, AA, ÖE; Makale Yazımı: MBK, AT, ENT, ÖE; Eleştirel İnceleme: MBK, ENT.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Curr Biol.* 2003;13(15):R608-610.
2. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk Stratification of Chronic Myeloid Leukemia According to Different Prognostic Scores. *Cureus.* 2020;12(3):e7342.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-799.
4. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of



- upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(1):65-74.
5. Ali UM, Tombak A, Dagdas S, et al. Is dynamic thiol/disulfide homeostasis associated with the prognosis of myelodysplastic syndrome? *J Med Biochem.* 2020;39(3):336-345.
  6. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(11):1567-1571.
  7. Dirican N, Dirican A, Sen O, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
  8. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):136-142.
  9. Karaşin SS, Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):133-139.
  10. Sahin A, Turkoglu S, Tunc N, et al. Is ischemia-modified albumin a reliable tool for the assessment of acute pancreatitis? *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:627-635.
  11. Ahmad R, Tripathi AK, Tripathi P, Singh R, Singh S, Singh RK. Oxidative stress and antioxidant status in patients with chronic myeloid leukemia. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):328-333.
  12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-332.
  13. Allegra A, Pioggia G, Tonacci A, Casciaro M, Musolino C, Gangemi S. Synergic Crosstalk between Inflammation, Oxidative Stress, and Genomic Alterations in BCR-ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasm. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11).
  14. Rossi C, Zini R, Rontauroli S, et al. Role of TGF- $\beta$ 1/miR-382-5p/SOD2 axis in the induction of oxidative stress in CD34+ cells from primary myelofibrosis. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2102-2123.
  15. Pascu VÎnturiş EG, GĂman AM. Assessment of Oxidative Stress in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Depending on Associated Comorbidities. *Curr Health Sci J.* 2020;46(1):23-30.
  16. Pilo F, Angelucci E. A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Rev.* 2018;32(1):29-35.
  17. Winterbourn CC. Are free radicals involved in thiol-based redox signaling? *Free Radic Biol Med.* 2015;80:164-170.
  18. Poole LB. The basics of thiols and cysteines in redox biology and chemistry. *Free Radic Biol Med.* 2015;80:148-157.
  19. Ellidag HY, Aydin O, Eren E, Yilmaz N, Ergin M. Decreased HDL-dependent paraoxonase and arylesterase enzyme activity may indicate a worse prognosis in multiple myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9847-9851.
  20. Gündüztepe Y, Bukan N, Zorlu E, et al. The evaluation of thiol-disulfite balance, ischemia albumin modification and seruloplazmine as a new oxidative stress in mild cognitive impairment and early stage alzheimer's disease patients. *J Clin Neurosci.* 2020;75:188-194.
  21. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of "N-Terminal Modification" to "Fatty Acid Occupation" of Albumin. *Dis Markers.* 2017;2017:5692583.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):8-15

doi:10.26559/mersinsbd.1014185

### Farklı iskeletsel patern'e sahip hastalarda TME morfolojisinin değerlendirilmesi: Bir retrospektif pilot çalışma

 Mehmet Uğurlu<sup>1</sup>,  Hikmet Orhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti AD, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Isparta, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak farklı iskeletsel paterne sahip hastalarda eklem morfolojisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma kapsamında temporomandibular eklem'in görüntülenebildiği ve iskeletsel ölçümlerin yapılabildiği konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde kondil şekli (yuvarlak, düz, konveks, açılı), kondil genişlik ve uzunlukları, glenoid fossa taban kalınlığı ölçümleri yapıldı. 3 farklı iskeletsel paterne ve cinsiyetlere göre kondil şekillerinin görülme sıklıkları ve elde edilen ölçümler arası farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Hasta grubunda konveks, açılı, flat ve yuvarlak tip kondillerin görülme sıklığı sırasıyla %39.8, %9.9, %38.1, %12.2'ydi. Hem tüm çalışma grubunda hem de Sınıf 1 ve 3 hastalarda en sık konveks tip görülürken, Sınıf 2 hastalarda flat tip kondilin görülme sıklığı anlamlı derecede Sınıf 3 hastalardan fazlaydı. Ölçüm değerleri arasında sadece kondil yüksekliği Sınıf 3 hastalarda Sınıf 2 hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. **Sonuç:** Bu çalışmada temporomandibular eklem morfolojisi ile iskeletsel paternlerin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ortodontik tedavi ve takiplerinde sık karşılaşılabilecek eklem anatomisinin bilinmesi yapılan ortodontik tedaviye bağlı meydana gelen değişikliklerin tespit edilmesinde fayda sağlayacak, eklem öncelikli tedavilerin planlanmasının önünü açacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İskeletsel patern, KIBT, TME

---

Yazının geliş tarihi: 25.10.2021

Yazının kabul tarihi: 23.11.2021

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Uğurlu, ESOĞÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD, Tlf: 0222 2393750, E-posta: uzm.dt.mehmetugurlu@gmail.com

## Evaluation of TMJ morphology in patients with different skeletal pattern: A retrospective pilot study

### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to evaluate joint morphology in patients with different skeletal patterns using cone beam computed tomography. **Methods:** In this study, condyle shape (round, flat, convex, angled), condyle width and height, glenoid fossa roof thickness measurements were made on cone-beam computed tomography images where temporomandibular joint can be visualized and skeletal measurements can be made. The incidence of condyle shapes according to 3 different skeletal patterns and genders and the differences between the measurements obtained were evaluated statistically. **Results:** The incidence of convex, angled, flat and round type condyles in the patient group was 39.8%, 9.9%, 38.1%, 12.2%, respectively. The convex type was most common in both the entire study group and in Class 1 and 3 patients, while the incidence of flat type condyles in Class 2 patients was significantly higher than in Class 3 patients. Among the measurement values, only condyle height was found to be significantly higher in Class 3 patients than in Class 2 patients. **Conclusion:** In this study, it was determined that temporomandibular joint morphology and skeletal patterns were associated. Knowing the joint anatomy, which can be encountered frequently in orthodontic treatment and follow-ups, will be beneficial in detecting changes due to orthodontic treatment, and will pave the way for planning priority treatments for temporomandibular joint.

**Keywords:** Skeletal pattern, CBCT, TMJ

### Giriş

Temporomandibular eklem (TME) insan vücudunun en karmaşık yapısıdır ve çiğneme, konuşma ve yutma gibi birçok işlevi vardır. Mandibular kondil, glenoid fossa, eklem eminensi, kondil ile glenoid fossa arasında bulunan eklem diski, TME'nin ana bileşenleridir. Mandibular kondil, ramus mandibularisine dar boyunlu bir şekilde bağlı elipsoid kemikli bir yapıdır. Kondil uzun eksenini içe doğru ve hafifçe geriye doğru seyir gösterir. Bu şekilde, eminens ve fossa ile uyumludur.<sup>1-3</sup>

Kondil ve fossa'nın subartiküler yüzeyleri çeşitli nedenlerden dolayı değişebilir. Bazı durumlarda, kemik yüzeyler düzleşir ve küçük kemik çıkıntıları oluşabilir. Kondildeki bu değişiklikler anatomik varyasyon olabileceği gibi TME remodelingi ya da dejeneratif süreçleri işaret edebilir. TME'nin yapısı ve eklem bozukluklarının teşhisi klinik muayene ve farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılabilir.<sup>4-6</sup> Bu amaçla, uzun yıllardır diş hekimliğinde kullanılan panoramik radyografi veya lateral transkranio-oblik radyografi, TME görüntüleme için kolay ve düşük maliyetli

olmalarına rağmen eklem iç yapısı hakkında bir fikir vermemektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hem kemik hem yumuşak doku komponentleri birarada değerlendirilebildiğinden eklem içi bozuklukların tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) çene yüz bölgesinin kemik dokuları hakkında daha net bilgi sunar. BT sistemi sayesinde, TME'nin 3 boyutlu (3B) görüntüleme ile kemik yapısını oluşturmak mümkündür. Son dönemlerde konik-ışınli bilgisayarlı tomografi de (KIBT), özellikle eklemi oluşturan sert dokulardaki yapısal değişikliklerin değerlendirilebilmesi, sert doku komponentlerinin anatomisinin net bir şekilde izlenebilmesi sayesinde TME bozukluğunun teşhisi için kullanımı giderek artan bir kaynak olmuştur. KIBT ile TME kemik dokularının net bir şekilde görüntülediği kanıtlanmış olup BT ile karşılaştırıldığında radyasyon ve maliyeti belirgin şekilde azaltan yüksek çözünürlüklü görüntüler sağladığı gösterilmiştir.<sup>7-11</sup>

Daha önceden TME morfolojisini yaş cinsiyet ve molar ilişkiye göre BT ile inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada KIBT kullanılarak ayrıca farklı

iskeletsel paterne sahip hastalarda TME morfolojisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde çeşitli amaçlarla elde edilen KIBT görüntüleri üzerinde yapıldı. Çalışma için araştırma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Tarihi: 24.09.2019; Sayı No: 25403353-050.99-E.109431; Karar No: 16).

Çalışma kapsamında 18 yaş üstü hastalardan elde edilen 181 adet TME görüntüsü incelendi. TME morfolojisinin cinsiyet ve iskeletsel paternlere göre değerlendirilmesi yapıldı. Kondil, artiküler fossa, artiküler eminens, sella, nasion, A ve B noktalarını içerecek şekilde alınmış olan hastaların görüntüleri çalışmaya dahil edildi. İncelenecek eklem bölgesini etkileyen sistemik artriti olan, görüntü kalitesi kötü olan, kraniyofasiyal sendromu, dudak damak yarığı, kraniyofasiyal bölge kemik hastalıkları olan ve ortognatik cerrahi görmüş hastaların KIBT görüntüleri çalışma dışı bırakıldı.

TME'nin görüntülenebildiği ve iskeletsel ölçümlerin yapılabildiği KIBT görüntüleri üzerinde kondil şekli (yuvarlak, düz, konveks, açılı), kondil genişlik ve uzunlukları, glenoid fossa taban kalınlığı ölçümleri yapıldı. Kondil genişliği, yüksekliği ve glenoid fossa taban kalınlığı Koshab ve ark.'nın çalışmaları referans alınarak yapıldı.<sup>11</sup> Kondil genişliği için koronal kesit üzerinde medial ve lateral kutup noktaları arasındaki linear mesafe ölçüldü. Kondil yüksekliği ise sagittal kesit üzerinde sigmoid çentiğin inferior noktası ile ramusun posterior sınırı arasına çizilen doğru ile kondil başının en süperior noktasından geçen dikmenin uzunluğu ölçülerek elde edildi.

Anteroposterior çene ilişkisine göre çalışma grubu üç sınıfa ayrıldı; ANB açısı 0°'den 4° 'ye kadar Sınıf I, 4°'den büyükse Sınıf II ve 0°'den küçükse Sınıf III olarak belirlendi. Üç boyutlu görüntülerde sagittal

yön açılanmalarını değerlendirmek için Simplant O&O Dental Software (Materialize, Leuven, Belçika) kullanıldı. KIBT görüntüleri, üç boyutlu sefalometrik analiz deneyimine sahip tek bir ortodontist (M.U.) tarafından değerlendirildi

Üç farklı iskeletsel paterne ve cinsiyetlere göre kondil şekillerinin görülme sıklıkları ve elde edilen ölçümler arası farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Normallik testi için Shapiro-Wilk istatistiği kullanıldı. İskeletsel pattern sınıflarına göre incelenen özelliklerin farklılıklarının karşılaştırılmasında One-Way ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli verilerde ortalama ve std. hata; sınıflandırılmış verilerde ise adet ve yüzdeleri ile verilmiştir. Sınıflandırılmış değişkenler cinsiyet ve iskeletsel pattern ile kondil tipleri arasındaki ilişkinin önemliliğini test etmek için Ki-kare bağımsızlık testi kullanıldı. Değişkenler arası doğrusal ilişkinin varlığı Pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışma kapsamında 18 yaş üstü 93 hastada 181 eklem değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin %64.1'i erkek, %35.9'u kadındı, yaş ortalamasının (yaş±std. hata) 37.72±1.10 olduğu gözlemlendi.

Sınıf 1, Sınıf 2 ve Sınıf 3 hastalarda ortalama glenoid fossa taban kalınlığı 1.07±0.04 mm, ortalama kondil genişliği 19.80±0.19 mm, ortalama kondil yüksekliği 16.84±0.29 mm olarak ölçüldü (ort.±std hata). Bu ölçüm değerleri incelendiğinde iskeletsel patern sınıf ortalamaları glenoid fossa taban kalınlığı ve kondil genişliğinde farklı bulunmazken kondil yüksekliğinde marjinal önemlilik gözlemlendi. Sınıf 3'ün Sınıf 2'den daha yüksek ortalamaya sahip olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1.** İskeletsel paternlere göre incelenen özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri ve önemlilik düzeyleri.

	İskeletsel Patern	Mean	Std. Error	n	p
Glenoid Fossa Taban Kalınlığı	Sınıf1	1.00	0.06	57	0.267
	Sınıf2	1.07	0.06	83	
	Sınıf3	1.17	0.08	41	
Kondil Genişliği	Sınıf1	19.66	0.35	57	0.196
	Sınıf2	19.61	0.28	83	
	Sınıf3	20.35	0.40	41	
Kondil Yüksekliği	Sınıf1	16.63ab	0.55	57	0.097
	Sınıf2	16.62a	0.42	83	
	Sınıf3	17.59b	0.57	41	

a,b: Aynı harfi taşıyan ortalamalar farklı bulunmamıştır (p>0,05)

Hasta grubunda konveks, açılı, flat ve yuvarlak tip kondillerin görülme sıklığı sırasıyla %39.8, %9.9, %38.1, %12.2'ydi. Sınıf 2 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az konveks kondil tipi vardı. Yine sınıf 2 hastalarda flat tip kondilin görülme sıklığı anlamlı derecede Sınıf 3 hastalardan fazlaydı. İskeletsel paternlere

göre açılı ve yuvarlak tip kondillerin görülme sıklıkları arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi (Tablo 2).

Cinsiyetlere göre kondil tipi görülme sıklığı değerlendirildiğinde sadece yuvarlak tip kondilin görülme sıklığı kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 3).

**Tablo 2.** İskeletsel paterne göre kondil tiplerinin dağılımı

	İskeletsel Patern n (%)				
	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Toplam	p
Konveks	27 (47.4) <sub>a</sub>	23 (27.7) <sub>b</sub>	22(53.7) <sub>a</sub>	72 (39.8)	0.029
Açılı	4 (7.0) <sub>a</sub>	12 (14.5) <sub>a</sub>	2 (4.9) <sub>a</sub>	18 (9.9)	
Flat	20 (35.1) <sub>a, b</sub>	39 (47.0) <sub>b</sub>	10 (24.4) <sub>a</sub>	69 (38.1)	
Yuvarlak	6 (10.5) <sub>a</sub>	9 (10.8) <sub>a</sub>	7 (17.1) <sub>a</sub>	22 (12.2)	

a,b: Herbir satırda aynı harfi taşıyan sütun oranları istatistiksel olarak farklı değildir (p>0.05).

**Tablo 3.** Cinsiyete göre kondil tipi dağılımı

	Cinsiyet n (%)			P
	Erkek	Kadın	Toplam	
Konveks	49 (42.2) <sub>a</sub>	23 (35.4) <sub>a</sub>	72 (39.8)	0.039
Açılı	12 (10.3) <sub>a</sub>	6 (9.2) <sub>a</sub>	18 (9.9)	
Flat	47 (40.5) <sub>a</sub>	22 (33.8) <sub>a</sub>	69 (38.1)	
Yuvarlak	8 (6.9) <sub>a</sub>	14 (21.5) <sub>b</sub>	22 (12.2)	

a,b: Herbir satırda aynı harfi taşıyan sütun oranları istatistiksel olarak farklı değildir (p>0.05)

## Tartışma

TME insan vücudundaki en önemli ve günlük hayatta en fazla işlevi olan eklemlerden biridir. Mandibular kondil oral yapılar ve özellikle kaslar tarafından hareketleri kontrol altında olan bir yapıdır, dolayısıyla stomatognatik sistemde değişikliğe neden olan ortodonti için önem arz etmektedir. Tedavi planlaması ve önerilecek tedavi direkt olarak TME'yi etkileyeceğinden eklem ile ilgili anatomik varyasyonlar, bunların görülme sıklığı ve fonksiyonel durumun belirlenmesi ortodontistler için önemlidir.<sup>1, 3, 12-14</sup> Bu nedenle bu çalışmada farklı iskeletsel paternlere göre eklem kondilinin anatomik yapısı değerlendirilmiştir.

Eklemin değerlendirilmesinde üç boyutlu yöntemler net ve doğru bilgiler sunar. Özellikle sert dokuların görüntülenmesinde KIBT; çözünürlük, maliyet, radyasyon dozu gibi avantajlarından dolayı altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>6, 8, 15</sup> 4 farklı görüntüleme modalitesi (KIBT, Lateral sefalometrik, posteroanterior ve submentoverteks grafi) ile TME'nin lineer ölçümlerinin doğruluğunun değerlendirildiği bir çalışmada<sup>16</sup> da KIBT'in güvenilirliği vurgulanmıştır. Bu nedenle kondil tiplerinin belirlenmesi ve ölçümler için bu çalışmada KIBT görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Daha önce literatürde iskeletsel paternlere göre kondil anatomisini değerlendiren çalışmalar vardır. <sup>1, 13, 17</sup> Hasebe ve ark.<sup>1</sup> ve Noh ve ark.<sup>17</sup> çalışmalarında kondil yüksekliği ve

genişliğinin Sınıf 2 hastalarda anlamlı derecede en küçük değerlerde olduğunu bildirmişlerdir. Jeon ve ark.<sup>13</sup> da Sınıf 2 hastalarda kondil yüksekliği için daha küçük değerler elde etmişlerdir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ortalama kondil yüksekliği ve genişliği için değerler en büyük Sınıf 3 hastalarda en az da Sınıf 2 hastalarda elde edilmiştir. Ancak sadece kondil yüksekliğinin Sınıf 2 hastalar ile Sınıf 3 hastalar arasındaki farkı anlamlı bulunmuştur. Kondil genişliği ve glenoid fossa taban kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

TME kondil ve glenoid fossa şeklinin de iskeletsel patern, uzun süreli travmalar, ortodontik ve oklüzal terapiler gibi birçok faktörden etkilendiğini ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır.<sup>6, 18-21</sup> Arayapisit ve ark.<sup>18</sup> panoramik grafi üzerinde yaptıkları çalışmada kondil şeklinin cinsiyet, yaş ve posterior diş kaybıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar bu çalışmalarında panoramik grafi ile KIBT görüntüleri arasında kondil tiplerinin görülmesi bakımından farklılık olduğunu, panoramikte belirlenen açılı tipin KIBT görüntülerinde yansıtılmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda retrospektif değerlendirilen KIBT görüntüleri kondil şekillerini yansıtmaktaydı.

Merique ve ark.<sup>20</sup> farklı maloklüzyon tiplerinde kondil şekillerini araştırmışlar ancak tiplerin görülme sıklıklarının gruplar arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar sadece maloklüzyonun etkisini değerlendirmişlerdir. Bununla birlikte farklı iskeletsel paternlerin doğrudan kondil şekliyle ilişkili olabileceği



fikriyle biz çalışmamızda bireyleri iskeletsel düzeyde sınıflandırdık.

Yalçın ve ark.<sup>6</sup> farklı iskeletsel paternlerde kondil morfolojisini değerlendirdikleri çalışmalarında, genel olarak sırasıyla konveks, açılı flat ve yuvarlak tiplerin görüldüğünü, bununla birlikte Sınıf 2 vakalarda en sık konveks tipin bulunduğunu, erkeklerde flat tip, kadınlarda ise en sık yuvarlak tip kondilin görüldüğünü tespit etmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında kondil şeklinin yaş, cinsiyet ve iskeletsel paternle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak kondil şekliyle iskeletsel paternler ve cinsiyetler arası farklılıklar olabileceği tespit edilmiştir. Çalışmamızda da en sık konveks tip görülmesine karşın en az görülen kondil tipi Yalçın ve ark.'ın<sup>6</sup> çalışmalarından farklı olarak açılı tipti. Yine Sınıf 2 bireylerde konveks tip kondilin görülme sıklığı diğer bireylerden daha az bulundu.

Çeşitli araştırmacılar çalışmalarında ortodontik tedavi öncesi ve sonrasında eklem morfolojisini incelemiş ve TME'nin remodelinginin ortodontik tedavi esnasında da devam ettiğini hatta ortodontik tedavinin bu anlamda kondilin morfolojisinde değişiklikler yapabildiğini ortaya koymuştur.<sup>2, 14</sup> Lin ve ark.<sup>22</sup> Sınıf 2 derin kapanışlı hastalarda ortodontik tedavi sonrası eklem adaptif değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında kondil yüksekliği, genişliği, pozisyonu açısından anlamlı değişiklikler tespit etmiş olup araştırmacıların fossa derinliğinde belirgin artış tespit etmeleri ilgi çekicidir. Yine Parvathy ve ark.<sup>23</sup> üç farklı fonksiyonel apareyle tedavi edilen Sınıf 2 hastalarda tedavilerin kondil yüksekliği ile eklem aralıklarına olan etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan farklı tedavi prosedürlerinin dahi eklem üzerindeki etkilerinin değişebileceği bildirilmiştir.

Stomatognatik sistemde meydana gelen tüm değişikliklerin eklemi etkileyebileceğini ortaya koyan çalışmalar TME anatomisinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Ortodontik tedavi ve takiplerinde sık karşılaşılabilecek eklem anatomisinin bilinmesi yapılan ortodontik

tedaviye bağlı meydana gelen değişikliklerin tespit edilmesinde fayda sağlayacak, TME öncelikli tedavilerin planlanmasının önünü açacaktır.

## Sonuç

Çalışmamızda TME morfolojisi ile iskeletsel paternlerin ilişkili olduğu tespit edilmiş, veri havuzunun genişletilmesi amacıyla iskeletsel sınıflara göre ortalama kondiler ölçüm değerleri bildirilmiş, yine kondil tiplerinin görülme sıklıkları belirlenmiştir. Ancak daha geniş popülasyonlar üzerinde yapılacak ileri çalışmalarla bulguların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

## Teşekkür

Çalışma verilerinin konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesinde görüşlerine başvurulmuş Elif Bilgir'e teşekkür ederiz.

**Yazar katkıları:** MU: Çalışmanın planlanması, ölçümlerin yapılması, literatür taraması ve derlemesiyle ana metnin yazılması. HO: İstatistiksel analizler ve bulguların yorumlanması ve yazılması

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Hasebe A, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Katayama K, Maki K. Comparison of condylar size among different anteroposterior and vertical skeletal patterns using cone-beam computed tomography. Angle Orthod. 2019 Mar;89(2):306-311. doi: 10.2319/032518-229.1.
2. Koide D, Yamada K, Yamaguchi A, Kageyama T, Taguchi A. Morphological changes in the temporomandibular joint after orthodontic treatment for Angle Class II malocclusion. Cranio. 2018

- Jan;36(1):35-43. doi: 10.1080/08869634.2017.1285218.
3. Tecco S, Baldini A, Nakaš E, Primožic J. Interceptive Orthodontics and Temporomandibular Joint Adaptations: Such Evidences? *Biomed Res Int.* 2017;2017:8953572. doi: 10.1155/2017/8953572.
  4. Yale SH, Ceballos M, Kresnoff CS, Hauptfuehrer J. Some observations on the classification of mandibular condyle types. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1963 May;16:572-7. doi: 10.1016/0030-4220(63)90146-4.
  5. Yale SH, Allison BD, Hauptfuehrer J. Yale SH, Allison BD, Hauptfuehrer JD. An epidemiological assessment of mandibular condyle morphology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1966 Feb;21(2):169-77.
  6. Yalcin ED, Ararat E. Cone-Beam Computed Tomography Study of Mandibular Condylar Morphology. *J Craniofac Surg.* 2019 Nov-Dec;30(8):2621-2624. doi: 10.1097/SCS.00000000000005699.
  7. Petersson A. What you can and cannot see in TMJ imaging--an overview related to the RDC/TMD diagnostic system. *J Oral Rehabil.* 2010 Oct;37(10):771-8. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02108.x.
  8. Krishnamoorthy B, Mamatha N, Kumar VA. TMJ imaging by CBCT: Current scenario. *Ann Maxillofac Surg.* 2013 Jan;3(1):80-3. doi: 10.4103/2231-0746.110069.
  9. Lewis EL, Dolwick MF, Abramowicz S, Reeder SL. Contemporary imaging of the temporomandibular joint. *Dent Clin North Am.* 2008 Oct;52(4):875-90, viii. doi: 10.1016/j.cden.2008.06.001.
  10. Baba IA, Najmuddin M, Shah AF, Yousuf A. TMJ imaging: a review. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2016;3(8):2253-6. [https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr\\_795\\_aug\\_4.pdf](https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_795_aug_4.pdf). 7 Mart 2022'de erişildi.
  11. Al-koshab M, Nambiar P, John J. Assessment of condyle and glenoid fossa morphology using CBCT in South-East Asians. *PLoS One.* 2015 Mar 24;10(3):e0121682. doi: 10.1371/journal.pone.0121682.
  12. Bayome M, Park JH, Kook YA. New three-dimensional cephalometric analyses among adults with a skeletal Class I pattern and normal occlusion. *Korean J Orthod.* 2013 Apr;43(2):62-73. doi: 10.4041/kjod.2013.43.2.62.
  13. Eun-Young J, Ro J-A, Sang-Min L, Jong-Tae P. Condylar Size in Malocclusion Skeletal Patterns: Measurements of Three Dimensional Models. *Iranian Journal of Public Health.* 2020;49(3):595-7. <https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/19926>. 7 Mart 2022'de erişildi.
  14. Ezhil I, Arun A, Kumar M. Morphological changes of the mandibular condyle following orthodontic treatment. *J Drug Invention Today.* 2018;10. <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=07a8714f-3139-4ac5-92bb-a31142c8151b%40redis>. 7 Mart 2022'de erişildi.
  15. Park IY, Kim JH, Park YH. Three-dimensional cone-beam computed tomography based comparison of condylar position and morphology according to the vertical skeletal pattern. *Korean J Orthod.* 2015 Mar;45(2):66-73. doi: 10.4041/kjod.2015.45.2.66.
  16. Hilgers ML, Scarfe WC, Scheetz JP, Farman AG. Accuracy of linear temporomandibular joint measurements with cone beam computed tomography and digital cephalometric radiography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005 Dec;128(6):803-11. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.08.034.
  17. Noh KJ, Baik HS, Han SS, Jang W, Choi YJ. Differences in mandibular condyle and glenoid fossa morphology in relation to vertical and sagittal skeletal patterns: A cone-beam computed tomography study. *Korean J Orthod.* 2021 Mar 25;51(2):126-134. doi: 10.4041/kjod.2021.51.2.126.
  18. Arayapisit T, Ngamsom S, Duangthip P, Wongdit S, Wattanachaisiri S,

- Joonthongvirat Y, et al. Understanding the mandibular condyle morphology on panoramic images: A conebeam computed tomography comparison study. *Cranio*. 2020 Dec 9:1-8. doi: 10.1080/08869634.2020.1857627.
19. Ferrario VF, Sforza C, Miani A Jr, Sigurtà D. Asymmetry of normal mandibular condylar shape. *Acta Anat (Basel)*. 1997;158(4):266-73. doi: 10.1159/000147939.
20. Merigüe LF, Conti AC, Oltramari-Navarro PV, Navarro Rde L, Almeida MR. Tomographic evaluation of the temporomandibular joint in malocclusion subjects: condylar morphology and position. *Braz Oral Res*. 2016;30:S1806-83242016000100222. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0017.
21. Santander P, Quast A, Olbrisch C, Rose M, Moser N, Schliephake H, et al. Comprehensive 3D analysis of condylar morphology in adults with different skeletal patterns - a cross-sectional study. *Head Face Med*. 2020 Nov 30;16(1):33. doi: 10.1186/s13005-020-00245-z.
22. Lin Y, Lin Y, Fang F, Chen X, He T. Lin Y, Lin Y, Fang F, Chen X, He T. The effect of orthodontic treatment on temporomandibular joint morphology in adult skeletal class II deep overbite patients. *Am J Transl Res*. 2021 Aug 15;13(8):9070-9075. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430164/>. 7 Mart 2022 tarihinde erişildi.
23. Parvathy RM, Shetty S, Katheesa P. Evaluation of changes seen in TMJ after mandibular advancement in treatment of Class II malocclusions, with functional appliances, a CBCT study. *Biomedicine*. 2021;41(2):236-42. doi: 10.51248/v41i2.789

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):16-23

doi: 10.26559/mersinsbd.1017136

### TNF- $\alpha$ (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma patogenezindeki rolü

 Eylem Parlak<sup>1</sup>,  Aydan Akdeniz<sup>2</sup>,  Nurcan Aras<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), nekroz veya apoptoza yol açan çeşitli sinyal yollarında, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  genindeki rs1800629 polimorfizmi G>A değişimi yaparak genin ifade seviyelerini etkiler. TNF- $\alpha$  -308G alleli ile karşılaştırıldığında, A alleli daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahiptir. IKZF1 geni ise, hücre döngüsünün ilerlemesini ve hücre sağkalımını kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü IKAROS'u kodlamaktadır. IKZF1 geni, kromatinin yeniden şekillenmesi ile ilişkili çinko parmak DNA bağlayıcı proteinler ailesindedir. Bu protein lenfosit diferansiasyonunun da düzenleyicisidir. IKZF1 genindeki rs4132601 polimorfizminin T/G değişimi yaparak genin ekspresyon seviyesini etkilediği ve otoimmün hastalıklar ve lenfoma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. TNF- $\alpha$  ile IKZF1 gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** Hodgkin lenfoma tanısı olan hasta grubu ile malignitesi olmayan kontrol grubu hastalarda TNF- $\alpha$  ve IKZF1 gen polimorfizmleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (Rt-PCR) yöntemi ile araştırılmıştır. Elde edilen veriler SPSS paket programında analiz edilmiştir. **Bulgular:** TNF- $\alpha$  (rs1800629) genindeki polimorfizmde, gruplara göre TNF- $\alpha$  (rs1800629) genotip ve allel dağılımlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Gruplara göre TNF- $\alpha$  (rs4132601) genotipler arasında farklılık göstermediği ancak allel dağılımlarının farklılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,087), ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla G alleli T allele göre 2,34 kat daha fazla tespit edilmiştir. **Sonuç:** Bulgularımız, IKZF1 (rs4132601) geninde G allelinin Hodgkin lenfoma için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma, gen polimorfizmi, TNF- $\alpha$  (rs1800629), IKZF1 (rs4132601)

---

**Yazının geliş tarihi:** 02.11.2021

**Yazının kabul tarihi:** 02.02.2022

**Sorumlu yazar:** Aydan Akdeniz, Limonluk Mah. İsmet İnönü Cad. 2471. Sok. Garden City A blok No: 3 Yenişehir, Mersin, Türkiye Tlf: 0324 2410000, E-posta: akdenizdr@hotmail.com

Not: Bu makale "Hodgkin lenfoma hastalarında TNF- $\alpha$ (rs1800629) ve IKZF1(rs4132601) genlerindeki polimorfizmlerin araştırılması" isimli tez çalışmasından hazırlanmıştır.

## The role of TNF- $\alpha$ (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorphisms in pathogenesis of Hodgkin's lymphoma

### Abstract

**Aim:** Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) plays a role in various signaling pathways leading to necrosis or apoptosis and in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. The rs1800629 polymorphism in the *TNF- $\alpha$*  gene affects the expression levels of the gene by making a G>A exchange. The *IKZF1* gene encodes the transcription factor IKAROS, which regulates the expression of genes that control cell cycle permanence and cell survival. The *IKZF1* gene is in the family of zinc finger DNA-binding proteins associated with chromatin remodeling. This protein is also a regulator of lymphocyte differentiation. The rs4132601 polymorphism in the *IKZF1* gene affects the expression level of the gene by making a T/G exchange, and have been found to be associated with autoimmune diseases and lymphoma. We aimed to explore *TNF- $\alpha$*  and *IKZF1* gene polymorphisms in patients with Hodgkin lymphoma and investigate whether we could identify them as risk factors. **Method:** *TNF- $\alpha$*  and *IKZF1* gene polymorphisms were analyzed in patient group diagnosed with Hodgkin lymphoma and the control group without malignancy. The results were evaluated with the Chi-Square test. Data were analyzed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program. **Results:** *TNF- $\alpha$*  (rs1800629) genotype and allele distributions did not differ between two groups ( $p>0.05$ ). *IKZF1* (rs4132601) allele distributions differed between the groups ( $p=0.087$ ), and G allele was detected 2.34 times more than T allele in the patient group compared to the control group. **Conclusion:** Our results indicate that G allele in *IKZF1* (rs4132601) gene may be a risk factor for Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, gene polimorphism, TNF- $\alpha$  (rs1800629), IKZF1 (rs4132601)

### Giriş

Lenfoma, lenfoid hücrelerin malign proliferasyonu ile giden bir kanser türü olup Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma olmak üzere iki farklı türü bulunmaktadır.<sup>1</sup> Hodgkin lenfoma (HL), en yaygın görülen lenfomalardandır. Erkeklerde daha sıktır ve görülme sıklığı ülkenin gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Hastalığın epidemiyolojisi ve alt tipi, görüldüğü yaş ve ırka göre farklılık göstermektedir.<sup>2</sup> Ailesel geçiş de gösterilmiştir ve görülme oranı özellikle 40 yaş üzerinde, erkek kardeşler arasında artış göstermektedir.<sup>3</sup> Patogenezinde etkenlerden birisi de Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonudur. Yapılan çalışmalarda, HL hastalarında bazı Reed-Sternberg hücrelerinde EBV'ye ait viral DNA varlığı gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) geni, çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkileri bulunan ve bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'yı kodlar. TNF- $\alpha$  inflamatuvar yanıtların ana düzenleyicisi olarak görev alır ve bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların

patogenezinde yer almaktadır. Genel olarak, TNF- $\alpha$ , TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerine bağlanır ve daha sonra inflamasyon, hücre ölümü gibi biyolojik fonksiyonlar için moleküler sinyaller iletir.<sup>5</sup> Ayrıca, TNF- $\alpha$  tümörojenik bir faktör olarak birçok kanser türünün patogenezinde rol oynar. Nakayama ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *TNF- $\alpha$*  ekspresyonunun büyük B hücreli lenfomada prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir.<sup>6</sup> Bunun yanında Chouchane ve arkadaşlarının *TNF- $\alpha$* 'nın 1800629-308G>A polimorfizminin non-Hodgkin lenfoma (NHL) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>7</sup>

*IKZF1* geni, hücre döngüsünün devamlılığını ve hücre sağkalımını kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan IKAROS proteinini kodlar.<sup>8</sup> Bu gen kromatinin yeniden şekillenmesi ile ilişkili çinko parmak DNA bağlayıcı proteinler ailesine aittir. Bu proteinin ekspresyonu fetal ve yetişkin hemo-lenfopoietik sistemle ilişkili olup lenfosit varyasyonlarının düzenlenmesini sağlar.

Bu genin çeşitli izoformları kodlayan uç uca eklenmiş bazı transkript varyantları vardır. Çoğu izoform, hetero veya homo-dimerizasyon için ve diğer proteinlerle etkileşimler için gerekli olan iki çinko parmak motifini içeren ortak bir C-terminal alanını paylaşır. Bununla birlikte, izoformlar, değişen sayıda DNA'yı bağlayan N-terminal çinko parmak motifleri ve nükleer lokalizasyon sinyalleri içererek DNA bağlama yeteneği kazanırlar. DNA'ya bağlanmayan izoformlar ise büyük ölçüde sitoplazmada bulunurlar ve baskın olmayan faktörler olarak işlev gördükleri düşünülmektedir. Bu izoformların aşırı ekspresyonu, akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi B hücre maligniteleri ile ilişkilendirilmiştir. ALL hastalarında yapılan bir çalışmada *IKZF1* genindeki rs4132601 polimorfizminde T/G'nin minör G allelinin ALL vakalarında kontrol grubuna göre 1.54 kat daha fazla ALL riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır.<sup>9</sup>

Yapılan çalışmada Türk popülasyonunda HL ile *TNF-α* (rs1800629) ve *IKZF1* (rs4132601) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya

ulaşılammıştır. Bu nedenle *TNF-α* (rs1800629) ve *IKZF1* (rs4132601) gen polimorfizminin HL patogenezi üzerine etkisininin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın hasta ve kontrol grubuna ait örnekler Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji bölümünde takipli HL tanılı hastalar ile malignitesi olmayan hastalardan temin edilmiş olup, genetik analizler Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmamız için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (30/09/2020 tarihli ve 658 sayılı) onay alınmıştır. Araştırmamıza, 34 HL hastası ve 35 malignitesi olmayan hasta olmak üzere 69 birey dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden DNA kiti ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Ardından *TNF-α* ve *IKZF1* genlerine ait polimorfizmler, TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher, USA) kullanılarak (Tablo 1), gerçek zamanlı PCR (R-PCR) sistem ile analiz edilmiştir.

**Tablo 1:** *IKZF1* ve *TNF-α* genlerine ait primer prob dizileri

<i>IKZF1</i> gen rs4132601	TGCAATCACAGAGAAAGATGCGCCT [G/T] ATCCAAGTTAATATCTCTAAGGTGA
<i>TNF-α</i> gen rs1800629	GAGGCAATAGGTTTTGAGGGGCATG [A/G] GGACGGGTTTCAGCCTCCAGGGTCC

Her reaksiyondaki Taqman problemlerinin floresan oranları F2/F1 floresan kanalında okunarak, 950 C erime noktası (Tm) değerlendirilmiştir. rs1800629 probu için A alleli floresan işaretli F2 kanalından, G alleli ise floresan işaretli F1 kanalından okunmuştur. rs4132601 probu için G alleli floresan işaretli F2 kanalından, T alleli ise floresan işaretli F1 kanalından okunmuştur. qRT-PCR cihazına F2/F1 referans değerleri girildiğinde probun içerdiği boyaya göre cihaz analiz sonuçlarını vermiştir. Çalışmamıza ait sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak p<0.05 alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmamızın hasta grubunda, 14 kadın (%41.2) ve 20 erkek (%58.8) olarak toplamda 34 HL hastası, kontrol grubunda ise, 15 kadın (%57.8) ve 20 erkek (%42.2) toplamda 35 birey bulunmaktadır. Gruplara göre cinsiyet dağılımları homojendir (p>0.05).

*TNF-α* (rs1800629) genindeki polimorfizme ait genotiplendirme istatistikleri incelendiğinde, GG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %0 (n=0) iken hasta grubunda %2.9 (n=1), GA genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %85.71 (n=30) iken hasta grubunda % 82.4 (n=28) olarak belirlenmiştir.

AA genotip görülme sıklığı ise kontrol grubunda %14.28 (n=5) iken hasta grubunda %14.7 (n=5) olarak belirlenmiştir. Gruplara göre *TNF-α* (rs1800629) genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). *TNF-α* (rs1800629) genindeki polimorfizme ait allel istatistikleri incelendiğinde, yabancı G alleli görülme

sıklığı kontrol grubunda %44.4 (n=30) iken hasta grubunda %44.1 (n=30), polimorfik olan A alleli görülme sıklığı kontrol grubunda %55.6 (n=35) iken hasta grubunda %55.9 (n=38) olarak belirlenmiştir. Gruplara göre *TNF-α* (rs1800629) genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** *TNF-α* genine ait allel istatistiklerinin gruplar arasındaki dağılımı

TNF-α (rs1800629)	Grup				p
	Hodgkin lenfomalı hastalar		Kontrol		
	n	%	n	%	
<b>GENOTİP</b>					
GG	1	2.9	0	0	
GA	28	82.4	30	85.71	0.445
AA	5	14.7	5	14.28	
<b>ALLEL</b>					
G	30	44.1	30	44.4	0.967
A	38	55.9	35	55.6	
Toplam	34	100	35	100	

*TNF-α* genine ait Hardy Weinberg dengesi hasta ve kontrol grubunda  $<0.001$ 'dir. İstatistiksel anlamlılık olarak  $p<0.05$  alınmıştır. Odds Oranı (Allel) (%95 G.A).

*IKZF1* (rs4132601) genindeki polimorfizme ait genotiplendirme istatistikleri incelendiğinde, TT genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %71.42 (n=25) iken hasta grubunda %52.9 (n=18), TG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %28.57 (n=10) iken hasta grubunda %41.2 (n=14) olarak belirlenmiştir. GG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %0.0 (n=0) iken hasta grubunda %5.9 (n=2) olarak belirlenmiştir. *IKZF1* (rs4132601) genindeki polimorfizme ait allel istatistikleri incelendiğinde, yabancı T alleli görülme

sıklığı kontrol grubunda %85.7 (n=60) iken hasta grubunda %73.5 (n=50), polimorfik olan G alleli görülme sıklığı kontrol grubunda %14.28 (n=10) iken hasta grubunda %26.5 (n=18) olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında (rs4132601) genotipleri Hardy Weinberg dengesindedir ( $p>0.05$ ). Gruplara göre *IKZF1* (rs4132601) allel dağılımları farklılık göstermekte olup hasta grubunda kontrol grubuna göre G alleli T allele göre 2.34 kat daha fazla tespit edilmiştir ( $p=0.047$ ) (Tablo 3).



**Tablo 3.** IKZF1 genine ait allel istatistiklerinin gruplar arasındaki dağılımı

IKZF1 (rs413601)	Grup				p
	Hodgkin lenfomalı hastalar		Kontrol		
	n	%	n	%	
<b>GENOTİP</b>					
TT	18	52.9	25	71.42	0.087
TG	14	41.2	10	28.57	
GG	2	5.9	0	0.0	
Hardy Weinberg	0.736		0.302		
<b>ALLEL</b>					
T	50	73.5	60	85.7	0.047
G	18	26.5	10	14.28	
Toplam	34	100.0	35	100.0	

IKZF1 genine ait Hardy Weinberg dengesi hasta grubunda 0,736 iken kontrol grubunda 0.302'dir. İstatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0.05$  alınmıştır Odds Oranı (Allel) (%95 G.A)

## Tartışma

HL, olağandışı histopatolojik yönleri, enfeksiyöz bir sürece benzerliği, B hücre antijen ekspresyonunun değişkenliği nedeniyle tanısı zor bir neoplazm formu olmuştur. Etiyolojisi ve patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ailesel geçiş oranı yaşa, cinsiyete ve akrabalık derecesine göre değişiklik gösterir. En büyük risk, HL probandlarının ebeveynlerine göre kardeşlerde, 40 yaşın altındaki probandların ailelerinde (RR=4.25) ve hastaların erkek akrabalarında görülmektedir. Ayrıca ailesel geçiş gösteren olgular göstermeyenlere göre daha erken yaşta tanı alırlar.<sup>10-12</sup>

*TNF- $\alpha$*  geni tarafından sentezlenen *TNF- $\alpha$*  proteini, akut inflamasyon sırasında makrofajlar/monositler tarafından üretilen inflamatuvar bir sitokindir ve hücreler içinde nekroz veya apoptoza yol açan çeşitli sinyal iletilerinden sorumludur. Protein ayrıca enfeksiyon ve kanserlere karşı direnç için de önemlidir. *TNF- $\alpha$* , diğer birçok sitokini uyararak iltihaplanmaya neden olan sitokin zincirine aracılık etmektedir. Yapılan

çalışmalar, *TNF- $\alpha$*  geninin düzenleyici bölgesindeki varyasyonunun çeşitli otoimmün hastalık ve malignite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. *TNF- $\alpha$*  geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) guaninin adenine değişimiyle olan G>A polimorfizmi, genin yukarı akışında -308'de bulunur ve *TNF- $\alpha$*  seviyelerini etkilemektedir. *TNF- $\alpha$*  -308G alleli ile karşılaştırıldığında, A alleli daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahiptir ve sıklıkla otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca, genin majör doku-uyumluluk kompleksi içinde bulunması ve -308 G>A polimorfizminin *TNF- $\alpha$*  geninin promotor aktivitesi üzerindeki etkisi ile bu polimorfizmin immünolojik dengeyi etkilediği ve Çölyak hastalığı patogenezi katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.<sup>13,14</sup>

Al Khatib ve arkadaşlarının diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanılı 125 hasta ve benzer coğrafik ve etnik kökene sahip 238 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada, *TNF- $\alpha$*  (rs1800629) G>A polimorfizminde G alleleline (GG ve GA genotiplerine) sahip olmanın, DBBHL

riskinde artma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p= 0.001).<sup>15</sup>

*IKZF1* gen delesyonları, BCR-ABL pozitif B-ALL de %70, BCR-ABL1 negatif grupta ise %40 ilişkili bulunmuştur ve her iki grupta da artmış nüks riski ve yaşam süresinde azalma söz konusudur. Lenfosit farklılaşmasında temel düzenleyici olduğu bilinen *IKZF1*'in bu gelişimsel sisteme iki önemli katkısı olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi erken hematopoetik öncülerin lenfositler seriyeye farklılaşma potansiyelini sağlamasıdır. Ayrıca *IKZF1*; T ve B öncü hücre serilerinin çoğalma ve farklılaşma aşamasında, bu hücrelerin antijen repertuarlarının seçimi ve antijen özgüllüklerinin kazanmasına aracılık eder. *IKZF1* aktivitesinin kaybı sonucunda, B ve T öncü hücre lenfosit farklılaşma bozuklukları ile lösemi oluşumu gerçekleştirilmektedir.<sup>16</sup>

*IKZF1* geninde fonksiyonunu etkileyen birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfimlerden birisi de T/G değişimi yaparak *IKZF1* geninin ekspresyon seviyesini etkilediği belirlenen 4132601 polimorfizmidir. Yapılan bir çalışmada 4132601 polimorfizminin HL ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>17</sup>

Yapılan literatür taramasında *IKZF1* (rs4132601) polimorfizmi kolon kanseri, akciğer kanseri, depresyon, parkinson ile ilişkilendirilmiş fakat HL ile ilişkisi çalışılmamıştır. Li ve ark., 8333 akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı vaka ve 36036 kontrol içeren toplam 15 vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği metaanalizde, *IKZF1* rs4132601 polimorfizminin ALL riskini arttırdığını belirtmişlerdir.<sup>18</sup> Wu ve arkadaşlarının yaptığı, ALL tanılı 2281 çocuk ve 2923 kontrol grubundan oluşan çalışmada G alleli ile karşılaştırıldığında, T alleleline ve dolayısıyla TT ile TG genotipine sahip olan çocuklarda ALL riskinin daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Çalışmamız da, *IKZF1* (rs4132601) polimorfizminin HL için bir risk faktörü olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında TNF- $\alpha$  (rs1800629) geninin genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir. Kan Zhai ve ark., Kafkas

ve Asya popülasyonlarında 10.619 hasta içeren vaka ve 12.977 birey içeren kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada TNF- $\alpha$ -308G>A polimorfizmi ile NHL gelişimi arasındaki bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (p=0.413).<sup>20</sup> Buna benzer olarak NHL'de; TNF ve TNF reseptör süper ailelerinde ve NF-kappa-B ve ilgili transkripsiyon faktörlerinde 48 gen bölgesinde (20 kb 5', 10 kb 3' olarak tanımlanan) 500 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) genotiplendirilmiştir. Buna göre rs1800629 AG/AA genotipinde (OR = 1.82, 95% CI: 1.31, 2.53), GG (OR = 3.27, 95% CI: 2.07, 5.16; P= 0.03) genotipiyle karşılaştırıldığında NHL riskinin arttığı bulunmuştur.<sup>21</sup>

Rothman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 291 hasta ve 300 sağlıklı kontrolden oluşan Çin kökenli popülasyonda, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve lenfotoksin- $\alpha$  (LTA) genlerinde toplam 8 adet tek nükleotid polimorfizmi araştırılmıştır. TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi T hücreli lenfoma riski ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>22</sup> Yine benzer bir çalışmada, Liu ve ark., tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'nın genetik varyasyonlarının Çin popülasyonunda T hücreli lenfomaya yatkınlığı etkileyebileceğini bildirmişlerdir.<sup>23</sup>

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün az olması önemli bir faktördür ve bulgularımızı desteklemek amacıyla daha fazla sayıda örneklem üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bunun yanısıra kontrol grubunun (benign hematolojik hastalığı olan, tamamen sağlıklı olan, farklı komorbiditeleri olan hastalardan oluşmaları gibi) heterojen dağılımı, hasta grubunun demografik verilerinin, etnik kökenlerinin bilinmemesi çalışma sonuçlarını etkileyebilecek genetik dışındaki değişkenlerin fazla olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın sonuçları, *IKZF1* genindeki rs4132601 polimorfizminin HL hastalığının etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Daha geniş hasta ve kontrol grup popülasyonları ile yapılan gen polimorfizm

çalışmaları hastalık patogenezinin aydınlatılmasında önemli rol oynayacaktır.

**Yazar katkıları:** Eylem Parlak: Dosya araştırma, veri toplama, laboratuvar analizi. Aydan Akdeniz: Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan örnekleme belirleme, veri toplama, giriş kısmının yazımı, metne son halinin verilmesi için düzenleme. Nurcan Aras: Laboratuvar analizi, istatistik analizi, sonuç değerlendirmesi, tartışma kısmının yazılımı, metne son halinin verilmesi için düzenleme.

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

**Mali destek:** Çalışmanın yapılması sırasında Mersin Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri biriminden mali destek alınmıştır (BAP NO:2021-1-TP2-4148) (Proje tarihi: 10/02/2021).

## Kaynaklar

1. Bayırlı R, Akşit M. A. Şüphenin çözümü olgudadır; Over yerleşimli anaplastik büyük hücreli lenfoma. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 2019 Feb 28, 4(1), 77-82.
2. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma-a review. *Acta Oncol.* 2006;45(3):258-271. doi:10.1080/02841860500531682
3. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):938-943. doi:10.1200/JCO.2012.43.5958
4. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood.* 2013;121(18):3547-3553. doi:10.1182/blood-2012-09-454694
5. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/ijms22052719
6. Nakayama S, Yokote T, Hirata Y, et al. TNF- $\alpha$  expression in tumor cells as a novel prognostic marker for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(2):228-234. doi:10.1097/PAS.0000000000000094
7. Chouchane L, Ahmed SB, Baccouche S, Remadi S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha promotor region and in the heat shock protein 70 genes associated with malignant tumors. *Cancer.* 1997;80(8):1489-1496. doi:10.1002/(sici)10970142(19971015)80:8<1489:aidcncr17>3.0.co;2-1
8. He YQ, Zhu JH, Huang SY, Cui Z, He J, Jia WH. The association between the polymorphisms of TNF- $\alpha$  and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(12):12509-12517. doi:10.1007/s13277-014-2569-6
9. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):959-971. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.046
10. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3439-3447. doi:10.1172/JCI61245
11. Weber-Matthiesen K, Deerberg J, Poetsch M, Grote W, Schlegelberger B. Numerical chromosome aberrations are present within the CD30+ Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood.* 1995;86(4):1464-1468.
12. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014048. Published 2014 Jul 1. doi:10.4084/MJHID.2014.048
13. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily:



- structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000;50(3):184-195. doi:10.1002/10970029(20000801)50:3<184:AID-JEMT2>3.0.CO;2-H
14. Khan S, Mandal RK, Jawed A, et al. TNF- $\alpha$  -308 G>A (rs1800629) Polymorphism is Associated with Celiac Disease: A Meta-analysis of 11 Case-Control Studies. *Sci Rep.* 2016;6:32677. Published 2016 Sep 6. doi:10.1038/srep32677
  15. Al-Khatib SM, Abdo N, Al-Eitan LN, Al-Mistarehi AW, Zahran DJ, Kewan TZ. LTA, LEP, and TNF-a Gene Polymorphisms are Associated with Susceptibility and Overall Survival of Diffuse Large B-Cell lymphoma in an Arab Population: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(9):2783-2791. Published 2020 Sep 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.9.2783
  16. Mahjoub S, Chayeb V, Zitouni H, et al. IKZF1 genetic variants rs4132601 and rs11978267 and acute lymphoblastic leukemia risk in Tunisian children: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):159. Published 2019 Oct 11. doi:10.1186/s12881-019-0900-1
  17. Bielska M, Borowiec M, Jesionek-Kupnicka D, et al. Polymorphism in IKZF1 gene affects clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2017;106(6):794-800. doi:10.1007/s12185-017-2315-0
  18. Li S, Ren L, Fan L, Wang G. IKZF1 rs4132601 polymorphism and acute lymphoblastic leukemia susceptibility: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):978-982. doi:10.3109/10428194.2014.939965
  19. Wu X, Liu M, Wang Q. IKZF1 Rs4132601 Polymorphism and Susceptibility to Acute Lymphocytic Leukemia in Children: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Mar 3]. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;10.1097/MPH.0000000000002130. doi:10.1097/MPH.0000000000002130
  20. Zhai K, Ding J, Zhou Y. Different role of tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism in non-Hodgkin lymphomas among Caucasian and Asian populations: a meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7684-7698. Published 2014 May 5. doi:10.3390/ijms15057684
  21. Wang SS, Vajdic CM, Linet MS, et al. Associations of non-Hodgkin Lymphoma (NHL) risk with autoimmune conditions according to putative NHL loci. *Am J Epidemiol.* 2015;181(6):406-421. doi:10.1093/aje/kwu290
  22. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol.* 2006;7(1):27-38. doi:10.1016/S14702045(05)70434-4
  23. Liu J, Liu J, Song B, et al. Genetic variations in CTLA-4, TNF- $\alpha$ , and LTA and susceptibility to T-cell lymphoma in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(6):930-934. doi:10.1016/j.canep.2013.08.011

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):24-28

doi: 10.26559/mersinsbd.1005541

### Oral liken planus ile 25(OH) D vitamini arasındaki ilişki

 Belma Türsen<sup>1</sup>,  Erdinç Terzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mersin

<sup>2</sup>Altınbaş Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul

#### Öz

**Amaç:** Oral liken planus hastalarında serum 25(OH) Vitamin D seviyelerini incelemek ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak serum 25(OH) Vitamin D seviyeleri ile oral liken planus arasında olası bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. **Yöntem:** Ekim 2017- Mart 2018 tarihleri arasında oral liken planus tanısı konulan 25 hasta ve 83 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Her iki grubun serum D vitamini seviyeleri yüksek performans likit kromatografi yöntemi ile değerlendirildi. Ayrıca serum paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz seviyeleri de incelendi. **Bulgular:** Çalışmamıza 12- 53 yaş (ort 27.56 ± 6.8) arasındaki 25 hasta ve kontrol grubunda 18- 58 yaş arası (ort 34.38 ± 7.3) 83 sağlıklı birey katılmıştır. Oral liken planuslu hastalarda serum 25(OH) Vitamin D seviyeleri ortalama 21.23 ng / ml (7.34- 60.8 ng / ml) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise serum 25(OH) Vitamin D seviyeleri ortalama 23.4 ng / ml (3- 69.2 ng / ml) olarak belirlendi. Her iki grup arasında serum D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05 ). **Sonuç:** Bu sonuçlara göre serum 25(OH) D vitamini ile oral liken planus arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Oral liken planus, 25(OH) D vitamini, serum

### Association between oral lichen planus and 25(OH) vitamin D

#### Abstract

**Objective:** To evaluate serum 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) levels in oral lichen planus patients and to determine whether there is a possible relationship between serum 25 (OH) D levels and oral lichen planus by comparing it with a control group of healthy individuals. **Methods:** 25 patients with oral lichen planus and 83 healthy individuals diagnosed between October 2017 and March 2018 were included in the study. Serum vitamin D levels of the study group were evaluated by high performance liquid chromatography method. Serum parathyroid hormone calcium, phosphorus, alkaline phosphatase levels were also examined. **Results:** 25 patients between 12- 53 years old (mean 27.56± 6.8) and 83 healthy individuals between 18-58 years old (mean: 34.38 ± 7.3) in the control group participated in our study. Serum 25 (OH) D levels were determined as an average of 21.23 ng / ml (7.34- 60.8 ng / ml) in patients with oral lichen planus. In the control group, serum 25 (OH) D levels were determined to be 23.4 ng / ml (3-69.2 ng / ml). There was no statistically significant difference between the serum vitamin D levels between the two groups (p> 0.05 ). **Conclusion:** According to these results, no relationship was found between oral lichen planus and serum 25 (OH) vitamin D.

**Keywords:** Oral lichen planus, 25(OH) vitamin D, serum

**Başvuru Tarihi:** 11.10.2021

**Kabul Tarihi:** 25.01.2022

**Sorumlu Yazar:** Erdinç Terzi, Altınbaş Ümniiversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Tlf: 05382667840, E-posta: [erdinçterzi@yahoo.com](mailto:erdinçterzi@yahoo.com)

## Giriş

Liken planus (LP) kronik ve nispeten sık gözlenen mukokutanöz bir hastalık olup, premalign bir durum olduğu düşünülmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık % 0.5- 2' sini etkilemektedir. Oral LP etyolojisi bilinmemektedir. Yıllarca biriken yoğun kanıtların gösterdiği, hastalığın gelişiminde birincil olarak immun sistemin rol aldığıdır. Histopatolojik özelliklerinden T lenfositlerin subepitelyal bant şeklinde infiltrasyonu ve bazal hücreleri harap etmesi sonucu likefaksiyon dejenerasyonu oluşması bu hipotezi doğrulamaktadır.<sup>1</sup> Bu özellikler immun sistem hücre-bağımlı yolağın oral liken planus patogeneziinde rol aldığını ve bazal hücre tabakasındaki antijenlere karşı direkt T lenfosit toksisitesi olduğunu gösterir.<sup>2</sup> İmmun sistemdeki T lenfositler oral liken planus progresyonunda önemli başlatıcı rol alabilir. Bu hücreler vücudun doğal molekülleri ve yabancı antijenler arasında ayırım yapamayabilirler. Otoimmun T lenfositlerin aktivasyonu oral mukozdan başlayıp vücudun diğer kısımlarını da etkileyebilir. Aynı anda mukoza ve vücut lezyonları da başlayabilir. Oral LP' ta bazı tedaviler kullanılmakla birlikte, durumun kesin tedavisi bulunmamakta ve belirti ile bulgulara göre değişik tedaviler kullanılmaktadır. Bu yüzden hastalığın etyolojisi ve patogenezi üzerinde hala birçok çalışma yürütülmektedir. 1-6

Kalsitriol, direkt T lenfositler üzerinde düzenleyici etkilerde bulunup Th1 hücrelerinde baskılanma ve Th2 hücre sayısında artma sağlarken, direkt CD4 hücreler üzerinde veya dentritik hücreler (DC)/Antijen sunucu hücreler (APC) üzerinde etkilerle IL-4, IL-5 ve IL-10 artışı, CD4+ ve CD25+ regüle edici T hücrelerin sayısında artışla IL-10 salınımına yol açar.<sup>7,8</sup> Son çalışmalarda vitamin D' nin immun sistem hücrelerde endokrin etkiler gösterip, immun sistem üzerinde anti-inflamatuvar ve düzenleyici etkilerde bulunduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Ayrıca otoimmun hastalıkları psoriasis ve neoplazmlarda potansiyel tedavi edici etkileri gösterilmiştir.<sup>10</sup> Vitamin D'nin otoimmun hastalıklardaki temel mekanizması açığa çıkarılmamasına karşın, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosu, tip 1 diyabetes mellitus, multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmun tiroid hastalıkları ve otoimmun gastritte D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> LP' ta vitamin D' nin rolü üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. <sup>12,13</sup>

Premalign bir durum olarak LP' un önemi, ihtimali etyolojide yer alan immun faktörlerin varlığı ve vitamin D' nin immun sistem üzerinde etkileri düşünülerek çalışmamızda oral LP ve sağlıklı bireylerde serum vitamin D seviyeleri karşılaştırılmıştır.

## Yöntem

### Hastalar

Çalışma Ekim 2017 ve Mart 2018 arasında İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi, Dermatoloji bölümünde yapılmıştır. Yirmi beş oral LP tanılı hasta (13 erkek ve 12 kadın) ve 83 sağlıklı kontrol (24 erkek, 45 kadın) retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Oral vitamin D takviyeleri alan; majör kardiyovasküler, karaciğer, böbrek ve sindirim sistemi hastalığı bulunanlar; test öncesi son 1 ay içinde oral LP tedavisi alan veya laboratuvar testi yaptırmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmamıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve komorbid otoimmun hastalıkların varlığı dokümanede edilmiştir. Çalışma Gelişim Üniversitesi klinik araştırma etik komitesi tarafından, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak onaylanmıştır (2017-16/138). Sözel ve yazıyla hasta onam formları elde edilmiştir.

### Laboratuvar analiz

Hastalarda kan 25- hidroksi- vitamin D (25 (OH) D), kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri değerlendirilmiştir. Şayet 25 (OH) vitamin D seviyesi 20 ng / ml altında ise, eksiklik; 20-30 ng / ml arasında ise yetersizlik; 30 ng / ml üzeri ise normal değer olarak göz önüne alınmıştır. Serum kalsiyum, fosfor ve ALP seviyeleri spektrofotometrik cihazla çalışılmıştır (Roche, Integra 800, Mannheim, Germany). 25 (OH) Vitamin D seviyeleri için yüksek performans sıvı kromatografi cihazı analizde kullanılmıştır. Serum PTH düzeyleri, kemiluminesan immun değerlendirme yöntemi ile tespit edilmiştir (Siemens Centaur XP, Erlangen, Germany). İstatistik analiz

Veri analizi SPSS, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States) ile yapılmıştır. Normal ve anormal dağılımların devamlı değişkenliği Shapiro Wilk test ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama değişkenlikleri karşılaştırmak için Student's t-test, Mann-Whitney U veya bağımsız grupların medyan değerlerini karşılaştırmak için ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. p-değeri Kruskal-Wallis testinde istatistiksel önemde kullanılırken, Conover'ın non-parametrik çoklu karşılaştırma testi, bir gurubun diğerinden

farkını tespit için kullanılmıştır. Kategorik veriler, Pearson'ın  $\chi^2$  test veya Fisher'in exact testi ile analiz edilmiştir. Belirtilerin süresi ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişki Spearman'ın bağlantı analizi ile değerlendirilmiştir. Multiple logistic regression analizi, olgu ve kontroller arasındaki ayrımı tahmin etmede en iyi tespit yöntemi olarak kullanılmıştır. İhtimal oranı ve 95% güven aralığı, her bir bağımsız değişkeni hesaplamada kullanılırken, istatistiksel önemde p değeri 0.05 altı olarak kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmaya yaşları 12- 53 arası (ortalama  $27.56 \pm 6.8$ ) değişen, 25 hasta (13 erkek, 12 kadın) ve 83 sağlıklı birey (28 erkek, 55 kadın; 18-58 yaş arası; ortalama yaş  $34.38 \pm 7.3$ ) alındı. Ortalama yaşa göre hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 1). Oral LP' lu 25 hastanın hiçbirinde aile öyküsünde LP veya otoimmün hastalık saptanmadı.

Serum 25 (OH) D seviyeleri oral LP hastalarında ortalama  $21.23 \text{ ng / ml}$  ( $8.42- 80.1$

$\text{ng / ml}$ ) olarak tespit edildi. Vitamin D eksikliği hastaların %48'inde saptanırken, % 32 hastada vitamin D yetersizliği ve % 20 hastada normal vitamin D seviyeleri gözlemlendi. Kontrol grubunda, serum 25 (OH) D seviyeleri ortalama  $23.04 \text{ ng / ml}$  ( $3- 69.2 \text{ ng / ml}$ ) tespit edilirken, %49.4'ünde vitamin D eksikliği ve %25.3'ünde D vitamin yetersizliği ve % 25.3 kontrolde ise normal vitamin D düzeyi tespit edildi. İki grup arasında serum vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda erkek ve kadın hastalar arasında da 25 (OH) D seviyeleri arasında da anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

Serum 25 (OH) D seviyesi  $10 \text{ ng / ml}$  altında değerler hastaların % 13.3 ve kontrol grubunun % 13.3'ünde gözlenirken, 2 grup arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grup verileri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş	$27.56 \pm 6.8$	$34.38 \pm 7,3$	0.874
Cinsiyet			0.487
Erkek	13 (%52)	28 (%33.7)	
Kadın	12 (%48)	55 (%66.3)	
Vitamin D(ng/ml)	$21.23 (7.32-60.8)$	$23.04 (3-69.2)$	0.526
Vitamin D(ng/ml)			
>30	5 (%20)	21 (%25.3)	0.721
21-29	8 (%32)	21 (%25.3)	0.513
<20	12 (%48)	41 (%49.4)	0.569
<10	5 (%20)	11 (%13.3)	0.456
Kalsiyum	$9.2 \pm 0.38$	$9.3 \pm 0.23$	0.743
Fosfor	$3.6 \pm 0.24$	$3.7 \pm 0.13$	0.675
ALP	$78.7 \pm 13.5$	$74.3 \pm 15.7$	0.363
PTH	$62.6 \pm 15.7$	$64.4 \pm 20.8$	0.327

### Tartışma

LP, sık gözlenen kronik mukokutanöz lezyonlarla seyreden premalign bir hastalıktır ve immün kökenli bir durum olduğu düşünülmektedir.<sup>1,2</sup> Vitamin D' nin, oral LP şiddetlenmesi ve başlangıcında immün sistemi etkileyerek büyük rolü olduğu düşünülebilir. Diğer yandan aktif vitamin D, farklı yollardaki birçok geni etkileyerek birçok otoimmün hastalık ve kanserde rol oynayabildiği gösterilmiştir. Vitamin D eksikliği, Th2 hücre sayısında azalma ve iltihabi yollarda önemli

olan Th1 ve Th17 hücrelerinde aktivasyona yol açar. Bu durum LP gibi inflamatuvar hasarlarla seyreden hastalıklara yol açabilir. Bu yüzden LP hastalarında vitamin D seviyelerine dikkat etmek mantıklı bir yaklaşım olabilir. Çalışmamızda serum vitamin D seviyeleri oral LP ve kontrol grubu hastalarda değerlendirilmiştir. Sonuçlarda 2 grup arası istatistiksel anlamlı bir fark gruplar arasında gösterilememiştir. Vitamin D' nin oral LP' ta rolü üzerinde çok az çalışma bulunmaktadır.<sup>12-15</sup> Du J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada



1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>' ün oral LP'ta NK-kB sinyal yolağına aracılık ederek antiinflamatuvar bir yol oynadığını, vitamin D takviyesinin oral LP tedavinde potansiyel bir strateji olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>12</sup> Gupta A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D seviyelerinin oral LP hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Bahramian ve ark., oral LP ve sağlıklı bireyler arasında vitamin D seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edememiştir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda bulgular Bahramian ve ark yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hekimsoy ve ark., Türkiye Ege Bölgesinde yaptıkları çalışmada, yüksek düzeyde vitamin D eksikliği (%74.9) ve yetersizliği (%13.8) saptamışlardır.<sup>16</sup> Türkiye' de yapılan 1010 pediatrik hastada, Orun ve ark, 25 (OH) D eksikliği (%24.3) ve yetersizliğini özellikle adolesan çocuklarda sık olarak gözlemişlerdir.<sup>17</sup> Van der Meer ve ark, Türk toplumunda vitamin D durumu ve güneşten korunmayı değerlendirip, diyetle vitamin D alımının genellikle yetersiz olduğunu, kotu tenli olma durumu ve tüm vücudu kaplayan kıyafet giyme alışkanlığının bu durumu kolaylaştırdığını tespit etmişlerdir.<sup>18</sup>

Vitamin D güneş ışığı vitamini olarak bilinir. Bu vitaminin temel sentezi deride olur. Çoğu kişi, vitamin D' nin %90' dan fazlasını günlük güneş ışığı ve doğal diyet kaynaklarıyla alırken, Lübnan, İran, Ürdün ve Türkiye gibi güneşli iklimlerde diyetle az alımına bağlı olarak vitamin D eksikliği sık bildirilmiştir.<sup>19-21</sup> Bu durum çevresel faktörler, enlem, mevsimsel, kirlilik, alışkanlık ve kültürel nedenlerle, diyet ve kötü gıda politikalarıyla ilişkili olabilir. Ayrıca sosyokültürel davranışsal faktörler, bireysel giyinme ve yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucu kullanma, güneşte yatma alışkanlığı, deri pigmentasyonu, dışarda fazla zaman geçirme ve yetersiz oyun alanları varlığı gibi birçok durum serum vitamin D seviyesini etkileyebilir. Farklı oral liken planus formlarında vitamin D seviyelerinin ve otoimmün hastalıkların şiddeti ile ilişkinin belirlenebilmesi için daha büyük örneklem içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda hastalarda 25 (OH) D eksiklikleri tespit edilmesine karşın, oral LP ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Daha fazla yapılacak çalışma ile 25 (OH) D eksikliği ve oral LP arası ilişki tam

aydınlatılabilecektir. Oral LP hastalarında, serum vitamin D analizi yapmayı ve eksikse oral vitamin D takviyesi yapılmasını tavsiye edebiliriz.

## Teşekkür

Laboratuvar çalışmaları sırasında bize yardımlarını esirgemeyen biyokimya uzmanı Dr. Enis Fer'e içten teşekkür ederiz.

**Yazar katkıları:** BT: Planlama, veri toplama, analiz, yorum, makale yazma.

ET: Planlama, veri toplama, analiz, yorum, makale yazma.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M.Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res. 2016; 308(8): 539-51.doi:10.1007/s00403-016-1667-2.
2. Olson MA, Rogers RS 3rd, Bruce AJ. Oral lichen planus.Clin Dermatol.2016;34(4):495-504.doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.
3. Kurago ZB.Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016; 122: 72-80.doi:10.1016/j.oooo.2016.03.011.
4. Mausker M.Erosive lichen planus.Obstet Gynecol Clin North Am. 2017; 44: 407-20.doi:10.1016/j.ogc.2017.04.004.
5. Kusari A,Ahluwalia J.Lichen planus.New Engl J Med. 2018; 379: 567. doi:10.1056/NEJMicm1802078.
6. Olson MA, Rogers RS 3rd, Bruce AJ.Oral lichen planus.Clin Dermatol. 2016; 34: 495-504.doi:10.1016/j.clindermatol.1026.02.023.
7. Mattner F, Smirollo S, Galbiati F, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimentalallergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3.Eur J Immunol. 2000; 30: 498-508.doi:10.1002/1521-4141(200002)30:2.
8. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene.Eur J Immunol. 1998; 28: 3017-30.doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency.New England Journal of Medicine. 2007; 357: 266-81.doi:10.1056/NEJMra070553.



10. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev.* 2015;14: 363-9. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.008.
11. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 512-31. doi:10.1016/j.semiartrit.2010.07.009.
12. Gupta A, Mohan MPS, Kamarthi N, et al. Serum Vitamin D Level in Oral Lichen Planus Patients of North India- A Case-Control Study. *J of Dermatol Res Ther.* 2017; 1(3): 1-16. doi:10.14302/issn.2471-2175.jdrt-17-1481 .
13. Du J, Li R, Yu F. Experimental study on 1,25(OH) 2 D 3 amelioration of oral lichen planus through regulating NF-κB signaling pathway. *Oral Dis.* 2017; 23: 770-8. doi:10.1111/odi.12659.
14. Bahramian A, Bahramian M, Mehdipour M, et al. Comparing Vitamin D Serum Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Subjects. *J Dent (Shiraz).* 2018; 19(3): 212-6.
15. Varma RB, Valappila NJ, Pai A, Saddu SC, Mathew N. Oral Lichen Planus: Is Vitamin D Deficiency a Predisposing Factor? A Case Report. *Int J Sci Stud.* 2014; 2: 230-2.
16. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 2010; 10: 782. doi:10.1186/1471-2458-10-782.
17. Orun E, Sezer S, Kanburoglu MK, et al. Vitamin D deficiency in healthy children and adolescent. *Clin Invest Med.* 2015; 38: E261-266.
18. Van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and Sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: overview. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1009-1021. doi:10.1007/s00198-010-1279-1.
19. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, et al. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1856-1862. doi:10.1359/jbmr.2000.15.09.1856.
20. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 931-935. doi:10.1007/s001980170021.
21. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:620-625. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.076.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):29-37

doi: 10.26559/mersinsbd.967974

# Retinitis pigmentozalı hastalarda trombositten zengin plazma enjeksiyon uygulamaları

 Deniz Altınbay<sup>1</sup>,  İbrahim Taşkın<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Özel Nivgöz Merkezi, Adana, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Retinitis Pigmentozalı (RP) hastalarda subtenon otolog trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun görme keskinliği, görme alanı ve görmeye bağlı yaşam kalitesine (YK) etkisini değerlendirmektir. **Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 2019-2021 tarihleri arasında 31 RP'li hastanın 60 gözüne iki haftalık aralıklarla üç defa subtenon otolog PRP enjeksiyonu uygulandı. PRP öncesi ve PRP enjeksiyonlarından bir ay sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve görme alanı değerleri [(mean deviation (MD) ve pattern standard deviation (PSD))] karşılaştırıldı. Bu hastalardan takiplerine devam eden 19'unun 36 gözüne son enjeksiyondan altı ay sonra ilave enjeksiyon uygulandı. Bu grupta PRP öncesi ve ilave enjeksiyon sonrası EİDGK, görme alanı değerleri ve görmeye bağlı YK puanları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Ortanca (Q1-Q3) değerleri EİDGK için, PRP'den önce 0.80 (0.52-1.30) logMAR, sonra 0.80 (0.50-1.28) logMAR, MD için, önce -30.26 (-31.10 – -28.56), sonra -29.79 (-31.13 – -28.61) , PSD için, önce 6.27 (4.78 – 8.15) , sonra 6.59 (4.90 – 8.06) idi. EİDGK ve MD değerleri için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001, p=0.037, sırayla). İlave enjeksiyon yapılan grupta ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave enjeksiyon sonrası EİDGK ve görmeye bağlı YK için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı , MD için anlamlı değildi (p<0.005;p<0.001; p=0.393;sırayla). Uygulamayla ilişkili oftalmolojik ve sistemik bir komplikasyon görülmedi. **Sonuç:** Subtenon otolog PRP enjeksiyonunun, Retinitis pigmentozalı hastalarda görsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olabilir. Ancak tedavinin etkililiği ve uygulama sıklığının belirlenmesi için daha geniş katılımlı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük görme, görme alanı testi, retinitis pigmentoza, trombositten zengin plazma, yaşam kalitesi

---

**Yazının geliş tarihi:** 09.07.2021

**Yazının kabul tarihi:** 26.08.2021

**Sorumlu Yazar:** Deniz Altınbay, Özel Nivgöz Merkezi Seyhan/Adana, Tlf: 0322 227 7272, E-posta: denizaltinbay01@gmail.com

**Not:** Bu makale daha önce Türk Oftalmoloji Derneği 17. Mart Sempozyumunda (Sanal) poster olarak sunulmuştur.

## Platelet-rich plasma injection applications in patients with retinitis pigmentosa

### Abstract

**Aim:** To evaluate the effect of subtenon autologous platelet-rich plasma (PRP) injection on visual acuity, visual field and vision-related quality of life (QoL) in patients with Retinitis Pigmentosa (RP). **Method:** In this retrospective study, subtenon autologous PRP injections were applied to 60 eyes of 31 RP patients three times at two-week intervals between 2019- 2021. Best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field values [(mean deviation (MD)) and pattern standard deviation (PSD)] were compared before and one month after PRP injections. An additional injection was applied to 36 eyes of 19 of these patients who were followed up six months after the last injection. In this group, BCVA, visual field values and vision-related QoL scores were compared before and after PRP. **Results:** Median (Q1- Q3) values for BCVA 0.80 (0.52- 1.30) before PRP, then 0.80 (0.50- 1.28) logMAR, for MD, first -30.26 (-31.10 – -28.56), then -29.79 (-31.13 – -28.61), for PSD, it was 6.27 (4.78 – 8.15), then 6.59 (4.90 – 8.06). The difference between BCVA and MD values was statistically significant ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.037$ , respectively). The difference between BCVA and visual QoL before and after the first PRP injection in the group that received additional injections was statistically significant, but not significant for MD ( $p < 0.005$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.393$ ; respectively). There were no ophthalmologic/systemic complications associated with the application. **Conclusion:** Subtenon autologous PRP injection may have a positive effect on visual functions and quality of life in patients with retinitis pigmentosa. However, studies with larger participation and longer follow-up periods are needed to determine the effectiveness of the treatment and the frequency of application.

**Keywords:** Low vision, platelet-rich plasma, quality of life, retinitis pigmentosa, visual field tests

### Giriş

Retinitis pigmentosa (RP), gece görmeye zorlanma ile başlayan ve geç evrede merkezi görme kaybı ve tam körlükle sonuçlanabilen kalıtsal retinal bir fotoreseptör distrofidir.<sup>1,2</sup> Literatürde plateletten zengin plazma tedavisi (PRP), kök hücre tedavisi, retinal implantlar ve gen tedavisi gibi değişik çalışmalar mevcut olmasına rağmen henüz etkili ve kesin bir tedavisi yoktur.<sup>3-7</sup> Retinitis pigmentozalı olgularda görme keskinliğinin azalması ve progresif görme alanı kaybı olmasından dolayı görmeye bağlı yaşam kalitesi düşmüştür.<sup>8-11</sup> Hastalığın genç popülasyonda görülmesi sosyoekonomik ve psikolojik sorunları arttırarak yaşam kalitesini (YK) olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>12,13</sup> Ayrıca hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabilmesi ya da durdurulabilmesi az görme rehabilitasyonunun uygulanması için gerekli olan rezidü görme seviyesinin sağlanabilmesi açısından önemlidir.

Retinitis pigmentosada fotoreseptör hücrelerinin ölümünden apoptoz, nekroz ve

otofaji gibi biyolojik mekanizmalar sorumludur. Genetik nedenler bu hücre ölüm yollarının aktivasyonuna sebep olur.<sup>14,15</sup> Fotoreseptör hücreler hayatta kalmak için retina pigment epiteline bağımlıdır. Sağlıklı bir retina pigment epiteli, toksik ve oksidatif hasarlara karşı büyüme faktörleri (GF) salgılamaktadır. Retinitis pigmentosada fotoreseptörlerin mikroçevrelerinde, büyüme faktörlerinde azalma olduğu ve bu hücrelerin, hücre ölümü öncesinde hayatta kalmak amacıyla uyku fazına (dormant faz) geçtiği görülmüştür.<sup>16,17</sup> Plateletten zengin plazma, iyi bir büyüme faktörü kaynağıdır ve oftalmolojide okuler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>18,19</sup> Hayvan modellerinde peptid büyüme faktörlerinin ve nörotrofik faktörlerin RP'deki fotoreseptör hücre dejenerasyonuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> Arslan ve ark.<sup>6</sup> tarafından PRP'nin RP'de uyku fazındaki fotoreseptör hücreleri yeniden aktive ederek hücre ölümünü yavaşlatmada kullanılabileceği düşünülmüştür. Arslan ve ark.<sup>6</sup> ve Kahraman ve ark.<sup>7</sup> tarafından otolog olarak periferik kandan hazırlanan PRP'nin

subtenon enjeksiyonu ile RP'li hastaların görsel fonksiyonlarında iyileşme olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada RP'li hastaların, otolog subtenon PRP enjeksiyonu öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), görme alanı sonuçları ve görmeye bağlı YK puanlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla PRP'nin retina hastalıklarında kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalarda tedavinin yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmemiştir.

### **Gereç ve Yöntem**

Bu retrospektif, kesitsel klinik çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 08.04.2021/1356). Tüm adımlar ve prosedürler Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi ve katılımcılardan veya ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmaya Şubat 2019- Ocak 2021 tarihleri arasında az görme birimimize başvuran 16-71 yaşları arasında, anamnezleri, görme alanları ve fundus muayeneleri ile RP tanısı teyit edilen, RP nedeniyle çeşitli derecelerde görme alan kaybı olan, en iyi düzeltilmiş uzak görme keskinliği (EİDGK), 2.1 logMAR-0.1 logMAR arası olan hastalar dahil edildi. 16 yaş altında olanlar, EİDGK değeri 2.1 logMAR üstü olanlar, katarakt ameliyatı dışında oküler cerrahi geçirmiş olanlar, RP dışında bir oküler hastalığı olanlar (şaşılık, nistagmus, glokom, korneal patoloji, üveit gibi), RP'e bağlı aktif kistoid makula ödemi olanlar, ortam opasitesi veya başka nedenlerle bilgisayarlı görme alan testini (BGA) yapamayanlar, sendromik RP'ler, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar ve psikolojik tedavi görenler çalışmadan çıkartıldı.

Tüm olguların detaylı olarak sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, sosyal güvenlik durumu, eğitim seviyesi, mesleği, çalışma durumu, medeni hali, ebeveyn akrabalığı, ailede aynı hastalık varlığı, ailede az gören varlığı, semptom süresi, sistemik

hastalık varlığı) sorgulandıktan sonra ilave dozu yapılan olgularda National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25-TR) yaşam kalitesi ölçeğiyle görmeye bağlı YK puanları hesaplandı.<sup>21</sup> Bu ölçekte günlük yaşamın 12 yönünü ele alan 25 soru mevcuttur. Bu alt ölçekler genel sağlık, genel görme, göz ağrısı, yakın faaliyet, uzak faaliyet, sosyal fonksiyon, mental sağlık, rol kısıtlaması, bağımlılık, renkli görme, periferik görme ve araba sürmedir. Ölçekte sorulan sorulara hastadan cevap vermesi istenir. Cevaplar ya puan verme şeklinde ya da niteliksel cevaplar şeklindedir. En kötü puan "0", en iyi puan "100" dür. Çalışmamızda, genel sağlık puanı, doğrudan görsel fonksiyonlarla ilgili olmadığı için ve RP'li olguların çoğu araba kullanmayı bıraktıkları için ortalama toplam puanı değerlendirmede dikkate alınmadı. Alt ölçek puanları hesaplanırken geliştiricilerin önerdiği şekilde o alt ölçek için belirlenmiş sorulara verilmiş olan cevapların puanları toplanarak soru sayısına bölünmüştür. Ölçekteki tüm sorular tek göz hekimi tarafından sorulmuş, ölçekten elde edilen puanlar aynı göz hekimi tarafından hesaplanmıştır (D.A.).

Hastaların iyi düzeltilmiş uzak ve yakın görme keskinlikleri ölçüldü. Detaylı oftalmolojik muayene yapılarak, ön ve arka segmentleri değerlendirildi. Kistoid makula ödemi teşhisi için Optik koherens tomografi (OCT) kullanıldı. Tüm hastalar daha önceden "Retinitis pigmentosa" tanısı almıştı. Tanılar, hastaların anamnezine, kliniğine, fundus muayenelerine ve görme alanlarına bakılarak teyit edildi.

En iyi refraksiyonla ve gerekiyorsa yaşlarına uygun yakın düzeltme ile İsviçre İnteraktif Eşik Algoritması (SITA)-Standart 30-2 test stratejisi ile BGA testi (Humphrey Field Analyzer (HFA 3); Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) yapıldı. Her olgunun görme alanı çıktılarından visual field index (VFI), mean deviation (MD) ve pattern standard deviation (PSD) değerleri elde edildi. Görme alan testinin güvenilirliği açısından fiksasyon kaybı oranı %20'nin altında olanlar ve yanlış pozitif ve yanlış negatif cevap oranı %33'ün altında olanlar çalışmaya dahil edildi.<sup>22</sup>

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 31 hastanın 60 gözüne iki hafta ara ile üç defa otolog subtenon PRP enjeksiyonu yapıldı. Hastalardan takibine devam edebilen 19'unun 36 gözüne altı ay sonra ilave PRP enjeksiyonları uygulandı. İki hastanın diğer gözü görmediği için (ışık persepsiyon hissi yok) tek gözlerine PRP enjeksiyonu yapıldı.

Yararlı terapötik etkiler oluşturmak için PRP'nin konsantrite trombosit içermesi gereklidir.<sup>23</sup> Çalışmamızda kullandığımız PRP, Arslan ve ark.'nın<sup>6</sup> çalışmalarında belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlık için, hastaların antekübital veninden alınan kan, trisodyum sitrat içeren 3,0 ml'lik 4 tüp içerisine çekildi ve 2500 rpm'de 8 dakika olacak şekilde santrifüj edildi. Santrifüjden hemen sonra, plazmanın trombositten zengin olan orta kısmından bir enjektör yardımı ile 1,5 ml'lik PRP alındı ve 10 dakika içinde ameliyathanede steril şartlarda topikal anestezi ile subtenon olarak uygulandı. Hasta yatar vaziyetteyken, hastadan üst temporale bakması istendi ve subtenon enjeksiyon kanülü ile alt nazal kadrana uygulandı. Enjeksiyonlar her iki göze aynı seansta ve aynı göz hekimi (D.A.) tarafından yapıldı. İlk PRP uygulaması öncesi ve üç doz PRP enjeksiyonundan 1 ay sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlave dozları yapılanlarda PRP uygulaması öncesi ve ilave PRP enjeksiyonu sonrası EİDGK, MD, PSD ve görmeye bağlı YK puanları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İşlem öncesi, işlem sonrası ve ilave doz sonrası sayısal ölçümlerin (Görme keskinliği, MD ve PSD) genel

karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Bu karşılaştırmadan sonra ikili karşılaştırmalarda (işlem öncesi - işlem sonrası, ilk enjeksiyon öncesi - ilave doz sonrası gibi) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. Yaşam kalitesi skorlarını ilk enjeksiyon öncesi - ilave doz sonrası karşılaştırmasında Bağımlı Gruplarda T testi kullanıldı. Takip boyunca ölçümlerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyonu incelemede Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20,0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## Bulgular

Bu çalışmaya RP'li 31 hastanın 60 gözü dahil edildi. Olguların 15'i (%48) kadın, 16'sı (%52) erkekti. Ortalama yaş 38.13±12.11 (16-71 yaş arası) idi. İlave doz, 19 RP'li hastanın 36 gözüne yapıldı. Bu olguların 9'u (%47) kadın, 10'u (%53) erkek, ortalama yaş 44±9.04 (21-71 yaş arası) idi.

Uygulama öncesi ortanca (Q1-Q3) EİDGK için, 0.80 (0.52-1.30) logMAR, sonra 0.80 (0.50-1.28) logMAR, MD için, önce -30.26 (-31.10 - -28.56), sonra -29.79 (-31.13 - -28.61), PSD değeri için, önce 6.27 (4.78 - 8.15), sonra 6.59 (4.90 - 8.06) idi. EİDGK ve MD değerleri için PRP öncesi ile PRP enjeksiyonları sonrası birinci aydaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p<0.001 ve p=0.037, sırayla). Olguların PRP öncesi, EİDGK, MD, PSD değerleri ve Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** PRP enjeksiyonu öncesi ve sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri arasındaki değişim

N=60 (Toplam göz)	PRP öncesi Ortanca (Q1-Q3)	PRP sonrası Ortanca (Q1-Q3)	p
EİDGK (logMAR)	0.80 (0.52-1.30)	0.80 (0.50-1.28)	<b>0.001</b>
MD	-30.26 (-31.10 - -28.56)	-29.79 (-31.13 - -28.61)	<b>0.037</b>
PSD	6.27 (4.78 - 8.15)	6.59 (4.90 - 8.06)	0.375

PRP: Platelet-rich plasma, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MD:Mean Deviation  
PSD:Pattern standard deviation, Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3)

İlave dozları yapılanlarda ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, MD değeri için anlamlı değildi ( $p<0.005$  ve  $p=0.393$ , sırayla). Hastaların ilk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Bu grupta görmeye bağlı YK genel puanı, ilk PRP enjeksiyonu

öncesi  $53.1\pm 13.9$ , ilave PRP sonrası  $59.7\pm 11.7$ , alt ölçeklerden yakın faaliyet puanı ilk PRP enjeksiyonu öncesi  $50.5\pm 16.8$ , ilave PRP sonrası  $55.8\pm 16.2$  idi. İlk PRP enjeksiyonu öncesi ve ilave PRP sonrası aradaki fark hem genel puan hem yakın faaliyet puanı için istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$  ve  $p=0.027$ , sırayla).

**Tablo 2.** Olguların PRP öncesi ve ilave PRP sonrası EİDGK, MD ve PSD değerleri

n=36 (İlave yapılan göz)	PRP öncesi Ortanca (Q1-Q3)	İlave PRP sonrası Ortanca (Q1-Q3)	p
EİDGK (LogMAR)	0.7 (0.52 - 1.3)	0.6 (0.42 - 1.28)	<b>0.005</b>
MD	-29.64 (-30.72 - -27.74)	-29.96 (-30.8 - -28.16)	0.393
PSD	6.83 (5.51 - 8.36)	6.77 (5.2 - 8.27)	0.999

PRP: Platelet-rich plasma, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MD:Mean Deviation  
PSD:Pattern standard deviation, Q1:25. Persentil (Çeyrek 1), Q3:75. Persentil (Çeyrek 3)

Çalışmamızda PRP enjeksiyonu yapılan hiçbir olguda işlemle ilgili anaflaksi gibi sistemik bir yan etki ya da intravitreal, subretinal hemoraji, retinal yırtık, retina dekolmanı, katarakt oluşumu ve göz içi basınç artışı, endoftalmi ve oküler alerjik reaksiyonlar gibi ciddi bir oküler komplikasyona rastlanmamıştır.

## Tartışma

Retinitis pigmentosada fotoreseptör hücreler, içinde buldukları elverişsiz şartlara dayanabilmek için metabolik aktivitelerini yavaşlatarak uyku fazına (dormant faz) geçerler.<sup>16,17</sup> Büyüme faktörleri nedeniyle, hemen apoptoza uğramazlar. Ancak büyüme faktörü eksikliği uzun süre devam ederse fotoreseptörlerde apoptoz meydana gelerek hücre ölümü gerçekleşir.<sup>17,24</sup> Hastalığın kliniği ve progresyon hızı genetik mutasyonlara göre değişmekle birlikte RP'de fotoreseptör hücrelerindeki ölüm kaçınılmaz sondur. Bu hücrelerin uyku moduna geçme ve tekrar aktive olma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak uyku modundaki bu

hücrelerin tekrar fonksiyonel olabildikleri gösterilmiştir.<sup>25</sup> Bu bilgiler ışığında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada otolog PRP'nin subtenon enjeksiyonu ile RP'li hastaların görsel fonksiyonlarında umut verici bazı iyileşmeler olabildiği bildirilmiştir.<sup>6,7</sup> Çalışmamızda da RP'li hastalarda otolog subtenon PRP enjeksiyonu sonrası, görsel fonksiyonlarda ve görmeye bağlı yaşam kalitesinde artış olduğu gözlenmiştir.

Trombositten zengin plazma, periferik kanın santrifüj edilmesi yöntemiyle elde edilebilir. Bu plazma, antiinflamatuvar sitokinlerle birlikte, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-B1) ve beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) dahil olmak üzere yüksek konsantrasyonda çok sayıda büyüme faktörleri içerir.<sup>26</sup> Büyüme faktörleri hücre çoğalmasını ve hücre göçünü uyararak çevre dokuları yenilemede parakrin etkide göstermektedir.<sup>27</sup> Arslan ve ark.<sup>6</sup>, dejeneratif retina hastalıklarının tedavisinde fotoreseptör hasarını azaltabilmek veya iyileştirebilmek için büyüme faktörü kaynaklarının kullanılabilirliğini ifade etmişler ve yaptıkları çalışmada otolog

PRP'nin terapötik bir seçenek olabileceğini ve tedavide olumlu sonuçlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 48 RP'li hastada otolog subtenon PRP enjeksiyonu uygulamışlar, subtenon enjeksiyonunun mekanik etkisini (hasarlı dokudan salgılanan büyüme faktörlerinin etkisi) dışlamak için 11 hastalık küçük bir grupta bir göze plateletten zengin plazma, diğer göze plasebo olarak plateletten fakir plazma enjeksiyonu uygulamışlardır. Plateletten zengin plazma uygulanan 48 gözün 19'unda EİDGK'de 11.6 harf artışı olduğunu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, MD değerlerinde ve mfERG dalgalarında ise istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gördüklerini ifade etmişlerdir. Ancak plateletten fakir plazma uygulanan gözlerde herhangi bir iyileşme gözlememişlerdir. Maküler tutulumu olan hastaların mikroperimetrik retinal hassasiyetinde de istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir. Kahraman ve ark.'da<sup>7</sup> PRP enjeksiyonları sonrasında EİDGK ve MD değerlerinde iyileşme olduğunu gözlemişler, ERG sonuçlarında ve maküler kalınlık değişimlerinde ise anlamlı bir fark saptamamışlardır. Şahlı ve ark.'da<sup>22</sup> EİDGK, MD ve fiksasyon stabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptamışlardır. Bizim çalışmada RP'li hastalara otolog subtenon PRP enjeksiyonu yapılmış, EİDGK ve MD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Takiplerine devam edip, ilave dozlarını yaptıran hastalarda hem genel yaşam kalitesinde hem de yakın faaliyet puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda PRP enjeksiyonu öncesi ve PRP enjeksiyonları sonrası 1.aydaki MD ve EİDGK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve PRP'nin görsel fonksiyonlara olumlu yönde katkısı olabileceği anlamına gelebilir. Görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı ise de görme keskinliği artış düzeyi düşüktür. Arslan ve ark.'nın<sup>6</sup> çalışmasında PRP'nin EİDGK üzerinde çok etkili olmadığı ifade edilmiş, Kahraman ve ark.'nın<sup>7</sup> çalışmasında ve Şahlı ve ark.'nın<sup>22</sup> çalışmasında EİDGK üzerinde olumlu etkisi olduğu ifade edilmiştir.

Subtenon PRP enjeksiyonlarının etkisi geçicidir ve enjeksiyonların belirli aralarla tekrar edilmesi gerekebilir. Literatürde RP'li hastalarda subtenon otolog PRP uygulamalarında enjeksiyonlar arasındaki süre iki hafta ile bir ay arasında değişmektedir.<sup>6,7,22</sup> Arslan ve ark.<sup>6</sup>, PRP enjeksiyonlarını üç haftalık aralıklarla üç defa yapmış ve son enjeksiyondan üç hafta sonra tedavinin etkinliğine bakmış, Kahraman ve ark.<sup>7</sup>, bir aylık aralıklarla üç defa PRP enjeksiyonu uygulamış ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için üçüncü enjeksiyondan bir ay sonra ve her üç ayda bir testleri tekrarlamışlardır. Şahlı ve ark.<sup>22</sup> ise enjeksiyonları iki haftalık aralıklarla üç defa yapmış ve son enjeksiyondan iki hafta sonra tedavi etkinliğine bakmışlardır. Bizim çalışmada subtenon PRP enjeksiyonları iki hafta aralıklarla uygulanmış ve tedavinin etkinliği son enjeksiyondan bir ay sonra değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PRP tedavisinin bu kadar kısa bir sürede olumlu etki yapmasının, PRP'nin fotoreseptör hücre ölümünü durdurmasıyla değil, fotoreseptör hücre fonksiyonlarını iyileştirmesiyle ilgili olabilir.<sup>15</sup> Çalışmamızda son PRP enjeksiyonu ile ilave doz arasındaki süre altı aydı. İlave dozları yapılanlarda EİDGK artışı istatistiksel olarak anlamlı ancak MD değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun ilave dozun uygulanma zamanıyla ilgisi olabileceği düşünüldü ve MD değerlerindeki düzelmenin ilave doz sonrası görülmemesinden dolayı uygulamanın daha sık yapılması gerektiği düşünüldü. Kahraman ve ark.<sup>7</sup> görme alanındaki bozulma nedeniyle ilk bir yılda hastaların %50.5'inde görme alanındaki bozulmalardan dolayı ek enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğunu bazı vakalarda üç ay sonra ek enjeksiyon gerektiğini ifade etmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda tedavinin etkinlik süresi ve uygulama sıklığı ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur.<sup>6,7</sup>

Retinitis pigmentosada gibi tedavisi olmayan hastalıklarda asıl amaç, hastaların azalmış olan yaşam kalitesini arttırabilmektir.<sup>28</sup> Çalışmamızda PRP enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde ve görme alanındaki istatistiksel iyileşme



anlamlıdır ancak uygulamanın hastanın görmeye bağlı yaşam kalitesine olumlu katkı sağlaması daha önemlidir. Çalışmamızda görme keskinliği ve MD değerlerindeki değişimin kişinin işlevsel görmesine olumlu etkisi olduğu görmeye bağlı yaşam kalitesi puanlarına bakılarak değerlendirilmiş ve ilave doz yapılanlarda yaşam kalitesi genel puan ortalaması, PRP sonrası 53.1'den 59.7'e, yaşam kalitesi yakın faaliyet puan ortalaması 50.5'den 55.8'e yükselmiştir. Yakın faaliyetlerin görmeye bağlı yaşam kalitesinde ayrı bir önemi vardır.<sup>29,30</sup> Bu yüzden çalışmamızda bu alt ölçek ayrıca değerlendirilmiştir. Yakın faaliyetlerden okuma hızı ile fiksasyon stabilitesi ile arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir.<sup>31</sup> Şahlı ve ark.'nın<sup>22</sup> çalışmasında PRP öncesi ile sonrası arasında mikroperimetrik olarak fiksasyon stabilitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Yakın faaliyet puanlarında tespit etmiş olduğumuz bu artış, uygulama sonrası artmış olabilen fiksasyon stabilitesine bağlı olabilir. Ayrıca Arslan ve ark.<sup>6</sup> çalışmalarında PRP öncesi ile sonrası arasında elektrofizyolojik olarak bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Yakın faaliyet puanlarımızdaki iyileşmeye uygulama sonrası kontrast duyarlılıkta artma, kamaşmada azalma, karanlık adaptasyon süresinde kısalma gibi faktörlerin de etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Tedavi sonrası EİDGK ve MD değerindeki artış için istatistiksel olarak anlamlı fakat artış miktarı düşüktür diye yorum yapmış olsak da ilave PRP sonrası yaşam kalitelerindeki puan artışı umut vericidir. İlave doz yapılanlarda MD değerleri arasındaki fark anlamlı çıkmadığı için yaşam kalitesi ve yakın faaliyetlerdeki puan artışına EİDGK'deki artış etki etmiş olabilir. Ayrıca yapılacak elektrofizyolojik testler, kontrast testler ve mikroperimetri gibi bazı ilave testlerde saptanabileceğini düşündüğümüz bazı iyileşmeler de yaşam kalitesindeki bu puan artışına katkı sağlamış olabilir.

Otolog PRP tedavisinde allerjik reaksiyon gibi sistemik bir yan etki beklenmemektedir ve uygulama şeklinden dolayı da güvenlidir.<sup>6</sup> Yapılan diğer çalışmalarda PRP enjeksiyonunun herhangi

bir oftalmolojik ve sistemik bir yan etkisi görülmemiştir.<sup>6,7</sup> Bizim çalışmada da PRP enjeksiyonu yapılan hiçbir olguda işleme ait allerji gibi sistemik bir yan etki ve oküler ciddi bir komplikasyona rastlanmamıştır.

#### *Çalışmanın kısıtlılıkları*

Çalışmadaki RP hastalarının homojen olmaması, hasta sayısının az olması, mikroperimetri, elektrofizyolojik testler ve kontrast duyarlılık gibi ek tetkiklerin yapılamaması ve kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca genetik analiz yapılarak, farklı mutasyonların PRP tedavisine verdiği yanıtlarda fark olup olmadığı araştırılmamıştır. Çalışmamızın üstün yanı PRP enjeksiyonu yapılan RP'li olgularda daha önce bakılmamış olan yaşam kalitesi puanının da değerlendirilmesidir. İlk tedavi sonrası MD değerindeki iyileşmenin, ilave doz sonrası gözlenememiş olmasından dolayı, enjeksiyon sıklığı ve etkinlik süresi açısından farklı aralıklarla ilave dozlarının uygulanacağı, alt gruplara ayrılmış, randomize kontrollü ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Sonuç**

Subtenon otolog PRP enjeksiyonun görsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkisinden dolayı ve uygulamanın güvenilir, ekonomik ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı RP'li hastalarda bir tedavi seçeneği olabileceği ancak gerektiğinde ilave enjeksiyonların yapılması gerektiği düşünüldü. Uygulamalar arasındaki sürenin ve ilave dozların ne zaman yapılması gerektiğinin belirlenmesi için daha geniş katılımlı, daha uzun takip süreli ve randomize kontrollü ek çalışmalara ve varsa kişiler arasındaki cevap farkını araştırmak için genetik analizlere ihtiyaç vardır.

**Yazar katkıları:** DA: Fikir/kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı. İT: Tasarım, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, eleştirel inceleme.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies LI. Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(5):543-562. doi:10.1016/s0002-9394(14)70212-0.
- Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, Sonoda S, Miyata K, Murakami Y et al. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195983. doi:10.1371/journal.pone.0195983.
- Li Y, Wu WH, Hsu CW, Nguyen HV, Tsai YT, Chan L et al. Gene therapy in patient-specific stem cell lines and a preclinical model of retinitis pigmentosa with membrane frizzled-related protein defects. *Mol Ther.* 2014;22(9):1688-1697. doi:10.1038/mt.2014.100.
- Yoshida T, Ozawa Y, Suzuki K, Yuki K, Ohyama M, Akamatsu W et al. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. *Mol Brain.* 2014;7:45. doi: 10.1186/1756-6606-7-45.
- Tran BK, Wolfensberger TJ. Retina-Implant Interaction after 16 Months Follow-up in a Patient with an Argus II Prosthesis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(4):538-540. doi: 10.1055/s-0042-121660.
- Arslan U, Özmert E, Demirel S, Örnek F, Şermet F. Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(5):893-908. doi: 10.1007/s00417-018-3953-5.
- Kahraman NS, Oner A. Subtenon Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Retinitis Pigmentosa: Is It a New Therapeutic Option? *Open Journal of Ophthalmology.* 2020;10(01):77-88. doi:10.4236/ojoph.2020.101010.
- Seo JH, Yu HG, Lee BJ. Assessment of functional vision score and vision-specific quality of life in individuals with retinitis pigmentosa. *Korean J Ophthalmol.* 2009 Sep;23(3):164-168. doi:10.3341/kjo.2009.23.3.164.
- Levinson JD, Joseph E, Ward LA, Nocera JR, Pardue MT, Bruce BB et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol.* 2017;2017:6950642. doi: 10.1155/2017/6950642.
- Choi SU, Chun YS, Lee JK, Kim JT, Jeong JH, Moon NJ. Comparison of vision-related quality of life and mental health between congenital and acquired low-vision patients. *Eye (Lond).* 2019;33(10):1540-1546. doi: 10.1038/s41433-019-0439-6.
- Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A, Ogata K, Mitamura Y, Yamamoto S. Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond).* 2010;24(4):535-539. doi: 10.1038/eye.2009.176.
- Hahm BJ, Shin YW, Shim EJ, Jeon HJ, Seo JM, Chung H et al. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):650-654. doi: 10.1136/bjo.2007.127092.
- Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A, Devisme C, Audo I, Sahel JA et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:169-174. doi: 10.1016/j.ajo.2017.02.016.
- Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62:24-37. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.08.004.
- Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel).* 2020 Sep 24;11(10):1120. doi:10.3390/genes11101120.
- Wang W, Lee SJ, Scott PA, Lu X, Emery D, Liu Y et al. Two-Step Reactivation of Dormant Cones in Retinitis Pigmentosa.

- Cell Rep.* 2016;15(2):372-385. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.022.
17. Wong F, Kwok SY. The Survival of Cone Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(3):249-250. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5490.
  18. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops in the Treatment of Recurrent Corneal Erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(2):101-107. doi:10.3341/kjo.2016.30.2.101.
  19. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res.* 2016;41(7):875-882. doi:10.3109/02713683.2015.1104362.
  20. Di Pierdomenico J, Scholz R, Valiente-Soriano FJ, Sánchez-Migallón MC, Vidal-Sanz M, Langmann T et al. Neuroprotective Effects of FGF2 and Minocycline in Two Animal Models of Inherited Retinal Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(11):4392-4403. doi:10.1167/iovs.18-24621.
  21. Toprak AB, Eser E, Güler C, Baser FE, Mayali H. Cross-validation of the Turkish Version of the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25). *Ophthalmic Epidemiol.* 2005;12(4):259-269. doi: 10.1080/09286580590967763.
  22. Sahli E, Arslan U, Özmert E, İdil A. Evaluation of the effect of subtenon autologous platelet-rich plasma injections on visual functions in patients with retinitis pigmentosa. *Regen Med.* 2021;16(2):131-143. doi: 10.2217/rme-2020-0075.
  23. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. doi:10.3390/ijms21207794.
  24. Sahel JA, Léveillard T, Picaud S, Dalkara D, Marazova K, Safran A et al. Functional rescue of cone photoreceptors in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1669-1677. doi: 10.1007/s00417-013-2314-7.
  25. Koenekoop RK. Why some photoreceptors die, while others remain dormant: lessons from RPE65 and LRAT associated retinal dystrophies. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(2):126-128. doi:10.3109/13816810.2010.544361.
  26. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218.
  27. Hersant B, Sid-Ahmed M, Braud L, Jourdan M, Baba-Amer Y, Meningaud JP et al. Platelet-Rich Plasma Improves the Wound Healing Potential of Mesenchymal Stem Cells through Paracrine and Metabolism Alterations. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1234263. doi:10.1155/2019/1234263.
  28. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(11):1496-1504. doi:10.1001/archophth.116.11.1496.
  29. Sugawara T, Sato E, Baba T, Hagiwara A, Tawada A, Yamamoto S. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(6):643-646. doi: 10.1007/s10384-011-0080-9.
  30. Markowitz SN. Principles Of Modern Low Vision Rehabilitation. *Can J Ophthalmol.* 2006;41(3): 289-312. doi: 10.1139/I06-027.
  31. Giacomelli G, Virgili G, Giansanti F, Sato G, Cappello E, Cruciani F et al. Clinical and microperimetric predictors of reading speed in low vision patients: a structural equation modeling approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54 (6):4403-4408. doi: 10.1167/iovs.12-10734.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):38-49

doi:10.26559/mersinsbd.929077

### Yoksul kadınların beslenme durumlarının değerlendirilmesi

 Aysun Yüksel<sup>1</sup>,  Gülgün Ersoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Ü., Hamidiye Sağlık Bilim. Fak., Beslenme ve Diyetetik Bölüm, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Ü., Sağlık Bilim. Fak., Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Dünyada yoksul sayısının giderek arttığı, kadınların ve çocukların bu durumdan daha fazla etkilendiği bildirilmektedir. Beslenme sosyoekonomik durum ile yakından ilişkilidir. Yoksul kimseler besin ögesi gereksinimlerini karşılayamayıp, beslenmeye bağlı sağlık sorunları yaşayabilirler. Türkiye’de yoksul kimselerin beslenme durumlarının saptandığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma, yoksul (muhtaç) kadınların beslenme durumlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Çalışma, Ankara Vakıflar Bölge Müdürlüğü tarafından yoksul (muhtaç) kimse olarak belirlenmiş kadınlar ile yürütülmüştür. Bu vakıf tarafından hanelere 1 ile 5 kişilik, 3 kaptan oluşan öğle yemeği servisi yapılmaktadır. Çalışmada kadınların demografik bilgileri, üç günlük besin tüketimleri ve fiziksel aktivite kayıtları ev ziyaretleri yapılarak belirlenmiştir. Ayrıca antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi) alınmıştır. Servis edilen yemeklerin yemek reçeteleri alınarak, enerji ve besin ögesi analizi yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışma, gönüllü 81 kadın ile tamamlanmış ve günlük ortalama gelirin kişi başına 3.28±1.98 Dolar olduğu belirlenmiştir. Kadınların yaş ortalamaları 36.4±9.12 yıl iken, %50.6’sının kronik bir hastalığının olduğu bulunmuştur. Okuryazar olmayan kadınlar çoğunluktadır (%48.1). Evli olan kadınların evlilik yaşı, gebe sayısı ve yaşayan çocuk sayısı ortalama değerleri, sırasıyla 15.68±2.83 (min-max:10-24), 5.1±2.16 ve 3.9±1.70’tir. Kadınlar, muhtaç yemeğinden günlük toplam aldıkları enerjinin yaklaşık yarısını (%49.7) karşılamıştır, ancak %88.6’sı günlük kalsiyum gereksinimini hala karşılayamamıştır. Kadınların %56.0’sının BKİ değerinin normalin üzerinde olduğu, %38.0’inin fiziksel aktive düzeyinin sedanter düzeyde olduğu bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmada kadınların muhtaç yemeği olmadan oldukça yetersiz beslendikleri, yemek hizmetine rağmen yetersiz besin ögesi alımlarının devam ettiği görülmektedir. Kadınların mutlaka eğitim almaları sağlanmalı veya eğitim düzeyi yükseltilmelidir. Ayrıca kadınların iş yaşamına katılımları desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kadın, yoksulluk, vakıflar, beslenme yetersizliği, yemek hizmeti

**Yazının geliş tarihi:** 27.04.2021

**Yazının kabul tarihi:** 03.08.2021

**Sorumlu yazar:** Aysun Yüksel, Adres: Selimiye Mah. Tıbbiye Cad. No: 38 Üsküdar/İstanbul  
Telefon: 0216 3463636 / 2608, e-posta: aysun.yuksel@sbu.edu.tr

*Not: VII. Uluslararası Beslenme ve Diyet Kongresi’nde (14 Nisan 2010, İstanbul) bildiri olarak sunulmuştur. “Muhtaç ailelerdeki 15-49 yaş kadınların beslenme ve fiziksel aktivite durumunun saptanması” başlıklı yüksek lisans (Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008) tezinden üretilmiştir.*

## Evaluation of nutrition status of poor women

### Abstract

**Aim:** The world's poor population is gradually growing, with women and children bearing the brunt of the burden. Nutrition and socioeconomic status are inextricably linked. Poor people may not be able to fulfil their food needs, thus result nutritional health problems. There are very few studies that determine the nutritional status of poor people in Turkey. The aim of this study was to determine the nutritional status of poor women. **Method:** The study was carried out with women who were determined as a needy person by the Ankara Regional Directorate of Foundations. This foundation provides lunch for 1 to 5 people, consisting of 3 containers. Home visits were used to record demographic information, three-day food intake, and physical activities of the women in the study. Anthropometric measurements were also made. Recipes for the menus were received. Food intakes were analysed, and the total daily intake of energy and nutrients were calculated. **Results:** A total of 81 adult women volunteered for the study. It was calculated that women had an average per capita income of 3.28±1.98 Dollar. While their average age was 36.4±9.12 years, it was determined that 50.6% of them had a chronic disease. Illiterate women were in the majority (48.1%). Mean values of marriage age, number of pregnant women and number of living children were determined as 15.68±2.83 (min-max: 10-24), 5.1±2.16 and 3.9±1.70, respectively. It was determined that women provided half of their daily energy (%49.7) from the meal given as the needy meal. However, it was determined that 88.6% of women had still insufficient daily calcium intake. It was determined that 56.0% of women had above normal BMI values and 38.0% of women have a sedentary level of physical activity. **Conclusion:** The study presented that without food service, women were severely malnourished, and that inadequate nutrient intake continued even though food service was available. Women's education should be provided, or their current level of education should be increased. Furthermore, women's participation in business should be encouraged.

**Keywords:** Woman, poverty, foundations, nutritional deficiency, food services

### Giriş

Yoksulluk kavramı, geçmişten günümüze ülkelerin geçirdiği ekonomik krizler, çeşitli toplumsal ve siyasi olaylar sonucu gelişmiş ve gelir dağılımındaki eşitsizliğin artmasıyla derinleşmiştir.<sup>1</sup> Yoksulluk, dar anlamda, bireyin hayatını devam ettirebilmesi için yeterli gelirden yoksun olma durumunu ifade etmektedir.<sup>2</sup> Birleşmiş Milletler Kalkınma Fonu (UNDP) 2019 verilerine göre dünyada 1.3 milyar yoksul bulunurken, bu bireylerin 886 milyonu (2/3'den fazla) orta gelirli, 440 milyonu düşük gelirli ülkelerde yaşamaktadır.<sup>3</sup> Ülkelerin kalkınma düzeylerinin birbirinden farklı olması, yaşanan yoksulluğun yalnızca maddi yetersizlik anlamına gelmediğini aynı zamanda sosyal statü, insani kalkınma gibi yaşam standartlarını yansıtan göstergeler ile

birlikte çok boyutlu bir sorun olduğunu göstermektedir.<sup>4,5</sup> Özellikle bu duruma daha çok kadınların ve çocukların maruz kaldığı bilinmektedir. UNDP dünya üzerinde yaşayan her 10 yoksul bireyden 6'sının kadın olduğunu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Tüm dünyada kadınların erkeklere göre eğitime daha az ulaştığı, aynı zamanda yetersiz eğitimin hem iş gücüne katılımı azalttığı hem de kadınların daha niteliksiz ya da ağır işlerde düşük ücretle çalışmak zorunda kalmasına neden olduğu çoğu zamanda hiç çalışmadığı belirlenmiştir.<sup>7</sup>

Dünya Bankası (WB) yoksulluğu parasal bir ölçüt ile açıklayarak, dünya genelinde belirlenen parasal sınırların altında kalan nüfusu hesaplamaktadır. Günde 1.9 Dolardan az gelire sahip olmaya mutlak yoksulluk<sup>8</sup>, bu gelire sahip kimselere mutlak yoksul (muhtaç) denmektedir. Bu muhtaç kimseler yaşamlarını devam

ettirebilmek için; beslenme, temiz su, barınak ve giyim gibi en temel gereksinimlerini karşılayamamaktadır. Yoksulluk sınırı düşük ve düşük-orta gelirli ülkeler için satın alma gücü paritesine göre günlük 3.20 \$, yüksek ve orta-yüksek gelirli ülkeler için 5.50 \$ olarak belirlenmiştir. Türkiye’de 2018 yılı WB verilerine göre, nüfusun %2.1’i günlük 5.50 \$ olan yoksulluk sınırının altında yaşamaktadır.<sup>9</sup>

Beslenme temel ve insani olmazsa olmaz gereksinimdir. Ancak ekonomi ile çok yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, yoksulların daha yetersiz protein, doymuş yağ, kolesterol, A ve C vitamini aldıkları buna karşılık, maddi değeri ve besleyiciliği düşük (hazır, şekerli paketli ürünler) besinleri daha fazla tükettiği saptanmıştır.<sup>10</sup> Yoksulluk, beslenme örüntüsünü etkileyerek diyet kalitesini azaltmaktadır.<sup>11</sup> Diyet kalitesinin azalması beraberinde birçok hastalığa neden olmaktadır. Bu durumun özellikle doğurganlık çağında bir kadında görülmesi hem kendi hem de bebeğin sağlığını olumsuz etkileyecektir. Yapılan bir çalışmada hane halkı geliri yüksek olan kadınların beslenme bilgisinin ve diyet kalitesinin, düşük gelirli olanlara kıyasla daha iyi olduğu belirlenmiştir.<sup>12</sup> Başka bir çalışmada besine ulaşmada zorluk yaşayan yoksul kadınların, nörobilişsel fonksiyonlarının (algılama, hafıza vb.) besine ulaşabilen, yüksek gelirli kadınlara göre zayıf olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Meksika’da, yaşları 21-49 arasında değişen 11205 kadın ile yürütülen bir çalışmada da düşük gelirli hanelerde yaşayan kadınlarda anemi görülme olasılığının, orta ve yüksek gelirli hanelerde yaşayan kadınlardan %31-43 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>14</sup>

Ülkemizde, beslenme gereksinimi üzerinden yoksulluk hesaplamaları yapılmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) bir kişinin ortalama günlük enerji gereksinimini 2100 kalori olarak belirlemiştir ve bu gereksinimin karşılanması için gereken bütçeyi hesaplayarak, yoksulluk tanım ve sınırlarını çizmiştir. “Hanehalkı besin harcamaları” anketine göre en önemli paya sahip 80 besini “besin sepeti”, bu sepetin maliyetini de “besin yoksulluğu sınırı” olarak adlandırmıştır. TÜİK en son 2009 yılında besin yoksulluk oranını yayınlamıştır ve bu

oran %0.48 (kentte %0.06, kırdada %1.42) olarak ilan edilmiştir.<sup>15</sup> Sosyal devlet anlayışında devlet yardıma muhtaç olan vatandaşlarına, kamu harcamaları ve vergileri kullanarak yardım etmektedir.<sup>16</sup> Türkiye’de sosyal yardımlar genel olarak sağlık, gıda, barınma ve eğitim yardımları ile muhtaçlık ve işsizlik yardımlarıdır.<sup>17</sup> Gıda yardımları için imarethaneler (aşevi), yoksullara yiyecek dağıtmak üzere kurulmuş hayır evleri veya belediyeler görev yapmaktadır. Bu çalışma, muhtaçlık durumu kanıtlanarak imarethane hizmetlerinden yararlanan (öğle yemeği alan) kadınların beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının saptanması ve yemek hizmetinin beslenme durumu üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla planlanıp, yürütülmüştür.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, T.C Başbakanlık Vakıflar Genel Müdürlüğü’ne bağlı Ankara Vakıflar Bölge Müdürlüğü’nün İmarethane (aşevi) hizmetinden yararlanan 363 hanede yaşayan yetişkin kadınları kapsamaktadır. İlgili haneler Altındağ ve Mamak ilçesindedir. Hanede yaşayan en fazla beş bireye kadar yemek hizmeti verilmektedir. Yemek hizmetinden günlük 1350 birey yararlanmaktadır. Vakıflar Bölge Müdürlüğü kayıtlarına göre 19-49 yaş, 332 kadın olduğu belirlenmiş ve çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Bu çalışma 19-49 yaş gönüllü, gebe ve emzikli olamayan 81 yetişkin kadın ile 2008 yılında yapılmıştır. Çalışma için Ankara Vakıflar Bölge Müdürlüğü’nden kurum izni, Hacettepe Üniversitesi İlaç Dışı Araştırma Projeleri Etik Kurulu’ndan etik onay (HEK 06/175-21) alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### Verilerin toplanması

Çalışmaya katılan kadınların tanımlayıcı bilgileri, beslenme alışkanlıkları, üç günlük besin tüketim kayıtları ve aynı günlere karşılık gelen üç günlük fiziksel aktivite kayıtları iki kez ev ziyareti yapılarak, araştırmacı tarafından anket formu aracılığıyla yüz yüze alınmıştır. Veri toplama sonrası

kadınların taşınır dijital tartı ile vücut ağırlığı, taşınır boy ölçer ile boy uzunluğu ve esnemeyen mezura ile bel çevresi ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sırasında hem zihinsel engelli hem de bedensel engelli kadınlara rastlanmıştır. Ancak zihinsel engelliler çalışmaya dahil edilmemiş, bedensel engelli 8 yetişkin kadın dahil edilmiştir. Bunlardan 2 tanesinin ampute ayak ve dizi olduğu için antropometrik ölçümleri yapılamamıştır. Diğer altı bedensel engelli (doğuştan kalça çıkığı, kamburluk) kadının antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Vücut ağırlığı normal ölçüm ile belirlenmiştir. Boy uzunlukları için kalça çıkıklığı olan dört kadında kulaç ölçümü, kamburluğu olanlarda diz altı boyu esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Verilen muhtaç yemeklerinin menüleri Vakıflar Bölge Müdürlüğü'nden alınmıştır.

#### *Verilerin değerlendirilmesi*

Toplam enerji alımı: Kadınların üç günlük bireysel besin tüketim kayıtları ile ortalama enerji ve besin ögesi değerleri "Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS8)" kullanılarak hesaplanmıştır. Tüketim kayıtlarında muhtaç yemekleri ayrı olarak tekrar hesaplanmıştır. Katılımcıların evde yedikleri yemeklerin birer porsiyonlarına giren besinler ve miktarları, kendilerine veya yemeği pişiren kişilere sorulmuştur. İmarethaneden gelen yemeklerin birer porsiyonlarına giren besinlerin miktarları "Vakıflar Ankara Bölge Müdürlüğüne ait Teknik Şartname" den yararlanılarak belirlenmiştir. Yaşa ve cinsiyete göre kadınların tükettikleri enerji ve besin öğelerinin yeterliliği Önerilen Diyet Miktarı (Recommended Dietary Allowances, RDA) önerilerine göre değerlendirilerek, enerji ve besin öğelerini önerilen düzeyde tüketenler "yeterli (%67-133)", önerilen değer altında tüketenler "yetersiz (<%67)" ve üstünde tüketenler "fazla (>%133)" olarak gruplandırılmıştır.<sup>18</sup>

Fiziksel aktivite durumu ve toplam enerji harcaması: Kadınların fiziksel aktivite

durumunu saptamak için üç gün fiziksel aktivite kayıt formu ile alınmıştır. Aktivite süreleri (dakika) aktivitelerin Fiziksel Aktivite Oranı (PAR) değerleri ile çarpılarak toplanmış, toplam değer 1440 dakikaya (24 saat) bölünerek günlük ortalama Fiziksel Aktivite Düzeyleri (PAL) belirlenmiştir. Bireylerin PAL değerleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır. Kadınların günlük toplam enerji harcama değerleri, bazal metabolizma hızı (BMH) ile PAL değerinin çarpımı ile elde edilmiştir. Kadınların yaşlarına göre BMH, Schofield denklemi ile hesaplanmıştır.<sup>18</sup>

Antropometrik ölçümler: Kadınların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ile BKİ değerleri hesaplanıp, sınıflandırılmıştır. Bel çevreleri abdominal obezite ölçütlerine ( $\geq 80$  cm risk,  $\geq 88$  cm yüksek risk) göre değerlendirilmiştir. Kalça çıkıklığı olan kadınların boy uzunluğu =  $(1,4 \times \text{Yarım kulaç uzunluğu}) + 57,8$  formülü ile kamburluğu olan kadınların boy uzunluğu =  $84,88 - (0,24 \times \text{Yaş}) + (0,02 \times \text{Diz boyu})$  formülü ile hesaplanmıştır.<sup>18</sup>

#### *İstatistiksel Analiz*

Veriler, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin özelliklerine göre dağılım tabloları oluşturulmuştur. Elde edilen nicel veriler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Değişkenler arasında ilişkiyi incelemek için parametrik verilerde Pearson, non-parametrik verilerde Spearman korelasyonu yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05'tir.

#### **Bulgular**

Çalışma, yaş ortalaması  $36.4 \pm 9.12$  yıl olan 81 yetişkin kadın ile tamamlanmıştır. Kadınların yarısına yakını (%48.1) okuryazar değildir ve yarısından fazlasının (%50.6) teşhis edilen kronik bir hastalığı vardır. Kadınların %11.1 (n=9)'inin engelli olduğu, bunların %88.8'inde ortopedik engel olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kadınların tanımlayıcı özellikleri (n=81)

Özellikler	n	%
<i>Yaş (yıl)</i>		
19-34	35	43.2
35-49	46	56.8
<i>Eğitim düzeyleri</i>		
Okur-yazar değil	39	48.1
Okur-yazar	9	11.1
İlkokul	30	37.1
Lise	3	3.7
<i>İş durumu</i>		
Ev kadını	67	82.8
Temizlikçi	9	11.1
Sokak satıcısı	3	3.7
Tezgahtar	1	1.2
Sekreter	1	1.2
<i>Medeni durum</i>		
Bekar	5	6.2
Evli	51	70.0
Dul	11	13.6
Boşanmış	8	9.8
Ayrı yaşıyor	6	7.4
<i>Aile yapısı</i>		
Çekirdek aile	38	46.9
Geniş aile (akrabalardan herhangi biri)	15	18.5
Eksik aile (eşler; ölmüş, kayıp, hapiste)	28	34.6
<i>Mülkiyet durumu</i>		
Ev sahibi	5	6.2
Kiracı	61	75.3
Ev sahibi değil ama kira ödemiyor	15	18.5
<i>Kronik hastalık</i>		
Var	41	50.6
Yok	40	49.4
<i>Engelli (n=9)</i>		
Ortopedik engelli*	8	88.8
Görme engelli	1	11.2

\*Doğuştan kalça çıkıklığı (n=4), kamburluk (n=2), ampute ayak (n=1), ampute diz altı bacak (n=1)

Çalışmaya katılan yoksul (muhtaç) yemeği alan kadınların gelirlerinin ortalama kişi başına 3.28±1.98 Dolar olduğu hesaplanmıştır. Hanede ortalama yaşayan kişi sayısı 5.17±1.72 (Alt-Üst:1-9) ile verilen yemek sayısı 3.95±1.22 (Alt-Üst:1-5) bulunmuştur. Çalışmaya katılan kadınların

76'sı evlenmiş ve 75'i çocuk sahibi olmuştur. Kadınların evlilik yaşı, gebe sayısı ve yaşayan çocuk sayısı ortalama değerlerinin sırasıyla 15.68±2.83 (Alt-Üst:10-24), 5.1±2.16 ve 3.9±1.70 olduğu belirlenmiştir. Kadınların beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile verilen yemeğe yönelik görüşleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Kadınların %50.6 üç ana öğün



tükettiği, %49.4 öğün atladığı belirlenmiştir. Kadınların sadece %12.6'sı düzenli bir fiziksel aktivite yaparken, %40.5'i normal

BKI değerine sahiptir. Ayrıca muhtaç yemeğini doyurucu bulan kadınlar çoğunluktadır (%58.1).

**Tablo 2.** Kadınların beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile BKI sınıfı dağılımları (n=81)

	n	%
<i>Ana öğün sayısı</i>		
1	5	6.2
2	35	43.2
3	41	50.6
<i>Öğün atlama durumu</i>		
Atlıyor	40	49.4
Atlamıyor	11	13.6
Bazen atlıyor	30	37
<i>Atlanan öğün*</i>		
Sabah	24	34.3
Öğle	48	68.5
Akşam	4	5.7
<i>Öğün atlama nedeni*</i>		
Zaman yetersizliği	27	38.5
Canı istemiyor, iştahsız	21	30.0
Alışkanlığı yok	4	5.7
Maddi yetersizlik	36	51.4
Zayıflama isteği	3	4.3
<i>Verilen yemeğin doyuruculuğu</i>		
Evet	47	58.1
Hayır	21	25.9
Bazen	13	16.0
<i>Düzenli fiziksel aktivite (n=79)</i>		
Evet**	10	12.6
Hayır	69	87.4
<i>PAL değerleri</i>		
1.20 - 1.39 (Sedanter)	30	38.0
1.40 - 1.69 (hafif aktivite)	33	41.8
1.70 - 1.99 (orta aktivite)	14	17.7
2.00 - 2.40 (ağır aktive)	2	2.5
<i>BKI grup (n=79)</i>		
Zayıf	2	2.5
Normal	32	40.5
Fazla Kilolu	29	36.7
Şişman	16	20.3

\*Birden fazla cevap üstünden değerlendirilmiştir. \*\* Yürüyüş

Kadınların ortalama 158.9±5.55 cm boy uzunluğu ve 66.0±12.29 kg vücut ağırlığına sahip oldukları belirlenmiştir. Bel çevresinin en fazla 124 cm olduğu ve en yüksek BKI değerinin 36 kg/m<sup>2</sup> olduğu Tablo 3'te gösterilmiştir. Aynı zamanda kadınların fiziksel aktivite düzeyinin ortalama 1.5±0.22

olduğu ve kadınların enerji dengesi ortalamasına göre negatif dengede (-180.3±631.76 kkal/gün) oldukları belirlenmiştir. Kadınların %72.1'inin 80 cm, %54.4'ünün 88 cm üzerinde bel çevresine sahiptir ve gelir ile BKI değerleri arasında ilişki anlamlı değildir (rs = - 0.008, p>0.05).

**Tablo 3.** Kadınların antropometrik ölçümleri ve enerji değerlendirme ortalamaları (n=79)

	Ort	SD	Min.	Max.
Vücut ağırlığı (kg)	66.0	12.29	38.0	98.0
Boy uzunluğu (cm)	158.9	5.55	148.5	172.0
Bel çevresi (cm)	89.7	16.36	57.0	124.0
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.1	4.76	14.3	36.0
BHM (kcal)	1392.8	114.72	1049.7	1642.4
Fiziksel Aktivite Düzeyi (PAL)	1.5	0.22	1.2	2.2
Harcanan enerji (kcal/gün)	2077.8	352.31	1354.9	3198.3
Alınan enerji (kcal/gün)	1897.5	544.24	754.8	3205.0
Enerji dengeli (kcal/gün)	-180.3	631.76	-1862.6	1226.8

Çalışmaya katılan yetişkin kadınların günlük ortalama enerji alımı 1897.5±544.24 kkal'dir (alt 754.8-üst 3205.0 kkal/gün). Günlük toplam protein alımının ortalama

67.7±19.65 g, bitkisel protein alımının ise ortalama 38.9±14.38 g olduğu saptanmıştır. Yağ alımları ortalama 53.6±22.65 g/gün olarak bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4.** Kadınların muhtaç yemeği dahil günlük enerji ve besin öğeleri alımları (n=79)

	Ort	SD	Min.	Max.
Enerji (kcal)	1897.5	544.24	754.8	3205.0
Protein (g)	67.7	19.65	32.6	127.0
Bitkisel protein	38.9	14.38	9.3	84.2
Protein (%)*	14.46	2.50	8.9	26.2
Yağ (g)	53.6	22.65	21.3	183.9
Yağ (%)*	25.5	6.95	11.7	56.1
Karbonhidrat (g)	280.5	91.64	79.9	540.3
Karbonhidrat (%)*	58.8	6.74	35.8	75.2
Posa (g)	22.3	7.81	6.1	55.9
Vitamin A (mcg)	982.4	699.98	229.5	4177.8
Vitamin E (mg)	12.8	11.24	2.6	100.6
Vitamin B1 (mg)	0.8	0.23	0.3	1.3
Vitamin B2 (mg)	1.1	0.35	0.5	2.0
Vitamin B6 (mg)	1.1	0.37	0.5	1.9
Vitamin C (mg)	75.5	52.87	8.3	289.1
Toplam folik asit (mcg)	300.6	95.85	107	589.2
Kalsiyum (mg)	487.3	157.03	173.8	893.7
Fosfor (mg)	931.1	272.93	454.6	1703.8
Demir (mg)	11.4	3.67	4.0	23.1
Çinko (mg)	9.1	2.57	5.0	16.4
Kolesterol (mg)	166.3	83.10	22.7	350.5
Doymuş yağ asidi (g)	16.4	6.16	6.2	33.5
Tekli doymamış yağ asidi (g)	18.7	6.92	7.0	46.7
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	13.8	11.92	4.1	97.0

\*Toplam enerjiye katkı yüzdelerini ifade etmektedir.

Günlük yağ alım örüntüsü incelendiğinde; ortalama  $16.4 \pm 6.16$  g doymuş,  $18.7 \pm 6.92$  g tekli doymamış ve  $13.8 \pm 11.92$  g çoklu doymamış yağ asidi aldıkları belirlenmiştir. Ayrıca, ortalama  $166.3 \pm 83.10$  mg kolesterol aldıkları saptanmıştır. Günlük karbonhidrat alım ortalaması  $280.5 \pm 91.64$  g, posa alım ortalaması  $22.3 \pm 7.81$  olarak belirlenmiştir. Günlük vitamin alımları incelendiğinde, ortalama  $0.8 \pm 0.23$  mg vitamin B1,  $1.1 \pm 0.35$  mg vitamin B2,  $1.1 \pm 0.37$  mg vitamin B6 ve  $75.5 \pm 52.87$  mg vitamin C aldıkları saptanmıştır. Günlük mineral alımları incelendiğinde; ortalama  $487.3 \pm 157.03$  mg kalsiyum ve  $931.1 \pm 272.93$  mg fosfor aldıkları saptanmıştır. Demir ve çinko alım

ortalaması ise sırasıyla;  $11.4 \pm 3.67$  mg/gün,  $9.1 \pm 2.57$  mg/gün olarak belirlenmiştir.

Kadınların %22.8'nin enerji alımı yetersizken, %8.9'unun enerji alımı fazladır. Proteini, yağı, karbonhidratı ve posayı az tüketenlerin oranı sırasıyla: 5.1%, %38.0, %16.5, %26.6'dır. Karbonhidratı fazla tüketen %13.9'dur. Vitamin alımları incelendiğinde; vitamin B1'in %49.4 oranıyla ve vitamin C alımının %44.3 oranıyla yetersiz olduğu saptanmıştır. Minerallerden kalsiyum alımının %88.6 ve demir alımının %60.8 oranında yetersiz olduğu, buna karşılık fosfor alımının %49.4 ve çinko alımının %31.6 oranında fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kadınların günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının RDA'ya göre yeterlilik düzeyleri (n=79)

	Yetersiz		Yeterli		Fazla	
	(<%67.0)		(%67.0-133.0)		(>%133.0)	
	n	%	n	%	n	%
Enerji	18	22.8	54	68.4	7	8.9
Protein	4	5.1	55	69.6	20	25.3
Yağ	30	38.0	47	59.5	2	2.5
Karbonhidrat	13	16.5	55	69.6	11	13.9
Posa	21	26.6	54	68.4	4	5.1
Vitamin A	19	24.1	30	38.0	30	38
Vitamin E	33	41.8	40	50.6	6	7.6
Vitamin B1	39	49.4	40	50.6	-	-
Vitamin B2	9	11.4	57	72.2	13	16.5
Vitamin B6	24	30.4	51	64.6	4	5.1
Vitamin C	35	44.3	27	34.2	17	21.5
Kalsiyum	70	88.6	9	11.4	-	-
Fosfor	1	1.3	39	49.4	39	49.4
Demir	48	60.8	31	39.2	-	-
Çinko	2	2.5	52	65.8	25	31.6

Çalışmada besin tüketim kayıtlarında yenilen muhtaç yemeğinin enerji ve besin öğesi içerikleri ayrı olarak hesaplanmış ve kadınların günlük beslenmelerine olan

katkısı değerlendirilmiştir. Buna göre; muhtaç yemeğinden günlük ortalama 944.2 kalori enerji alınmış ve toplam enerjiye katkısının %49.7 olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde karbonhidrat, protein ve yağ alımları

sırasıyla 143.7, 37.7 ve 16.2 gramdır. Katkı oranları ise sırasıyla %51.2, %55.6 ve %30.2'dir

## Tartışma

Bu araştırmada kişi başına günlük 3.28\$ gelir olduğu belirlenmiştir. Dünya bankasının Türkiye için belirlediği mutlak yoksulluk geliri kişi başı günlük 5.5 \$ ile uyumludur. Bu çalışmaya katılan kadınlar, Vakıflar Bölge Müdürlüğü tarafından da muhtaç olarak belirlenmiş ve yemek yardımı alan kişilerdir.

Yoksulluğun hem belirleyicisi hem de sonucu olan eğitim düzeyinin düşüklüğü çalışmaya katılan kadınlar arasında oldukça yaygındır. Okula gidenlerin oranı %40.7 (ilkokul veya lise) okuma-yazma bilmeyenlerin oranı %48.1'dir. Çalışmanın yapıldığı 2008 yılında Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırma (TNSA) raporuna göre 15-49 yaş kadınların %20'sinin "eğitimi olmayan/ilköğretim tamamlamamış" sınıfında olduğu ve her on yılda bir bu oranın düştüğü bildirilmiştir.<sup>19</sup> Yapılan son TNSA araştırmasına göre "eğitimi olmayan/ilköğretim tamamlamamış" oranı %12.1 bulunmuştur.<sup>20</sup> TNSA 2019 araştırmasında en düşük hanehalkı refahına sahip kadınların oranı ise %15.7'dir. Genel nüfusa göre yoksulların daha düşük eğitim düzeyine sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca kırsalda, az gelişmiş bölgelerde, kalabalık ailelerde, eğitim almamış veya düşük eğitilmiş oranı artmaktadır. Sosyal bilimciler, özellikle kız çocuklarının eğitim düzeylerinin yükselmesinin yoksulluğun kuşaktan kuşağa devam etmesini önleme açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamaktadır. Aynı zamanda bu çalışmada kadınların yarısından fazlasının teşhis edilen kronik hastalığının olduğu ve %11.1'nin engelli olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada da yoksul kimseler arasında sağlık sorunlarının yaygın olduğu saptanmıştır.<sup>21</sup> Ayrıca bunun gelir için önemli bir dezavantaj olacağı belirlenmiştir. Yoksullar arasında engelli olma ve/veya kronik bir hastalığa sahip olma yoksulluk-hastalık kısır döngüsü oluşturabilir. Yoksulluk hastalığa veya hastalıklar yoksulluğa neden olabilir. Ayrıca doğuştan

kalça çıkıklığı gibi ortopedik engellerin tedavisinin neden yapılmadığı veya oluş şekli, fark edilmesi veya tedavi sürecinde eğitimsizlik ve yoksulluk etkileri başka çalışmalarda incelenebilir.

Bu çalışmada, kadınların %70'i halen evli olduğu ve evlilik yaşının ortalama 15.7 yıl olduğu belirlenmiştir. TNSA 2008 ve 2018 verilerine göre tüm yetişkin doğurganlık çağındaki kadınlar arasında ilk evlilik yaşı sırasıyla 20.8 ve 21.4 yıl olarak belirlenmiştir. Verilere göre son 20 yılda evlilik yaşı sürekli artış eğilimindedir.<sup>19</sup> Okullaşma oranının aynı şekilde artış göstermesi evlilik yaşını etkilediği düşünülmektedir. Bu olumlu değişimin olmasına karşın genel nüfusla birlikte yoksul kadınlar gibi özel gruplarda veya farklı bölgelerde araştırmalar yapılması gereklidir. Bu durum hem kadın hem ülke hem de gelecek sağlığı için son derece önemlidir.

Yaşamın sürdürülebilmesi için insanın en büyük gereksinimlerinden biri beslenmektir. Beslenmede sosyoekonomik durum önemli bir rol oynar. Parasal gelirin olmaması veya yetersiz olması besine ulaşmamayı dolayısıyla yeterli ve dengeli beslenememeyi beraberinde getirir. Yoksul bireylerin hem gereksinim duyduğu makro ve mikro besin öğelerini yeterince alamadığını hem de besine ulaşamama halinin psikolojik çöküntüye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Çalışmada kadınların beslenme alışkanlıkları, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar ile paralellik gösterse de ağır yoksulluk içinde olan bu kadınların, beslenme alışkanlıklarının yoksullukla mı şekillendiği yoksa beslenme bilgi ve tutumlarından mı kaynaklandığının anlaşılması için daha çok araştırmaya gereksinim vardır. Ayrıca, kadınların tamamı sadece bir ana öğünlerini muhtaç yemeğinden karşılamaktadır. Muhtaç yemeğinin olmadığı düşünülürse tükettikleri ana öğün sayısı ile birlikte enerji ve besin ögesi alımları daha düşük olacaktır. Bu çalışmada muhtaç yemeğinin toplam enerji ve makro besin ögesinin yarısını sağladığı belirlenmiş ancak kadınların tamamında hem yeterli enerji hem de makro-mikro besin ögesi alımı olmamıştır (Tablo 5).

Özellikle kalsiyum gereksinimini kadınların %88.6'sı karşılayamamıştır. Gelir düzeyi düşük olan kadınların daha az enerji, protein ve kalsiyum aldıkları, bunun da ciddi bir osteopeni ve osteoporoz riskini artıracakı bildirilmiştir.<sup>23</sup> Muhtaç yemeğinin miktarı veya içeriğinin gereksinimi karşılayacak şekilde planlanması önemlidir. Verilen yemek sayısının en fazla 5 olması kalabalık aileler için yetersiz kaldığı aşikardır. Ayrıca kadınların %41.9'u yemekleri doyurucu bulmamıştır. Bu oran tam olarak doğruyu da yansıtmamış olabilir. İnsanların kendileri için verilen bir yemeği beğenmediği söylemesi zor olabilir. Çalışmada kadınların muhtaç yemeği olmadan tüm kadınların aldıkları enerji ve besin öğeleri miktarları son derece yetersiz düzeydedir. Yapılan bir çalışmada da yoksul olan kadınların olmayanlara göre daha düşük diyetsel çeşitliliğe sahip olduğu ve anemi görülme sıklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir.<sup>24</sup> Yapılan bir başka çalışmada ise, 21-49 yaş besine ulaşma zorluğu olan kadınlarda, olmayanlara göre anemi görülme olasılığının %31-43 daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>14</sup> Bu çalışmada da kadınların muhtaç yemeği ile birlikte besin tüketimleri değerlendirildiğinde demir alımlarının düşük olduğu görülmektedir. Özellikle hem kadın gereksinimi hem de doğurganlık çağındaki olan bu kadınların et grubu ve süt grubu gereksinimlerini karşılayıp karşılamadıkları takip edilmelidir.

Bireylerin, BKI değerleri ile sosyoekonomik durumlarının ilişkilendirildiği, çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmaların çoğunda; düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerin BKI değerlerinin, yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>25,26</sup> Bu çalışmada da kadınların %57'sinin normal BKI üstünde ( $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>) olduğu belirlenmiştir. Aslında besine ulaşılabilirlik açısından yoksulluğun bireyler üzerinde ağırlık kaybına neden olacağı beklenmektedir. Ancak literatürde yoksulluk-obezite paradoksu<sup>27</sup> olarak bilinen uzun süreli besine ulaşamamaya karşı vücudun sağladığı fizyolojik adaptasyonların ve zorunlu olarak tercih edilen ucuz, besin değeri düşük ve trans yağ, doymuş yağ içeriği yüksek besinlerin vücut

yağının artırarak bu duruma neden olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipotezi destekler nitelikte yürütülen çalışmalarda, yoksul bireylerin obez olma ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. Örneğin, besine ulaşma derecelerine göre kadın ve erkek katılımcılarda obezite görülme sıklığının incelendiği bir çalışmada<sup>28</sup> besine ulaşımı yeterli olmayan kadınlarda obezite görülme sıklığı daha yüksek bulunmuş ve obezite gelişimi ile ilgili olarak özellikle hafif dereceli besine erişim imkanı olan kadınlarda, belirli bir zaman diliminde besine fazla ulaşım belirli bir zaman diliminde ulaşamamanın tıkanırçasına yeme sendromuyla benzerlik gösterdiği, bu durumda ağırlık kazanımını tetiklediği savunulmuştur. Hernandez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da genetik farklılıklar göz önünde bulundurulmuş ve Beyaz, Afro-Amerikan ve İspanyol kadınların ırktan farklı olarak yoksulluk ile BKI değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>29</sup> Bu çalışmada kadınların gelirleri zaten oldukça düşüktür ve gelir ile BKI arasında ilişki incelendiğinde negatif yönlü ilişki saptanmış ancak anlamlı bulunmamıştır. Obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde yeterli ve dengeli beslenme, düzenli öğün sıklığı ve öğün örüntüsü büyük önem taşımaktadır. Hem sağlık hem de obezitenin önlenmesinde düzenli fiziksel aktivite son derece önemli ve gereklidir. Çalışmaya katılan tüm kadınlar arasında sadece %12.3'ü düzenli olarak sağlık için bir aktivite yapmaktadır. Kadınların çoğunun da sedanter veya hafif aktif oldukları belirlenmiştir. Ev işi gibi fiziksel aktivitelerin hafif düzeyde aktivite olduğu bilinmektedir. Kilo alım nedenleri arasında bu durumda göz önünde bulundurulmalıdır. Bir çalışmada, yoksulluğun fiziksel aktivite yapmanın engelleri arasında olduğu, genellikle ev içi sorumlulukları dışında boş zamanlarının çoğunu, televizyon izleyerek ve ev gezmelerine giderek değerlendirdikleri belirlenmiştir.<sup>30</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak, yoksul kadınlar ile yürütülen bu çalışmada kadınların beslenme gereksinimlerini karşılayamadıkları, yardım amaçlı verilen yemeğin enerji ve besin ögesi

gereksinimlerine büyük katkı sağladığı ancak yetersiz kaldığı belirlenmiştir. Ayrıca kadınların eğitimsiz olmaları hem kendi yoksulluklarını hem de anne olarak çocuklarının yoksulluğunun da devam etmesinin büyük bir nedeni olacaktır. Kadınların eğitim alması ve istihdam edilmesi sağlanmalıdır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/Kavram: AY; Tasarım: GE, AY; Denetleme/Danışmanlık: GE; Veri Toplama/İşleme: AY; Analiz/Yorum: AY; Literatür İncelemesi: AY; Makale Yazımı: AY; Eleştirel İnceleme: GE

**Mali destek:** Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar hiçbir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Teşekkür:** Çalışma izni için Ankara Vakıflar Bölge Müdürlüğü'ne ve çalışmaya katılan tüm kadınlara teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Karacan R. Kapitalist Ekonomide Gelir Dağılımı ve Yoksulluk: (Türkiye Örneğiyle). İstanbul: Yalın Yayıncılık; 2017.
2. Özgüler VC. Gelir, servet ve yoksulluk. Cinius yayınları; 2014.
3. UNDP. Küresel Çok Boyutlu Yoksulluk Endeksi. [https://www.trundporg/content/turkey/tr/home/library/human\\_development/hdr2019html](https://www.trundporg/content/turkey/tr/home/library/human_development/hdr2019html). 2019. 01 Şubat 2021'de erişildi.
4. Durmuş A. Küreselleşme ve Yoksulluk, İnsani ve Sosyal Araştırma Merkezi. [https://insamercom/rsm/files/KURESE\\_LLESME-VE-YOKSULLUKpdf](https://insamercom/rsm/files/KURESE_LLESME-VE-YOKSULLUKpdf). 2014:1-15.
5. Topgül S. Türkiye'de Yoksulluk ve Yoksulluğun Kadınlaşması. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2013;14(1):277-296.
6. UNDP. UNDP report. <http://hdrundporg/sites/default/files/hdr14-report-en-1pdf>. 2014. 01 Şubat 2021'de erişildi.
7. Aşkın EÖ, Aşkın U. Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet ve Yoksulluk İlişkisi: Aile İçi Şiddet Mağduru Kadınlar Üzerine Bir Araştırma. *Kapadokya Akademik Bakış*. 2017;1(2):16-37.
8. Çetin İ. Yoksulluk ve Yoksulluk Göstergeleri: Türkiye ve OECD Ülkeleri Üzerine Bir Karşılaştırma. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2020;22(2):510-532.
9. WB. Poverty. <https://databankworldbankorg/reportsaspx?source=poverty-and-equity-database>. 2019. 01 Şubat 2021'de erişildi.
10. Mayen AL, Marques-Vidal P, Paccaud F, Bovet P, Stringhini S. Socioeconomic determinants of dietary patterns in low- and middle income countries: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1520-1531.
11. Kankeu HT, Saksena P, Xu K, Evans DB. The financial burden from non-communicable diseases in low and middle income countries: a literature review. *Health Res Policy Syst*. 2013;11(1):1-12.
12. Chong SP, Appannah G, Sulaiman N. Predictors of diet quality as measured by Malaysian healthy eating index among aboriginal women (Mah Meri) in Malaysia. *Nutrients*. 2019;11(1):135.
13. Tan JY, A Sheira L, Frongillo EA, et al. Food insecurity and neurocognitive function among women living with or at risk for HIV in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5):1280-1286.
14. Fischer NC, Shamah-Levy T, Mundo-Rosas V, Méndez-Gómez-Humarán I, Pérez-Escamilla R. Household food insecurity is associated with anemia in adult Mexican women of reproductive age. *J Nutr*. 2014;144(12):2066-2072.
15. Ensari S. TÜİK'in Yoksulluk analizleri üzerine. *Maliye ve Finans Yazıları*. 2010;1(87):9-15.
16. Atatanır H. *Türkiye'de yoksulluk: sosyal yardım ve sivil toplum: hak temelli yaklaşım açısından bir değerlendirme*. Dorlion Yayınları; 2016.

17. Şentürk M. Türkiye’de Kamunun ve STK’ların Sosyal Yardım Uygulamaları: Yeni Eğilimler ve İhtiyaçlar. *İstanbul Üniversitesi Sosyoloji Dergisi*. 2014;3(28):285-307.
18. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*. 2008:67-141.
19. TNSA. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. [http://www.whipshacettepeedutr/tnsa2018/rapor/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.whipshacettepeedutr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf). 2018. 05 Şubat 2021’de erişildi.
20. TNSA. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. [http://www.whipshacettepeedutr/tnsa2008/data/TNSA-2008\\_ozet\\_Rapor-trp.pdf](http://www.whipshacettepeedutr/tnsa2008/data/TNSA-2008_ozet_Rapor-trp.pdf). 2008. 05 Şubat 2021’de erişildi.
21. Alpago DO, Alpago H. Sosyal Hizmet Bakış Açısıyla Yoksulluk ve Hastalık İlişkisi. *Eurasian Academy of Sciences Social Sciences Journal*. 2020;30:81-97.
22. Arenas DJ, Thomas A, Wang J, DeLisser HM. A systematic review and meta-analysis of depression, anxiety, and sleep disorders in US adults with food insecurity. *J Gen Intern Med*. 2019;34(12):2874-2882.
23. Yakıt E, Coşkun A. Yoksulluk, Kadın Yoksulluğu ve Hemşirenin Rolü. *J Educ Res Nurs*. 2013;10(2):30-37.
24. Jones AD, Mundo-Rosas V, Cantoral A, Levy TS. Household food insecurity in Mexico is associated with the co-occurrence of overweight and anemia among women of reproductive age, but not female adolescents. *Matern Child Nutr*. 2017;13(4):e12396.
25. Rasmussen G, Lydecker JA, Coffino JA, White MA, Grilo CM. Household food insecurity is associated with binge-eating disorder and obesity. *Int J Eat Disord*. 2019;52(1):28-35.
26. Papas MA, Trabulsi JC, Dahl A, Dominick G. Food insecurity increases the odds of obesity among young Hispanic children. *J Immigr Minor Health*. 2016;18(5):1046-1052.
27. Dietz WH. Does hunger cause obesity? *Pediatrics*. 1995;95(5):766-767.
28. Moradi S, Mirzababaei A, Dadfarma A, et al. Food insecurity and adult weight abnormality risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):45-61.
29. Hernandez DC, Reesor LM, Murillo R. Food insecurity and adult overweight/obesity: Gender and race/ethnic disparities. *Appetite*. 2017;117:373-378.
30. Bulut S. Sağlıkta sosyal bir belirleyici; fiziksel aktivite. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*. 2013;70(4):205-214.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):50-55

doi: 10.26559/mersinsbd.962931

### Kronik lenfositik lösemide tedavi yaklaşımları: Gerçek yaşam verisi

 Mehmet Bankir <sup>1</sup>,  Funda Pepedil Tanrıku <sup>2</sup>,  Didar Yanardağ Açı <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Ü., Adana Şehir Eğt. ve Arş. Hastanesi, İç Hast. Kliniği, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Ü., Adana Şehir Eğt. ve Arş. Hastanesi, İç Hast.-Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Son yıllarda kronik lenfositik lösemili hastaların yönetiminde pek çok yeni ajan yer almaya başlamıştır. CD20'ye karşı geliştirilen antikorlara; ibrutinib, idelalisib ve venetoclax gibi farklı hedeflere yönelik yeni moleküllerin de eklenmesi ile tedavi algoritmaları hızla değişmiştir. Bu çalışmada, koronavirüs pandemisi öncesi merkezimizdeki kronik lenfositik lösemi tedavi yaklaşımlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Merkezimizde 01 Ekim 2018 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında kronik lenfositik lösemi tanısı ile takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Takip ve tedavi verisine ulaşılabilen, 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanısı kesinleşmemiş olgular, takibi merkezimiz dışında yapılanlar, takip ve tedavi verisine ulaşamayan olgular ve tedavisi çalışma aralığından önce başlanmış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm datalar hastanemizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik veri tabanından alınmıştır. **Bulgular:** Toplam 138 (85 erkek, 53 kadın) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 65 (35-88)'dir. Tedavi almış olan 28 olgu için ileri analizler yapılmıştır. Hastaların %64'ünde birinci basamak tedavi uygulanırken, %32'sinin relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi nedeni ile tedavi almakta olduğu görülmüştür. Birinci basamakta en sık uygulanan protokoller bendamustin, rituximab (%39) ve fludarabin, siklofosamid, rituximab (%33)'dir. Relaps/refrakter hastalık için tedavi uygulanan hastalarda ise ibrutinib (%78) ve venetoclax (%22) kullanıldığı görülmüştür. **Sonuç:** Kronik lenfositik lösemili hastalarda birinci basamakta öncelikle rituximab içeren bir kemoimmunoterapi protokolünün tercih edildiği, relaps/refrakter hastaların tamamında ise hedefe yönelik yeni moleküllerin uygulandığı görülmüştür. Mevcut klinik pratiğimiz güncel kılavuzlara paralel olup, yeni moleküllerin geri ödeme koşullarının uygun olduğu tüm hastalarda tercih edilmiş olması, ilerleyen yıllarda kronik lenfositik lösemi tedavi protokollerimizde hedefe yönelik moleküllerin kemoterapinin yerini alacağını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, tedavi, ilaçlar

Yazının geliş tarihi: 05.07.2021

Yazının kabul tarihi: 16.09.2021

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Bankir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kışla Mahallesi, Dr. Mithat Özsan Bulvarı, 4522. Sokak No:1, Yüreğir/Adana, Tel: 0322 4559000, E-posta: mehmet\_bankir@hotmail.com



## **Treatment approaches in chronic lymphocytic leukemia: Real life data**

### **Abstract**

**Aim:** Many new agents have started to take place in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia in recent years. Following the antibodies developed against CD20 and the new targeting molecules such as ibrutinib, idelalisib and venetoclax, treatment algorithms have changed rapidly. In this study, it was aimed to determine chronic lymphocytic leukemia treatment approaches in our center before the coronavirus pandemic. **Method:** Patients who were followed up with a diagnosis of chronic lymphocytic leukemia between October 01, 2018 and December 31, 2019 were analyzed retrospectively in our center. All adult patients aged 18 years and over, whose follow-up and treatment data were available, were included in the study. Patients, whose diagnosis was not confirmed, treatment was initiated before the study interval and who were followed at an external center, were excluded. All data were gathered from the electronic database used for patient follow-up in our hospital. **Results:** A total of 138 (85 men, 53 women) patients were included in the study. The mean age of the cases was 65 (35-88) years. Further analyzes were made for 28 cases who received treatment. Among these patients, 64% received first-line treatment, while 32% were treated for relapse/refractory disease. The most common protocols used in the first line were bendamustine, rituximab (39%) and fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (33%). Considering relapsed /refractory disease ibrutinib (%78) and venetoclax (22%) were the drugs used. **Conclusion:** It was observed that a chemoimmunotherapy protocol containing rituximab was primarily preferred in the first line treatment of chronic lymphocytic leukemia and targeted new molecules were applied in all relapsed/refractory patients. Our algorithms were in line with the current guidelines. As the new molecules were preferred in all patients with suitable reimbursement conditions, we think that targeted molecules will replace chemotherapy in further time.

**Keywords:** Chronic lymphocytic leukemia, treatment, drugs

### **Giriş**

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünümlü monoklonal B hücrelerinin periferik kan, kemik iliği ve diğer lenfoid organlarda artışı ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Batı toplumlarında en sık görülen lösemi tipi olup, batı ülkelerinde Asya'ya kıyasla 10-20 kat daha fazla görülür.<sup>1</sup> Hastaların üçte birinde sadece indolan seyirli asemptomatik lenfositöz varlığı söz konusudur ve hiçbir zaman tedavi ihtiyacı gelişmez. Ancak geri kalan üçte ikisinde aktif hastalık gelişir ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkar.<sup>2</sup>

Erken evre KLL hastalarında (Rai 0 ya da Binet A) ortalama yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerindedir. İleri evre hastalık içinse (Rai III-IV ya da Binet C) tedavi iskeletini alkilleyici ajanların oluşturduğu eski çalışmalarda bildirilen tahmini beklenti sadece 2 yıldır.<sup>3,4</sup> Tedavi

başlangıcında '17p delesyonu' ya da 'tp53 mutasyonu' gibi yüksek riskli genetik özellikler taşıyan KLL'li hastalarda, bu özelliklere sahip olmayan hastalara kıyasla sitotoksik kemoterapilere yanıt oldukça kötü, dolayısı ile yaşam süresi beklentisi daha da kısadır.<sup>5</sup>

Son 20 yılda tedavi için pek çok yeni ilacın kullanıma girmesi ile KLL hastalarının hayatta kalma oranı önemli ölçüde iyileşmiştir. Örneğin yakın zamanlı bir çalışmada ibrutinib kullanan relaps/refrakter hastalarda yedi yıllık sağkalım oranı %50'in üzerinde rapor edilmiştir.<sup>6</sup>

Yeni ajanlar, KLL'de hastalık patogenezinin daha detaylı anlaşılması ile geliştirilebilmiş ve yüzyılımızın başından bu yana hastaların yönetiminde yer almaya başlamıştır. Hedefe yönelik ilk tedaviler CD20'ye karşı geliştirilen antikorlardır.

Sonrasında geliştirilen ibrutinib, acalubritinib, idelalisib ve venetoclax gibi farklı hedeflere yönelik moleküllerin kullanıma girmesi ile KLL tedavi algoritmaları hızla değişmiştir.<sup>7</sup>

Ancak, 2020 yılında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizi de etkisi altına alan yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) nedeni ile hasta takip rutinlerimiz bozulmuştur. Pandemi süreci sonlandığında tedavi tercihlerimizin nasıl şekillenmiş olacağı ise henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenerek, COVID-19 salgını öncesinde KLL tedavi yaklaşımlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışmamızda üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olan hastanemizde Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında KLL tanısı ile takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takip ve tedavi verisine ulaşılabilen, 18 yaş ve üzerindeki tüm erişkin hastalar araştırmaya dahil edilirken; yeterli takip ve tedavi verisine ulaşılamayan olgular ile takibi merkezimiz dışında devam eden ya da planlanan çalışma aralığından önce tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dahil edilen olgular için yaş, cinsiyet, hastalık durumu (tedavisiz takip, ilk defa tedavi alıyor olmak ya da relaps/refrakter hastalık için tedavi alıyor olmak), tedavi başlangıç tarihi, tedavi öncesi '17p delesyonu' için yapılan test sonucu ve uygulanan tedavi protokolü kaydedildi.

Tüm veriler hastanemizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik bilgi sisteminden alındı. Araştırma verilerin analizi SPSS versiyon 15.0 ile yapıldı ve değişkenlere ait sıklıklar yüzde olarak ifade edildi.

## **Etik beyan**

Bu çalışma için 'Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22 Ocak 2021 tarih ve 107/73 karar sayılı yazı ile onay alınmış ve Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde tutulmuştur.

## **Bulgular**

Çalışmamızda, merkezimize başvuran 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalardan KLL teşhisi ile izlendiği kaydedilmiş olan toplam 181 hasta retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri dikkate alındığında 43 olgu çalışma dışı bırakıldı ve analizlere toplam 138 hasta dahil edildi. Bu olguların %61 (n=85)'i erkek, %39 (n=53)'ü kadın ve yaş ortalaması 65 (35-88) idi. İncelenen hastaların %80'i (n=110) tedavisiz takip protokolü ile izlenirken, %20'sine (n=28) çalışma aralığında tedavi başlandığı görüldü. Tedavi alan olgulardan birinde immün trombositopeni nedeni ile sadece steroid tedavisi verildiği not edildi ve bu olgu ileri analizlere dahil edilmedi.

İleri analizlere dahil edilen 27 hastanın %67 (n=18)'sinde ilk defa ilaç tedavisi başlanmış olduğu (birinci basamak), relaps/refrakter hastalık nedeni ile tedavi başlanma oranının ise %33 (n=9) olduğu görüldü. Planlanan çalışma aralığında uygulanmış olan tedavi protokolleri tablo 1 'de özetlenmiştir. Buna göre, birinci basamak tedavi alan 18 hastanın; %39 (n=7)'unda BR (bendamustin, rituximab), %33 (n=6)'ünde FCR (fludarabin, siklofosfamid, rituximab), %11 (n=2)'inde R-CVP (rituximab, siklofosfamid, vinkristin, prednizon), %11 (n=2)'inde ibrutinib ve %6 (n=1)'sında obinutuzumab uygulanmıştır. Relaps/refrakter hastalık için tedavi uygulanan dokuz hastanın; %78 (n=7)'i ibrutinib alırken, %22 (n=2)'si venetoclax kullanmıştır.

**Tablo 1.** KLL hastalarında uygulanmış olan protokoller

Tedavi protokolü	Uygulanan hasta sayısı, n (%)
<i>Birinci basamak</i>	18 (100)
BR	7 (39)
FCR	6 (33)
R-CVP	2 (11)
İbrutinib	2 (11)
Obinutuzumab	1 (6)
<i>Relaps/refrakter</i>	9 (100)
İbrutinib	7 (78)
Venetoclax	2 (22)

KLL: Kronik lenfositik lösemi; BR: Bendamustin, Rituximab; FCR: Fludarabin, Siklofosfamid, Rituximab; R-CVP: Rituximab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon

## Tartışma

Kronik lenfositik lösemi çoğunlukla ileri yaş grubunun hastalığı olup, ortalama görülme yaşı 70 civarındır.<sup>8</sup> Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 65 olup, literatüre benzer şekilde erkek hastaların sayısı daha fazladır. Araştırmamızda ileri analizlere sadece çalışma aralığında tedavi başlanmış olan hastalar dahil edilmiş ve bu hastalarda tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

Hedefe yönelik yeni moleküller keşfedilmeden önce KLL tedavisi alkileyici ajanlar (klorambusil, siklofosfamid ve bendamustin) ile nükleozid analoglarının (fludarabin, pentostatin ve kladribin) steroid ile kombinasyonundan oluşmakta idi. Kısa bir süre öncesine kadar bu kombinasyonlara CD20 antagonisti olan rituximab'ın da eklenmesi ile kemoimmünoterapi KLL hastalarının standart tedavisi haline gelmiştir.<sup>9,10</sup> Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da merkezimizde birinci basamak tedavide halen kemoimmünoterapinin öncelikli tercih edildiğini göstermiştir. Aslında bu sonucun sadece hekimlerin tercihi olmadığı, tedavi tercihlerinin geri ödeme koşulları ile de şekillendiği akıldaki tutulmalıdır. Konuyla ilgili güncel kılavuzlara

bakıldığında, KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde kemoimmünoterapi halen tercih edilebilecek tedaviler arasında yer almakla birlikte, öncelikli olarak önerilen seçenekler hedefe yönelik yeni moleküllerdir.<sup>11</sup> Bu moleküller kemoimmünoterapi ile kıyaslandığında ilaç maliyetleri yüksektir.<sup>12</sup> Ancak, çoğunlukla oral yolla kullanılıyor olmaları nedeni ile tedavi uygulamaları için hastane yatışı gerekmemektedir.

Merkezimizde relaps/refrakter hastalık nedeni ile ikinci basamak tedavi alan hastalar irdelendiğinde ise tüm hastaların monoterapi olarak hedefe yönelik yeni moleküller ile tedavi edildiği görüşmüştür. Tercih edilen iki molekül: 'ibrutinib' ya da 'venetoclax'dır.

İbrutinib, B-hücre reseptör (BCR) sinyal yolağında yer alan bruton tirozin kinaz (BTK) enziminin inhibitörüdür. KLL tedavisinde etkin olduğu gösterilen ilk BTK inhibitörüdür.<sup>13-15</sup> Daha sonra ikinci jenerasyon BTK inhibitörlerinden acalabrutinib keşfedilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.<sup>16,17</sup> İkinci jenerasyonun diğer

bir üyesi zanrutinib içinse klinik çalışmalar halen devam etmektedir.<sup>18</sup>

Venetoclax, BCL2'nin potent bir inhibitördür. BCL2 mitokondri dış zarında yer alır ve proapoptotik proteinleri inhibe ederek hücreleri ölümsüzleştirir.<sup>19,20</sup> Kısa bir süre önce KLL tedavisinde anti-CD20 antikoları ile birlikte kullanımı FDA tarafından onaylanmış ve ibrutinib direci söz konusu olan hastalarda da etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Her iki molekül de oral yolla kullanılır ve konuyla ilgili kılavuzlara başvurulduğunda iki ajan da relaps/refrakter hasta grubunda öncelikli tercih edilmesi gereken tedaviler arasında yer almaktadır. Bu hastalarda klasik kombine kemoterapinin yeri oldukça sınırlıdır.<sup>11</sup> Nitekim merkezimizde ikinci basamak tedavi almış olan hastaların hiç birinde kombine kemoterapinin kullanılmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması ve vaka sayısının azlığı nedeni ile '17p delesyonu' gibi yüksek riskli genetik özelliklere sahip hastaların ayrı analiz edilememiş olmasıdır. '17p delesyonu' ya da 'tp53 mutasyonu' KLL'li hastalarda en önemli prognostik biyobelirteçtir ve kemoterapinin aksine yeni ajanların bu hasta grubunda etkinliği mükemmeldir.<sup>22</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda KLL hastalarında birinci basamakta öncelikle rituximab içeren bir kemoimmunoterapi protokolünün tercih edildiği, relaps/refrakter hastaların tamamında ise hedefe yönelik yeni moleküllerin uygulandığı görülmüştür. Mevcut klinik pratiğimiz güncel kılavuzlara paralel olup, yeni moleküllerin geri ödeme koşullarının uygun olduğu tüm hastalarda tercih edilmiş olması, ilerleyen yıllarda KLL tedavi protokollerimizde hedefe yönelik moleküllerin kemoterapinin yerini alacağını düşündürmektedir.

**Yazar katkısı:** Fikir/Tasarım: MB, FPT, DYA; Denetleme: MB, FPT, DYA; Veri İşleme:

MB, FPT, DYA; Analiz/Yorum: MB, FPT, DYA; Literatür Taraması: MB, FPT, DYA; Eleştirel İnceleme: MB, FPT, DYA; Makale Yazımı: MB, FPT, DYA.

**Çıkar çatışması/Mali destek:** Bu çalışmada yazarların herhangi bir çıkar beyanı yoktur. Araştırmanın yürütülmesi ve/veya makalenin hazırlanmasında maddi destek alınmamıştır, sponsor yoktur.

**Teşekkür:** Yazarlar olarak, bu çalışmaya dahil edilen olguların kliniklerimizde takibini yapan, böylece araştırma popülasyonunun oluşmasını sağlayan Uzm. Dr. Bilal Aygün ve Doç. Dr. Elif Suyanı'ya teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-234.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-1916.
6. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918-3927.

7. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):510-527.
8. Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 104:169-182.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-1174.
10. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.
11. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):185-217.
12. Harkins RA, Patel SP, Flowers CR. Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J.* 2019;25(6):418-427.
13. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
14. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918-3927.
16. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861.
17. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291.
18. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-859.
19. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311-322.
20. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120.
21. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75.
22. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-1287.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):56-65

doi: 10.26559/mersinsbd.1001821

### Sertralin ve sorafenibin karaciğer kanseri hücrelerinde P-glikoprotein gen ekspresyonuna ve rodamin 123 birikimine etkileri

 Yaprak Dönmez Çakıl<sup>1,2</sup>,  İlayda Altun<sup>3</sup>,  Elif Tekin İşlerel<sup>4</sup>,  
 Zeynep Güneş Özunal<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Maltepe Üniversitesi Kanser ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Hepatoselüler karsinom (HCC), tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan, en yaygın ölümcül kanser türleri arasında yer almaktadır. Vakaların büyük çoğunluğunda ileri evrede tanı ve ilaç direnci hayatta kalma oranını sınırlayan temel sorunlardır. ATP bağımlı bir efluks (dışa atım) pompası olan P-glikoprotein (P-gp), kanserde çok sayıda ilaç direnci modeli ile ilişkilidir. Rodamin 123 (rh123) floresan bir boyadır ve bir referans P-gp substratı olarak birçok araştırmada P-gp aktivitesini incelemek amacıyla kullanılmaktadır. Sorafenib, HCC tedavisi için onaylanmış ilk sistemik tedavidir. Etkinliğini artırmak ve ilaç direncini azaltmak için farklı ilaçlarla beraber kullanımları araştırılmaktadır. Bu kapsamda, daha önce sorafenib ve antidepresan sertralinin HepG2 hücre proliferasyonu ve ölümü üzerinde sinerjistik etkileri gösterilmiştir. **Yöntem:** Bu çalışmada, HepG2 hücrelerinde, sorafenib ve sertralinin tek başına veya birlikte uygulanması sonrası, qPCR ve akış sitometrisi ile P-gp gen ekspresyonu ve rh123 birikimi/efluks araştırılmıştır. **Bulgular:** Sorafenib uygulaması hem P-gp gen ekspresyonu hem de hücrelerde rh123 birikimini anlamlı olarak azaltırken, sertralin tek başına kullanıldığında P-gp mRNA seviyelerini arttırmış, rh123 birikiminde ise anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. İki ilacın birlikte uygulanması ise, kontrol grubuna kıyasla P-gp gen ekspresyonunda ve rh123 birikiminde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. **Sonuç:** Sonuçlar, sorafenib ve sertralinin antiproliferatif sinerjistik etkilerinde P-gp ile ilişkili etkenlerden ziyade farklı mekanizmaların rol alabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sertralin, sorafenib, sinerjistik etki, P-glikoprotein, HepG2, rodamin 123

**Yazının geliş tarihi:** 29.09.2021

**Yazının Kabul tarihi:** 21.10.2021

**Sorumlu yazar:** Yaprak Dönmez Çakıl, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Marmara Eğitim Köyü 34857 Maltepe, İstanbul, Türkiye Tel: 0216 6261050, E-posta: yaprak.cakil@maltepe.edu.tr

## The effects of sertraline and sorafenib on P-glycoprotein expression and rhodamine 123 accumulation in liver cancer cells

### Abstract

**Aim:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is among the most common lethal cancer type with an increasing incidence all over the world. In the majority of cases, advanced stage diagnosis and drug resistance are the main issues that limit the survival rate. P-glycoprotein (P-gp), an ATP-dependent efflux pump, is associated with numerous drug resistance patterns in cancer. Rhodamine 123 (rh123) is a fluorescent dye used as a reference substrate for measurement of P-gp activity in various studies. Sorafenib is the first approved systemic therapy for HCC treatment. Novel combined approaches of sorafenib with cytotoxic drugs are extensively studied to increase its effectiveness and overcome drug resistance. Recently, the synergistic effects of sorafenib and antidepressant sertraline on HepG2 cell proliferation and death were shown. **Method:** In the present study, we investigated the possible effects of sorafenib and sertraline as single agents or in combination on P-gp expression and rh123 accumulation/efflux by qPCR and flow cytometry, respectively. **Results:** Sorafenib administration significantly decreased both P-gp gene expression and rh123 accumulation in cells, while sertraline increased P-gp mRNA levels, it did not cause a significant change in rh123 accumulation. Co-administration of the two drugs did not cause any alterations in P-gp gene expression and rh123 accumulation compared to the control group. **Conclusion:** The results suggested that the presence of other mechanisms rather than P-gp associated effects are responsible for the synergistic activity of sorafenib and sertraline.

**Keywords:** Sertraline, sorafenib, synergy, p-glycoprotein, HepG2, rhodamine123

### Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve 2025 yılına kadar bir milyondan fazla vaka insidansı bildirileceği tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Ne yazık ki, HCC hastalarının %50'sinden fazlasında hastalığın ileri evresinde tanı konulur. Bunun yanı sıra, tedaviyi takiben ilk beş yılda hastaların %70'inde hastalık nükseder. Erken evre HCC için tam cerrahi rezeksiyon bir tedavi seçeneği olsa da, ilerlemiş HCC'li hastalarda ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon veya harici ışınlama ile lokal tedaviye ek olarak sıklıkla sorafenib ile sistemik tedaviler kullanılır.<sup>2</sup> Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), HCC tedavisi için 2017 ve 2020 yılları arasında regorafenib, lenvatinib, cabozantinib ve ramucirumab dahil olmak üzere çeşitli multikinaz inhibitörlerini ve nivolumab ve pembrolizumab dahil olmak üzere immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörlerini, bevacizumab ile birlikte atezolizumab'ı onaylamıştır.<sup>3</sup> 2007'de sorafenib'in HCC'li hastalarda kullanım için onaylanması tedavide önemli bir adım

olmuştur.<sup>4</sup> Sorafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1, 2, 3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü- $\beta$  (PDGFR $\beta$ ) ve Raf ailesi kinazları (ağırlıklı olarak C-Raf) hedef alan bir oral multikinaz inhibitörüdür.<sup>5</sup> İleri evre HCC için etkisi kanıta dayalı olarak gösterilmiş, klinik deneyimle desteklenmiş, dünya çapında kabul gören sistemik birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir.<sup>2</sup> Bununla birlikte, birçok hastada ilaç direnci sorafenib etkinliğini engellemektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda ilaç direncine bağlı olarak farklı tedavi yanıtları gözlenmiştir.<sup>5</sup> Epigenetik düzenlemeler, ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılarını içeren taşıma süreçleri, düzenlenmiş hücre ölümü ve tümör mikro-ortamı, muhtemelen toplu olarak HCC'de hem birincil hem de edinilmiş sorafenib direncini kolaylaştıran olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır. HCC'de sorafenib direncini yönetmek için sitotoksik ilaçlarla yeni kombine yaklaşımlar çalışılmıştır.<sup>2,6-8</sup>

ABC ailesinin bir üyesi olan P-glikoprotein (P-gp/MDR1/ABCB1), çok sayıda substratın bağlandığı ve insan *MDR1* geni tarafından kodlanan bir ilaç efluks (dışa atım) pompasıdır. Antikanser ilaçlara direnç olarak tanımlanan çoklu ilaç direnci modeli ile ilişkili olan P-gp'nin aşırı ekspresyonu, birçok tümör tipinde gösterilmiştir.<sup>9</sup> İlaçlar bu taşıyıcı ile etkileşime girdiğinde protein aktivitesi inhibe olur veya düzenlenir. Bu nedenle P-gp ligandlarının birlikte uygulanması, ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilir.<sup>10</sup>

Rodamin 123 (rh123), lipofilik katyonik bir floresan boyadır. Başlarda rh123 canlı hücrelerde mitokondrinin boyanması ve membran potansiyelinin ölçülmesinde kullanılırken daha sonra plazma membranından P-gp tarafından taşındığı gösterilmiştir. P-gp aracılı rh123 efluksu, normal veya tümör hücrelerinde P-gp aktivitesini analiz etmek için akış sitometrik veya florimetrik deneylerde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>11,12</sup>

Sertralin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olup depresyon dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kanser üzerindeki etkileri de araştırılmıştır ve son zamanlarda bu konu özel ilgi görmektedir.<sup>13,14</sup> Daha önce, araştırma grubumuz sorafenibin sertralin ile birlikte uygulanmasının HepG2 hepatoselüler kanser hücresi proliferasyonu ve ölümü üzerinde sinerjistik etkileri olduğunu göstermişti. Bu sinerjistik etki XTT hücre proliferasyonu testi, akış sitometrisi ve morfolojik analiz yöntemleriyle çalışılmış ve sertralin+ sorafenib grubunda bu ilaçların tek uygulandığı diğer gruplara göre önemli ölçüde daha fazla antiproliferatif etki ve apoptotik hücre yüzdesi belirlenmişti.<sup>15</sup> Bu çalışmada ise HepG2 hücrelerinde sertralin ve sorafenib birlikte uygulandığında gözlenen bu sinerjistik etkide efluks pompası P-gp'nin olası bir rolünün, P-gp gen ekspresyonu ve rh123 birikimi/efluks değişimi incelenerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hücre Kültürü ve İlaçlar

İnsan HCC hücre hattı HepG2 (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu, ABD), %10 (v/v) ısıyla inaktive edilmiş fetal sıgır serumu ve %1 antibiyotik (10mg/ml streptomycin and 10.000 U/ml penicillin, PAN-Biotech GmbH, Aidenbach, Germany) ile takviye edilen Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Biosera LM-T1720/100, Nuaille, Fransa) içerisinde 37°C de ve % 5 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edildi. Sorafenib (LC Laboratories, Woburn, MA, ABD) ve sertralin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) sırasıyla DMSO ve distile su içinde 10 mmol/L olacak şekilde çözüldü. Deney gününde ilaçlar gerekli konsantrasyonlarda hazırlandı. İlaç uygulanan gruplar sırasıyla (i) sertralin (ii) sorafenib veya (iii) sertralin+ sorafenib olarak belirlendi. İlaç dozları ise daha önceki çalışmamızda iki ilacın en yüksek antiproliferatif sinerjistik etkinin gösterildiği dozlar olarak (sertralin için 5.6 µM ve sorafenib için 11.9 µM) seçildi.<sup>15</sup> Kontrol grubuna herhangi bir ilaç uygulanmadı.

### P-gp gen ekspresyonu analizi

İlaçların tekil veya kombinasyon halinde uygulanmasının ardından, HepG2 hücrelerinden total RNA izolasyonu Quick-RNA MiniPrep Kit (Zymo Research, Irvine, CA, ABD) ile önerilen talimatlara göre yapıldı. Elde edilen total RNA örneklerinin kalite ve miktar tayinleri Synergy Microplate Reader ile yapıldı. cDNA sentezi 500ng total RNA kullanılarak gene özgü ters primer ve RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) ile gerçekleştirildi. QPCR analizleri RealQ Plus 2X Master Mix Green (Amplicon, Denmark) ve Roche LightCycler® 96 cihazı (Basel, İsviçre) kullanılarak yapıldı. Arka plan sinyali ve primer dimer oluşumunu saptamak için negatif kontrolde cDNA yerine dH<sub>2</sub>O kullanıldı. Delta delta Ct (2<sup>-ΔΔCT</sup>) rölatif kantitasyon metodu ile P-gp gen ekspresyonundaki değişim oranı β-aktin (endojen kontrol) ile kıyaslanarak belirlendi.



### Hücrelerde rh123 birikimi

Rh123 birikimi için Dönmez Çakıl ve ark.'larında<sup>16</sup> verilen metot küçük değişiklikler yapılarak kullanıldı. HepG2 hücreleri rh123 birikiminin belirlenmesi amacıyla 24 saat (i) sertralin, (ii) sorafenib veya (iii) sertralin+ sorafenibe maruz bırakıldı. İnkübasyon sonrasında hücreler tripsinlenerek 500g'de 6 dakika santrifüj edildi ve iki kez fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Ardından hücreler DMEM, pH 7.8 içerisinde 37°C'de 30 dakika hafif çalkalanarak rh123 (Sigma-Aldrich) ile yüklendi. Rh123'ün son konsantrasyonu 0.2 ug/ml (0.53 uM) olacak şekilde hazırlandı. 30 dakika tamamlandığında hücrelerin bulunduğu tüpler buz üzerinde soğutuldu ve sonrasında buz soğukluğunda DMEM, pH 7.4 ile iki kez yıkandı. Herhangi bir rh123 efluksunu önlemek için hücreler buz soğukluğunda DMEM'de tutulurken BD Accuri C6+ akış sitometresi ile ölçüm yapıldı ve floresan veriler FL-1'den toplandı. Rh123 birikimindeki değişim oranının hesaplanmasında medyan floresans değerleri kullanılarak kontrol ile kıyaslandı.

### Rh123 efluksu değişimi

HepG2 hücreleri öncesinde sorafenib veya sertralin maruz bırakılmadan yukarıda belirtildiği gibi rh123 ile yüklendi. Hücreler buz soğukluğunda DMEM, pH 7.4 ile yıkandıktan sonra yine buz soğukluğunda DMEM, pH 7.4 içinde rh123 birikimi ölçüldü. Devamında aynı hücreler ilaçlar ile (sertalin / sorafenib ile tek başına veya sertalin+sorafenib) 5 dakika boyunca hafif çalkalama ile 37°C'de DMEM, pH 7.4'te inkübe edildi. Hücreler buza alındı ve 5 dakikalık efluks sonrası rh123 birikimindeki farkın belirlenmesi ve dolayısıyla ilaçların olası inhibitör aktivitesinin belirlenmesi amacıyla tekrar akış sitometrisinde ölçüm yapıldı. Medyan floresan değerlerinin öncesi ve sonrası arasındaki farklar hesaplanarak rh123 akışının değişim oranı olarak ifade edildi.

### İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak gösterildi. Rh123 birikimi ve dışa atımının engellenmesi verileri, tek yönlü Anova kullanılarak karşılaştırıldı ve

gruplar arasındaki belirgin farklılıklar, post hoc Tukey analizi ile belirlendi (GraphPad Prism V.8.2.0, GraphPad Software, La Jolla, CA, ABD). QPCR verileri için, Levene's varyansların homojenite testi yapıldığında anlamlı sonuç (p=0.043) elde edildi ve varyanslar homojen dağılmadığı için Welch's testi ile post hoc Games-Howell analizleri yapıldı (Statistical Package for the Social Sciences v.24). Anlamlılık düzeyleri \*(p<0.05), \*\*\*(p<0.001) ve \*\*\*\*(p<0.0001) olarak gösterildi.

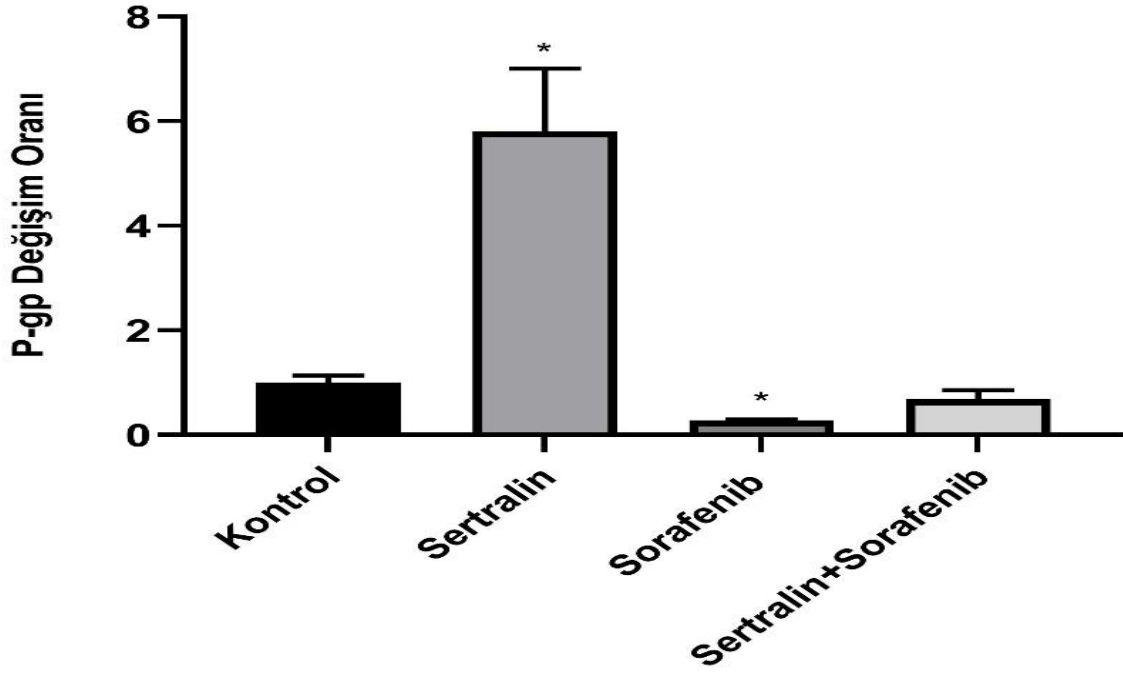
### Bulgular

#### Sertralin ve sorafenib uygulamalarının P-gp gen ekspresyonuna etkileri

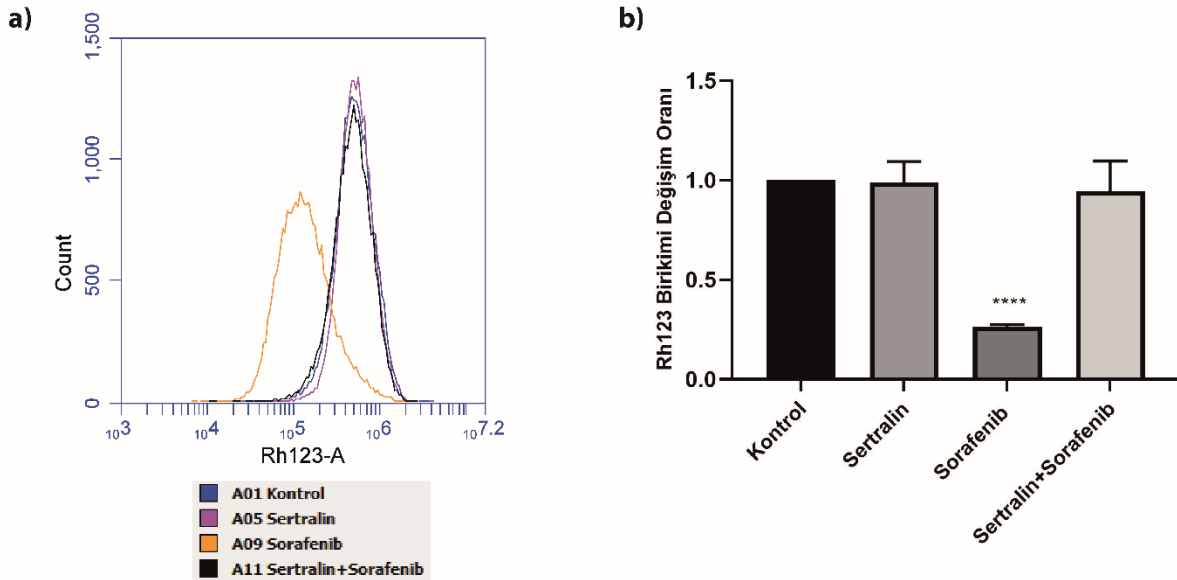
P-gp gen ekspresyonu, HepG2 hücrelerinde 24 saat süre ile (i) sertralin, (ii) sorafenib veya (iii) sertralin+sorafenib uygulamaları sonrası qPCR analizi ile belirlenmiştir. Şekil 1'de gösterildiği gibi, P-gp ekspresyonu, kontrol grubuna kıyasla sertralin uygulaması sonrası önemli ölçüde artış göstermiştir (5.81±1.20 kat, p=0.048). Aksine, hücreler sadece sorafenibe maruz bırakıldığında P-gp mRNA seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır (0.28±0.03 kat, p=0.023). Sertralin ve sorafenib'in birlikte uygulanması, P-gp ekspresyonunda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır (0.69 ± 0.17, p=0.189).

#### Sertralin ve sorafenib uygulamalarının rh123 hücre içi birikimine etkileri

HepG2 hücrelerinde 24 saat süre ile (i) sertralin, (ii) sorafenib veya (iii) sertralin+ sorafenib uygulamaları sonrası rh123 birikimi, rh123'ün floresan yapısından yararlanılarak akış sitometrisi ile ölçülmüştür. Şekil 2a, kontrol grubu ve ilaç grupları için histogramları göstermektedir. FL-1 kanalındaki medyan floresan değerleri, kontrol grubuna göre değişim oranlarını hesaplamak için kullanılmıştır (Şekil 2b). Buna göre sertralin ve sertralin+ sorafenib gruplarında hücre içi rh123 birikiminde anlamlı bir fark elde edilmezken (sırasıyla p=0.999 ve p=0.883), sorafenib uygulanan hücrelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az rh123 birikimi bulunmuştur (0.26 ± 0.01 kat, p<0.0001).



**Şekil 1:** İlaç uygulanmamış (kontrol) veya sertralin, sorafenib veya sertralin+sorafenib uygulamasına 24 saat boyunca maruz bırakılmış HepG2 hücrelerinde P-gp gen ekspresyonu değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmektedir. Gruplar arasındaki farklar Welch testi ve post-hoc Games-Howell testi kullanılarak analiz edilmiştir. \* $p < 0.05$  (kontrol grubuna göre)

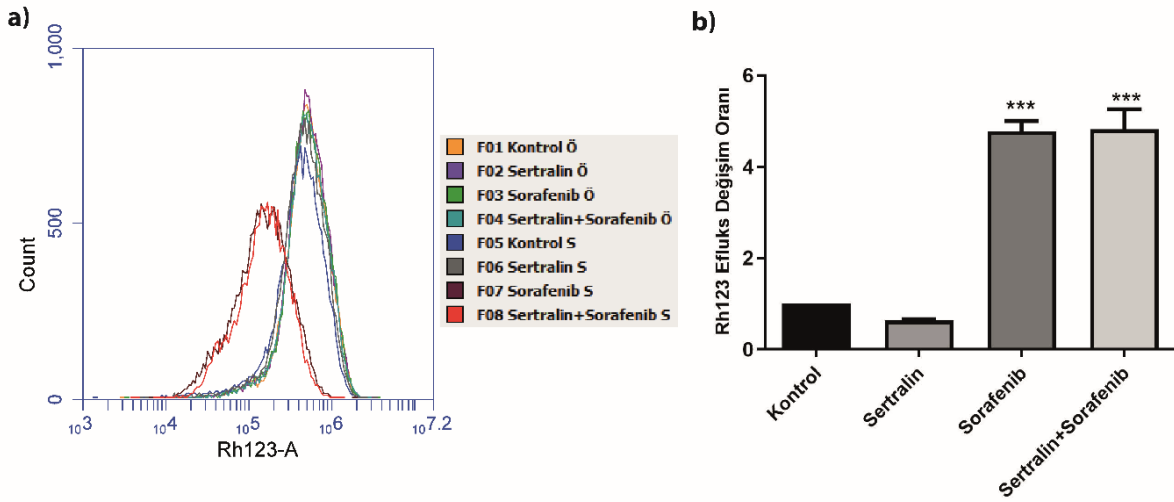


**Şekil 2:** İlaç uygulanmamış (kontrol) veya sertralin, sorafenib veya sertralin+sorafenib uygulamasına 24 saat boyunca maruz bırakılmış HepG2 hücrelerinde hücre içi rh123 birikimi akış sitometrisi analizi ile ölçülmüştür. Temsili histogram (a) ve hücrelerde rh123 birikimi değişim oranları ortalama  $\pm$  standart sapma olarak (b) gösterilmektedir. Gruplar arasındaki farklar, tek yönlü Anova ve post-hoc Tukey testi kullanılarak analiz edilmiştir. \*\*\*\* $P < 0.0001$  (kontrol grubuna göre).

### Sertralin ve sorafenib uygulamalarının rh123 efluksuna etkileri

Herhangi bir ilaç uygulanmadan önce, HepG2 hücrelerinde rh123 birikimi buz üzerinde ölçülmüştür. Sonrasında ise, hücreler rh123 dışı atımını başlatmak ve ilaçların olası inhibitör aktivitesini belirlemek için tek başına veya kombinasyon halinde 5 dakika boyunca 37°C'de sertralin ve sorafenib'e maruz bırakılmıştır. Bunu takiben, hücrelerdeki rh123 birikimi tekrar ölçülmüştür. Medyan floresan değerlerindeki kaymalar iki ölçüm arasındaki değişikliği göstermektedir (Şekil 3a). Her ilaç grubu için bu farklar

(önce/sonra ölçümleri), kontrol grubuna göre rh123 eflusu değişim oranlarını elde etmek için kullanılmıştır (Şekil 3b). Kontrol ve sertralin grupları için öncesi ve sonrası medyan floresans değerlerinde herhangi bir değişiklik elde edilmemiştir. Sertralin grubunda, medyan floresan değerleri, kontrol grubu değerleri ile benzerdir ve rh123 dışı atımında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.5224$ ). Öte yandan, sorafenib tek başına veya sertralin ile birlikte uygulandığında, kontrol grubuna göre, 5 dakika sonra hücrelerde sırasıyla  $4.78 \pm 0.22$  kat ( $p=0.0004$ ) ve  $4.82 \pm 0.43$  kat ( $p=0.0003$ ) değişim oranı ile anlamlı ölçüde daha az rh123 birikmesini sağlamıştır.



**Şekil 3:** HepG2 hücrelerinde akış sitometrisi ile rh123 dışı atımı belirlenmiştir. Temsili histogram, sertralin, sorafenib veya sertralin+ sorafenib ilaç uygulamaları öncesi -Ö- ve sonrası -S- FL-1 kanalındaki medyan floresandaki kaymaları gösterir (a). Medyan floresan değerlerindeki farklılıklar, kontrol grubuna göre değişim oranlarını hesaplamak için kullanılmıştır (b). Ortalama değerler  $\pm$  standart sapmaları ile gösterilmektedir. İlaç grupları arasındaki farklar, tek yönlü Anova ve post-hoc Tukey testi kullanılarak analiz edilmiştir. \*\*\* $p<0.001$  (kontrol grubuna göre).

## Tartışma

HCC tedavisi için onaylanan ilk tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib, şu anda ileri evrelerdeki hastalar için birinci basamak sistemik tedaviler arasında yer almaktadır.<sup>2</sup> Bununla birlikte, sorafenib tedavi yanıtı doğal veya edinilmiş ilaç direnci nedeniyle çoğu zaman tam ve yeterli değildir.<sup>5</sup> Daha önce, HepG2 hücrelerinde sorafenib ve sertralin birlikte uygulandığında artan antiproliferatif ve antiapoptotik etkiler tarafımızca bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bu çalışmada, sorafenib ve/veya sertralinin P-gp gen ekspresyonu ve rh123 hücre içi birikimi üzerindeki olası etkileri, qPCR ve akış sitometrisi yöntemleri ile araştırıldı.

P-gp'nin aşırı ekspresyonu, kemoterapötiklerin birikiminde azalma ile sonuçlanır ve çoklu ilaç direnci fenotipine neden olur. Bu çalışmada, HepG2 hücrelerinde 24 saat maruziyet sonrası sorafenib ile P-gp mRNA seviyelerinde anlamlı düşüş, sertralin ile ise anlamlı bir artış gösterilmiştir. Yalnız sorafenib uygulaması ile elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Hoffmann ve ark., haftada iki kez sorafenib tedavisinin uygulandığı Huh7 hücrelerinde sorafenib tarafından P-gp gen ekspresyonunun baskılandığını göstermiştir.<sup>17</sup> Başka bir çalışmada, 48 saatlik sorafenib tedavisinin HepG2 hücrelerinde NF-kB ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein ifadelerinin yanı sıra, P-gp'nin protein ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur.<sup>18</sup> Ayrıca, sorafenib (4 µM) tedavisini takiben 5-florourasil dirençli hepatom BEL-7402/5 hücrelerinde P-gp gen ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir.<sup>19</sup> Diğer yandan, bildiğimiz kadarıyla, sertralin tedavisi sonrası P-gp ifadesinin değerlendirildiği daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sertralin uygulaması ile gözlenen artmış P-gp ekspresyonunun sertralin+ sorafenib tedavisi ile nötralize edildiği ve P-gp mRNA seviyelerinin kontrol ve kombinasyon grupları arasında benzer olduğu gösterilmiştir. Depresyon, kanser hastalarının %10'undan fazlasını etkilemektedir ve sertralinin yer aldığı SSRI grubu ilaçlar kanser tanısı almış olan

hastalarda depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan iki ana ilaç sınıfından biridir.<sup>20</sup> Bu çalışmada sertralin uygulaması HepG2 hücrelerinde daha yüksek P-gp ekspresyonu ile sonuçlanmıştır ve bu etkiyi sertralin ve sorafenibin birlikte uygulanması tersine çevirmiştir. Bu verilerin klinik sonuçlarını ilişkilendirmek ve yorumlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bir P-gp substratı olan floresan boya rh123'ün eflusu, normal veya tümör hücrelerinde P-gp aktivitesini analiz etmek için akış sitometrik veya florimetrik deneylerde sıklıkla yer almaktadır. Rh123'ün ayrıca, amino asit 482'de bir mutasyona sahip olan meme kanseri direnç proteini (BCRP/ABCG2) tarafından dışarı atıldığı ve ABC efluks pompası MRP2'nin de (ABCC2) rh123'ü taşıyabildiği gösterilmiştir.<sup>11</sup> P-gp inhibitörleri hücrelerde rh123 birikimini arttırmaktadır. Bu nedenle, rh123 bir referans P-gp substratı olarak, ilaçların P-gp inhibe edici potansiyelini ve ilaç-ilâç etkileşimlerini karakterize etmek için kullanılmaktadır.<sup>12</sup> Bu çalışmada, 24 saat sorafenib maruziyeti sonrasında HepG2 hücrelerinde rh123 birikiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Sertralin veya sertralin+ sorafenib uygulaması kontrol grubunda bulunana benzer rh123 birikimine yol açmıştır. Öte yandan, rh123 efluks inhibisyonu araştırıldığında, sertralin uygulaması sonrası kontrol grubuna göre bir düşüş bulunmuş, ancak bu düşüş istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmamıştır. Sorafenib ise tek başına veya sertralin ile beraber rh123'nin hücre dışına taşınmasını kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttırmıştır. Sorafenib dahil çeşitli tirozin kinaz inhibitörlerinin ABC taşıyıcıları ile etkileşime girdiği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Sorafenib'in P-gp için orta düzeyde ve BCRP için ihmal edilebilir bir afiniteye sahip olduğu Hu ve ark.<sup>22</sup> tarafından gösterilirken, Lagas ve ark.<sup>23</sup> sorafenib'in BCRP tarafından P-gp'den daha etkili bir şekilde taşındığını; Huang ve ark.<sup>24</sup> da HCC hücrelerinde BCRP'nin sorafenib efluksuna aracılık ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte, HCC hastalarında sorafenib'e klinik yanıtın hem P-gp hem de BCRP polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>25</sup>

Bu sonuç HCC'de P-gp'nin klinik bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmada, sorafenib ile 24 saat maruziyet sonrasında daha düşük rh123 birikimi saptanması ve sorafenib varlığında daha yüksek bir efluks hızı gözlenmesi, sorafenibin P-gp ile indükleyici olarak olası bir etkileşimine işaret ediyor olabilir.

Son zamanlarda, sertralin, bir serin/glisin sentezi inhibitörü olarak, bu yolağa bağımlı kanserlerin tedavisi için yapılan araştırmalarda oldukça ilgi çekmektedir.<sup>13</sup> Sertralin, P-gp'nin bir inhibitörü olarak bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bununla birlikte, sertralin bu çalışmada, rh123 birikiminde veya efluksta değişikliğe neden olmamıştır. 24 saat sertralin maruziyeti sonrası P-gp m-RNA seviyelerindeki artış, rh123 birikimi analizindeki herhangi bir değişikliği maskeleyebilir. 24 saatlik sertralin+ sorafenib uygulamasından sonra da rh123 birikiminde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Bu sonuç, sorafenib'in etkisinin sertralin ile tersine çevrilebileceğine işaret ediyor olabilir. Wang ve ark.<sup>26</sup> daha önce, sorafenib ile P-gp inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının ardından ilaç-ilaç etkileşimlerinin gerçekleşebileceğini öne sürmüşlerdir. Rh123'ün aynı zamanda organik katyon taşıyıcıları (OCT'ler) 1 ve 2 için yüksek afiniteli bir substrat olması da sonuçlar değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.<sup>11</sup> Ancak, OCT1'in sorafenib direncindeki rolü hakkında çelişkili veriler vardır. Bir yandan OCT1'in sorafenib taşınması ile ilişkili olduğu belirtilirken, başka bir çalışma, sorafenib aktivitesinin ve HCC'deki dağılımının OCT1'e bağlı olmadığını bildirmiştir.<sup>5</sup>

Çok sayıda kombine tedavi yaklaşımları denenmektedir. HCC'nin karmaşık moleküler patogeneze ve heterojenliğine rağmen etkili bir ilaç tedavisi ile hastalarda sağkalımı iyileştirmek hedeflenmektedir. Bu nedenle tedavilerin antineoplastik etkisini arttırmak için potansiyel mekanizmaların ve terapötik hedeflerin daha iyi anlaşılması ve tanımlanması oldukça önemlidir. Bu çalışmada kombinasyon ve kontrol gruplarında benzer P-gp gen ekspresyonu ve rh123 birikimi gösterilmesi, sorafenib ve

sertralin kombinasyonu ile gözlenen antiproliferatif sinerjistik etkide P-gp aracılı efluks dışındaki mekanizmaların rol oynayabileceğini göstermektedir. Moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, yeni ilaç kombinasyonu yaklaşımlarının tasarlanması ve daha etkili HCC tedavisi için önemlidir.

**Yazar katkısı:** Yazarlar deneylerin yapılması aşamasında eşit oranda katkı sağlamışlardır. Sonuçların değerlendirilmesi ve makalenin hazırlanması: YDC, ETİ, ZGO.

**Çıkar çatışması / Mali destek:** Yazarlar arasında bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir (Proje numarası 1919B012001071).

**Teşekkür:** İstatistik analizlerinde değerli katkılarından dolayı Dr. Pınar Bıçaksız'a teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3
2. Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):87. doi:10.1038/s41392-020-0187-x
3. Luo XY, Wu KM, He XX. Advances in drug development for hepatocellular carcinoma: clinical trials and potential therapeutic targets. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):172. doi:10.1186/s13046-021-01968-w
4. Lang L. FDA approves sorafenib for patients with inoperable liver cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(2):379. doi:10.1053/j.gastro.2007.12.037
5. Cabral LKD, Tiribelli C, Sukowati CHC. Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: The Relevance of Genetic

- Heterogeneity. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6). doi:10.3390/cancers12061576
6. Wang Z, Zhao Z, Wu T, Song L, Zhang Y. Sorafenib-irinotecan sequential therapy augmented the anti-tumor efficacy of monotherapy in hepatocellular carcinoma cells HepG2. *Neoplasma*. 2015;62(2):172-9. doi:10.4149/neo\_2015\_022
  7. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Jama*. 2010;304(19):2154-60. doi:10.1001/jama.2010.1672
  8. Liu Y, Yue H, Xu S, et al. First-line gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) plus sorafenib, followed by sorafenib as maintenance therapy, for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a preliminary study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):952-9. doi:10.1007/s10147-015-0796-5
  9. Seelig A. P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Front Oncol*. 2020;10:576559. doi:10.3389/fonc.2020.576559
  10. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica*. 2008;38(7-8):802-32. doi:10.1080/00498250701867889
  11. Jouan E, Le Vee M, Denizot C, Da Violante G, Fardel O. The mitochondrial fluorescent dye rhodamine 123 is a high-affinity substrate for organic cation transporters (OCTs) 1 and 2. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28(1):65-77. doi:10.1111/j.1472-8206.2012.01071.x
  12. Jouan E, Le Vée M, Mayati A, Denizot C, Parmentier Y, Fardel O. Evaluation of P-Glycoprotein Inhibitory Potential Using a Rhodamine 123 Accumulation Assay. *Pharmaceutics*. 2016;8(2):12.
  13. Geeraerts SL, Kampen KR, Rinaldi G, et al. Repurposing the Antidepressant Sertraline as SHMT Inhibitor to Suppress Serine/Glycine Synthesis-Addicted Breast Tumor Growth. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(1):50-63. doi:10.1158/1535-7163.Mct-20-0480
  14. Stapel B, Melzer C, von der Ohe J, et al. Effect of SSRI exposure on the proliferation rate and glucose uptake in breast and ovary cancer cell lines. *Sci Rep*. 2021;11(1):1250. doi:10.1038/s41598-020-80850-9
  15. Ozunal ZG, Donmez Cakil Y, Isan H, Saglam E, Aktas RG. Sertraline in combination with sorafenib: A promising pharmacotherapy to target both depressive disorders and hepatocellular cancer. *BioFut*. 2019;70(4):341-348. doi:10.1556/019.70.2019.39
  16. Dönmez Cakil Y, Khunweeraphong N, Parveen Z, et al. Pore-exposed tyrosine residues of P-glycoprotein are important hydrogen-bonding partners for drugs. *Mol Pharmacol*. 2014;85(3):420-8. doi:10.1124/mol.113.088526
  17. Hoffmann K, Franz C, Xiao Z, et al. Sorafenib modulates the gene expression of multi-drug resistance mediating ATP-binding cassette proteins in experimental hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2010;30(11):4503-8.
  18. Ye CG, Yeung JH, Huang GL, et al. Increased glutathione and mitogen-activated protein kinase phosphorylation are involved in the induction of doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatol Res*. 2013;43(3):289-99. doi:10.1111/j.1872-034X.2012.01067.x
  19. Wei L, Huang N, Yang L, et al. [Sorafenib reverses multidrug resistance of hepatoma cells in vitro]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(5):1016-9, 1023.
  20. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(4):1509-1514. doi:10.3892/ol.2015.2944
  21. Beretta GL, Cassinelli G, Pennati M, Zuco V, Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as

- multitargeting agents. *Eur J Med Chem.* 2017;142:271-289.  
doi:10.1016/j.ejmech.2017.07.062
22. Hu S, Chen Z, Franke R, et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6062-9.  
doi:10.1158/1078-0432.Ccr-09-0048
23. Lagas JS, van Waterschoot RAB, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Breast Cancer Resistance Protein and P-glycoprotein Limit Sorafenib Brain Accumulation. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2010;9(2):319-326.  
doi:10.1158/1535-7163.Mct-09-0663
24. Huang WC, Hsieh YL, Hung CM, et al. BCRP/ABCG2 inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *PLoS One.* 2013;8(12):e83627.  
doi:10.1371/journal.pone.0083627
25. Tandia M, Mhiri A, Paule B, et al. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(4):759-766.  
doi:10.1007/s00280-017-3268-y
26. Wang X, Zhang X, Huang X, Li Y, Wu M, Liu J. The drug-drug interaction of sorafenib mediated by P-glycoprotein and CYP3A4. *Xenobiotica.* 2016;46(7):651-658.  
doi:10.3109/00498254.2015.1109160

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):66-73

doi: 10.26559/mersinsbd.878406

### Üçüncü basamak bir hastanede cerrahi profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi

 Havva Kubat<sup>1</sup>,  Bedia Mutay Suntur<sup>2</sup>,  Aygün Uğurbekler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim Araş. Hast., Farmakoloji Bölümü, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Adana Şehir Eğitim Araş. Hast., Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Adana Şehir Eğitim Araş. Hast., Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşiresi, Adana, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Antibiyotik profilaksisi, cerrahi alan enfeksiyonlarını önlenmeye yönelik temel uygulamalardan birisidir. Akılcı cerrahi profilaksi için doğru antibiyotik, doğru zamanlama ile doğru dozda verilmelidir. Bu çalışmada, hastanemizdeki cerrahi profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımının, hastanemiz cerrahi antibiyotik profilaksi rehberine uygunluğunun incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.05.2019-20.10.2019 tarihleri arasında, sekiz farklı cerrahi klinikte ameliyat edilmiş olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara uygulanan profilaktik antibiyotikler, içerik, uygulanma zamanlaması, doz ve kullanım süresi bakımından retrospektif olarak incelenerek, hastanemizin cerrahi profilaksi rehberine uygunluğu açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 233'ü (%48.54) kadın, 247'si (%51.46) erkek olmak üzere 480 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 42.96±16.58 yılı. Operasyon süresi ortalama 104.66±52.98 dakikaydı. Profilaksi, hastaların %35.9'unda (172/480) cerrahi profilaksi rehberine uygun; %64.16'sında (308/480) uygun olmayan şekilde yapılmıştı. Cerrahi profilaksi rehberine uyumsuzluk nedenlerinin %24.4'ünü uzamış profilaksi, %19.2'sini profilaksi gerekirken verilmemesi, %12.5'ini dört saatten uzun süren ameliyatlarda ek doz verilmemesi, %11'ini antibiyotiğin insizyondan 24 saat önce başlanmış olması, %11'ini insizyondan önce yapılmayıp ameliyat sonrası yapılması, %8.1'ini içerik olarak yanlış antibiyotik seçimi oluşturmaktaydı. **Sonuç:** Bu çalışmada; cerrahi profilaksi rehberine uyumsuzluk nedenleri arasında en çok gözlenen ameliyat sonrası dönemde gereksiz olarak antibiyotiğe devam edilmesiydi. İçerik olarak yanlış antibiyotik seçimi ve uygulama zamanlaması ile ilgili uyumsuzluklar daha az orandaydı. Uzamış profilaksi tutumundan vazgeçilmesi başta olmak üzere, cerrahi profilaksi rehberine tam uyum sağlanmasının, hem güvenli cerrahi hem de akılcı antibiyotik kullanımı açısından önemli olduğuna ikna edici faaliyetlere ihtiyaç duyulduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi operasyon, profilaksi, antibiyotik

Yazının geliş tarihi:01.04.2021

Yazının kabul tarihi: 05.10.2021

**Sorumlu yazar:** Havva Kubat, Adres: Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Yüreğir, Adana Türkiye, Telefon: 0322 4556000, E-posta: havvakubat@gmail.com



## Evaluation of the use of surgical prophylactic antibiotic in a third step hospital

### Abstract

**Aim:** Antibiotic prophylaxis is one of the basic practices for preventing surgical site infections. For rational surgical prophylaxis, the right antibiotic should be given in the right dose with the right timing. In this study, it was aimed to examine the compatibility of antibiotic use for surgical prophylaxis in our hospital with the surgical antibiotic prophylaxis guideline of our hospital. **Method:** The study included adult patients from eight different surgical clinics operated between the 1<sup>st</sup> of May and the 20<sup>th</sup> of September 2019 in Adana City Training and Research Hospital. The prophylactic antibiotics administered to these patients were retrospectively examined considering content, timing, dose, and duration of use and were evaluated regarding compliance with our hospital's surgical prophylaxis guideline. **Results:** A total of 480 patients, 48.54% 233/480 female and 51.46% 247/480 male, were included in the study. The mean age was 42.96±16.58 years. The mean operation time was 104.66±52.98 minutes. Prophylaxis complied with surgical prophylaxis guidelines in 35.9% (172/480) of patients; It was done inappropriately in 64.16% (308/480) of them. The reasons for non-compliance with the surgical prophylaxis guideline were 30.6% prolonged prophylaxis, 19.2% not given when prophylaxis was needed, 12.5% not given additional dose in surgeries lasting longer than four hours, 11% of antibiotics starting 24 hours before incision, 11% after incision. Inappropriate antibiotic selection was 8.1%. **Conclusion:** In this study; the most common reason for non-compliance with the surgical prophylaxis guideline was the unnecessary continuation of antibiotics in the postoperative period. Incorrect antibiotic selection and inconsistencies in the timing of administration were less common. It was seen that convincing activities were needed in terms of the fact that full compliance with the surgical prophylaxis guideline, especially the abandonment of the prolonged prophylaxis attitude, is important for both safe surgery and rational antibiotic use.

**Keywords:** Surgical operation, prophylaxis, antibiotic

### Giriş

Cerrahi antimikrobiyal profilaksi, cerrahi uygulanacak alandaki bakteri yükünü en az seviyeye düşürmek için, işlemin hemen öncesinde antibiyotik uygulanmasıdır. Bu uygulama ile cerrahi alan enfeksiyonu gelişiminin önlenmesi hedeflenmektedir. Cerrahi profilaksi gerekliliğine, cerrahi yara sınıflamasına ve olası enfeksiyon riskine göre karar verilmektedir. Temiz-kontamine ve kontamine cerrahi kesilerde girişim öncesi mutlaka profilaksi uygulanmalıdır. Fakat temiz cerrahi kesilerde, özellik arzeden operasyonlar (protez ve greft kullanılan tüm ameliyatlara, kardiyovasküler girişimler, nöroşirürji girişimlerin birçoğunda) dışında profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.<sup>1</sup> Cerrahi profilaksi için uygun antibiyotik, cerrahi girişim yapılan alanın florasında bulunan ve enfeksiyon etkeni olma olasılığı yüksek mikroorganizmalara karşı etkili, dar

spektrumlu, düşük yan etki profiline sahip olmalıdır. Bu özellikleri taşıyan sefazolin, cerrahi profilakside önerilen antibiyotiktir.<sup>1</sup> Profilaksi için tek doz antibiyotik yeterli olup; antibiyotik uygulamasının 24 saati geçmemesi önerilmektedir.<sup>2</sup> Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Hizmet Kalite Standartları gereğince, her hastane kendi cerrahi profilaksi rehberi (CPR)'yi hazırlamalı ve cerrahi profilaksi bu rehbere uygun yapılmalıdır.<sup>3</sup> Bu çalışmada, cerrahi profilakside antibiyotik kullanımının, hastanemizin CPR'ye uygunluğu incelenmiştir.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya sekiz ayrı cerrahi kliniğin (ortopedi, üroloji, kadın hastalıkları ve doğum, genel cerrahi, kalp damar cerrahisi, kulak burun boğaz, çocuk cerrahi, beyin cerrahi) her birinden ardışık günlerde

rastgele seçilen 60, toplamda 480 hasta dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (tarih:23.10.2019, karar no:590). Hastalar, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanemizde 01.05.2019- 20.10.2019 tarihleri arasında ameliyat edilmiş, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan erişkinler arasından seçildi. Ameliyat kesileri temiz ve temiz-kontamine yara olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya alınırken; ameliyat kesileri kontamine ve kirli yara olarak değerlendirilen, ilaç alerjisi olan, ameliyat öncesinde herhangi bir enfeksiyon tespit edilip tedavi için antibiyotik başlananlar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları retrospektif incelenerek, hastaların demografik özellikleri, yapılan ameliyatın türü, ameliyat süresi, profilaksi için kullanılan antibiyotik, antibiyotiğin başlanma ve sonlandırma zamanı kaydedildi. Veriler Statistics Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programına aktarıldı. Özellik arzden durum yok ise temiz operasyonlarda profilaksi verilmesi, temiz-kontamine yaralarda sefazolin dışı antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe 24 saati geçen süre ile devam edilmesi uygunsuzluk; perioperatif 30-60 dk önce uygulanması uygun, bundan daha önce ya da kesi kapatılması sonrası uygulanması ise uygunsuzluk olarak değerlendirildi.<sup>4,5</sup>

Sonuçlar ortalama değer±standart sapma ve % değer olarak ifade edildi.

## Bulgular

Araştırmaya 233'ü kadın (%48.54) ve 247'si (%51.46) erkek olmak üzere 480 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 42.96±16.58 yılı. Operasyon süresi en uzun 420 dakika, en kısa 10 dakika, ortalama 104.66±52.98 dakikaydı. Antibiyotik verilen ve verilmeyen hastalar beraber değerlendirildiğinde, profilaksi, CPR'ye %35.9 (172/480) uygun, %64.16 (308/480) uygun olmayarak yapılmıştı. Hastaların %79.6'sına (382/480) cerrahi profilaksi için antibiyotik verilmiş, %20.4'üne (98/480) verilmemişti. Antibiyotik verilmeyen 98 hastanın altısında (6/480) profilaksi gerekmediği için CPR'ye uygun bulunmuştu (% 1.25). Hastaların %19.2'sinde (92/480) profilaksi gerekli iken antibiyotik verilmediği için uygunsuz bulunmuştu (Tablo 1).

Cerrahi profilaksi için %88.74 (n=339) sefazolin, %10.73 (n=41) seftriakson, %0.26 (n=1) meropenem, %0.26 (n=1) amoksisilin kullanılmıştı. Beyin cerrahi kliniği, CRR'ye en fazla uyum gösteren klinik iken; üroloji, genel cerrahi ve kardiyovasküler cerrahi kliniklerinin ise uyum oranı düşüktü (Tablo 2).

**Tablo 1.** Antibiyotik verilen ve verilmeyen, Cerrahi Profilaksi Rehberi'ne uygun olan ve uygun olmayan hasta sayıları ve yüzdeleri (n=480)

	n	%
<i>Antibiyotik verilen</i>	382/480	79.6
Cerrahi profilaksi rehberine uygun	166/382	43.45
Cerrahi profilaksi rehberine uygun olmayan	216/382	56.54
<i>Antibiyotik verilmeyen</i>	98/480	20.4
Cerrahi profilaksi rehberine uygun	6/98	6.12
Cerrahi profilaksi rehberine uygun olmayan	92/98	93.87

CPR'ye uyumsuzluk nedenleri, profilaksi amaçlı antibiyotik verilen hastaların %30.6'sında (117/382) uzamış profilaksi, %15.7'sinde (60/382) dört saatten uzun süren ameliyatlarda ek doz verilmemiş olması, %13.9'unda (53/382) antibiyotiğin insizyondan 24 saat önce başlanmış olması, %13.9'unda (53/382) ameliyat kesisinden önce antibiyotik

verilmeyip kesiden sonra uygulanması, %10.2'sinde (39/382) antibiyotiğin içerik olarak yanlış seçimi şeklindeydi. Uzamış profilaksi %13.9 (53/382) ameliyat sonrası 48 saat, %16.8 (64/382) ameliyat sonrası 48 saatten daha uzun süreli antibiyotiğe devam edilmesi olarak kaydedildi. Bazı hastalarda bir, bazılarında birkaç uyumsuzluk aynı anda mevcuttu (Tablo 3).

**Tablo 2.** Kliniklerin Cerrahi Profilaksi Rehberi'ne uyum/uyumsuzluk oranları

	Cerrahi Profilaksi Rehberi ile uyumlu (%)	Cerrahi Profilaksi Rehberi ile uyumsuz (%)
Beyin cerrahi	96.7	3.3
Kadın hastalıkları ve doğum	88.3	11.7
Çocuk cerrahi	55	45
Kulak burun boğaz	38.3	61.7
Ortopedi	28.3	71.7
Üroloji	15	85
Genel cerrahi	15	85
Kardiyovasküler cerrahi	15	85
Toplam	35.9 (n=172/480)	64.16 (n=308/480)

**Tablo 3.** Cerrahi Profilaksi Rehberi'ne uyumsuzluk nedenleri

	Antibiyotik verilen ve verilmeyen hastalardaki (n=480) Cerrahi Profilaksi Rehberi'ne uyumsuzluk (%)	Antibiyotik verilen hastalardaki (n=382) Cerrahi Profilaksi Rehberi'ne uyumsuzluk (%)
Uzamış profilaksi	% 24.4 (n=117/480)	%30.6 (n=117/382)
Profilaksi gerekli iken antibiyotik verilmemesi	% 19.2 (n=92/480)	
Ek doz antibiyotik yapılmaması	% 12.5 (n=60/480)	% 15.7 (n=60/382)
Antibiyotiğin erken verilmesi	% 11 (n=53/480)	%13.9 (n=53/382)
Antibiyotiğin geç verilmesi	% 11 (n=53/480)	% 13.9 (n=53/382)
Antibiyotiğin içerik olarak yanlış seçimi	% 8.1 (n=39/480)	% 10.2 (n=39/382)

Not: Bir hastada birden fazla uyumsuzluk olabilir.

## Tartışma

Cerrahi antimikrobiyal profilaksi, Dünya Sağlık Örgütü'nün güvenli cerrahi

kontrol listesinde yer alan, cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemeye yönelik önemli bir uygulamadır. Ancak uygunsuz cerrahi profilaksi oranlarının yüksek olması, akılcı

antibiyotik kullanımı önündeki en büyük engeldir.<sup>6,7,8,9</sup> Akılcı antibiyotik kullanımı ve maliyetin değerlendirildiği bir çalışmada uygunsuz antibiyotik kullanımının üçte birinin cerrahi profilaksidede yapılan hatalardan kaynaklandığı saptanmıştır.<sup>9</sup> 2003 yılında Bütçe Uygulama Talimatı ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı için enfeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU) onayının gerekliliği ile bazı kısıtlamalar getirilmiştir.<sup>10</sup> Bu uygulamadan sonra antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı azalmış olsa da, birçok çalışmada antibiyotik seçiminde, dozunda, verilmiş zamanında hataların devam ettiği rapor edilmiştir.<sup>8,11,12,13</sup>

Bu çalışmada CPR'ye en fazla uyumsuzluk nedeni, profilaksi için başlanan antibiyotik ameliyat sonrası devam ediliyordu. Oysa insizyonun kapatılmasından sonra antibiyotik devam edilmesinin cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede fayda sağlamadığı belirtilmektedir.<sup>6,7</sup> Diğer taraftan, uzamış profilaksinin, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına, çoklu ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin artmasına, istenmeyen ilaç etkileşimlerine, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına, hasta konforunun ve memnuniyetinin bozulmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetinin artmasına yol açtığı bildirilmiştir.<sup>14,15,16,17</sup> Bizim bulgularımıza benzer şekilde, yapılan başka çalışmalarda da cerrahi profilaksidede yapılan en sık hatanın profilaksi süresinin uzatılması olduğu görülmüştür.<sup>18,2</sup> İçinde bulunduğumuz antimikrobiyal direnç çağında akılcı cerrahi profilaksi, akılcı antibiyotik kullanımının bir parçası olarak kabul edilmeli ve uzamış cerrahi profilaksi tutumundan vazgeçilmesi için cerrahların ikna edilmesi gerekmektedir. Ameliyat sonrası antibiyotik kullanımının 24 saatten uzun sürmesi metisiline dirençli *S. aerus*'a bağlı cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi ve *clostridium diffcile* koliti (psödomembranöz kolit) ile ilişkili bulunmuştur.<sup>1,19</sup>

Cerrahi profilaksi için rehberlerde önerilen antibiyotik sefazolindir.<sup>1,20</sup> Bizim hastanemizde de, cerrahi profilaksidede en fazla tercih edilen antibiyotik önerildiği şekilde sefazolindi.<sup>8,21,22</sup> İçerik olarak doğru

antibiyotik seçim oranımız, diğer merkezlerde yapılan çalışmalarda belirtilen oranlardan daha yüksekti. Bu durum, geniş spektrumlu antibiyotikler için EHU onayı gerekliliğinin ve yapılan eğitimlerin bu açıdan ikna edici olmasının sonucu olarak değerlendirilebilir. Uygunsuz kullanılan antibiyotiklerin hepsinin EHU onayı gerektirmeyen antibiyotiklerde olduğunu bildiren çalışmalar, EHU onayının uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmada etkili olduğunu desteklemektedir.<sup>9</sup>

Cerrahi profilaksidede saptanan diğer bir uyumsuzluk nedeni, antibiyotik uygulanma zamanlamasına dairdir. Bu durum, ya insizyondan 60 dakikadan daha önce ya da kesi kapatıldıktan sonra antibiyotik uygulanması şeklindeydi. Profilaksinin amacına ulaşabilmesi için insizyon yapıldığı sırada doku ve serumda yeterli antibiyotik düzeyinin sağlanmış olması gerektiğinden antimikrobiyal profilaksidede zamanlama önemlidir. Profilaktik antibiyotik uygulanacak ajana göre değişmekle birlikte insizyondan 30 ila 60 dakika önce uygulanması önerilmektedir.<sup>4</sup> Vankomisin ve florokinolonlar uzun infüzyon süresi gerektirdiği için, klavuzlar infüzyonun insizyondan 60-120 dakika önce başlatılabileceğini önermektedir.<sup>23</sup> Belirtilen süreden daha önce ya da ameliyat sonrası dönemde uygulanan antibiyotiklerin cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede yetersiz olduğu, ameliyat öncesinde antibiyotik uygulanması ile insizyon arasındaki zaman aralığı arttıkça, cerrahi alan enfeksiyonu riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>1,5</sup>

Bu çalışmada saptanan CPR'ye diğer bir uyumsuzluk nedeni ise, profilaksi yapılması gereken kesilerde antibiyotik verilmemiş olmasıydı. Cerrahi alan enfeksiyonu gelişme riski, uygulanan cerrahi tekniğe, cerrahi tipine ve hastaya ait komorbiditelere bağlı olduğu kadar cerrahi profilaksi uygulanıp uygulanmadığına da bağlı olarak değişmektedir.<sup>24</sup> Uzun süren operasyonlarda, etkili antibiyotik konsantrasyonunun sürdürülmesi için ek doz uygulaması önerilmektedir.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda, 240 dakikadan uzun süren 60 ameliyatta ek doz uygulaması yapılmamıştı.

Dahili branşlara göre cerrahi branşlarda uygunsuz antibiyotik kullanım oranının fazla olduğu, uygunsuzluğun ise en fazla cerrahi profilaksidede antibiyotiklerin uygunsuz kullanımından kaynaklandığı belirtilmektedir.<sup>8-12</sup> Hazırlanan CPR'de, her bir cerrahi girişim türüne göre önerilen antibiyotiğin içeriği, dozu, uygulanma zamanı belirtilmiştir. Cerrahi kliniklerin katılımı ile eğitim toplantıları düzenlenerek CPR ile ilgili bilgilendirme yapılmış olmasına rağmen, CPR'ye ortalama uyumsuzluk oranımız, yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde yüksekti.<sup>8,11,25</sup> Beyin cerrahi kliniğinde CPR'ye yüksek oranda uyum sağlanırken, kardiyovasküler cerrahi, üroloji, genel cerrahi kliniklerinde uyum oranı düşüktü.

Cerrahi profilaksinin anestezi uzmanları tarafından uygulanmasının, CPR'ye uyumu artırdığını ve cerrahi alan enfeksiyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>26</sup> Profilaktik antibiyotiği anestezi ekibinin uygulaması, antibiyotiğin insizyondan çok önce ya da geç verilmesi gibi uygulama zamanındaki sorunları giderebilir. Ancak önceki çalışmalarda anestezi uzmanları bu konuda yeterli eğitim almadıkları için cerrahi profilaksi uygulanıp uygulanmayacağına karar veren aşama olmak istemediklerini belirtmişlerdir.<sup>27</sup>

Cerrahi antimikrobiyal profilaksi uygulamalarının incelendiği bu çalışmada, uzamış profilaksi ve antibiyotik uygulamasındaki hatalı zamanlama göze en çok çarpan uygunsuzluk nedenleri olarak saptandı. Çalışmamızın kısıtlılığı, cerrahi profilaksinin uygunsuz yapıldığı hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu gelişme oranları ve uygun antibiyotik profilaksisi yapılanlarda ameliyat sonrası enfeksiyon gelişim oranlarının bildirilmemesidir. Cerrahi profilaksi için uygulanacak antibiyotiği tedavi planına eklemek; antibiyotiğin içeriğini, başlanma zamanını, dozunu ve doz aralığını belirlemek ameliyatı yapan cerrahın kontrolündedir. Ancak, anestezi indüksiyonu sırasında antibiyotiği uygulayan anestezi uzmanı ve CPR'yi düzenleyen enfeksiyon hastalıkları uzmanı, cerrahi profilaktik antibiyotik kullanımını yönlendiren diğer taraflardır. Sağlık bakanlığı tarafından

hazırlanmış olan Güvenli Cerrahi Profilaksi Rehberi, cerrahi enfeksiyon riskini azaltmak için, kontrol listesi sorumlusunun, son 60 dakika içinde profilaktik antibiyotik verilip verilmediğini yüksek sesle sormasını, antibiyotik uygulayan ekip üyesinin sözlü olarak teyit etmesini önermektedir.<sup>28</sup>

## Sonuç

Cerrahi profilaksiye ilişkin tüm uygulamalar ve öneriler beraber değerlendirildiğinde akılcı ve güvenli cerrahi profilaksi için bütün tarafların işbirliği içinde olması gerektiği ortaya konmaktadır. Bu nedenle, profilaktik antibiyotik kullanımında sorumluluk üstlenebilecek taraflara görev tanımı yapılması, eğitimlere devam edilmesi, profilaktik antibiyotikler için onay gerektiren kontrol mekanizmasının oluşturulması gibi düzeltici faaliyetlerin CPR'ye uyumu artıracaklarını düşünüyoruz.

**Yazar katkısı:** Fikir/Kavram: HK, BMS, AU; Tasarım: HK, BMS; Denetleme Danışmanlık: HK; Veri Toplama ve İşleme: HK, AU; Analiz ve Yorum: HK, BMS, AU; Kaynak Taraması: HK, BMS; Makale Yazımı: HK, BMS, AU; Eleştirel İnceleme: HK, BMS

**Mali destek:** Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar hiçbir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## Kaynaklar

1. Artuk C, Yılmaz S. Cerrahi enfeksiyonlarda antimikrobiyal profilaksiye güncel bakış. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2013; 4(5):423-428.
2. Durmaz ŞÖ, Coşkun AS, Yeni açılan bir devlet hastanesinde perioperatif antibiyotik profilaksi uygulamalarının gözden geçirilmesi. *Akdeniz Tıp Dergisi* 2020; 6(3):351-356.
3. Hastane Hizmet Kalite Standartlar Kitabı. Erişim yeri: <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr>. Erişim Tarihi: 10.03.2022.



4. Enzler MJ, Berbarı E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Myo Clin Proc* 2011;86(7):686-701.
5. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: Results from the trial to reduce antimicrobial prophylaxis errors. *Study Group. Ann Surg.* 2009;250(1):10-16.
6. Elaldı N. Cerrahi antimikrobiyal profilaksi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002; 24(1):36-44.
7. Kalafat H. Perioperatif antibiyotik profilaksisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi.* 2008;60:193-206.
8. Karahocagil MK, Er A, Kırıkçı AD, ve ark. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımının incelenmesi. *Van Tıp Dergisi.* 2007;14(2):46-51.
9. İnan A, Dağlı Ö, Şenbayrak AS, Öztürk ED, Karagül E, Özyürek SÇ. Antibiotic use and cost in a teaching hospital in İstanbul. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases.* 2011;1(3):128-133.
10. Antibiyotik Reçeteleme Kuralları. Erişim yeri: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2003/02/20030201.htm>. Erişim tarihi: 10.02.2022.
11. Ertuğrul MB, Özgün H, Saylak MÖ, Sayım N. Bir üniversite hastanesi cerrahi servislerinde antibiyotik kullanımı ve maliyeti: Bir günlük nokta prevalansı çalışması. *Klimik Dergisi* 2009;22(2):44-47.
12. Yılmaz G, Öztürk EM, Ayhan M, Coşkun B, Azap A. Bir üniversite hastanesindeki antibiyotik kullanımının araştırılması. *Klimik Dergisi* 2014; 27(3):109-113
13. Azap A, Memikoğlu KO, Çokça F, Tekeli E. Bir üniversite hastanesinde bütçe uygulama talimatı öncesinde ve sonrasında antibiyotik kullanımı. *Flora* 2004;9:(4)252-257.
14. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101:2916-2921.
15. Etiler NB, Saba R, Günseren F, Mamıkoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde uygunsuz antimikrobiyal ilaç kullanımının doğrudan maliyeti. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:144-149.
16. Isturiz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries. *Infect Control Hospital Epidemiol.* 2000; 21:394-403.
17. Keegan MT, Brown DR. Perioperative antibiotics and practice little things that make a big difference. *Anesthesiol Clin North Am.* 2004;22(3):473-91.
18. Kaya S, Aktaş S, Şenbayrak S, et al. An evaluation of surgical prophylaxis procedures in Turkey: A multi-center point prevalence study. *Eurasian J Med.* 2016;48:24-28.
19. Carignan A, Allard C, Pepin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Di* 2008; 46:1838-1843.
20. Aydın H, Sancar M, İzzettin FV. İstanbul'daki bir eğitim ve araştırma hastanesinde preoperatif antibiyotik profilaksisi uygulamasının değerlendirilmesi. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2011;15:75-79.
21. Kömür S, Ulu AC, Kurtaran B ve ark. Bir günlük nokta prevalans ile bakış: Cerrahi profilaksi uygun mu? *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2016;7(26):11-15.
22. Arlier S, Adıgüzel C, Tolunay S ve ark. Obstetri ve jinekoloji kliniklerinde antibiyotik kullanımına ilişkin çok merkezli nokta prevalans çalışması. *Flora* 2015; 20(1):30-38.
23. Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines. Erişim yeri: <https://med.stanford.edu/clinicalpathways>. pdf . Erişim tarihi: 10.03.2022.

24. Turan H. Cerrahi antimikrobiyal profilaksidede güncel öneriler. *Klimik Dergisi* 2015;28(1): 2-10.
25. Naz H, Aykın N, Çevik FÇ. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi'nde yatan hastalarda antibiyotik kullanımına yönelik kesitsel araştırma. *Ankem Dergi* 2006;20(3):137-140.
26. Kanter G, Connelly NR, Fitzgerald J. A system and process redesign to improve perioperative antibiotic administration. *Anesth Analg* 2006;103(6):1517-1521.
27. Warters RD, Szmuk P, Pivalizza EG, et al. American Association of Clinical Directors. The role of anesthesiologists in the selection and administration of perioperative antibiotics: A survey of the American Association of Clinical Directors. *Anesth Analg* 2006; 102(4):1177-1182.
28. Güvenli Cerrahi Uygulama Rehberi. Erişim yeri: <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr> 2015 pdf., Erişim tarihi: 10.03.2022.

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):74-87

doi: 10.26559/mersinsbd.949616

# Türkiye'de sağlık çalışanları arasında koronavirüs salgını nedeniyle yaşanan zorluklar, kaygı, depresyon ve tükenmişlik sendromunun incelenmesi

 Seda Türkili <sup>1</sup>,  Eda Aslan <sup>1</sup>,  Şenel Tot Acar <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Mersin, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Yeni tip koronavirüs (COVID-19) pandemisi dünya çapında sağlık çalışanlarını gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan etkileyecek birçok zorluğu beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada amaç, COVID-19 pandemisi sürecinde görev alan sağlık çalışanlarının karşılaştıkları zorlukların, kaygı yaratan durumların belirlenmesi ve tükenmişlik sendromu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi ve risk faktörleri için bir çerçeve sunulmasıdır. **Yöntem:** Çalışmamız internet üzerinden (Google.docs) uygulanan bir anket çalışması olup, sadece hekim, hemşire, ebe, diş hekimi ve eczacılardan oluşan sağlık çalışanlarının üye oldukları sosyal platformlarda uygulanmıştır. Toplam 618 katılımcı anketi tamamlamıştır. Ankette sosyodemografik veriler ve COVID-19 pandemisi deneyimleri soru formu, Hasta Sağlık Anketi-4 ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği kullanılmıştır. **Bulgular:** Anketi Türkiye genelinde 618 sağlık çalışanı tamamlamıştır. Çalışmamızda katılımcıların %51.9'unun anksiyete riski, %54.4'ünün depresyon riski yaşadığı saptanmıştır. Tükenmişlik alt ölçeklerinde ortalama puanlar "Duygusal Tükenme" için 18.7(±9.21), "Duyarsızlaşma" için 6.32 (±4.55) ve "Kişisel Başarı" için 12.48 (±5.31) olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet, COVID-19 hastaları ile temas sıklığı, kronik tıbbi veya psikiyatrik hastalık varlığı, sigara kullanımı, aynı evde 65 yaş üstü veya kronik hastalığa sahip bireylerle yaşamak, COVID-19 pozitif test sonucu ve hastane yatışı, kişisel koruyucu ekipmanlara erişim sorunu, idareciler tarafından algılanan destek eksikliği, komplo teorilerine inanmak, sosyal destek eksikliği, damgalanma ve aşırı sosyal medya kullanımının artmış depresyon, anksiyete ve tükenmişlik seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin etkin ve kaliteli bir şekilde sürdürülmesi, sağlık çalışanlarının gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan iyi oluş hali ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu süreçte büyük özveri ile yüksek risk altında çalışan sağlık görevlilerinde, sürecin zorluklarına bağlı ortaya çıkması olası ruhsal bozuklukların erken dönemde tespiti ve ilerlemesinin önlenmesi pandemi ile mücadelenin etkin bir şekilde sürdürülmesi için son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemi, sağlık çalışanları, anksiyete, depresyon, tükenmişlik

Yazının geliş tarihi: 08.06.2021

Yazının kabul tarihi: 11.11.2021

**Sorumlu Yazar:** Seda Türkili, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri ABD, Çiftlikköy, Mersin. Tel: 0324 2410000-21674, e-posta: sedadeg@gmail.com



## Investigation of challenges, anxiety, depression and burnout syndrome experienced by healthcare workers in Turkey during coronavirus pandemic

### Abstract

**Aim:** The novel coronavirus (COVID-19) pandemic has brought many difficulties that could affect healthcare workers physically and mentally together. The aim of the present study was to evaluate the challenges, conditions that lead to anxiety in healthcare workers who work during COVID-19 pandemic, burnout syndrome and related factors and the risk factors. **Method:** Our study was a questionnaire study applied through internet (Google.docs) and conducted in social platforms of which healthcare workers including physicians, nurses, midwives, dentists and pharmacists are the members. A total of 618 participants completed the questionnaire. Socio-demographic data form, COVID-19 pandemic experiences form, Patient Health Questionnaire-4 and Maslach Burnout Scale were used in the study. **Results:** A total of 618 healthcare workers completed the study. Of the participants, 51.9% were detected to have anxiety risk and 54.4% were detected to have depression risk. In burnout subscales, mean score was found to be 18.7 ( $\pm 9.21$ ) for "emotional burnout", 6.32 ( $\pm 4.55$ ) for "desensitization", and 12.48 ( $\pm 5.31$ ) for "personal success". Female gender, frequency of contact with COVID-19 patients, presence of chronic medical or psychiatric disorders, smoking, living with individuals above 65 years in the same house, positive COVID-19 test result and hospitalization, problems to reach personal protective equipment, lack of social support, stigmatization and excess social media use were detected to be related with increased depression, anxiety and burnout levels. **Conclusion:** Maintenance of health services effectively and qualified during pandemic is suggested to be related with both physically and mentally wellbeing of healthcare workers. During this process, it is extremely important to detect and prevent the progression of mental disorders that may occur due to the difficulties of the process in healthcare professionals who work at high risk with great devotion in order to continue the fight against the pandemic effectively.

**Keywords:** Pandemic, healthcare workers, anxiety, depression, burnout

### Giriş

İlk olarak 2019 yılı sonlarında Çin'in Hubei Bölgesi'nin başkenti Wuhan'da ortaya çıkan ve hızla küresel olarak yayılan yeni tip koronavirüs (SARS-Cov-2 veya COVID-19) enfeksiyonu tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Patojen virüsün yüksek yayılım hızı ve mortalite oranları, küresel bir korku ve panik dalgasını beraberinde getirmiştir. Hızla artan vaka sayıları ve yayılımı sınırlamak için alınan önlemler toplumun tüm kesimlerinde fiziksel, sosyal, ruhsal ve ekonomik zorluklara yol açmıştır. Bu sürecin çoğu kurum üzerinde olumsuz etkileri olsa da en büyüğü şüphesiz sağlık sektörü üzerinde olmuştur. Hızla artan vaka sayıları karşısında sağlık hizmetleri yetersiz kalmış olup sağlık çalışanları çok daha uzun mesailerde ve ağır koşullarda çalışmak durumunda kalmışlardır. Bunun yanında hastalanma, hastalığı sevdiklerine bulaştırma, hastalarına yeterli olamama ile

ilgili kaygılar, kişisel koruyucu ekipmana (KKE) erişim güçlüğü, yoğun bakım yatakları ve ventilatörler gibi kritik kaynakların adil dağıtımını konusunda etik kararlar vermek, meslektaşlarının ölümlerine tanık olmak, bulaş riski açısından aileden ayrı kalmak gibi sebepler sağlık çalışanları üzerinde ruhsal zorlanmalara sebep olmuştur.<sup>1,2</sup>

Tüm bunların sonucunda anksiyete, depresyon, emosyonel distres, travma sonrası stres bozukluğu, alkol-madde kullanım bozukluğu ve tükenmişlik sendromunun sağlık çalışanlarında genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda görüldüğü gerek geçmiş pandemi dönemlerinde gerekse güncel pandeminin erken dönemlerinde yayınlanan araştırmalarda gösterilmiştir.<sup>1-3</sup> Halen sürmekte olan COVID-19 salgını sırasında Çin'de yapılan bir çalışmada; sağlık çalışanlarının %71.5'inde emosyonel stres, yarısında depresyon (%50.4), %44.6'sında

anksiyete, %34'ünde insomnia semptomları bildirilmiştir.<sup>4</sup> Yine bu dönemde Çin'de 958 sağlık çalışanının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise katılımcıların %54.2'sinde anksiyete, %58'inde depresyon ve %55.1'inde emosyonel stres tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Hong-Kong'da 2004 yılında SARS salgını sırasında ön cephe sağlık çalışanlarının değerlendirildiği bir çalışmada, kontrollerine kıyasla yüksek derecede anksiyete ve tükenmişlik düzeylerinin saptandığı ve anksiyete skorları ile tükenmişlik seviyesinin korele olduğu tespit edilmiştir.<sup>6</sup> Tükenmişlik sadece çalışmada motivasyon kaybı, devamsızlık ve moralsizlik gibi olumsuz fiziksel ve ruhsal sonuçlar doğurmakla kalmayıp bakım kalitesinde bozulma ve neticede hastalar üzerinde olumsuz etkilenimlerle karşımıza çıkma riski taşımaktadır.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalar tükenmişliğin sağlık çalışanlarında ruhsal belirtilere sebep olduğu, iş performansını belirgin düzeyde düşürdüğü, dolayısıyla hastaların sağlık ve güvenlik durumunu etkilediğini ortaya koymuştur.<sup>7,8</sup> Yapılan bir meta-analizde, sağlık çalışanlarındaki yüksek tükenmişlik düzeyleri ile hasta güvenliğinin kötüleşmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>8</sup>

Pandemi sürecinin devam ettiği bugünlerde ülkemizde sağlık sistemi üzerindeki yük hızla artmaktadır. Kısıtlı kaynaklar ile artan talebe yanıt vermeye çalışan sağlık çalışanları üzerindeki baskının artması sonucu tükenmişliğin görülmesi endişesi hem sağlık çalışanları hem de genel popülasyon açısından üzerinde önemle durulması gereken öncelikli bir konudur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, COVID-19 pandemisinde ülkemizdeki sağlık çalışanlarının karşılaştıkları zorluklar ve kaygı oluşturan durumları araştırmayı amaçladık; bu zorlanmalar sonucu anksiyete, depresyon ve tükenmişlik sendromu belirtilerinin görülme sıklığını ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ikinci amacımızdır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, katılımcıların sosyodemografik özellikleri, COVID-19 ile ilgili bilgi, tutum ve deneyimlerini

sorgulayan anket ile ruhsal durum değerlendirmesi için Hasta Sağlık Anketi-4 (HSA-4) ve tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi için Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ)'nden oluşan 54 soruluk anket uygulanmıştır. Etik kurul onayı 10.06.2020 tarih ve 2020/434 karar sayısı ile Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alınmıştır. Ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nce oluşturulan COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Onay Belgesi de alınmıştır. Hekim, hemşire, diş hekimi ve eczacılardan oluşan katılımcılara, anabilim dalımızda görevli hekimlerin diğer hekimlere ve ilgili sağlık çalışanlarına çevirim içi internet ortamındaki anket uygulamalarını iletmesi aracılığı ile yönlendirilmiştir. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde 1.016.401 sağlık çalışanı görev yapmakta; buna göre en az 385 sağlık çalışanına ulaşılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, dâhil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 618 sağlık çalışanı anketi tamamlamıştır.

## Veri Toplama Araçları

*Hasta Sağlık Anketi-4 (HSA-4):* Kroenke ve ark<sup>9</sup> (2009) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlaması 2018 yılında Demirci ve Ekşi<sup>10</sup> tarafından yapılmıştır. Dört sorudan oluşan anket; anksiyete ve depresif belirtileri sorgulamaktadır. Dört sorudan oluşan anket, her bir soru için (0) hiç, (1) birkaç gün, (2) günlerin yarısından fazla, (3) hemen her gün şeklinde puanlanan 4'lü Likert tipte bir ölçektir. İlk iki soru anksiyete alt ölçeğini oluşturur ve toplamın 3 ve üzerinde olması anksiyete yönünden pozitif kabul edilir. Son 2 soru ise depresif alt ölçektir ve toplam puanın 3 ve üzerinde olması depresyon yönünden pozitif kabul edilir. 4 maddelik, bilgisayar üzerinden uygulanan, "patient health questionnaire-4" (Hasta Sağlık Anketi-4) depresyon ve genel anksiyeteyi değerlendirmede iyi düzeyde güvenilirlik ve geçerliliğe sahiptir.<sup>10</sup> Çalışmamızda HSA-4 anksiyete alt belirleyici için Cronbach alfa değeri 0.842, depresyon alt belirleyici için 0.866 bulunmuştur.

*Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ):* Tükenmişliği üç alt boyutta değerlendiren 22 sorudan oluşan ölçek 1981 yılında Maslach

ve arkadaşları<sup>11</sup> tarafından geliştirilmiş olup, Türkçe uyarılma çalışması 1993 yılında Ergin<sup>12</sup> tarafından yapılmıştır. Duygusal tükenmişlik (DT) ve duyarsızlaşma (D) alt ölçeklerinden yüksek; kişisel başarı hissi (KB) alt ölçeğinden düşük puan alınması tükenmişlik lehinedir. Alt ölçeklerin Cronbach alfa katsayıları DT için 0.83, KB için 0.72 ve D için 0.65 olarak verilmiştir.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda Cronbach alfa katsayıları DT için 0.904, D için 0.783, KB için 0.76 bulunmuştur.

#### *İstatistiksel Analiz*

Sürekli verilerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için, tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalamaları parametrik testlerden Student *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Üç ve daha fazla bağımsız grubun ortalamaları parametrik testlerde ANOVA ile karşılaştırılmıştır. Bu test sonucunda farklılık gösteren grupların tespiti için ikili karşılaştırmalar yapılmış ve post hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki-Kare analizi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yapılmıştır ve Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Ölçekler ve alt ölçekler için Cronbach alfa katsayıları hesaplanmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistik önem seviyesi  $p < 0.05$  alınmıştır.

#### **Bulgular**

Çalışmamıza 422'si kadın (%68.3), 196'sı erkek (%31.7) toplam 618 sağlık çalışanı katılmıştır. Yaş ortalaması 38.7 ( $\pm 9.02$ ) idi. Katılımcıların diğer sosyodemografik ve mesleki özellikleri ile COVID-19 pandemisinde yaşadıkları deneyimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

*Korona virüs ilişkili kaygı faktörleri:* Katılımcılara, pandemi sürecinde kaygı yaratan faktörleri 0 ve 5 arasında puanlamaları istenmiş olup (0: hiç kaygı yaratmıyor; 5: oldukça yoğun kaygı

yaratıyor), sıklık sırası ve ortalama puanları Tablo 2'de gösterilmiştir. İstatistiksel analizde, her bir kaygı faktörünün varlığı ayrı ayrı, anksiyete, depresyon DT ve D'nin yüksek düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

*Ruhsal durum ile ilişkili faktörler:* Hasta Sağlık Anketi-4 değerlendirme sonuçlarına göre katılımcıların % 51.9'unun ( $n=321$ ) anksiyete, %54.4'ünün depresyon belirtilerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Anksiyete ve depresyon varlığı ile yaş, medeni durum, çocuk sahibi olmak, çalışılan birim, mesleki kıdem, COVID-19 nedenli hastane yatışı ve COVID-19 bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Anksiyete ve depresyon ile ilişkili faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir.

*Tükenmişlik ile ilişkili faktörler:* MTÖ alt ölçeklerinde ortalama puanlar "duygusal tükenme" için 18.7 ( $\pm 9.21$ ), "duyarsızlaşma" için 6.32 ( $\pm 4.55$ ) ve "kişisel başarı" için 12.48 ( $\pm 5.31$ ) idi. Çalışmamızda, tükenmişlik alt ölçekleri ile medeni durum, çocuk sahibi olmak, meslek, çalışılan birim ve mesleki kıdem arasında ilişki saptanmamıştır. Tükenmişlik alt ölçekleri ile ilişkili değişkenler Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

Duygusal tükenmişlik ile anksiyete ve depresyon arasında pozitif, orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon varken; duyarsızlaşma ile depresyon ve anksiyete puanları arasında pozitif, zayıf kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.

#### **Tartışma**

2019 yılı Aralık ayında başlayan ve hızla dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi ile küresel mücadele sürmektedir. Bu süreçte sağlık sistemi ve personeller üzerindeki yük her geçen gün artmakta ve çeşitli fiziksel ve ruhsal sonuçlar doğurmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, pandemi döneminde görev yapan sağlık çalışanlarında anksiyete, depresyon ve tükenmişlik riskinin yüksek seviyelerde görüldüğünü ortaya koymuştur.

**Tablo 1.** Sosyodemografik ve mesleki özellikler ile COVID-19 pandemi deneyimleri

Değişken	n (%)	Değişken	n (%)
<i>Cinsiyet</i>		<i>COVID-19 nedeniyle test</i>	
Kadın	422 (68.3)	Yapılmadı	410 (66.34)
Erkek	196 (31.7)	Yapıldı, + çıktı	12 (1.94)
		Yapıldı, - çıktı	196 (31.72)
<i>Medeni durum</i>		<i>COVID-19 nedenli hastane yatışı</i>	
Evli	448 (72.49)	Var	9 (1.46)
Bekar	170 (27.51)	Yok	609 (98.54)
<i>Çocuk sahibi olma</i>		<i>COVID-19 bilgilendirme düzeyi</i>	
Var	432 (69.90)	Yeterli	448 (72.49)
Yok	186 (30.09)	Yeterli değil	170 (27.51)
<i>Sigara kullanımı</i>		<i>Kurumu tarafından yeterli KKE</i>	
Var	167 (27.02)	<i>sağlanıyor mu?</i>	
Yok	451 (72.98)	Evet	447 (72.33)
		Hayır	171 (27.67)
<i>Kronik hastalık</i>		<i>Kullanılan ekipmanın</i>	
Var	147 (23.79)	<i>koruyuculuğu ile ilgili düşünce</i>	
Yok	471 (76.21)	Büyük oranda koruyor	275 (44.49)
		Kısmen	331 (53.55)
		Hiç korumuyor	12 (1.94)
<i>Aynı evde 65 yaş üstü veya</i>		<i>Sağlık çalışanı olmam nedeniyle</i>	
<i>kronik hastalığı olan</i>		<i>toplumdan dışlanma,</i>	
<i>bireyle yaşama</i>		<i>damgalanma</i>	
Evet	164 (26.54)	Var	268 (43.3)
Hayır	454 (73.46)	Yok	350 (56.6)
<i>Meslek</i>		<i>Yaşadığı zorlukların idareciler</i>	
Hekim	421 (68.12)	<i>tarafından anlaşıldığına inanma</i>	
Hemşire/ebe	138 (22.3)	Evet	100 (16.18)
Diş Hekimi	14 (2.27)	Kısmen	304 (49.19)
Eczacı	43 (6.98)	Hayır	214 (34.63)
<i>Meslekte geçen süre (yıl)</i>		<i>Sosyal medya, TV aşırı kullanımı</i>	
0-10	216 (34.95)	Evet	355 (57.45)
11-20	192 (31.07)	Hayır	263 (42.55)
21 ve üstü	210 (33.98)		
		<i>Psikiyatrik ilaç kullanımı</i>	
		Evet	99 (16.01)
		Hayır	519 (83.9)
<i>Çalışılan birim</i>		<i>Sosyal destek</i>	
COVID-19 servis	41 (6.63)	Evet	486 (78.64)
COVID-19 poliklinik	24 (3.88)	Destek var, evde istenmeme hissi	23 (3.72)
Yoğun bakım	49 (7.93)	Destek var, evden ayrıldım	28 (4.53)
COVID-19 dışı birim	293 (47.41)	Çok az /hiç yok	81 (13.11)
COVID-19 ve diğer	211 (34.14)		
birimlerde dönüşümlü		<i>Algılanan bulaş riski</i>	
<i>COVID-19 şüpheli veya</i>		Bulaş ihtimali yok	1 (0.16)
<i>kesin tanıli kişilerle temas</i>		Düşük risk	103 (16.6)
<i>sıklığı</i>		Orta risk	270 (43.68)
Hiç	161 (26.05)	Yüksek risk	212 (34.3)
<5/hafta	265 (42.88)	Şu anda bulaşmış olduğunu	32 (5.17)
5-25/hafta	122 (19.74)	düşünme	
25-100/hafta	54 (8.74)		
100 üzeri/hafta	16 (2.59)		

n= Kişi sayısı, KKE= Kişisel Koruyucu Ekipman

**Tablo 2.** Korona virüs ilişkili kaygı faktörleri puan ortalamaları

	Ort. (SS)
1. Korona virüsü ailemden veya arkadaşlarımdan birine bulaştırmak	4.38±1.005
2. Korona virüs nedeni ile sağlığımın bozulması, hayatımı kaybetmek	3.35±1.24
3. Ekonomik zorluklar yaşamak	3.16±1.45
4. Hastalarıma yeterli olamamak, tanıyı atlamak veya doğru yönlendirememek	2.98±1.33
5. Salgın sonrası geliştirilen davranışsal değişiklikler (aşırı temizlik, aşırı alışveriş, gıda stoklamak, insanlardan kaçınmak gibi) nedeniyle psikiyatrik bozukluk yaşamak	2.69±1.39

Çalışmamızda sağlık çalışanlarının %51.9'unun (n=321) anksiyete, %54.4'ünün depresyon belirtilerine sahip oldukları; tükenmişlik alt ölçeklerinde ise "duygusal tükenme" için 18.7 (±9.21), "duyarsızlaşma" için 6.32 (±4.55) ve "kişisel başarı" için 12.48 (±5.31) puan aldıkları tespit edilmiştir. Güncel COVID-19 pandemisinde Wuhan sağlık çalışanlarında yapılan bir araştırmada depresyon %13.5; anksiyete %24.1 ve distres %29.8 oranında tespit edilmiştir.<sup>14</sup> Sadece COVID-19 ile enfekte hastalara bakım veren sağlık çalışanlarının değerlendirildiği bir çalışmada DT, D ve KB sırasıyla 26.6 (±7.4), 10.2 (±2.2) ve 27.3 (±3.9) olarak saptanmıştır.<sup>3</sup> Wuhan'da COVID-19 pandemisinde görevli sağlık çalışanlarında depresyon ve anksiyete prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada, kadın sağlık çalışanlarının, erkeklere oranla daha yüksek ruhsal semptomları olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> 2003 yılı SARS salgınında yapılan farklı çalışmalarda da, kadın sağlık çalışanlarında daha şiddetli depresyon, anksiyete ve distres belirtilerinin ve daha yüksek tükenmişlik düzeylerinin olduğu saptanmıştır.<sup>4,16,17</sup> Biz de çalışmamızda anksiyete ve depresyon semptomları ile duygusal tükenmişliğin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü saptadık. Bunun nedeni genel popülasyonda da anksiyete ve depresif bozuklukların kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesinin bir yansıması olabileceği gibi, çocukların okula gitmeyişi sebebiyle çocukların bakımları ile ilgili yetersizlikler, bakım ihtiyacı artan yaşlı aile bireyleri ile

artan ev içi sorumluluklar, aile içi şiddette artış ve ihtiyaç duyulan sosyal desteklere erişim zorlukları sayılabilir.<sup>18</sup>

Çalışmamızda, COVID-19 hastaları ile temas sıklığı arttıkça, depresyon, duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma şiddetlerinin arttığı saptanmıştır. Literatüre baktığımızda, COVID-19 tanısı alan hastalar ile artan temas sıklığı, ruhsal belirti ve tükenmişlik gelişimi ile ilişkili en tutarlı bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>17,19,20</sup> Ayrıca COVID-19 testi pozitif çıkan ve hastanede yatan sağlık çalışanlarında anksiyete, depresyon ve duygusal tükenmişlik düzeylerinin, test yapılmayan veya sonucu negatif çıkan katılımcılara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalığın bilinmeyen doğası ve henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavinin olmaması ile yüksek mortalite oranları bu grupta ruhsal etkilenmeyi arttıran faktörler olarak sayılabilir.

**Tablo 3.** HSA-4 anksiyete ve depresyon alt ölçeğinin sosyodemografik veri ve korona virüse dair değişkenlere göre dağılımı

Değişken	HSA-4; Anksiyete		HSA-4; Depresyon		Değişken	HSA-4; Anksiyete		HSA-4; Depresyon	
	%	p	%	p		%	p	%	p
<i>Cinsiyet</i>					<i>Kullanılan ekipmanın koruyuculuğu ile ilgili düşünce</i>				
Kadın	57.1	<b>&lt;0.001</b>	59	<b>0.001</b>	Büyük oranda koruyor	42.5		46.9	
Erkek	40.8		44.4		Kısmen koruyor	58.6	<b>&lt;0.0001</b>	58.9	<b>&lt;0.0001</b>
					Hiç korumuyor	83.3		100	
<i>Meslek</i>					<i>Algılanan bulaş riski</i>				
Hekim	46.3		49.2		Bulaş ihtimali yok	0		0	
Hemşire/ebe	63		63.8		Düşük risk	40.8		48.5	
Diş hekimi	64.3	<b>&lt;0.001</b>	57.1	<b>0.002</b>	Orta risk	46.7	<b>&lt;0.0001</b>	46.3	<b>&lt;0.0001</b>
Eczacı	69.8		72.1		Yüksek risk	63.2		66.5	
					Şu anda bulaşmış olduğunu düşünme	59.4		62.5	
<i>Sigara kullanımı</i>					<i>Sağlık çalışanı olmam nedeniyle toplumdaki dışlanma, damgalanma</i>				
Var	60.5	<b>0.01</b>	64.1	<b>0.003</b>	Var	64.3	<b>0.001</b>	71.1	<b>&lt;0.0001</b>
Yok	48.8		50.8		Yok	43.1		53.4	
<i>Kronik hastalık</i>					<i>Yaşadığı zorlukların idareciler tarafından anlaşılıp anlaşılmadığına inanma</i>				
Var	58.5	0.068	61.9	<b>0.036</b>	Evet	34		39	
Yok	49.9		52		Kısmen	47.4	<b>&lt;0.0001</b>	45.7	<b>&lt;0.0001</b>
					Hayır	66.8		73.8	
<i>Aynı evde 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan bireyle yaşama</i>					<i>Sosyal medya, TV aşırı kullanımı</i>				
Evet	59.1	<b>0.031</b>	61.6	<b>0.030</b>	Evet	63.8	<b>0.001</b>	65.1	<b>0.03</b>
Hayır	49.3		51.8		Hayır	44.7		41.1	
<i>Psikiyatrik ilaç kullanımı</i>					<i>Kurum tarafından yeterli KKE sağlanma</i>				
Var	62.6	<b>0.020</b>	66.7	<b>0.007</b>	Evet	48.3	<b>0.013</b>	50.1	<b>0.001</b>
Yok	49.9		52.0		Hayır	61.4		65.49	

HSA-4: Hasta sağlık anketi, n: kişi sayısı %: Yüzde; KKE: Kişisel koruyucu ekipman, p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

**Tablo 3'ün devamı.** HSA-4 anksiyete ve depresyon alt ölçeğinin sosyodemografik veri ve korona virüse dair değişkenlere göre dağılımı

Değişken	HSA-4; Anksiyete		HSA-4; Depresyon		Değişken	HSA-4; Anksiyete		HSA-4; Depresyon	
	%	p	%	p		%	p	%	p
<i>COVID-19 test</i>					<i>Kurumu tarafından yeterli KKE sağlanıyor mu?</i>				
Yapılmadı	48.8		50		Evet	48.3	<b>0.013</b>	50.1	<b>0.001</b>
Yapıldı, + çıktı	100	<b>0.001</b>	58.3	<b>0.009</b>	Hayır	61.4		65.49	
Yapıldı, - çıktı	55.6		63.3		<i>Sosyal destek</i>				
<i>COVID-19 şüpheli veya kesin tanıli kişilerle temas sıklığı</i>					<i>Evde destek</i>				
Hiç					Evde destek var ama evde istenmemesi hissi	46.3		49.6	
<5 hasta / hafta	44.1		44.1		Evde destek var ama evden ayrıldım	65.2		69.6	
5-25 hasta / hafta	52.1		54.7		Çok az /hiç yok	67.9	<b>&lt;0.0001</b>	64.3	<b>&lt;0.0001</b>
25-100 hasta / hafta	57.4	0.096	62.3	<b>0.01</b>	<i>Psikiyatrik ilaç kullanımı</i>				
100 üzeri hasta / hafta	57.4		59.3		Var	62.6	<b>0.020</b>	66.7	<b>0.007</b>
	68.8		75		Yok	49.9		52.0	

HSA-4: Hasta sağlık anketi, n: kişi sayısı %: Yüzde; KKE: Kişisel koruyucu ekipman, p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.** Maslach Tükenmişlik Ölçeği-alt ölçek puanları ve ilişkili faktörler

ÖZELLİK		DUYGUSAL TÜKENMİŞLİK		DUYARSIZLAŞMA		KİŞİSEL BAŞARI				
		Ort.	(SS)	p	Ort.	(SS)	p	Ort.	(SS)	p
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	19.88	(±8.96)	<b>0.01</b>	6.14	(±4.53)	0.13	12.62	(±5.20)	0.32
	Erkek	16.15	(±9.25)		6.72	(±4.60)		12.18	(±5.57)	
<i>COVID-19 tanılı veya şüpheli hastalarla temas sıklığı</i>	Hiç	16.55	(±9.08)	<b>0.01</b>	5.74	(±4.43)	<b>0.01</b>	12.12	(±5.24)	0.12
	<5/hafta	18.62	(±9.07)		6.29	(±4.63)		12.91	(±5.63)	
	5-25/hafta	20.61	(±8.95)		6.53	(±4.23)		12.87	(±4.85)	
	25-100/hafta	19.80	(±9.55)		7.24	(±4.94)		10.98	(±4.75)	
	>100/hafta	23.44	(±9.47)		8.06	(±5.07)		11.19	(±5.23)	
<i>COVID-19 nedeniyle size test yapıldı mı?</i>	Hayır	18.09	(±9.16)	<b>0.01</b>	6.30	(±4.49)	0.22	12.85	(±5.26)	0.18
	Evet, + çıktı	24.58	(±8.82)		6.08	(±5.21)		11.00	(±4.39)	
	Evet, - çıktı	19.61	(±9.20)		6.38	(±4.68)		11.80	(±5.42)	
<i>COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırıldınız mı?</i>	Evet	22.67	(±10.98)	<b>0.01</b>	6.67	(±5.70)	0.28	10.00	(±4.92)	0.07
	Hayır	18.64	(±9.18)		6.32	(±4.54)		12.52	(±5.32)	
<i>Çalıştığınız kurum tarafından yeterli KKE/dezenfektan veriliyor mu?</i>	Evet	17.92	(±9.06)	<b>0.01</b>	6.11	(±4.36)	0.08	12.63	(±5.32)	0.06
	Hayır, kendim alıyorum	20.72	(±9.40)		6.85	(±5.06)		11.98	(±5.33)	
	Hayır, kullanmıyorum	21.33	(±8.26)		7.44	(±4.25)		14.00	(±4.69)	
<i>Kullandığınız ekipmanların koruyuculuğuna dair inancınız?</i>	Koruyor	16.83	(±8.91)	<b>0.01</b>	5.76	(±4.18)	0.10	12.23	(±5.44)	0.06
	Kısmen koruyor	20.04	(±9.22)		6.78	(±4.72)		12.80	(±5.20)	
	Korumuyor	24.75	(±7.36)		6.50	(±6.64)		9.42	(±4.68)	
<i>Yaşadığımız zorlukların yöneticiler tarafından anlaşılacağına inanıyor musunuz?</i>	Evet	13.62	(±8.25)	<b>0.01</b>	5.09	(±4.13)	<b>0.01</b>	11.84	(±5.37)	0.16
	Kısmen	17.47	(±8.79)		5.99	(±4.07)		12.74	(±5.36)	
	Hayır	22.83	(±8.55)		7.37	(±1.16)		12.41	(±5.22)	
<i>Bu salgın esnasında sosyal destek (aile, arkadaş vb.) alabiliyor musunuz</i>	Evet	17.51	(±8.76)	<b>0.01</b>	5.88	(±4.30)	<b>0.01</b>	1.59	(±5.35)	0.12
	Destekleri iyi ama evde istenmediğimi hissediyorum	22.65	(±10.53)		8.35	(±6.62)		11.17	(±6.57)	
	Destekleri iyi ama evden ayrıldım	19.54	(±9.79)		7.75	(±4.33)		11.57	(±4.96)	
	Destek çok az/yok	24.41	(±9.00)		7.88	(±4.91)		12.49	(±4.82)	

Ort: ortalama, SS: Standart sapma, p&lt;0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.



**Tablo-5:** Ruhsal Durum ve Tükenmişlik İlişkisi

	HSA-4 ANKSİYETE		HSA-4 DEPRESYON	
	Alt Ölçeği		Alt Ölçeği	
	R	p	R	p
MTÖ-Duygusal Tükenmişlik	0.620	<b>&lt;0.0001</b>	0.661	<b>&lt;0.0001</b>
MTÖ-Duyarsızlaşma	0.331	<b>&lt;0.0001</b>	0.333	<b>&lt;0.0001</b>
MTÖ-Kişisel Başarı	0.028	0.491	0.012	0.774

R: Pearson korelasyon katsayısı; p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Sigara kullanımı olan sağlık çalışanlarında, daha yüksek anksiyete ve depresyon varlığı çalışmamızda öne çıkan bulgulardan birisiydi. 60814 katılımcının dâhil edildiği büyük ölçekli bir araştırmada, halen sigara içmekte olan bireylerde, sigarayı bırakmış veya hiç içmemiş olanlara kıyasla anksiyete ve depresyonun daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup> Pandemi sürecinde sigara kullanımı ile enfeksiyon ilişkisi hakkında çelişkili bilgiler gündeme gelmekle birlikte, sağlık otoriteleri ve kurumlarından sigara tüketiminin COVID-19 riskini ve mortaliteyi arttırdığına dair tekrarlayan uyarılar bu kişilerde ruhsal belirtilerde artışa sebep olmuş olabilir. Yine sağlık otoriteleri tarafından yapılan belki de en sık uyarı ve alınan önlemlerin en temel hedefi yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerin hastalığa yakalanma ve mortalite açısından en yüksek risk grubunu oluşturduğu bilgisiydi. Çalışmamızda bu bağlamda da gerek kendisinde kronik hastalık olan sağlık çalışanlarında gerekse 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan aile bireyleri ile aynı evi paylaşanlarda ruhsal belirtilerin çok daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda da gerek kişinin kronik hastalığının olması gerekse riskli bireyler ile aynı hanede yaşamanın ruhsal belirti görülme sıklığını artırdığı gösterilmiştir.<sup>22,23</sup>

Kisely ve arkadaşlarının, geçmiş SARS ve diğer viral salgınların sağlık çalışanları üzerindeki ruhsal etkilerini değerlendirdikleri meta-analizde, sağlık çalışanlarında önceden var olan psikiyatrik semptomların, pandemi sürecinde ruhsal belirti gelişimi için risk faktörü olduğu

gösterilmiştir.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda da herhangi bir psikiyatrik tanı için düzenli psikiyatrik ilaç alımı olan katılımcılarda anksiyete ve depresyon oranları kullanmayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuç muhtemelen bu kişilerin altta yatan psikopatoloji ve ilişkili faktörler nedeni ile ruhsal etkilenmeye daha açık olabileceklerini düşündürmektedir.

Çeşitli viral pandemiler sürecinde sağlık çalışanlarının ruhsal iyiliği için en tutarlı koruyucu faktörün kişisel koruyucu ekipmanlara erişim olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>22,24</sup> Bulgularımız yeterli KKE sağlanmadığı görüşünde olan çalışanlarda anksiyete ve depresyon oranlarının daha yüksek olduğu; yeterli KKE sağlanan çalışanların ise duygusal tükenmişlik oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir.

Pandemi dönemlerinde yöneticiler tarafından sağlık çalışanlarına sağlanan desteğin ruhsal açıdan koruyucu olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>25</sup> Yapılan çalışmalarda gerekli koşullarda sağlık çalışanlarına bakım desteği, aileleri için destek, tıbbi kötüye kullanım durumlarında koruyuculuk gibi destek unsurlarının sağlık çalışanlarının çabalarının yetkililer tarafından kabul edildiği ve karşılık verildiği algısını oluşturduğu ve bunun da moral ve motivasyonu arttırdığı saptanmıştır.<sup>25,26</sup> Bizim bulgularımız da benzer şekilde pandemi sürecinde yaşadığı zorlukların idareciler tarafından anlaşılmadığını düşünenlerde anksiyete ve depresyon seviyelerinin yüksek olduğunu; anlaşıldığına

inanarlarda ise duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir.

Sağlık çalışanlarının çevrelerine enfeksiyöz etkeni taşıma korkusu izolasyon, evden ayrılma gibi önlemleri beraberinde getirirken, çalışanları sosyal destekten mahrum bırakır. Zorlu yaşam dönemlerinde ruhsal iyilik halini arttıran sosyal destek, salgın hastalık dönemlerinde işlevini yapamaz. Geçmiş salgın dönemlerinde yapılan çalışmalar, aileden izolasyon ve sosyal destek azlığının, sağlık çalışanlarında ruhsal belirti gelişimi açısından risk faktörü olduğunu saptamıştır.<sup>27,28</sup> Çalışmamızda sosyal desteği yeterli olan sağlık çalışanlarında anksiyete, depresyon ve duyarsızlaşmanın daha düşük olduğu; sosyal desteği yetersiz olan katılımcılarınsa daha yüksek duygusal tükenmişlik yaşadığı saptanmıştır.

Katılımcıların büyük kısmının salgın esnasında bilgi edinmek amacıyla sosyal medya ve TV izlemeye ayırdığı zamanın aşırıya kaçtığını bildirmesi dikkat çekmektedir ve yine bu grupta anksiyete, depresyon ve tükenmişlik oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. "Boston Maratonu Bombalanması" sonrası medya maruziyeti ve akut stres ilişkisini araştıran bir çalışmada, doğrudan olaya maruz kalma beklendiği gibi sürekli akut stres semptomları ile ilişkiliyken, olaya maruz kalmayan ancak olaydan sonraki hafta günde 6 saat ve üzeri medya maruziyeti olanlarda, yüksek düzeyde akut stres belirtilerinin gelişme riskinin 9 kat arttığı saptanmıştır.<sup>29</sup> 2015'te yaşanan MERS salgınına ilişkin bir araştırma ise sosyal medyada salgın hastalıklar sırasında korku, panik, telaş gibi olumsuz duygulara yol açan paylaşımların sakinleştirici, olumlu duygular uyandırıcı olanlardan daha fazla ilgi çektiğini, dolayısıyla bu olumsuz duyguların daha çok insana 'bulaşmasına' yol açtığını göstermiştir.<sup>30</sup> DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Genel Müdürü Dr. Tedros "Coronavirus hakkındaki en bulaşıcı şey yanlış bilgi olabilir" demiş ve salgına ilişkin kafa karıştırıcı verilerin korku ve anksiyeteyi yayacağına vurgu yapmıştır.<sup>31</sup> Bu doğrultuda, sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi ve doğru bilgi veren

kaynakların sosyal medyada daha etkin ve yaygın kullanımının desteklenmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## Sonuç

Salgın sürecinde sağlık çalışanlarının kaygı ve tükenmişlik düzeyleri normal popülasyona göre oldukça yüksektir ve buna sebep olan çeşitli faktörler mevcuttur. Kadın cinsiyet, COVID-19 hastaları ile temas sıklığı, kronik tıbbi veya psikiyatrik hastalık varlığı, sigara kullanımı, aynı evde 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan bireylerle yaşamak, COVID-19 pozitif test sonucu ve hastane yatışı, kişisel koruyucu ekipmanlara erişim sorunu, idareciler tarafından algılanan destek eksikliği, komplo teorilerine inanmak, sosyal destek eksikliği, damgalanma ve aşırı sosyal medya kullanımı çalışmamızda kaygı, depresyon ve tükenmişlik düzeylerini arttıran en önemli değişkenler olarak dikkat çekmektedir. Kaygı ve tükenmişlik hali hiç şüphesiz ki sağlık çalışanlarının işlevselliklerinde kaybı beraberinde getirme riski taşımaktadır. Pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin etkin ve kaliteli bir şekilde sürdürülmesi, sağlık çalışanlarının gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan iyi oluş hali ile doğrudan ilişkilidir. Bu süreçte büyük özveri ile yüksek risk altında çalışan sağlık görevlilerinde, sürecin zorluklarına bağlı ortaya çıkması olası ruhsal bozuklukların erken dönemde tespiti ve ilerlemesinin önlenmesi; önlenebilir risk faktörlerinin tespit edilip gerekli müdahalelerin erken dönemde hayata geçirilebilmesi pandemi ile mücadelenin etkin bir şekilde sürdürülmesi için önemlidir. Bu bağlamda sağlık çalışanlarının bedensel ve ruhsal belirtiler açısından takibi, kişisel koruyucu ekipman ve testlere erişim kolaylığı, uygun mesai düzenlemeleri, gerekli hallerde ulaşım, barınma gibi ihtiyaçların sağlanması, idareciler tarafından destek verilmesi, zor kararları yalnız almanın önlenmesi ile çalışanlarla doğru ve güncel bilgilerin belirli periyotlarda paylaşımı, ihtiyaç halinde ruhsal destek hizmetlerinden faydalanma konusunda teşvik bu süreçte

sağlık çalışanlarını fiziksel ve ruhsal olumsuz sonuçlardan koruyacaktır.

**Yazar Katkısı:** Tüm araştırmacılar, çalışmanın tasarlanması, veri toplama formlarının oluşturulması, katılımcılara iletilmesi işlemlerinde görev almıştır. Sorumlu araştırmacı veri girişi, istatistik sonuçlarının tartışılması için literatür taraması yapmış olup bulgular tüm araştırmacıların katılımı ile tartışılmış, son olarak sorumlu araştırmacı tarafından yazılmış, tüm araştırmacılar tarafından tekrar gözden geçirilip gerekli düzenlemeler yapılmıştır.

**Mali destek:** Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince herhangi bir kişi veya kurumdan mali destek sağlanmamıştır.

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

**Teşekkür:** Çalışmamız süresince destek olan Arş. Gör. Dr. Gamze Güleriyüz, Arş. Gör. Dr. Beyza Erdoğan Aktürk, Arş. Gör. Dr. Emre Özaslan'a ve Arş. Gör. Merve Türkegün'e katkıları için teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Maunder RG, Lancee WJ, Balderson KE et al. Long-term Psychological and Occupational Effects of Providing Hospital Healthcare during SARS Outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1924-1932.
2. Nickell LA, Crighton EJ, Tracy CS et al. Psychosocial effects of SARS on hospital staff: survey of a large tertiary care institution. *CMAJ.* 2004;170(5):793-798.
3. Jalili M, Niroomand M, Hadavand F, Zeinali K, Fotouhi A. Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;17:1-8.
4. Lai J, Ma S, Wang Y et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020;3(3):1-12.
5. Xiao X, Zhu X, Fu S, Hu Y, Li X, Xiao J. Psychological impact of healthcare workers in China during COVID-19 pneumonia epidemic: A multi-center cross-sectional survey investigation. *J Affect Disord.* 2020;274:405-410.
6. Poon E, Liu KS, Cheong DL, Lee CK, Yam LY, Tang WN. Impact of severe respiratory syndrome on anxiety levels of front-line health care workers. *Hong Kong Med J.* 2004;10(5):325-330.
7. Van Gerven E, Vander Elst T, Vandebroek S et al. Increased Risk of Burnout for Physicians and Nurses Involved in a Patient Safety Incident. *Med Care.* 2016;54(10):937-43.
8. Garcia CL, Abreu LC, Ramos JLS et al. Influence of burnout on patient safety: systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):553.
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams, JB, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009; 50(6):613-621.
10. Demirci İ, Ekşi H. Don't bother your pretty little head otherwise you can't enjoy life. ERPA International Congresses on Education, *Book of Proceedings.* 28 Haziran-1 Temmuz 2018; İstanbul, Türkiye.
11. Ergin C. Doktor ve Hemşirelerde Tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin Uyarlanması. *VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları El Kitabı*, Editör: Bayraktar R, Dağ İ. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1992, 143-154
12. Sever A. Hemşirelerin İş Stresi İle Başa Çıkma Yolları ve Bunun Sonuçlarının Araştırılması. (Doktora Tezi). İstanbul, Türkiye, ÇÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
13. Çapri B. Tükenmişlik ölçeğinin Türkçe uyarlanması. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2006;12:62-77.
14. Zhu Z, Xu S, Wang H et al. COVID-19 in Wuhan: Sociodemographic characteristics and hospital support measures associated with the immediate psychological impact on healthcare

- workers. *EclinicalMedicine*. 2020;24:100443. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100443. PMID: 32766545; PMCID: PMC7311903.
15. Du J, Dong L, Wang T et al. Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;67:144–145.
  16. Li L, Cheng S, Gu J. SARS infection among health care workers in Beijing, China. *JAMA*. 2003;290(20):2662-2663.
  17. Tang L, Pan L, Yuan L, Zha L. Prevalence and related factors of posttraumatic stress disorder among medical staff members exposed to H7N9 patients. *Int J Nurs Sci*. 2016;4:63-67.
  18. Evcili F, Demirel G. Covid-19 Pandemisi'nin Kadın Sağlığına Etkileri ve Öneriler Üzerine Bir Değerlendirme. *TFSD*. 2020;1(2):1-2.
  19. Elbay RY, Kurtulmuş A, Arpacioğlu S, Karadere E. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in Covid-19 pandemics. *Psychiatry Res*. 2020;290:113130. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113130>.
  20. Dai Y, Hu G, Xiong H, Qiu H, Yuan X. Psychological impact of the coronavirus disease 2019 (COVID- 19) outbreak on healthcare workers in China. *medRxiv* 2020.03.03.20030874. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030874>. (In press)
  21. Mykletun A, Overland S, Aarq L, Liabq H, Stewart S. Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: the HUNT study. *European Psychiatry*. 2008;23(2):77-84.
  22. Kisely S, Warren N, McMahon L, Dalais C, Henry I, Siskind D. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;5:369:m1642. doi: 10.1136/bmj.m1642. PMID: 32371466; PMCID: PMC7199468.
  23. Arpacioğlu S, Gürler M, Çakiroğlu S. Secondary Traumatization Outcomes and Associated Factors Among the Health Care Workers Exposed to the COVID-19. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;002076402094074. doi: [10.1177/0020764020940742](https://doi.org/10.1177/0020764020940742). (Erişim Tarihi: 14.10.2020)
  24. Morgantini LA, Naha U, Wang H et al. Factors Contributing to Healthcare Professional Burnout During the COVID-19 Pandemic: A Rapid Turnaround Global Survey. *PLoS ONE*. 2020; 15(9): e0238217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238217>.
  25. Damery S, Draper H, Wilson S et al. Healthcare workers' perceptions of the duty to work during an influenza pandemic. *J Med Ethics*. 2010;36:12–18.
  26. Imai H, Matsuishi K, Ito A et al. Factors associated with motivation and hesitation to work among health professionals during a public crisis: a cross sectional study of hospital workers in Japan during the pandemic (H1N1) 2009. *BMC Public Health*. 2010;10:672.
  27. Huremović D. Social distancing, quarantine, and isolation. In *Psychiatry of Pandemics: A Mental Health Response to Infection Outbreak* (ed D Huremović): 1. Ed; Switzerland. Springer, 2019: 85–94.
  28. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. Mental health survey of 230 medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2020;38(3):192-195.
  29. Holman A, Garfin DR, Silver RC. Media's role in broadcasting following the Boston Marathon bombings. *PNAS*. 2014;111(1):93-98.
  30. Song J, Song TM, Seo DC, Jin DL, Kim JS. Social big data analysis of information spread and perceived infection risk during the 2015 Middle East Respiratory Syndrome outbreak in South Korea. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2017;20(1):22–29.

31. Depoux A, Martin S, Karafillakis E, Preet R, Wilder-Smith A, Larson H. The Pandemic of Social Media Panic Travels Faster Than the COVID-19 Outbreak. *J Travel Med.* 2020; 27(3):1

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):88-99

doi: 10.26559/mersinsbd.898835

### Alloplastik kemik grefti uygulanmış sıçan kalvarial kemik defekt modelinde rosmarinik asidin terapötik etkileri

 Büşra Deveci<sup>1</sup>,  Ahmet Dağ<sup>1</sup>,  Ela Tunes Kadiroğlu<sup>1</sup>,  Fırat Aşır<sup>2</sup>,  Ebru Gökalp Özkorkmaz<sup>2</sup>,  Engin Deveci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Travma, neoplazmalar, enfeksiyonlar ve doğuştan anomaliler gibi pek çok neden, kalvaryal kemik kusurlarına neden olabilir. Kranial bölgedeki kemik kusurlarını gidermek ve kemik yenilenmesini uyarmak için çeşitli greft tipleri denenmiş ve tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Çalışmamızda Rosmarinik asidin (RA) greft materyali uygulanmış sıçan kalvaryal kemik defekt modeli üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmada Wistar erkek sıçanlar (n=32) 4'e bölündü; kontrol olarak defekt grubu (n=8), defekt+RA uygulamalı grup (n=8), defekt+greft (n=8), defekt+greft+RA uygulamalı grup (n=8). Anestezi altında frontal kemik açılarak ve periosteal elevatör ile periosteal flep çıkarıldı ve orta hatta dairesel tam kalınlıkta kemik defekti (5 mm) oluşturuldu. Grup 2 ve 3'te defekt bölgesine allogreft materyal yerleştirildi, doku dikilerek kapatıldı. RA (100mg/kg) oral yolla 7 gün süre ile uygulandı. 28 gün sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve kalvaryal kemikler çıkarıldı, %10'luk formalin ile tespit edildikten sonra, %5'lik EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) ile dekalsifiye edildi, rutin histolojik preparasyondan sonra 4-6 µm kalınlığında kesitler kesildi ve Hematoksilen Eosin ile boyandı. BMP-2 (Bone morphogenetic proteins) kemik morfogenetik proteinleri immunohistokimyasal olarak işaretlendi ve ışık mikroskobu altında incelendi. Kan örneklerinden alkalen fosfataz (ALP), kreatin kinaz (KK), total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametreleri çalışıldı. **Bulgular:** TAS değeri defekt+greft+RA grubunda defekt grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). OSI değeri defekt+greft+RA grubunda defekt grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Greft alanı içinde inflamatuvar hücrelerin az sayıda soliter olarak dağıldığı, kan damarlarında dilatasyon ve konjesyonun azaldığı tespit edildi. Ana kemik bölgesine yakın kemik tarbüküllerin genişlediği osteoblastik aktivitenin belirginleştiği matriks yapısının olgunlaştığı ve osteositlerin laküna içinde yerleştiği görüldü. **Sonuç:** Sonuç olarak, RA+Greft uygulaması ile kalvaryal defekt modelinde osteoblastik aktiviteyi indükleyerek osteosit oluşumuna ve yeni kemik gelişimine neden olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalvaryal defekt, rosmarinik asit, immünohistokimya, BMP, sıçan

**Yazının geliş tarihi:** 18.03.2021

**Yazının kabul tarihi:** 09.11.2021

**Sorumlu Yazar:** Büşra Deveci, Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, Tel: 05377989098, e-posta: b.deveci1992@gmail.com

**Not:** Bu araştırma Dt. BÜŞRA DEVECİ'nin doktora tezinin bir parçasıdır.

## Therapeutic effects of rosmarinic acid in alloplastic bone graft applied rat calvarial bone defect model

### Abstract

**Aim:** Many reasons such as trauma, neoplasms, infections, and congenital anomalies can cause calvarial bone defects. Various graft types have been tried and also treatment methods have been investigated in order to eliminate bone defects in the cranial region and to stimulate bone regeneration. In our study, we aimed to investigate the effects of Rosmarinic acid (RA) on the rat calvarial bone defect model with graft material. **Method:** Wistar male rats (n=32) were divided into 4 in the study; defect group as control (n=8), defect + RA treated (n=8), defect + graft (n=8), defect+graft+RA group (n=8). Under anesthesia, the frontal bone was opened and the periosteal flap was removed using a periosteal lever, and a circular full-thickness bone defect (5 mm) was created in the midline. In groups 2 and 3, allograft material was placed in the defect area, the tissue was sutured and closed. RA (100mg/kg) was administered orally for 7 days. After 28 days, all animals were sacrificed and calvarial bones were removed, fixed with 10% formalin, decalcified with 5% Ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), cut sections 4-6 µm thick after routine histological preparation and stained with Hematoxylin and eosin (HE). Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) was immunohistochemically labeled and examined under a light microscope. Alkaline phosphatase (ALP), creatine kinase (KK), total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) parameters were studied from blood samples. **Results:** TAS value was found to be significantly higher in the defect + graft+RA group compared to the defect group ( $p<0.05$ ). The OSI value was significantly lower in the defect+graft+RA group compared to the defect group. It was found that inflammatory cells were scattered in a small number of solitary forms within the graft area, and dilatation and congestion in blood vessels were decreased. It was observed that the bone trabecules near the main bone area were enlarged, the matrix structure in which osteoblastic activity became evident and the osteocytes has settled in the lacunae. **Conclusion:** As a result, it was observed that with RA+Graft application, induced osteoblastic activity in the calvarial defect model, resulted in osteocyte formation and new bone development.

**Keywords:** Calvarial defect, rosmarinic acid, immunohistochemistry, BMP, rat

### Giriş

Travma, enfeksiyonlar, neoplazmalar ve konjenital anomaliler kalvaryal kemik kusurlarına neden olabilmektedir. Kemik kusurlarının onarılması önemli bir klinik problemdir. Bu amaçla kraniyal bölgedeki kemik kusurlarından kaynaklanan bozuklukların üstesinden gelmek ve kemik rejenerasyonunu uyarmak için çeşitli tedaviler uygulanmaktadır.<sup>1,2</sup> Kalvaryal defektlerin tedavisinde lazer ve ozon uygulamalarının yanısıra çeşitli kemik greftleri örneğin alloplastik greftler kullanılarak kemik kusurlarının iyileşmesi sağlanabilmektedir.<sup>3</sup> Maksillofasiyal bölgede oluşan kemik defektleri estetik ve fonksiyonel bozukluklara neden

olabileceğinden deformitelerin kemik grefti ile yeniden yapılandırılması gerekebilir. Günümüzde bu amaçla farklı greft materyalleri kullanılmaktadır. Örneğin, allogreftler kemiğe osteokondüktif güç verir ve kemik benzeri biyomekanik özelliklere sahiptir, ayrıca komplikasyonları önler<sup>4</sup>. Kemik dokusuna yerleştirilen greft materyalleri ile osteoindüktif ve osteokondüktif etkinin uyarılması sonucu yeni kemik oluşumu meydana gelmektedir<sup>5</sup>. Kalvaryal defektlerin anlaşılabilmesi için deneysel modeller kullanılmaktadır ancak, kalvaryal defekt modelinde kanama, sinir ve vasküler lezyonlar ve postoperatif ağrı dahil olmak üzere %10-40'lık bir komplikasyon oranı vardır<sup>6</sup>.

Polifenoller ve flavonoidler açısından zengin olan bitkisel kaynaklı

ekstraktlar günümüzde farklı hastalıklarda tamamlayıcı amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan Rosmarinik asit (RA) fenolik bir bileşik olup kafeik asit esteridir. Rosmarinik asit, *Rosmarinus officinalis* (biberiye), *Ocimum basilicum* (fesleğen), *Ocimum tenuiflorum* (kutsal fesleğen) ve *Melissa officinalis* (limon otu) gibi bitki türlerinde bulunur. Anti-inflamatuar, antioksidan ve nöroprotektif etkiler gösterir.<sup>7</sup> RA osteoklast prekürsör hücrelerine etki ederek osteoklast oluşumunu baskılar, osteoblastları etkileyerek kemik metabolizmasında terapötik etki gösterir dolayısıyla kemik doku fonksiyonları üzerine etkilidir<sup>8</sup>. RA ve monoterpenleri kemik erimesini önler ve kemik oluşumunu indükler, enflamasyona karşı etkilidir.<sup>9</sup>

Kemik morfojenetik proteinleri (BMP'ler), hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesinde görev yaparlar. BMP'ler dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ailesinden, büyüme faktörüdürler<sup>10</sup>. BMP'ler, embriyonik iskelet gelişimi ve doğum sonrası kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında kemik oluşumu için gereken spesifik transkripsiyonel programları uyaran sinyalleri düzenleyerek, mezenkimal kök hücrelerin osteoblast hücrelerine farklılaşmasını sağlar<sup>11,12</sup>. Kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP-2, BMP-4, BMP-6 ve BMP-7) hem in vitro hem de in vivo osteoblast ve kondroblast farklılaşmasını indüklediği bilinmektedir.<sup>13</sup>

Bu çalışmanın amacı, kalvaryal kemik defekti modeli oluşturulmuş sıçanlarda alloplastik greft materyali ve rosmarinik asit uygulamasının yeni kemik gelişimi üzerine etkisini kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP'lerin) immuneksprasyonu ile göstermek, oksidatif stres düzeyini ölçmek ve dolayısıyla RA ve greft uygulamasının erken kemik iyileşmesi, ve olgun kemik oluşumu üzerine etkisini anlamaktır.

## Gereç ve Yöntem

### *Etik onay ve deney prosedürü*

Tüm deneysel işlemler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel

Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (DÜHADEK Etik onay numarası: 2019/10) ve DÜSAM Deney Hayvanları Biriminde gerçekleştirilmiştir. Rosmarinik asit (cat # R4033-50MG, Sigma-Aldrich, İngiltere) %1'lik absolüt etanolde çözüldü. Absolüt etanolü dilue etmek için distile su kullanıldı. Daha sonra karışım filtre kağıdında süzülme ve etanol uzaklaştırıldı, deneyde kullanılmak üzere +4°C'de saklandı.

Deney hayvanları, 25°C ve %65 nem koşullarında 12/12 saat aydınlık karanlık döngü altında barındırıldı, suya ve pelet diyetine serbest erişim sağlandı. Çalışmada 12-14. haftalık, 250-300 gr ağırlığında Wistar Albino ratlar kullanıldı. Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu:

*Grup 1 kontrol (defekt grubu, n=8):* 5 mm çapında bir kalvaryal kemik defekti oluşturuldu, defekt herhangi bir işlem yapılmadan boş bırakıldı ve yara yeri dikildi, 28 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek kalvaryal kemik çıkarıldı.

*Grup 2 defekt + RA uygulaması (n=8):* 5 mm çapında bir kalvaryal kemik defekti oluşturuldu, 100mg/kg Rosmarinik asit oral yolla 7 gün süre ile verildi, 28 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek kalvaryal kemik çıkarıldı.

*Grup 3 defekt + greft (n=8):* 5 mm çapında bir kalvaryal kemik defekti oluşturuldu, defekte allogreft uygulandı ve yara dikildi, 28 gün sonra sakrifiye edilerek, kalvaryal kemik çıkarıldı.

*Grup 4 defekt + greft + RA uygulaması (n=8):* 5 mm çapında bir kalvaryal kemik defekti oluşturuldu, defekte allogreft uygulandı, 100mg/kg Rosmarinik asit oral yolla 7 gün süre ile verildi ve 28 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilerek kalvaryal kemik çıkarıldı.

### *Anestezi ve cerrahi işlemler*

Cerrahi işlemlerden önce deney hayvanlarına 90 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ile genel anestezi uygulandı. Sıçanlara genel anestezi uygulandıktan sonra kalvaryal alan tıraş edildi ve denekler



sabitlenme tahtasına yerleştirildi. Antisepsi sağlamak için povidon-iyot solüsyonu (Poviodex, Kimpur, Türkiye) uygulandı. Açılacak alana epinefrin (0.5ml; 1: 200.000) içeren articaine solüsyonu (Ultracain-DS hoechst Marion Roussel, Türkiye) ile lokal anestezi uygulandı. Cerrahi alan steril ameliyat örtüleri ile izole edilerek kesi hattı belirlendi. Kalvaryal alanda orta hatta 2 cm uzunluğunda insizyon yapıldı, mukoperiostellar flep çıkarıldı ve kalvaryuma ulaşıldı. Kalvarium sagittal sütürü belirlendikten sonra, suture eşit 5 mm dış çap /4 mm iç çap bir trapan frez ile bir kemik defekti oluşturuldu. Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 4/0 glikolid bazlı emilebilir sütür (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) ile periosteum, daha sonra basit bir dikiş tekniği ile 4/0 ipek sütür (Doğsan, Türkiye) ile deri dokusu dikildi ve cerrahi alan kapatıldı. Cerrahi işlemden sonra enfeksiyon kontrolü için tek doz enrofloksasin (Baytril-K® 2.5 mg / kg, IM, Bayer, Türkiye) uygulandı. Postoperatif ağrıyı önlemek için Meloksikam (Maxicam® 1 mg / kg, IM, Sanovel, Türkiye) enjekte edildi.

Alloplastik greft olarak %40-trikalsiyum fosfat ve %60 gözenekli bifazik sentetik hidroksiapatit içeren Biograft® HT (IFGL Bio Ceramics, Bengal, Hindistan) kullanıldı. Bu malzeme, 350 ila 500 µm granül boyutuna sahip osteokondüktif özellikte bir alloplastır.

#### *Histolojik inceleme*

Sıçanlardan alınan kalvaryal kemikler histopatolojik incelemeler için %10 nötr formaldehit solüsyonuna alındı, 24 saat fikse edildikten sonra % 10 formik asit + %10 sodyum sitrat solüsyonunda 15 gün dekalsifikasyon için bekletildi ve rutin histolojik doku takibi yapıldı, ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (RM2265; Leica, Almanya) ile 4-6 µm 'lik kesitler alındı ve Hematoksilen-Eosin ile boyandı, ardından Işık mikroskobu (Zeiss, Imager A2, Almanya) ile incelendi.

#### *İmmünohistokimya analizleri*

Alınan doku kesitleri, dereceli etanol serilerinden geçirilerek sonra damıtılmış su

ile yıkandı. Preparatlar dokuya zarar vermeden kurutuldu ve ardından Dakopen (Dako, Glostrup, Danimarka) ile işaretlendi. Dokudaki endojen peroksidazı inhibe etmek için 20 dakika süreyle %3 hidrojen peroksit (cat # TA-015-HP, Thermo Fisher Scientific, ABD) uygulandı. Gece boyunca BMP-2 primer antikoru (katalog no: sc-137087, Santa Cruz Biotechnology, ABD) ile + 4 °C'de inkübe edilen kesitlere Ultra V blok (TA-125-UB, Thermo Fisher Scientific, ABD) eklendi. Kesitler, 14 dakika süreyle biyotinlenmiş sekonder antikor (cat # TP-015-BN, Thermo Fisher Scientific, ABD) ile yıkandı. Streptavidin peroksidaz (cat # TS-015-HR, Thermo Fisher Scientific, ABD) kesitlere uygulandı. Kromojen DAB (cat # TA-001-HCX, ThermoFischer, ABD) uygulandı ve Harris hematoksilin ile boyandı ve entellan ile kapatıldı. Kesitler Işık mikroskobu altında incelendi (Zeiss, Imager A2, Almanya).

#### *İstatistiksel analiz*

Çalışmada elde edilen veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve mean rank değeri olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Anazlilerde çoklu karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kullanıldı.

## **Bulgular**

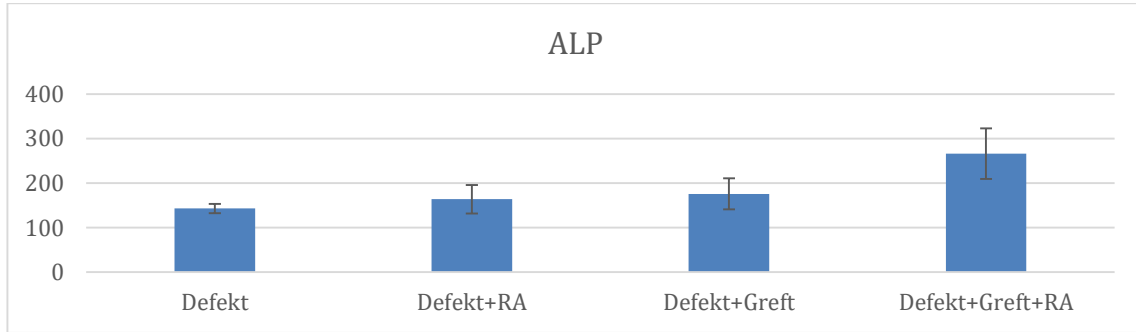
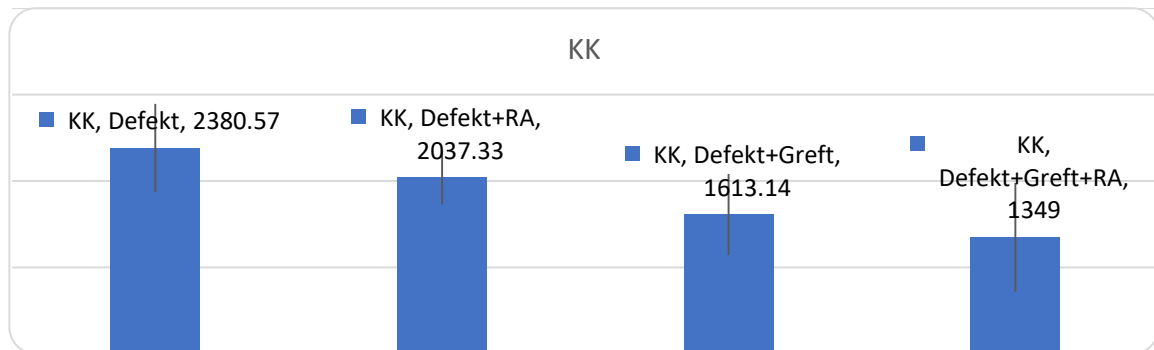
#### *İstatistik bulguları*

28 günlük ratlar üzerinde yapılan TOS açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (p>0.05). ALP değeri defekt+greft+RA grubunda defekt grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, KK değeri defekt+Graft+RA grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). TAS değeri defekt+greft+RA grubunda defekt grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). OSI seviyesi, defekt+greft+RA grubunda defekt grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (Tablo 1) (p<0.05). Tablo 1'in grafik gösterimleri Grafik 1-5'te verilmiştir.

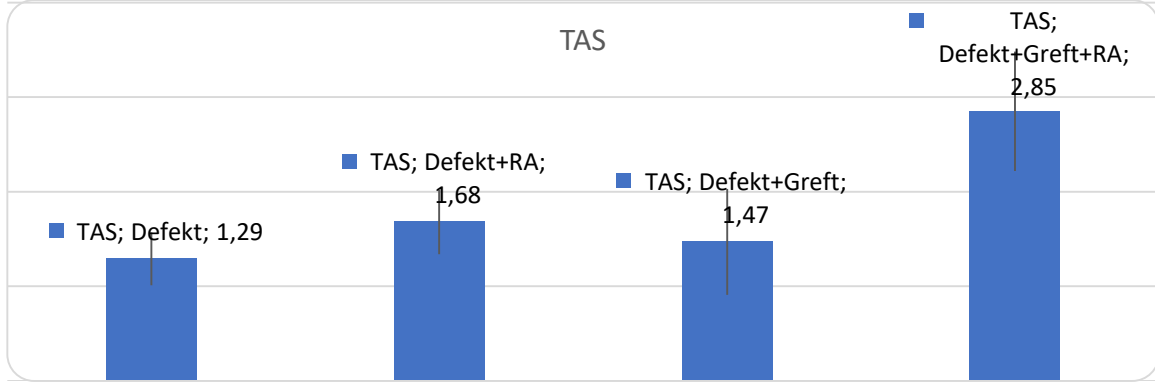
**Tablo 1.** Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi

Parametre (28 gün)	Gruplar	Ort±SS	Mean Rank	Kruskal- Wallis	Mann-Whitney U (p<0.05)
ALP	(1) Defekt	143.00±10.61	7.25	X <sup>2</sup> = 20.433 p=0.001	(4)
	(2) Defekt+RA	163.85±34.88	7.13		(4)
	(3) Defekt+Graft	175.85±56.76	6.75		(4)
	(4) Defekt+Graft+RA	265.90±79.65	12.88		(1)(2)(3)
KK	(1) Defekt	2380.57±511.24	8.00	X <sup>2</sup> = 15.784 p=0.007	(3)(4)
	(2) Defekt+RA	2037.33±468.01	13.50		(4)
	(3) Defekt+Graft	1613.14±628.99	2.50		(1)
	(4) Defekt+Graft+RA	1349.00±370.42	10.00		(1)(2)
TAS	(1) Defekt	1.29±0.8	7.25	X <sup>2</sup> = 24.737 p=0.001	(4)
	(2) Defekt+RA	1.68±0.56	10.50		(4)
	(3) Defekt+Graft	1.47±0.63	10.50		(4)
	(4) Defekt+Graft+RA	2.85±0.56	5.75		(1)(2)(3)
TOS	(1) Defekt	34.13±9.77	6.25	X <sup>2</sup> = 2.591 p=0.763	
	(2) Defekt+RA	33.04±11.78	9.50		
	(3) Defekt+Graft	34.75±28.11	10.00		
	(4) Defekt+Graft+RA	30.52±16.21	8.25		
OSI (TOS/TAS)	(1) Defekt	26.81±7.78	13.13	X <sup>2</sup> = 21.560 p=0.001	(4)
	(2) Defekt+RA	22.05±10.79	10.13		(4)
	(3) Defekt+Graft	21.57±7.98	8.25		(4)
	(4) Defekt+Graft+RA	10.40±3.72	2.50		(1)(2)(4)

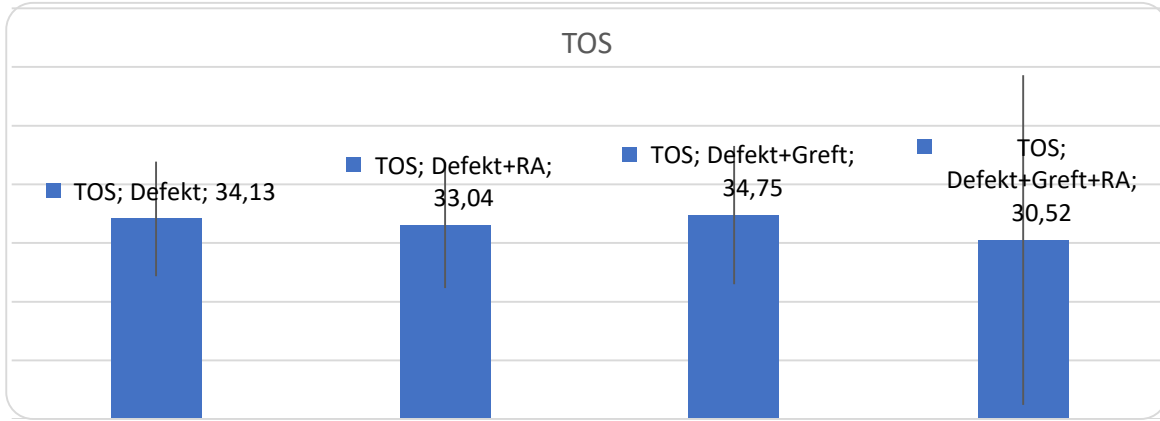
ALP: Alkalen Fosfataz; KK: Kreatin Kinaz; TAS: Total Antioksidan Seviyesi; TOS: Total Oksidan Seviyesi; OSI: Oksidatif Stres İndikatörü; RA: Rosmarinik asit; ANOVA testi uygulandı; p < 0.05 anlamlı kabul edildi.

**Grafik 1:** Gruplara göre Alkalen Fosfataz (ALP) değerleri. RA: Rosmarinik asit

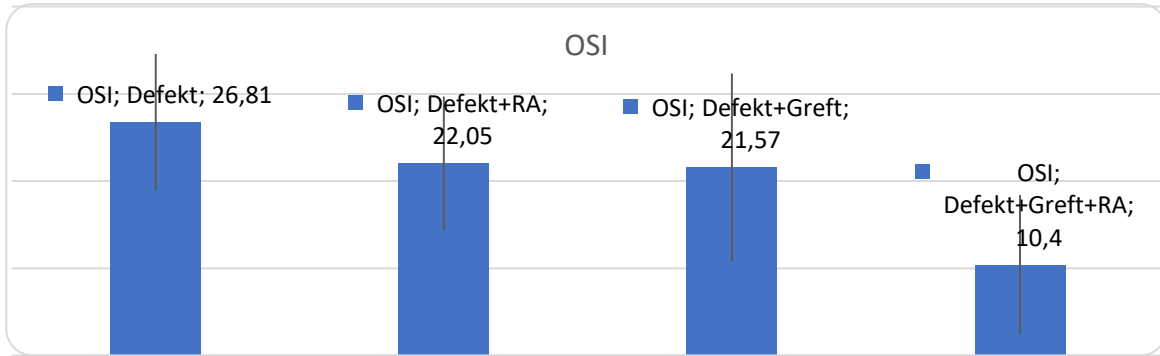
**Grafik 2:** Gruplara göre Kreatin Kinaz (KK) değerleri. RA: Rosmarinik asit



**Grafik 3:** Gruplara göre Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerleri. RA: Rosmarinik asit



**Grafik 4:** Gruplara göre Total Oksidan Seviyesi (TOS) değerleri. RA: Rosmarinik asit



**Grafik 5:** Gruplara göre Oksidatif Stres İndikatör (OSI) değerleri. RA: Rosmarinik asit

#### *Histopatolojik inceleme ve immünboyama sonuçları*

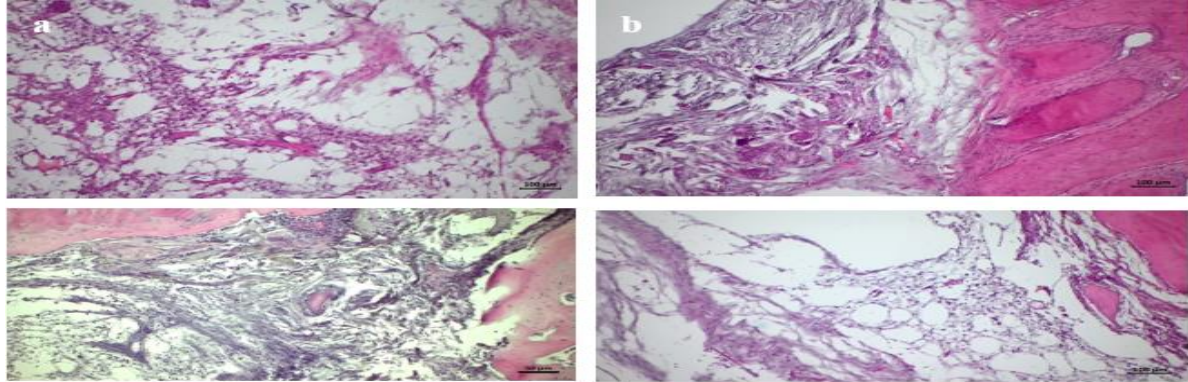
Defekt grubunda kırılan kemik trabeküllerinin bulunduğu alan içinde skar doku ile birlikte mononükleer hücre infiltrasyonunda artış, kollajen fibrillerde yer yer dejeneratif değişiklikler ve nekrotik alanlar izlendi. Defekt bölgesinde fibroblast hücrelerinde belirgin bir artış ile birlikte bazı alanlarda osteoblast hücrelerinin varlığı

ile kemik matriksinde gelişme görüldü. Defekt ve rosmarinik asit uygulama grubunda, defekt alanı içerisinde kan damarlarında belirgin bir dilatasyon ve konjesyon, damar çevresinde yoğunlaşmış inflamatuvar hücreler görüldü. Bu bölgenin dışında kalan yerlerde ise yeni kemik oluşumuna dair osteoblast uzun ve fusiform şeklinde periferde yer alan hücrelerinde belirginleşme ve kemik matriks gelişimi ile

birlikte yeni kemik trabekülleri şekillenmiştir. Fazla sayıda küçük kemik trabeküllerinin oluşması ile kemik lakünaları içinde az sayıda osteosit hücrelerinin görülmesi yeni kemik oluşumunda önemli bir işaret olarak tespit edildi. Defekt ve greft grubunda, ana kemik iskeletinin bulunduğu alanda osteoklastik aktivitenin artması ile birlikte bağ dokusunda kollajen liflerde kalınlaşma, fibroblastik aktivitede artış ve inflamatuvar hücrelerin greft alanında soliter bir biçimde dağıldığı görüldü. Graft alanı içinde küçük kemik trabeküllerinin periferlerinde osteoblast hücreleri ve kemik matriksinin asidofilik yapıda belirgin olduğu görüldü. Defekt ve greft ile rosmarinik asit grubunda, greft alanı içinde inflamatuvar hücrelerin az sayıda soliter olarak dağıldığı, kan damarlarında dilatasyon ve konjesyonun azaldığı tespit edildi. Ana kemik bölgesine yakın kemik trabeküllerin genişlediği osteoblastik aktivitenin belirginleştiği matriks yapısının olgunlaştığı ve osteositlerin laküna içinde yerleştiği görüldü. Grupların Hematoksilen-Eosin boyaması Resim 1'de verilmiştir.

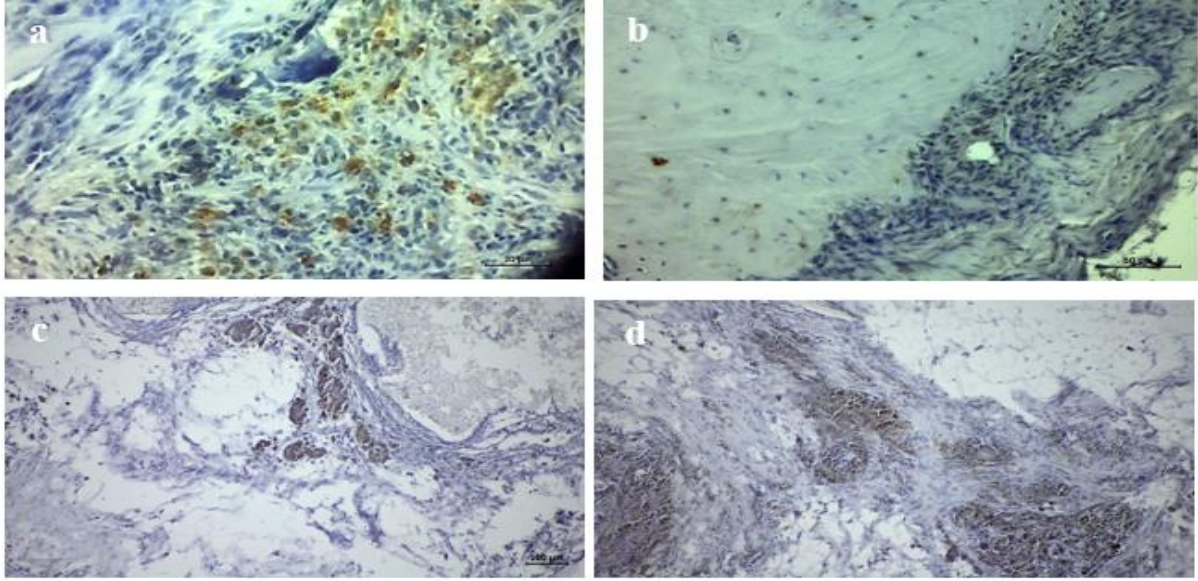
Grupların BMP-2 primer antikoru kullanılarak yapılan immunohistokimyasal

boyamasında defekt alanı içerisinde hücre infiltrasyonu ile birlikte fibroblast, ve osteoklast hücrelerinde BMP-2 ekspresyonunun pozitif olduğu ancak, bu bölgedeki kemik trabeküllerinin periferindeki osteoblast hücrelerinde ve kemik matriksinde negatif BMP-2 ekspresyonunun olduğu görüldü. Defekt ve rosmarinik asit grubunda, ana kemiğin bulunduğu alanın dışında, osteoklast hücrelerinde ve geniş kemik trabeküllerinin yer aldığı alanda osteoblast hücrelerinde BMP-2 ekspresyonu pozitif ancak merkezi kısımdaki osteosit hücrelerinde BMP-2 ekspresyonunun negatif olduğu izlendi. Defekt ve greft grubunda greft alanının dışında osteoklast hücrelerinde, küçük kemik trabeküllerinin periferindeki osteoblast hücreleri ve kemik matriksinde BMP-2 aktivitesi belirgin olarak görüldü. Defekt ve greft ile rosmarinik asit uygulamalı grupta, greft alanı içinde osteoklast hücrelerinde ve oluşan kemik trabeküllerindeki osteoblast hücrelerinde pozitif BMP-2 ekspresyonu görüldü. Yeni kemik trabeküllerinde artış tespit edildi. Grupların BMP-2 immunohistokimyasal boyaması Resim 2.'de verilmiştir.



**Resim 1.** a) *Defekt Grubu:* Kırılan kemik trabeküllerinin bulunduğu alan içinde mononükleer hücre infiltrasyonunda artış, kollajen fibrillerde yer yer dejeneratif değişiklikler ve nekrotik alanlar. H-E boyama, Bar: 100 µm b) *Defekt + RA Grubu:* Defekt alanında kan damarlarında belirgin dilatasyon ve konjesyon, damar çevresinde yoğunlaşmış inflamatuvar hücreler, osteoblast hücrelerinde belirginleşme ve kemik matriks gelişimi, yeni kemik trabekülleri, kemik trabeküllerinin oluşması, osteosit hücrelerinin varlığı. H-E boyama, Bar: 100 µm c) *Defekt + Graft grubu:* Ana kemik iskeletinin bulunduğu alanda osteoklastik aktivitenin artması, bağ dokusunda kollajen liflerde kalınlaşma, fibroblastik aktivitede artış ve inflamatuvar hücrelerin greft alanında soliter dağılımı. Graft alanı içinde küçük kemik trabeküllerinin periferlerinde osteoblast hücreleri. H-E boyama, Bar: 50 µm d) *Defekt + Graft + RA Grubu:* Graft alanı içinde az sayıda inflamatuvar hücreleri, ana kemik bölgesine yakın kemik trabeküllerin genişlediği osteoblastik aktivitenin belirginleştiği matriks yapısında olgunlaşma ve osteositlerin varlığı. H-E boyama, Bar: 100 µm





**Resim 2.** a) *Defekt Grubu*: Defekt alanı içerisinde hücre infiltrasyonu ile birlikte fibroblast, ve osteoklast hücrelerinde pozitif BMP-2 ekspresyonu, kemik trabeküllerinin periferindeki osteoblast hücrelerinde ve kemik matriksinde negatif BMP-2 ekspresyonu. BMP-2 immün boyama, Bar: 20  $\mu$ m b) *Defekt + RA Grubu*: Ana kemiğin bulunduğu alanın dışında, osteoklast hücrelerinde ve geniş kemik trabeküllerinin yer aldığı alanda osteoblast hücrelerinde BMP-2 pozitif ekspresyonu, osteosit hücrelerinde negatif BMP-2 ekspresyonu. BMP-2 immün boyama, Bar: 50  $\mu$ m c) *Defekt + Graft Grubu*: Graft alanının dışında osteoklast hücrelerinde, küçük kemik trabeküllerinin periferindeki osteoblast hücreleri ve kemik matriks'inde belirgin BMP-2 aktivitesi. BMP-2 immün boyama, Bar: 100  $\mu$ m d) *Defekt + Graft + RA Grubu*: Graft alanı içinde osteoklast hücrelerinde ve kemik trabeküllerinde osteoblast hücrelerinde pozitif BMP-2 ekspresyonu. BMP-2 immün boyama, Bar: 100  $\mu$ m

## Tartışma

Kemik kusurları travma, kemik tümörleri, enfeksiyon, veya kistler ve ortognatik cerrahiden sonra ortaya çıkabilir. Kemikteki küçük kusurlar doğal kemik iyileşme süreçleri ile onarılabilirken, büyük kusurlar greftler gibi çeşitli malzemeler kullanılarak ve implantlarla rekonstrüksiyon gerektirir. Bu amaçla farklı greft materyalleri; alloplastik kemik greftleri, otojen kemik greftleri, allojenik kemik ve diğer sentetik malzemeler kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Kortikal greftler dayanıklı ve sağlam bir yapı sağlarken deneysel ve insan çalışmalarında osteogenezi artırma kabiliyetine sahip olmadığı izlenmiştir.<sup>14</sup> Bu nedenle osteoindüktif aktiviteyi artıracak ve yeni kemik oluşumunu hızlandıracak tamamlayıcı ve destekleyici tedaviler araştırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada periodontitisli sıçanlarda kontrollere göre osteoblastik aktivitenin ve Serum Kemik Alkalen Fosfataz (B-ALP) düzeylerinin anlamlı düzeyde

azaldığını gösterilmiştir.<sup>15</sup> Çalışmamızın biyokimyasal sonuçlarından serum ALP değerleri defekt grubunda düşük gözlenirken greft grubunda ve greft+RA grubunda 28. günde ALP değerinde yükselme görülmüştür. Kemik oluşumunu etkileyen kreatin kinaz aktivitesi defekt grubunda greft ve greft+RA grubuna göre düşük bulunmuştur (Tablo 1). Bu durum greft ve antioksidan uygulamasının kemik trabekül gelişimi yönünden olumlu etkisinin bir işaretidir. Histopatolojik değerlendirmede defekt grubunda defekt alanında skar doku, mononükleer hücre infiltrasyonunda artış, dejeneratif kollajen lifleri, nekrosis ve yer yer osteoblast ile matriks oluşumu izlendi. Defekt+RA grubunda ise defekt alanı içerisinde yoğun inflamatuvar hücrelerin arttığı, dilate ve konjeste vasküler yapılar, yoğun osteoklast hücre varlığı, bağ doku hücreleri ve liflerinin bu bölgede yeniden şekillenmeye başladığı izlendi. Yer yer küçük kemik trabekülleri ve osteoblast hücrelerinin görüldüğü kemik matriks alanları gözlemlendi. Defekt+greft

grubunda yoğun kolajen ve lif artışı, inflamatuvar hücrelerde azalma, freft alanı içinde küçük kemik trabeküllerinde osteoblast hücreleri ve kemik matriksinin asidofilik izlendi. Defekt+greft+RA grubunda, defekt alanında greft uygulaması yapılan bölgede inflamatuvar hücrelerde artış, dilate ve konjeste kan damarları, küçük kemik trabekül varlığı izlendi. Bağ dokunun hücre ve liflerinin düzenli olduğu, greft alanı içerisinde özellikle kemik trabeküllerinin şekillenmeye başladığı, bazı alanlarda osteoblastların belirginleştiği, osteosit lakünalarının olduğu gözlemlendi (Resim 1).

Kemik morfogenez proteinleri (BMP'ler) osteojenik etkilere neden olduğu iyi bilinmektedir. Allogreftler tipik olarak mezenkimal hücre göçünü ve bağlanmasını hızlandıran BMP'ler içerir.<sup>16</sup> BMP-2, -4, -5, -6 ve -7 gibi kemik rejenerasyonunu destekleyen BMP tipleri vardır<sup>17</sup>. BMP-2'nin hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda, kemikleşmeye olan katkısı çalışmalarda gösterilmiştir. BMP-2 nin, bazı hayvan modellerinde periodontal ve kemik rejenerasyonunu desteklediği ve ayrıca preosteoblast hücrelerinin farklılaşmasını indüklediği ve böylece ossifikasyonu artırdığı izlenmiştir.<sup>18-21</sup> Kızıldağ ve ark.<sup>22</sup> tarafından kalvaryal defektlerde otojen diş kemiği grefti ve trombosit zengin fibrin kombinasyonu incelenmiştir. Araştırmacılar, immünohistokimyasal boyama metodları kullanarak BMP-2 ile işaretleme yapmışlar ve burada yeni kemik oluşumunu izlemişler, trombosit zengin fibrin ile birlikte otojen diş kemik greftinin kranial kusurlarda kemik iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Kim ve ark.<sup>10</sup>, tavşan kalvaryal defekt modelinde bifazik kalsiyum fosfat kompozitlerini (BCP), kemik morfogenez protein 2 (BMP-2) ve mezenkimal kök hücrelerini (MSC) birlikte incelemişler ve osteokalsin immünoaktivitesinin tedavi ile arttığını bildirmişlerdir. Acar ve ark.<sup>23</sup>, tavşan defekt modelinde, trombosit açısından zengin fibrin ile hidroksiapatit/bifazik kalsiyum fosfat kombinasyonunun uygulamasının kemik rejenerasyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuçlara göre trombosit zengin fibrin, tek başına veya hidroksiapatit/bifazik kalsiyum fosfat ile

kombinasyon halinde kullanıldığında kemik rejenerasyonunu arttırmaktadır. Çalışmamızda, defekt grubunda, osteoklast hücrelerinde BMP-2 ekspresyonu pozitif, defekt + RA grubunda ise osteoklast ve osteoblast hücrelerinde pozitif, defekt + greft grubunda osteoklast ve osteoblast hücrelerinde ve kemik matriks'inde BMP-2 aktivitesi belirgin olarak görüldü. Defekt+greft+RA grubunda, osteoklast hücrelerinde ve osteoblast hücrelerinde pozitif BMP-2 ekspresyonu görüldü. Yeni kemik trabeküllerinde artış tespit edildi (Resim 2).

Rosmarinik asit (RA), antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri açısından iyi bilinmektedir. RA birçok Lamiaceae bitkisinde bulunan doğal bir fenolik bileşiktir. Polifenoller, biyolojik etkileri olduğunu bilinen, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporoz dahil olmak üzere kronik hastalıklara karşı koruyucu olduğu ispatlanmış fitokimyasallardır.<sup>24</sup> Fenolik bileşiklerin yararlı etkileri esas olarak antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır, çünkü bunlar reaktif oksijen türlerini (ROS) temizlemede görev yaparlar. RA'nın, ksantin oksidaz (XO) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile indüklenen oksidatif ve elektrofilik sitotoksiteyi ve serbest oksijen radikallerinin hücre içi konsantrasyonunu azalttığı, lökotrien B<sub>4</sub>, IL-6, IL-1 beta ve TNF- $\alpha$  üretimini azalttığı, prostaglandin E<sub>2</sub> üretimini artırdığı, ve kompleman sistemini inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>25-27</sup>. RA uygulamasıyla (3 gün boyunca 2 mg) tedavi edilen farelerde, akciğerde nötrofilik inflamasyon ve ödem gibi patofizyolojik değişiklikleri inhibe ettiği tespit edilmiştir. RA'nın enflamatuvar cevabın başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan proenflamatuvar sitokin ve kemokin ekspresyonlarını inhibe etmek suretiyle etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>28</sup>. RA'nın kemiğin yeniden şekillenmesi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. RA osteoklast belirteç genleri olan MMP-9, cathepsin-K, kalmomodulin, C-C kemokin reseptörü tip 2 (CCR2), ve kalsitonin reseptörlerinin mRNA ekspresyonunu bloke ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder böylece osteoklast aktivitesini ve erken bir aşamada

farklılaşmayı etkilemiş olur.<sup>29-31</sup> Notodihardjo ve arkadaşları<sup>32</sup> çalışmalarında sıçan kalvaryal kemiğinde kritik boyutta defektlerinde hidroksiapatit (HAP) uygulaması ile veya HAP olmadan kemik oluşumu indükleyicisi BMP-2'nin kemik oluşumu üzerindeki etkisini araştırmışlardır. BMP+HAP grubunda en yüksek düzeyde kemik indüksiyonu gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmada oluşturduğumuz defekt modelinde BMP-2 immunekspressyon düzeylerini inceledik.

## Sonuç

Kalvaryal kemik defektlerinde uzamış iyileşme süresi ve bu defektlerde estetik ve fonksiyonel olarak tam bir onarımın zor olması nedeniyle, iyileşme sürecini hızlandırmak ve uygulanan tekniklerin etkinliğini artırmak gerekmektedir. Bu amaçla oluşturduğumuz deneysel modelde, sıçanlarda kalvaryal kemik hasarından sonra alloplastik greft materyalinin kullanılması defekt bölgesinin daha kolay ve hızlı kapanmasını kolaylaştırmıştır. Greft uygulamasına ilaveten antioksidan ve anti-enflamatuar özellikleri sayesinde kemik dokunun remodelizasyonunu ve yeni kemik gelişimi indükleyen RA uygulaması ile, osteojenik aktivite artmış ve defekt alanı hızlı kapanmasını sürdürmüştür.

**Yazar katkıları:** Fikir/Kavram: AD, BD, ETK, ED; Tasarım: AD, ETK, BD, ED; Denetleme Danışmanlık: AD, ETK; Veri Toplama ve İşleme: BD, FA, EGÖ, ED ; Analiz ve Yorum: BD, AD, FA, ED; Kaynak Taraması: BD, AD, ETK, FA, EGÖ, ED ;Makale Yazımı: BD, EGÖ,FA, ED; Eleştirel İnceleme: BD, AD, ED, EGÖ.

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

**Mali destek:** Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DUBAP) tarafından DİŞ.20.003 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Szpalski C, Barr J, Wetterau M, Saadeh PB, Warren SM. Cranial bone defects: Current and future strategies. *Neurosurg Focus* 2010;29(6):E8.
2. Bosch C, Melsen B, Gibbons R, Vargervik K. Human recombinant transforming growth factor-beta 1 in healing of calvarial bone defects. *J Craniofac Surg* 1996;7(4):300-310.
3. Kazancıoğlu HO, Ezirganlı S, Aydın MS. Effects of laser and ozone therapies on bone healing in the calvarial defects. *J Craniofac Surg* 2013;24(6):2141-2146.
4. Gupta MC, Maitra S. Bone grafts and bone morphogenetic proteins in spine fusion. *Cell Tissue Bank* 2002;3:255-267.
5. Laçın N, İzol BS, Gökalp Özkorkmaz E, Deveci B, Tuncer MC. The effect of graft application and simvastatin treatment on tibial bone defect in rats. A histological and immunohistochemical study. *Acta Cir Bras* 34(4): e201900408.
6. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989;3:192-195.
7. Alagawany M, Abd El-Hack ME, Farag MR, et al. Rosmarinic acid: Modes of action, medicinal values and health benefits. *Anim Health Res Rev* 2017;18(2):167-176. doi:10.1017/S1466252317000081
8. Lee JW, Asai M, Jeon SK et al. Rosmarinic acid exerts an antiosteoporotic effect in the RANKL induced mouse model of bone loss by promotion of osteoblastic differentiation and inhibition of osteoclastic differentiation. *Mol Nutr Food* 2015;59(3):386-400.
9. Elbahnasawy ER, Valeeva Eman M. El-Sayed, Rakhimov I. The Impact of thyme and rosemary on prevention of osteoporosis in Rats. *J Nutr Metab.* 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/1431384>
10. Kim BS, Choi MK, Yon JH, Lee J. Evaluation of bone regeneration with biphasic calcium phosphate substitute implanted with bone morphogenetic protein 2 and mesenchymal stem cells in a rabbit

- calvarial defect model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:2
11. Reddi AH. Bone and cartilage differentiation. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4(5):737-744. doi:10.1016/0959-437x(94)90141-o.
  12. Hogan BL. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev* 1996;10(13):1580-1594. doi:10.1101/gad.10.13.1580.
  13. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9(1):49-61. doi:10.1016/s1359-6101(97)00036
  14. Shegarfi H, Reikeras O. Review article: Bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009;17:206-211. doi:10.1177/230949900901700218.
  15. Kose O, Arabaci T, Yemenoglu H ve ark.. Influences of Fucoxanthin on alveolar bone resorption in induced periodontitis in rat molars. *Marine Drugs*. 2016;14(4):70. doi:10.3390/md14040070.
  16. Agarwal A, Gupta ND, Jain A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: A randomized split mouth clinical trial. *Acta Odontol Scand* 2016;74(1):36-43. doi:10.3109/00016357.2015.1035672.
  17. Wozney JM, Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;346:26-37.
  18. Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, et al. Long-term functional loading of dental implants in rhBMP-2 induced bone. A histologic study in the canine ridge augmentation model. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(6):793-803. doi:10.1046/j.0905-7161.2003.clr140617.x9.
  19. Sorensen RG, Wikesjö UME, Kinoshita A, Wozney JM. Periodontal repair in dogs: Evaluation of a bioresorbable calcium phosphate cement (Ceredex) as a carrier for rhBMP-2. *J Clin Periodont*. 2004;31(9):796-804. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00544.x.
  20. Kang W, Liang Q, Du L, Shang L, Wang T et al. Sequential application of bFGF and BMP-2 facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *J Periodont Res* 2019;54(4):424-434. doi:10.1111/jre.1264411.
  21. Lee AR, Choi H, Kim JH, Cho SW, Park YB. Effect of serial use of bone morphogenetic protein 2 and fibroblast growth factor 2 on periodontal tissue regeneration. *Implant Dent* 2017;26(5): 664-673. doi:10.1097/ID.0000000000000624.
  22. Kizildag A, Taşdemir U, Arabaci T, et al. Evaluation of new bone formation using autogenous tooth bone graft combined with platelet-rich fibrin in calvarial defects. *J Craniofac Surg*. 2019;30(6):662-1666.
  23. Acar AH, Yolcu Ü, Gül M ve ark. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in the rabbit calvarium. *Arch Oral Biol* 2015; 60(4):606-614.
  24. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(4):287-306. doi:10.1080/1040869059096
  25. Moon DO, Kim MO, Lee JD, et al. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. *Cancer Lett* 2010;288(2):183-4191. doi:10.1016/j.canlet.2009.06.033.
  26. Sotnikova R, Okruhlicova L, Vlkovicova J, et al. Rosmarinic acid administration attenuates diabetes-induced vascular dysfunction of the rat aorta. *J Pharm Pharmacol* 2013;65(5):713-23, doi:10.1111/jphp.12037.





27. Lee HJ, Cho HS, Park E, et al. Rosmarinic acid protects human dopaminergic neuronal cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Toxicol* 2008;250(2-3):109-115. doi: 10.1016/j.tox.2008.06.010.
28. Sanbongi C, Takano H, Osakabe N et al., Rosmarinic acid inhibits lung injury induced by diesel exhaust particles. *Free Radic Biol Med* 2003;34(8):1060-1069.
29. Hsu YC, Cheng CP, Chang DM. Plectranthus amboinicus attenuates inflammatory bone erosion in mice with collagen-induced arthrititis by downregulation of RANK L-induced NFATc1 expression. *J Rheumatol* 2011;38:1844-1857.
30. Santiago-Mora R, Casado-Díaz A, De Castro MD, Quesada-Gómez JM. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: The effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos Int* 2011;22:675-684. doi:10.1007/s00198-010-1270-x
31. Omori A, Yoshimura Yoshitaka D, Yoshiaki S. Rosmarinic acid and arbutin suppress osteoclast differentiation by inhibiting superoxide and NFATc1 downregulation in RAW 264.7 cells. *Biomed Rep* 2015;3.10.3892/br.2015.452.
32. Notodihardjo FZ, Kakudo N, Kushida S, Suzuki K, Kusumoto K. Bone regeneration with BMP-2 and hydroxyapatite in critical-size calvarial defects in rats. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(3):287-291. doi: 10.1016/j.jcms.2011.04.008.

## Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):100-109

doi: 10.26559/mersinsbd.972414

### Geriatrik disfaji ve beslenme tedavisi

 Büşra Özyalçın<sup>1</sup>,  Nevin Şanlıer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Medipol Üniv., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Medipol Üniv., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

#### Öz

Yaşlı bireylerin, 2050 yılında gelişmiş ülkelerdeki nüfusun %25'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanmanın fizyolojisi ile birlikte yaşlı bireylerde disfaji, önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkabilmektedir. Disfaji, nöromusküler bozukluk veya mekanik tıkanmadan kaynaklanabilen yutma güçlüğüdür. Malnütrisyon, dehidratasyon ve aspirasyon pnömonisi gibi birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Son dönemde disfajinin, geriatrik sendrom olarak tanınmasına dair artan farkındalık mevcuttur. Yaşlılarda disfaji yaşlanmanın normal bir parçası olarak düşünüldüğü için fark edilmeyebilmektedir. Bu durumda hastalığın ilerlemesine ve beraberinde komplikasyonları getirmesine yol açmaktadır. Disfaji için doğru teşhis ve multidisipliner yaklaşım tedavide başarıyı getirmektedir. Yaşlılarda disfaji tedavisi için standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Disfaji tedavileri arasında duruş ayarlamaları, besin ve sıvı oranı-miktarı, diyet değişikliği, ağız sağlığı, yutma rehabilitasyonu ve farmakolojik tedavi gibi diğer yaklaşımlar yer almaktadır. Disfajide beslenme için dokusu değiştirilmiş diyetlerin kullanımı tavsiye edilmektedir. Tüm bakım ortamları için ve her yaşta disfajili bireyler tarafından kullanılan dokusu değiştirilmiş besinleri ve koyulaştırılmış sıvıları tanımlamak için Uluslararası Disfaji Diyet Standardizasyon Girişimi kurulmuştur. Bazı kılavuzlarda disfaji hastaları için beslenme önerileri mevcuttur. Ancak disfajide beslenme için netlik olmadığından bu derleme çalışma, geriatrik disfaji ve beslenme tedavisine ilişkin bilgileri sunmak amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme tedavisi, disfaji, geriatri

---

**Yazının geliş tarihi:** 16.07.2021

**Yazının kabul tarihi:** 27.08.2021

**Sorumlu yazar:** Büşra Özyalçın, Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Tlf: 4442010, E-posta: ozyalcinbusra@gmail.com

## Geriatric dysphagia and nutritional therapy

### Abstract

It is estimated that elderly individuals will constitute 25% of the population in developed countries by 2050. Along with the physiology of aging, dysphagia can emerge as an important health problem in elderly individuals. Dysphagia is swallowing difficulty that may result from neuromuscular disorder or mechanical obstruction. It also brings many complications such as malnutrition, dehydration and aspiration pneumonia. Recently, there has been increasing awareness of the recognition of dysphagia as a geriatric syndrome. Dysphagia in the elderly may go unnoticed as it is considered a normal part of aging. In this case, it leads to the progression of the disease and to its complications. Accurate diagnosis and multidisciplinary approach for dysphagia bring success in treatment. There is no standard approach for the treatment of dysphagia in the elderly. Dysphagia treatments include posture adjustments, nutrient and fluid ratio-amount, diet change, oral health, swallowing rehabilitation, and other approaches such as pharmacological treatment. The use of tissue modified diets is recommended for nutrition in dysphagia. The International Dysphagia Dietary Standardization Initiative was established to define tissue-modified foods and thickened fluids used for all care settings and by individuals of all ages with dysphagia. Some guidelines have nutritional recommendations for patients with dysphagia. However, since there is no certainty for nutrition in dysphagia, this review study was planned and conducted to present information on geriatric dysphagia and nutritional therapy.

**Keywords:** Nutrition therapy, dysphagia, geriatrics

### Giriş

Dünya nüfusunun %9.3'ünü yaşlı nüfus oluşturmaktadır. Dünyada 1950 yılında yaklaşık %5 olan yaşlı nüfus oranı yaklaşık iki kat artış göstermiştir.<sup>1</sup> Yaşlı bireylerin, 2050 yılında gelişmiş ülkelerdeki nüfusun %25'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Disfaji de doğası gereği yaşlanmanın fizyolojisi ile ilgili olarak yaşlı popülasyonlar için önemli bir sağlık sorunudur. Malnütrisyon, dehidratasyon, aspirasyon pnömonisi ve hatta boğulmanın bir nedeni olan disfaji, yaşlı bireylerin %7-13'ünü etkilemektedir.<sup>2</sup>

Disfaji asemptomatik olabilmektedir. Ancak sıklıkla hastalar ve bakıcılar için yaşam kalitesinde önemli düşüslere, yemek yemede zorluğa, yüksek pnömoni ve dehidratasyon risklerine, ağırlık kaybına ve halsizliğe sebep olmaktadır. Özellikle inme ve demans hastaları için disfaji, sağ kalımın azalmasıyla yüksek oranda ilişkilidir.<sup>3</sup> Yaşlı popülasyonda farklı yaş grupları arasında disfaji etiyolojisinde önemli farklılıklar vardır. Organik hastalıklar, yutmayı yaşlanmadan farklı şekilde

etkileyebilmektedir. Muhtemelen yutma kaslarının yaşa bağlı sarkopenisine bağlı olarak presbifajili hastalarda yaşlanma ile birlikte uzamış oral geçiş süresi ve yutma sonrası aspirasyon oranı artmaktadır.<sup>4</sup>

Disfajinin değerlendirilmesi ve yönetimi multidisipliner bir iştir. Disfajinin değerlendirilmesi, ayrıntılı bir öykü almayı, klinik ve araçsal muayeneleri ve aspirasyon riskinin tanımlanmasını içermektedir. Yaşlılarda disfaji tedavisi için standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Disfaji tedavileri arasında duruş ayarlamaları, besin ve sıvı oranı-miktarı, diyet değişikliği, ağız sağlığı, yutma rehabilitasyonu ve farmakolojik tedavi gibi diğer yaklaşımlar yer almaktadır.<sup>5</sup> Evde bakım alan ve oral beslenmeyen yaşlı hastalarda disfaji rehabilitasyonunun etkisini değerlendiren ve oral alımın yeniden başlaması ile ilişkili parametreleri araştıran bir çalışmada, tüm hastalara oral alıma devam etmek amacıyla 6 ay boyunca disfaji rehabilitasyonu uygulanmıştır.

Yutma işlevi, oral alımın yeniden başlamasıyla ilişkilendirilmiş ve disfaji

rehabilitasyonundan önceki fiziksel fonksiyon, günlük oral alımı sürdürmek için önemli bir faktör olarak gözlenmiştir.<sup>6</sup>

Disfajisi olan yaşlı hastalarda beslenme yönetimi aspirasyon pnömonisi insidansını azaltabilmekte, oral alımı sürdürebilmekte ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.<sup>7</sup> Besin doku modifikasyonları, disfaji hastalarının beslenmelerine uymaları için gerekli görülmektedir. Yaşlı disfaji hastaları yumuşak, kolay ve yutulması güvenli olan besinlerin yanında aynı zamanda besleyici ve lezzetli olan özel besinlere de gereksinim duyarlar. Bu ihtiyaç, beslenme gereksinimlerini karşılamaları için çok önemlidir.<sup>8</sup> Şiddetli disfajisi olan yaşlı hastalarda alternatif beslenme yolları için endikasyonlara ilişkin ileri bakım planlamasını belirlemek amacıyla çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>9</sup> Bu derleme, yaşlılarda görülen ve önemli bir sorun olan disfaji durumunda beslenme tedavisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

#### *Disfajinin tanımı ve epidemiyolojisi*

Disfaji kelimesi, düzensiz veya hasta anlamına gelen "dys" ve yemek veya yutmak anlamına gelen "phago" Yunanca terimlerden türemiştir.<sup>10</sup> Disfaji veya yutma bozuklukları, WHO tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasında (ICD) tanınan yaygın bir durumdur.<sup>11</sup>

Disfaji, 09/2020 versiyonu ICD-11 MMS (Mortalite ve Morbidite İstatistikleri)'de MD93 kodu ile "Başka yerde sınıflandırılmamış semptomlar, belirtiler veya klinik bulgular" altında sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte açıklaması, "nöromüsküler bozukluk veya mekanik tıkanmadan kaynaklanabilen yutma gücü" şeklindedir. Disfaji iki farklı tipte sınıflandırılmaktadır. Bunlar, farenks ve üst özofageal sfinkterin işlev bozukluğuna bağlı orofaringeal disfaji (OD) ve yemek borusunun işlev bozukluğuna bağlı özofageal disfajidir.<sup>11</sup> OD yaşlı bireyler arasında oldukça yaygın olduğu, birçok faktörden kaynaklandığı, çeşitli komorbiditeler ve kötü prognozla ilişkili olduğu ve tedavi

edilmesinde çok boyutlu bir yaklaşıma ihtiyaç duyulduğu için geriatrik sendrom olarak tanınması gerektiğine dair artan bir farkındalık vardır.<sup>12,13</sup>

Disfaji yaşlılarda görülen yaygın bir sorundur ve 17 kişiden 1'ini etkilemektedir.<sup>14</sup> Kullanılan tarama veya teşhis aracına ve çalışma ortamına göre prevalans ve insidans sonuçları değişmektedir.<sup>10,12</sup> Ayrıca disfajiye neden olabilecek çoğu hastalığın prevalansı bölgeler ve kıtalar arasında farklılık gösterme eğiliminde olduğundan, epidemiyolojik verilerin küresel bazda sağlanması zordur. Bu nedenle küresel düzeyde yalnızca tahminler mümkündür. Prevalans oranları da hastaların yaşına göre değişmektedir.<sup>14</sup>

#### *Disfajinin etiyolojisi, patogenezi ve komplikasyonları*

OD risk altındaki yaşlılar, nörolojik veya nörodejeneratif hastalıkları olan hastalar ve baş ve/veya boyun hastalıkları olan hastalar olmak üzere üç ana popülasyonda oldukça yaygındır.<sup>15</sup> Bu özelliklere sahip hastalara yönelik disfaji için sistematik bir taramaya ihtiyaç olabilir.<sup>16</sup> Ayrıca sarkopeni bazı hastalarda disfajinin nedeni olabilmektedir. İskelet kütlesinin ve gücünün azalması, yeme ve yutma hareketlerini gerçekleştiren baş ve boyun kaslarını da etkileyebilmektedir.<sup>17</sup> Malnütrisyondan şiddeti de olası sarkopenik disfajiye neden olan faktörlerden biridir.<sup>18</sup> Disfaji, genellikle 45 yaşında başlayarak ortaya çıkmakla birlikte genellikle yaşlı yetişkinlikte görülmektedir.<sup>19</sup>

Disfaji, bireyin yutmanın ilk aşamalarında yaşayabileceği güçlüğü (genellikle "OD" olarak tanımlanır) veya yiyeceklerin ve/veya sıvıların ağızdan mideye geçişlerinde bir şekilde tıkanmış hissinin (genellikle "özofagus disfaji" olarak tanımlanır) ifade etmektedir. Bu nedenle disfaji, alınan besinin normal geçişinde bir engel olduğu algısıdır.<sup>14</sup> Yutma süreci hem istemli hem de istemsiz kasları içerir.

Üst sindirim sistemini kontrol eden 6 kranial sinir ve yaklaşık 40 bilateral innerve kas tarafından kontrol edilen yutma dört

farklı aşamaya bölünebilir. Bunlar oral hazırlık, oral taşıma, faringeal ve özofagus aşamalarını içermektedir.<sup>20</sup> Kas kütlesi ve işlev kaybı, azalmış doku esnekliği, servikal omurga değişiklikleri, azalmış tükürük üretimi ve beynin azalmış dengeleme kapasitesi dahil yaşlanma ile ilişkili çeşitli fizyolojik değişiklikler bu süreçleri etkilemektedir.<sup>21</sup> Genel olarak yaşlanma yutmayı yavaşlatır ve etkinliğini azaltır. Ayrıca yaşlandıkça sarkopeni, dil kas sistemi liflerinin boyut ve güç bakımından küçülmesine neden olmaktadır.<sup>20</sup> Robbins ve arkadaşları<sup>22</sup>, yaşla birlikte lingual izometrik basınçların ve yutkunma basınçlarının azaldığını göstermişlerdir. Dil baskılarında yaşa bağlı düşüş için net bir şey söyleyemeseler de, bu durumun muhtemelen sarkopeniden kaynaklandığını düşündürmektedir. Dilin yutmada oynadığı rol göz önüne alındığında bu durum, yaşlı bireylerde disfaji prevalansının artmasına katkıda bulunan önemli faktörlerden biri olabilmektedir.<sup>22</sup> Park ve arkadaşları<sup>23</sup> tarafından geliştirilen dil güçlendirme egzersizlerinin, sağlıklı yaşlı yetişkinlerin maksimum dil basıncını artırmasına yardımcı olarak disfajiyi hafiflettiği gösterilmiştir.

OD'li yaşlı hastalarda iki ana komplikasyon grubu mevcuttur. İlki yutma ile ilgili kasların, özellikle de dilin zayıflığı ve sarkopenisine bağlı olarak bozulmuş yutma etkinliğinden kaynaklanan malnütrisyon ve dehidratasyondur. İkincisi ise nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkların ve kronik iskemik beyin hasarının artan prevalansı ile daha da kötüleşen disfonksiyonel nöral mekanizmalarla ilişkili bozulmuş yutma güvenliğinden kaynaklanan aspirasyon pnömonisi dahil solunum komplikasyonlarıdır.<sup>12,15,24</sup> Buna ek olarak OD hastalarının yaşam kalitesinde düşüşle birlikte, yeniden hastaneye yatışın ve hastanede kalış süresinin artması, kırılabilirlik, daha büyük çoklu mortalite ve anksiyete, depresyon dahil olmak üzere yüksek psikolojik yük gibi kötü sonuçlara neden olabilmektedir.<sup>12</sup>

### Disfajinin Teşhisi ve Tedavisi

Geriatrik hastaların tümünün potansiyel disfaji açısından taranmasında yarar vardır. Teşhisin anahtarı ayrıntılı ve kapsamlı bir sorgulamada yatmaktadır. Ayrıca mevcut beslenme planının ayrıntılı olarak anlaşılması, beslenme alımını iyileştirmek ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonları önlemek için müdahalenin aciliyetini belirleyecektir. Bu açıdan komplikasyonları önlemek için erken teşhis önemlidir.<sup>25</sup> Disfaji için teşhis stratejisinin amacı, yutma için iki özelliği değerlendirmektir. Birincisi etki, yani hastanın yeterince beslenmesi ve su tüketimi için ihtiyaç duyduğu tüm enerjiyi ve suyu alma yeteneğidir. İkincisi ise güvenlik, yani hastanın solunum komplikasyonları olmaksızın ihtiyaç duyulan tüm enerji ve suyu alma yeteneğidir.<sup>10</sup>

OD'nin teşhisi; klinik tarama, klinik değerlendirme ve araçsal değerlendirmeden oluşan üç aşamalı bir yaklaşım gerektirir. Klinik taramanın amacı, özellikle birinci basamak düzeyinde OD riski taşıyan hastaların çoğunu tespit etmektir. OD'nin klinik taramasında sıklıkla kullanılacak araçlar arasında 10 Maddelik Yeme Değerlendirme Aracı (EAT-10), Sydney Yutma Anketi ve Yutma Rahatsızlığı Anketi yer alır.<sup>26</sup> EAT-10 disfaji için kendi kendine uygulanan, semptomla özgü bir sonuç aracıdır. Normatif veriler,  $\geq 3$  puanının anormal olduğunu göstermektedir.<sup>27</sup> Akut hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda EAT-10 testi kullanılarak OD riskinin erken taranması, OD'ye bağlı malnütrisyon riski taşıyan popülasyonun saptanmasına ve mortalitenin uzun vadede olmasına katkıda bulunur.<sup>28</sup>

Klinik değerlendirmenin amacı ise yutmanın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek ve yatak başında sessiz aspirasyonları tespit etmektir. Klinik değerlendirme için uygulanabilecek testler arasında ise Burke'nin üç-öz Su Yutma Testi, Hacim-Viskozite Yutma Testi (V-VST) ve Toronto Yatak Başı Yutma Tarama Testi (TOR-BSST) yer alır.<sup>26,29</sup>

Klinik karar verme hastada tedavi veya rehabilitasyon planlamak için gerekli olan bilgiye dayalı bir sonuca ulaşma

sürecidir. Klinik gözlem/muayeneyi takiben, disfajiden şüphelenilen hastalar için tanıyı doğrulamak ve/veya tedaviyi planlamak için araçsal muayeneye ihtiyaç olabilir. Araçsal değerlendirmeler arasında yutmanın Videofloroskopik Yutma Çalışması Değerlendirmesi (VFS), Fiberoptik Endoskopik Değerlendirme (FEES), ultrason ve manometri yer alır.<sup>26</sup> Özellikle modifiye edilmiş baryum çalışması olarak da bilinen VFS, yutmanın dört aşamasını da değerlendiren tek çalışmadır. Oral ve faringeal motilite sorunlarını gösterir, aspirasyon veya penetrasyon varlığını tespit eder, yutma hızını, postüral değişiklikleri ve aspirasyon/penetrasyon üzerindeki etkilerini değerlendirir.<sup>20</sup>

Disfajinin tedavisi cerrahi tedavi, cerrahi olmayan tedavi ve beslenme desteği olmak üzere üç tiptedir.<sup>20</sup> Disfajide başarılı bir yönetim, disfaji ekibinin varlığını gerektirmektedir. Birçok cerrahi tedavi seçeneği bulunmasına rağmen başarılı yönetimin en önemli kısmı cerrahisiz tedavi yani rehabilitasyon ve diyet modifikasyonudur.<sup>25</sup>

#### *Disfajide tıbbi beslenme tedavisi*

Çiğneme ve yutma sorunları, normal yapıda yiyecekleri yeme yeteneğini sınırlandırır ve dolayısıyla yetersiz beslenme riskini artırır. Dokusu değiştirilmiş besinler, bu işlevsel sınırlamaları telafi etmeyi ve dolayısıyla yeterli bir diyet alımını desteklemeyi amaçlamaktadır. Doku modifikasyonu ayrıca yutma sürecini daha yavaş ve dolayısıyla daha güvenli hale getirebilmektedir. Ancak yetersiz besin alımının, dokusu değiştirilmiş diyet alan disfajili yaşlı kişilerde gözlenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>30</sup> Kronik veya akut durumlarla ilişkili OD'li yaşlı hastalarda bozulmuş beslenme durumu prevalansı yüksektir.<sup>31</sup> OD, antioksidan mikro besin ögesi eksikliğine de yol açabilmektedir. OD'li yetişkinlerde ve yaşlılarda yapılan kesitsel bir çalışmada, OD'li yetişkinlerin ve yaşlıların daha düşük antioksidan vitamin seviyelere ve yüksek inflamatuvar tepkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Yaşlı popülasyonda antioksidan vitaminlerin değerlendirmesinin, beslenme durumu

değerlendirmesine dahil edilmesi gerektiği ifade edilmiştir.<sup>32</sup>

Reyes-Torres ve arkadaşlarının<sup>33</sup>, OD tanılı 65 yaş ve üzeri hastalar üzerinde yaptığı randomize tek kör klinik çalışmada, nektar veya puding viskozitesi ve kontrollü bolus hacmi ile dokusu değiştirilmiş yiyecek ve yoğunlaştırılmış içecek diyeti, 12 haftalık izokalorik standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada 12 hafta sonra, enerji, protein, faz açısı (hücre zarı bütünlüğünün ve vücut hücre kütesinin bir belirteci), vücut ağırlığı ve kavrama gücünde müdahale grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Diyet müdahalesi, OD ile ilişkili beslenme komplikasyonlarını önleyebilen veya sınırlayabilen oral alımı, ağırlığı, el kavrama gücünü ve faz açısını iyileştirmiştir.<sup>33</sup> Aspirasyon riskini azaltmak için sıvıları yoğunlaştırarak ve yiyeceklerin dokusunu değiştirerek diyetleri değiştirmek, mevcut disfaji yönetiminin merkezi haline gelmesine rağmen bu müdahalenin etkinliği sorgulanmaktadır. Disfajide dokusu değiştirilmiş diyetlerin kullanımı mantıklı bir patofizyolojik temele sahip gibi görünse de, aspirasyon ve pnömoni arasındaki ilişki kesin değildir. Bu nedenle müdahaleye ilişkin daha kaliteli kanıtlara ihtiyaç vardır.<sup>34</sup>

Yapılan bir sistematik derleme çalışmada kronik disfaji vakalarında aspirasyon pnömonisi riskini azaltmak için kıvamlı sıvı yerine "çene aşağı" işlemi ve ince sıvının ilk seçenek olmasının gerekliliği (A kanıt düzeyi) ve akut fazda, dokusu değiştirilmiş besin ve koyulaştırılmış sıvının kıvamının takibi ve ayarlanması ile bireysel danışmanlık verilmesinin önemi (A kanıt düzeyi) vurgulanmıştır. Kronik disfajili yaşlı bireylerde beslenme durumunu iyileştirmek için özel yapılmış ve besin yönünden zenginleştirilmiş, dokusu değiştirilmiş besinler (püre ve kıyılmış) ve koyulaştırılmış sıvılar (nektar, bal ve puding kıvamı) önerilmektedir (B kanıt düzeyi).<sup>35</sup>

Çalışma yakın zamanda güncellenmiş ve OD'li hastalarda yeterli, güvenli enerji ve protein alımını sağlamak için doku modifiye besin ve koyulaştırılmış sıvı konusunda yeni öneriler vermek için yeterli kanıt

bulunmadığından daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.<sup>36</sup>

Yapılan bir çalışmada bal ve nektar kıvamındaki sıvıları alan hastalar dehidratasyonu gösteren laboratuvar değerlerine sahipken, dokusu ince sıvı kıvamını alanlar tüm laboratuvar değerleri için normal aralık içinde kalmışlardır. Ayrıca dokusu ince sıvı alan hastaların susuzluklarıyla ilgili memnuniyetlerinde önemli iyileşme saptanmıştır. Çalışmada dokusu ince sıvıların nektar kıvamındaki sıvılara kıyasla dehidratasyonu azaltma ve hasta memnuniyetini artırma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Normal beslenmeden dokusu değiştirilmiş besinlere geçişte yaşlı bireylerin deneyimleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bir araştırmada, çalışma grubuyla bireysel görüşmeler yapılmıştır. Çalışmanın bulguları, geçişin yaşlılarda sıkıntı riski yarattığını, yaşlıların yemeyi bir zorunluluk olarak gördüğünü ve açlık için yediklerini göstermektedir. Bu nedenle sürecin daha sağlıklı ilerlemesi açısından bu konuda göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>38</sup> Ayrıca disfajili hastalar için uygun farmasötik formülasyonlar her zaman ticari olarak bulunmayabilir, bu da bakıcıları yutmayı kolaylaştırmak için tabletleri ezme veya kapsülleri açmaya yönlendirebilmektedir. Ancak böyle bir uygulama, ilacın özelliklerini değiştirebileceğinden potansiyel olarak uygunsuz olarak kabul edilmektedir. Bu durumu düzeltmek için önlemlerin alınması gerekmektedir.<sup>39</sup>

Amerika Diyetisyenler Derneği 2002 yılında, yoğunlaştırılmış diyet takviyeleri için Ulusal Disfaji Diyeti (NDD) kılavuzunu oluşturmuşlardır. Kılavuz ince, nektar ve bal kıvamındaki sıvılar için viskozite aralıkları önermiştir.<sup>40</sup> Bu Ulusal Disfaji Diyeti, Beslenme ve Diyetetik Akademisi tarafından oluşturulan Beslenme Bakım Kılavuzu'nun bir parçasıdır. Beslenme ve Diyetetik Akademisi Ekim 2021'den itibaren, Uluslararası Disfaji Diyet Standardizasyon Girişimi (IDDSI)'nin Beslenme Bakım Kılavuzu tarafından tanınan tek, dokusu değiştirilmiş diyet olacağını duyurmuştur. Bu nedenle, Ulusal Disfaji Diyeti ve ilgili

kaynakların Ekim 2021'den sonra Beslenme Bakım Kılavuzu'na dahil edilmeyeceği vurgulanmıştır.<sup>41</sup>

IDDSI, tüm bakım ortamları ve her yaşta disfajili bireyler için kullanılan dokusu değiştirilmiş besinleri ve koyulaştırılmış sıvıları tanımlamak için yeni uluslararası standartlaştırılmış terminoloji ve tanımlar geliştirmek amacıyla 2013 yılında kurulmuştur. IDDSI Komitesi'nin üç yıllık çalışması, sekiz seviyeli (0-7) süreçten oluşan IDDSI Çerçevesinin 2016 sürümüyle ve 2017'de yayınlanmasıyla sonuçlanmıştır.<sup>42</sup>

IDDSI'nin geliştirilmesinden önce modifiye edilmiş besinlerin ve sıvıların disfajide sınıflandırılması için altın standart, Ulusal Disfaji Diyeti idi. Bununla birlikte, Ulusal Disfaji Diyeti çeşitli yorumlara açık ve bu diyetler büyük farklılıklar göstermekteydi.<sup>43</sup>

#### *Kılavuzlarda disfajide beslenme önerileri*

Bazı kılavuzlarda disfaji hastaları için beslenme önerileri mevcuttur. ESPEN Nörolojide Klinik Beslenme Kılavuzu'nda, disfaji açısından nöroloji hastalarının (amiyotrofik lateral skleroz, parkinson hastalığı, felç ve multipl skleroz) taranması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca aynı kılavuzda birçok nörolojik bozukluğun ortak özelliği olduğu için OD ile ilgili tavsiyeler belirtilmiştir.<sup>44</sup> ESPEN Yaşlılarda Klinik Beslenme ve Hidrasyon Kılavuzu'nda ve ESPEN Geriatriye Enteral Beslenme Kılavuzu'nda da disfaji hastaları için beslenme önerileri mevcuttur.<sup>30,45</sup>

#### **Sonuç**

Yaşlılarda disfaji, yaşlanmanın normal bir parçası olarak düşünülerek fark edilmeyebilmektedir. Bu durumda hastalığın ilerlemesine ve beraberinde komplikasyonları getirmesine sebep olabilmektedir.

Bu açıdan disfaji şikayetleri varlığında doğru bir tarama ve teşhis yapılmalıdır. Disfajide, dokusu değiştirilmiş diyet için henüz net bir fikir birliği veya kılavuz mevcut değildir. Ancak, IDDSI Çerçevesi uluslararası standartlaştırılmış

terminoloji ve tanımlar geliştirmek amacıyla tanımlanmış ve uygulanmaya başlanmıştır. Disfaji tedavisinde diyetin seçimi ve uygulanmasında özenli olunmalı ve hastanın istekleri de göz önünde bulundurularak bireysel bir yaklaşımla beslenmesi planlanmalıdır. Disfaji tedavisi birinci basamak hekimleri, geriatristler, kulak burun boğaz uzmanları, nörologlar, gastroenterologlar, konuşma dili uzmanları, ergoterapistler, fizyoterapistler ve beslenme uzmanlarının katılımıyla multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

**Yazar katkıları:** Tüm yazarlar makalenin planlanması, yazılması, revize edilmesi ve son halinin kabul edilmesinde katkıda bulunmuştur.

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

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

## Kaynaklar

1. T. C. Aile Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Erişim adresi: yasli-nufus-demografik-degisimi-2020.pdf (ailevecalisma.gov.tr). Erişim tarihi: 24.06.2021.
2. Logripo S, Ricci G, Sestili M, Cespi M, Ferrara L, Palmieri GF, et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging*. 2017;12:241. doi:https://doi.org/10.2147/cia.s121905
3. Christmas C, Rogus-Pulia N. Swallowing disorders in the older population. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2643-2649. doi:https://doi.org/10.1111/jgs.16137
4. Mehraban-Far S, Alrassi J, Patel R, Ahmad V, Browne N, Lam W. Dysphagia in the elderly population: A Videofluoroscopic study. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102854. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102854
5. Di Pede C, Mantovani ME, Del Felice A, Masiero S. Dysphagia in the elderly: focus on rehabilitation strategies. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(4):607-617. doi:https://doi.org/10.1007/s40520-015-0481-6
6. Furuya H, Kikutani T, Igarashi K, Sagawa K, Yajima Y, Machida R, et al. Effect of dysphagia rehabilitation in patients receiving enteral nutrition at home nursing care: a retrospective cohort study. *J Oral Rehabil*. 2020;47(8):977-982. doi:https://doi.org/10.1111/joor.13030
7. Li M, Wang Z, Han WJ, Lu SY, Fang YZ. Effect of feeding management on aspiration pneumonia in elderly patients with dysphagia. *Chinese Nursing Research*. 2015;2(2-3):40-44. doi:https://doi.org/10.1016/j.cnre.2015.09.004
8. Raheem D, Carrascosa C, Ramos F, Saraiva A, Raposo A. Texture-Modified Food for Dysphagic Patients: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5125. doi:https://doi.org/10.3390/ijerph18105125
9. Sunata K, Terai H, Seki H, Mitsuhashi M, Kagoshima Y, Nakayama S, et al. Analysis of clinical outcomes in elderly patients with impaired swallowing function. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239440. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239440
10. Gallegos C, Brito-De La Fuente E, Clavé P, Costa A, Assegehegn G. Nutritional aspects of dysphagia management. *Adv Food Nutr Res*. 2017;81:271-318. doi:10.1016/bs.afnr.2016.11.008
11. WHO ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Erişim adresi: ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (who.int). Erişim tarihi: 15.03.2021.
12. Ortega O, Martín A, Clavé P. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia among older persons, state of the art. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):576-582. doi:https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.015
13. Clavé P, Rofes L, Carrión S, Ortega O, Cabré M, Serra-Prat M, et al. Pathophysiology,



- relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;72:57-66.  
doi:<https://doi.org/10.1159/000339986>
14. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Dysphagia, Global Guidelines & Cascades. Update September 2014. Erişim adresi: <https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2014-dysphagia.pdf>. Erişim tarihi: 20.04.2021.
  15. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(5):259. doi:<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.49>
  16. Olesen MD, Modlinski RM, Poulsen SH, Rosenvinge PM, Rasmussen HH, Holst M. Prevalence of signs of dysphagia and associated risk factors in geriatric patients admitted to an acute medical unit. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:208-216. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.020>
  17. Maeda K, Akagi J. Decreased tongue pressure is associated with sarcopenia and sarcopenic dysphagia in the elderly. *Dysphagia.* 2015;30(1):80-87. doi:<https://doi.org/10.1007/s00455-014-9577-y>
  18. Shimizu A, Fujishima I, Maeda K, Wakabayashi H, Nishioka S, Ohno T, et al. Effect of low tongue pressure on nutritional status and improvement of swallowing function in patients with sarcopenic dysphagia. *Nutrition.* 2021;90:111295. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111295>
  19. Namasivayam-MacDonald AM, Morrison JM, Steele CM, Keller H. How swallow pressures and dysphagia affect malnutrition and mealtime outcomes in long-term care. *Dysphagia.* 2017;32(6):785-796. doi:<https://doi.org/10.1007/s00455-017-9825-z>
  20. Nawaz S, Tulunay-Ugur OE. Dysphagia in the older patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(4):769-777. doi:<https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.006>
  21. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clave P, Hamdy S, Heppner HJ, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons—from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging.* 2016;11:189-208. doi:<https://doi.org/10.2147/cia.s97481>
  22. Robbins J, Humpal NS, Banaszynski K, Hind J, Rogus-Pulia N. Age-related differences in pressures generated during isometric presses and swallows by healthy adults. *Dysphagia.* 2016;31(1):90-96. doi:<https://doi.org/10.1007/s00455-015-9662-x>
  23. Park D, Lee HH, Lee ST, Oh Y, Lee JC, Nam KW, et al. Normal contractile algorithm of swallowing related muscles revealed by needle EMG and its comparison to videofluoroscopic swallowing study and high resolution manometry studies: a preliminary study. *J Electromyogr Kinesiol.* 2017;36:81-89. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2017.07.007>
  24. Carrión S, Cabré M, Monteis R, Roca M, Palomera E, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clin Nutr.* 2015;34(3):436-442. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.014>
  25. Tulunay-Ugur OE, Eibling D. Geriatric dysphagia. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(2):183-189. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.01.007>
  26. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders–European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1403.

- doi:<https://doi.org/10.2147/cia.s107750>
27. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):919-924. doi:<https://doi.org/10.1177/000348940811701210>
  28. Mañas-Martínez AB, Bucar-Barjud M, Campos-Fernández J, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo J, Ocón-Bretón J. Association of positive screening for dysphagia with nutritional status and long-term mortality in hospitalized elderly patients. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(7):402-408. doi:<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.02.004>
  29. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2011. doi:<https://doi.org/10.1155/2011/818979>
  30. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10-47. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>
  31. Carrión S, Roca M, Costa A, Arreola V, Ortega O, Palomera E, et al. Nutritional status of older patients with oropharyngeal dysphagia in a chronic versus an acute clinical situation. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1110-1116. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.009>
  32. Homem SG, Moreira EAM, da Silva AF, Barni GC, da Rosa JS, de Lima Oliveira D, et al. Relationship between oropharyngeal dysphagia, nutritional status, antioxidant vitamins and the inflammatory response in adults and elderly: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:211-217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.04.011>
  33. Reyes-Torres CA, Castillo-Martínez L, Reyes-Guerrero R, Ramos-Vázquez AG, Zavala-Solares M, Cassis-Nosthas L, et al. Design and implementation of modified-texture diet in older adults with oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(7):989-996. doi:<https://doi.org/10.1038/s41430-019-0389-x>
  34. O'Keeffe ST. Use of modified diets to prevent aspiration in oropharyngeal dysphagia: is current practice justified? *BMC Geriatr*. 2018;18(1):167. doi:<https://doi.org/10.1186/s12877-018-0839-7>
  35. Andersen UT, Beck AM, Kjaersgaard A, Hansen T, Poulsen I. Systematic review and evidence based recommendations on texture modified foods and thickened fluids for adults (≥18 years) with oropharyngeal dysphagia. *e-SPEN Journal*. 2013;8(4):e127-e134. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnme.2013.05.003>
  36. Beck AM, Kjaersgaard A, Hansen T, Poulsen I. Systematic review and evidence based recommendations on texture modified foods and thickened liquids for adults (above 17 years) with oropharyngeal dysphagia-An updated clinical guideline. *Clin Nutr*. 2018;37(6):1980-1991. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.002>
  37. Howard MM, Nissenon PM, Meeks L, Rosario ER. Use of textured thin liquids in patients with dysphagia. *Am J Speech Lang Pathol*. 2018;27(2):827-835. doi:[https://doi.org/10.1044/2018\\_ajslp-16-0140](https://doi.org/10.1044/2018_ajslp-16-0140)
  38. Ullrich S, Crichton J. Older people with dysphagia: transitioning to texture-modified food. *Br J Nurs*. 2015;24(13):686-692. doi:<https://doi.org/10.12968/bjon.2015.24.13.686>
  39. Sestili M, Logrippo S, Cespi M, Bonacucina G, Ferrara L, Busco S, et al. Potentially inappropriate prescribing of oral solid medications in elderly dysphagia patients.

- Pharmaceutics*. 2018;10(4):280.  
doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040280>
40. The National Dysphagia Diet Task Force, The National Dysphagia Diet: standardization for optimal care. American Dietetic Association. 2002.
  41. Academy of Nutrition and Dietetics (AND). Erişim adresi: <https://www.eatrightpro.org/practice/practice-resources/post-acute-long-term-care-management/international-dysphagia-diet-standardization-initiative>. Erişim tarihi: 04.05.2021.
  42. International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI). Erişim adresi: [https://iddsi.org/IDDSI/media/images/Complete\\_IDDSI\\_Framework\\_Final\\_31July2019.pdf](https://iddsi.org/IDDSI/media/images/Complete_IDDSI_Framework_Final_31July2019.pdf). Erişim tarihi: 23.04.2021.
  43. Brewsaugh AM, Brust LJ, Hartman J. Implementing the International Dysphagia Diet Standardization Initiative: Opportunities for Change. *J Acad Nutr Diet*. 2021. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.02.012>
  44. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dzielwas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-396. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
  45. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Bertrand PC, Milne A, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr*. 2006;25(2):330-360. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.012>

## Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):110-127

doi:10.26559/mersinsbd.903504

# Temporomandibular eklem düzensizlikleri teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

 Ayşe Canan Adam Erden <sup>1</sup>,  Duygu Karakış <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Temporomandibular eklem düzensizliği, çiğneme kasları ile eklem sert ve yumuşak dokularını etkileyen ve toplumda yaygın gözlenen bir hastalıktır. Teşhis karar verme sürecinde anamnez ve klinik muayene yanında radyolojik değerlendirme de yapılır. Temporomandibular eklem görüntülenmesinde, sert ve yumuşak dokuların anatomik bütünlüğünün değerlendirildiği ya da metabolik değişimlerin incelendiği çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kullanılacak yöntem patolojiye uygunluk, radyasyon dozu, maliyet, yararlılık, ulaşılabilirlik gibi faktörlere göre seçilmelidir. Bu derlemede temporomandibular eklem yapılarının değerlendirilmesinde kullanılan direkt radyografi yöntemlerinden panoramik, transkraniyel, transfaringeal, transmaksiller, submentoverteks, transorbital, reverse towne, posterior-anterior radyografileri, lateral ve posteroanterior sefalometri, dijital substraksiyon radyografisi ile dijital floroskopi, konvansiyonel, bilgisayarlı ve konik ışıklı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, artrografi, ultrasonografi ve radyonüklid görüntüleme yöntemleri incelenmiştir. Yöntemlerin endikasyonları, avantaj ve dezavantajları özetlenmiş ve birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalardan bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Temporomandibular eklem rahatsızlığı, temporomandibular eklem görüntülenmesi, radyografi

---

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2021

**Yazının kabul tarihi:** 22.10.2021

**Sorumlu Yazar:** Ayşe Canan Adam Erden, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Tel: 05414573553, E-posta: cananadam@gmail.com

Not: Ayşe Canan Adam Erden 100/2000 YÖK bursiyeridir.

## Imaging methods used in the diagnosis of temporomandibular joint disorders

### Abstract

The temporomandibular joint disorder is a common disease affecting the masticatory muscles and the hard and soft tissues of the joint. The decision-making process of diagnosis, anamnesis and clinical examination should be followed by the radiological evaluation. Various imaging methods are used to evaluate the anatomical integrity of hard and soft tissues or examine the metabolic changes in temporomandibular joint imaging. The method to be utilized should be selected according to factors such as suitability to the pathology, radiation dosage, cost, usefulness, and availability. In this review, direct radiography, panoramic, transcranial, transpharyngeal, transmaxillar, submentovertex, transorbital, reverse townes, posterior-anterior radiograph, lateral and posteroanterior cephalometry, digital subtraction radiography and digital fluoroscopy, conventional, computerized and cone-beam computed tomography, magnetic resonance imaging, arthrography, ultrasonography and radionuclide imaging methods used in the evaluation of temporomandibular joint structures are examined. The indications, advantages and disadvantages of the methods were summarized and the studies comparing the methods with each other were mentioned.

**Keywords:** Temporomandibular disorders, temporomandibular joint imaging, radiography

### Giriş

Temporomandibular eklem (TME) çiğneme, konuşma, yutkunma fonksiyonlarında görevi olan, kafatasına mandibula ile bilateral bağlantı yapan karmaşık yapıda bir eklemdir. Çiğneme kaslarının fonksiyonları ile hareket eden TME menteşe ve kayma hareketlerini yapmaktadır. Temporal kemiğin squamos parçası ve mandibular kondil, eklem sert doku yapılarıdır. Yoğun fibröz bağ dokusundan oluşan bikonkav yapıdaki artiküler disk, sert dokular arasındaki uyumu sağlamaktadır. Eklem diski daha kalın olan ön ve arka bant ile daha ince olan orta bölgeden oluşur ve arkada yüksek derecede vaskülarize ve innerve retrodiskal dokuya, önde kapsüller ligament ataşmanları arasında süperior lateral pterygoid kas liflerine tutunur. Artiküler disk kapsüller ligament bağlantısıyla eklem boşluğunu alt ve üst eklem kavitelerine ayırmaktadır. Eklem kaviteleri, eklem metabolik ürünleri sağlayan ve kemiksel yapıların sürtünmesini önleyen sinovyal sıvı ile doludur.

TME yapısındaki bozulma, eklemde ve/veya çiğneme kaslarında ağrı, çene hareketlerinde kısıtlanma ve eklemde ses belirtileri ile kendini gösterir. Etiyolojisi çok

faktörlü olmakla birlikte mevcut belirtiler kimi zaman düzensizlikler ile ilgili sınırlı bilgi sağlar.<sup>1</sup> Hastanın anamnezinin ve klinik bulgularının radyolojik inceleme ile desteklenmesi teşhis ve tedavi planına katkı sağlamaktadır (Tablo 1). 1992 yılında Samuel F. Dworkin ve Linda Le Reche başkanlığında hazırlanmış olan RDC/TMD (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) Kriterleri ile standardizasyon sağlanarak TME değerlendirilmesi yapılır. Bu forma göre demografik bilgiler, ağrı, eklem sesleri, çenenin kapalı veya açık kilitlenmesi kaydedilir. Klinik muayenede; son 30 gün içerisinde hissedilen ağrı varlığı, overjet ve overbite miktarı, çene açma miktarı, açma şekli, maksimum açma, maksimum lateral ve protrusiv gezinme miktarları, eklem sesleri, eklem kilitlenmesi kaydedilir. Kas muayenesi yapıp kaydedilir.<sup>2</sup>

Klinisyenin performansının değişkenliği ve semptomların yorumlanmasındaki farklılıklar nedeniyle radyografik değerlendirme daha bir önem kazanmaktadır.<sup>3</sup> Eklemde herhangi bir semptom mevcutsa veya bir patolojiden şüpheleniliyorsa teşhis mutlaka radyografik görüntüleme ile doğrulanmalıdır.<sup>2</sup>

## Görüntüleme yöntemleri

TME görüntülenmesi için farklı avantaj ve dezavantaja sahip birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır (Tablo 2). Görüntüleme yöntemleri TME anatomisinin, kondil ve glenoid fossanın morfolojik değerlendirilmesinde ve TME'deki dejeneratif değişikliklerin incelenmesinde önemlidir.<sup>4</sup>

TME görüntülenmesi için direkt radyografiler, dijital substraksiyon radyografisi, dijital floroskopi, konvansiyonel ve bilgisayarlı tomografi, konik ışınli bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, artrografi, manyetik rezonans görüntüleme uygulanabilir. Bunun yanında, hücresel düzeydeki erken dönemde olan değişiklikleri saptamak amacıyla radyonüklid görüntüleme yöntemi de kullanılmaktadır.

Her görüntüleme yöntemi eklem yapılarını eşit derecede görüntüleyememektedir. Görüntüleme tekniğinin seçimi klinik muayeneden sonra yapılmalıdır.<sup>2</sup>

### Direkt radyografiler

Direkt radyografiler sabit bir röntgen kaynağı ile eklem yalnızca mineralize dokularının görüntülediği, kıkırdak ve yumuşak dokuların görüntülenemediği yöntemlerdir. Süperpozisyonu engellemek için direkt radyografi yöntemlerinden en az iki yöntemin kullanılması gereklidir. Panoramik, transkraniyal, transfaringeal, transmaksiller, submentoverteks, reverse towne, transorbital, posterior-anterior, lateral sefalometrik, posteroanterior sefalometrik ve TME dördü radyografileri bu başlık altında değerlendirilir.<sup>5</sup>

### Panoramik radyografi (orthopantomografi)

Orthopantomografi (OPG) yönteminde maksilla, mandibula, dişler, sinüs, orbital fossanın 2/3'ü ve TME tek bir filmde görüntülenir. Böylece orofasiyal bölgedeki ağrı kaynağının çok yönlü olarak incelenebilmesi sağlanır.<sup>6</sup> Bu yöntem ile çok belirgin olan erozyon, skleroz ve osteofitlerin tespiti yapılabilmektedir.<sup>5</sup> Literatürde kondil ve ramus yüksekliklerinin ölçülmesinde ve asimetri teşhisinde

kullanılmıştır.<sup>7</sup> Ayrıca artiküler eminensin eğim derecesinin panoramik radyografi üzerinde ölçülmesi ve elde edilen değerlerin yarı ayarlanabilir artikülatörlere aktarımı ile kondil yolu eğimi tespit edilebilir.<sup>8</sup>

Bu yöntem temporomandibular eklem kemik yapılarını değerlendirmede uygun bir yöntem olsa da bazı kısıtlamaları vardır. X-ışını kondilin uzun eksenine paralel olmayan bir şekilde yansıyarak süperpozisyonlara ve boyutsal varyasyonlara neden olabilir. Maksimum ağız açıklığında alınan görüntüde artefakt oluşmazken hastada limitli açıklık varsa süperpozisyon olasılığı ortaya çıkar.<sup>1</sup> Süperpozisyon nedeniyle kondilin ancak lateral eğimi ve santral kesimi değerlendirilebilir.<sup>5</sup> TME tomografi ile bütünüyle görüntülenebiliyorken OPG ile eklem fossasının %23'ü ve eklem tüberkülünün %6'sının görüntülenemediği belirtilmiştir.<sup>9</sup>

Çekim sırasında başın pozisyonlandırılması ve projeksiyon açısı görüntünün doğruluğunu etkileyecektir.<sup>10</sup> Yapılan bir çalışmada, kondilin fossaya göre arka pozisyonda konumlanmasının disk deplasmanının dolaylı bir işareti olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür.<sup>11</sup> Bu değerlendirmeyi yaparken baş pozisyonunun radyografideki görüntüyü etkileyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte başın pozisyonlanmasındaki değişiklikler farklı kemik anomalilerinin görüntüsünü verebilir. Başın arkaya eğimli olması durumunda kondil görüntüsü düzleşir ve osteofiti taklit edebilir. Buna karşılık, baş öne eğik pozisyonda ise kondil sklerotik görünebilir.<sup>12</sup> İki boyuta indirgenen görüntüde büyütme farklılığı nedeniyle meydana gelen bozulmalar morfolojik değerlendirme ve sayısal ölçümde hataya sebep olabilir.<sup>13</sup>

### Transkraniyal radyografi

X-ışınları kafatasından aşağıya, orta hat üstünden kontralateral olarak TME'ye yönlendirilir.<sup>1</sup> Uygulaması kolay, maliyeti düşük, düşük radyasyon dozu oluşturan bir yöntemdir. Periapikal röntgen cihazı ile elde edilebilen bu görüntüleme yöntemi özellikle belirgin dislokasyonla birlikte olan kırıklarda ve ileri artritli olgularda yararlı

olup, hafif kemik değişikliklerini ve eklem diskini göstermede yeterli değildir.<sup>5</sup> Peterson ve arkadaşları<sup>14</sup>, oblik lateral transkraniyal görüntülemenin kondil fossa ilişkisine dair kesin bilgi vermediğini ve tomografiye kıyasla kemik değişikliklerini daha az gösterdiğini bildirmişlerdir.

#### *Transfaringeal radyografi*

Görüntü gerçek lateral görünümüne daha yakın meydana gelir. Bu yöntemde kondil görüntülenebiliyor iken fossa genellikle görüntülenemez. Kondil boyun kırıkları incelenebilir.<sup>5</sup>

Meng ve arkadaşları<sup>15</sup>, OPG ve transfaringeal görüntülemenin kondiler anormallikleri belirlemede iyi bir seçenek olduğunu buna karşın transkraniyal görüntülemenin ise yetersiz kaldığını bildirmişlerdir.

#### *Anteroposterior transmaksiller radyografi*

Ağız açıkken ve kondil fossada kayma hareketi yaptığı sırada önden arkaya doğru x-ışınının yönlendirildiği bir görüntüleme yöntemidir. Aksi halde subartiküler kemiğin süperpozisyonu meydana gelir. Bu yöntemle kondilin üst subartiküler kemiğinin yanı sıra medial ve lateral kutuplarının görüntüsü elde edilir.<sup>1</sup> Özellikle medial dislokasyonlu travma olgularında, fraktür, neoplazi ve ileri dejeneratif hastalıkta lateral projeksiyonda eklemün üç boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlar.<sup>5</sup>

#### *Submentoverteks radyografi*

X-ışınının ramusa paralel olarak kafa kaidesine doğru yönlendirildiği bir tekniktir. Ramusun ve yüz asimetrisinin değerlendirilmesinde, travma veya çene cerrahisi sonrası kondil deplasmanının ve rotasyonlarının tespitinde yararlıdır.<sup>1,5</sup>

#### *Reverse towne radyografi*

Hasta görüntü alıcısına dönük olacak şekilde başını 25-30° aşağıya doğru açık pozisyonda konumlandırır. Bu sırada x-ışını kraniyal yönde 10-30° açılma ile hastanın önünden, sagittal düzleme dik ve koronal düzleme paralel olarak kondil boynu hizasından yönlendirilir. Böylece kondil başları artiküler eminensin altında yer alır. Mandibular kondili veya kondil boynunu

içeren şüpheli kırık vakalarında Reverse Towne yönteminin kullanımı önerilmektedir.<sup>10</sup> Kırık kondiler parçanın koronal pozisyonunu ölçmek için Reverse Towne radyografisi kullanılırken sagittal yöndeki yer değiştirmesi ve vertikal overlap miktarı OPG kullanılarak ölçülebilmektedir.<sup>16</sup>

#### *Transorbital radyografi (Zimmer projeksiyonu)*

Bu yöntemde hastanın başı, orbitameatal çizgi horizontal olacak şekilde 10° aşağıya doğru konumlandırılır. Orta sagittal düzlem, görüntülenmesi istenen bölgeye doğru döndürülür ve hastadan ağızını olabildiğince geniş açması istenir. Kaset hastanın başının arkasına yerleştirilir ve merkezi x-ışını 30° açıyla görüntülenmesi istenen taraftaki yönden TME'ye yönlendirilir.<sup>10</sup> Mandibulanın öne doğru kaydırılmasıyla kondilin artiküler eminens ve kafa kaidesi ile süperpozisyonu önlenmiş olur. Böylece kondil başı ve kondil boynu izlenebilir. Bu yöntemle kondil boynundaki kırıkların görüntülenmesi sağlanır.<sup>17</sup>

#### *Posterioanterior radyografi*

Oksipitomental çizgi yere 45° olacak şekilde baş konumlandırılır. Hastanın alını ve burnu görüntü alıcısına temas halinde ve ağız kapalı iken x-ışını infraorbital kenara yönlendirilir. Bu yöntem eklemlerin ve kondillerin anatomisini ve konfigürasyonunu göstermektedir. Unilateral ankiloz veya hareket kısıtlılığında şüphelenildiğinde ek olarak açık ağız görüntüsü de değerlendirilebilir. Yüz kemiklerinde veya mandibulada özellikle ön bölgede gözlenen kırıklar incelenebilmektedir.<sup>18</sup>

**Tablo 1.** Yöntemlerin genel özellikleri

<b>Yöntem</b>	<b>İnvaziv</b>	<b>Statik/ Dinamik</b>	<b>Radyasyon dozu</b>	<b>Endikasyon</b>	<b>Kontrendikasyon</b>
Panoramik Radyografi	Non invaziv	Statik	Düşük	Kondil ve ramus yüksekliklerinin ölçümü Asimetri teşhisi Ağrı kökeninin ayırt edilmesi	Kemik değişikliklerinin değerlendirilmesi
Bilgisayarlı Tomografi	Non invaziv	Statik	Yüksek	Tümörler Büyüme gelişim anomalileri Fraktürler Kondil dislokasyonu Artrit Ankiloz Neoplazi	Yumuşak doku görüntülemesi
Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi	Non invaziv	Statik	Yüksek/ BT'ye nazaran düşük	Dejeneratif kemik değişiklikleri Osteofit Erozyon Kondiler kırık İntraartiküler kalsifikasyon Kondil pozisyon ve hacim değerlendirmesi Ankiloz Dislokasyon ve kondiler hiperplazi Yüz asimetrisi	Yumuşak doku değerlendirilemez
Manyetik Rezonans Görüntüleme	Non invaziv	Statik/ Dinamik	Yok/ Manyetik alan mevcut	Ekleme efüzyonu Disk kondil ilişkisi Disk morfolojisi Sinovyal enflamasyon Çenenin açma-kapama sırasında oluşan kondil translasyonu ve disk hareketinin dinamik değerlendirmesi Kıkırdak alan farklılaşmaları Kemik iliği değerlendirmesi Kemik erozyonları Dejeneratif eklem hastalıkları	Klostrofobi gelişen, kalp pili taşıyan ve ferromanyetik materyal bulunan hastada uygulanamaz
Artrografi	İnvaziv	Dinamik	Yok	Adezyon Disk veya posterior ataşmandaki perforasyon teşhisi Fonksiyonun gerçek zamanlı dinamik değerlendirmesi Kılavuzlu eklem içi terapötik enjeksiyonlar	İyot kontrast alerjisi Antikoagülan ilaç tedavisi Kanama bozukluğu Preauriküler bölgede enfeksiyon varlığı



Tablo 1'in devamı: Yöntemlerin genel özellikleri

Yöntem	İnvaziv	Statik/ Dinamik	Radyasyon dozu	Endikasyon	Kontrendikasyon
Ultrasonografi	Non invaziv	Dinamik	Yok	Eklem efüzyonu Disk deplasmanı Eklem kapsül içi adezyonları Hipermobilete, Hareket kısıtlılığı Artrit	Kemiğin dejeneratif değişiklikleri
Radyonüklid Görüntüleme Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi Pozitron Emisyon Tomografisi	İnvaziv	Statik	Yüksek	Metastazik lezyon Romatoid artrit, osteoartrit erken tanısı Kondiler hiperplazi Enflamatuar reaksiyon	Radyonüklid Görüntüleme Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi Pozitron Emisyon Tomografisi

#### Lateral sefalometrik radyograf

Lateral sefalometrik radyografide baş sefalostatta iken görüntü alıcısı sagittal düzleme paralel yerleştirilir ve x-ışını görüntü alıcısına dik olarak, external auditory meatus üzerinden ortalanmış şekilde uygulanır.<sup>10</sup> Sefalometrik görüntülemenin amacı, maksilla ve mandibulanın kafa kaidesi ile anteroposterior ve vertikal yöndeki ilişkilerini değerlendirmektir.<sup>19</sup> Kemik ve yumuşak doku profili üzerindeki belirli referans noktalarından ölçüme olanağı sağlamasıyla yüzün büyüme ve gelişiminin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

TME'nin internal düzensizlikleri kraniofasial yapıyı etkilediği savunulmaktadır.<sup>20</sup> Bertram ve arkadaşları<sup>21</sup> mandibular morfolojinin sefalometrik değişkenlerinin değerlendirilmesi sonucu bilateral redüksiyonsuz disk deplasmanı ve osteoartrit olgularında ramus yüksekliğinde artış ve gonial açıda azalma ile karakterize bir tablo ile karşılaşmışlardır. Lateral sefalometrik radyografi üzerinde artiküler eminens eğiminin ölçülmesi, kondilin mandibulanın öne konumlandırılması

sırasındaki sagittal yönde izlediği yol hakkında da fikir verebilir. Ancak bu yöntemde her iki kondilin süperpozisyonu nedeniyle ölçümlerde tutarsızlık meydana gelebilmektedir.<sup>22</sup>

#### Posterior-anterior sefalometrik radyografi (frontal sefalometrik radyografi)

Posterior anterior (PA) sefalometrik radyografi görüntülemesi sırasında dişler maksimum interkuspidadasyonda iken baş sefalostatta, Frankfurt horizontal düzlemi yere paralel olacak şekilde konumlandırılır. X-ışını görüntü alıcısına dik olarak, burun kemerini ortalayacak şekilde uygulanır.<sup>10</sup> Bu yöntem kondillerin artiküler fossa içindeki konumlarının, mandibulanın deviasyon miktarının ve yüzün sağ ve sol taraflarını karşılaştırarak yüz asimetrisinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>23</sup> Guercio-Monaco ve arkadaşları<sup>24</sup> yaptıkları bir çalışmada MRG yöntemi ile disk deplasmanı tanısı konulmuş bireylerde PA sefalometrik değerlendirme sonucunda menton deviasyonunun bilateral ve unilateral TME disk deplasmanı vakaları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Menton, bilateral disk deplasmanı vakalarında deplasmanın fazla olduğu tarafa daha çok sapma eğiliminde olmuştur.

**Tablo 2.** Yöntemlerin güçlü ve zayıf noktaları ile avantaj ve dezavantajları

Yöntem		Güçlü noktaları ve avantajları	Zayıf noktaları ve dezavantajları
Panoramik Radyografi		Geniş alan değerlendirmesi Her iki kondilin tek bir görüntüde incelenmesi Fraktür incelemesi Minimal radyasyona maruziyet Düşük maliyet Noninvaziv	Süperpozisyon ve artefakt oluşumları Magnifikasyon Başın eğimine bağlı görüntü varyasyonları
Bilgisayarlı Tomografi		Alanın iç yapısını, şeklini, boyutunu, yoğunluğunu üç boyutta tanımlaması Kesitsel görüntü vermesi Kısa tarama süresi Yüksek kontrast çözünürlüğü Hounsfield Unite kullanımı Nesnel yoğunluk ölçümleri	Yüksek dozda radyasyon Zayıf yumuşak doku kontrastı Işık ve renkte bozulmalar İki boyutlu görüntülerle karşılaştırıldığında yüksek maliyet Hasta hareketi veya metal nesnelere oluşturduğu görüntü artefaktları TME kemik değişiklikleri için sınırlı güvenilirlik
Konik Işınlı Tomografi	Bilgisayarlı	1:1 rekonstrüksiyonun eldesi Kesitsel görüntü incelemesi BT'ye göre düşük radyasyon Minimum süperpozisyon BT ile karşılaştırıldığında nispeten düşük maliyet BT ile kıyaslanabilen yüksek tanısal doğruluk Geniş alan değerlendirilmesi	Tarayıcıya göre değişen görüş alanı ve çözünürlük Artefakt oluşumu Hounsfield Ünitesi distorsiyonu
Manyetik Görüntüleme	Rezonans	Ağrısız Non-invaziv Yumuşak doku görüntülemesi İyonize radyasyonun bulunmaması	Yüksek maliyet Sınırlı erişilebilirlik Uzun çekim süresi Kloströfobik ve kalp pili olan hasta için kontrendike
Artrografi		Fonksiyonun gerçek zamanlı dinamik değerlendirilmesi	Ağrı veya rahatsızlık, oklüzyonda değişiklik, sınırlı ağız açıklığı, kontrast malzemenin ekstrevasyonu, kontrast çözeltisi içeren epinefrin intravazasyonu, hematoma, enfeksiyon ve aşırı duyarlılık komplikasyonlarının gelişme riski İnvaziv Kanamalı ve ağırlı Yüksek radyasyon
Ultrasonografi		Gerçek zamanlı değerlendirme Ağrı varlığında hasta ile birlikte değerlendirme sonucu tanıda kolaylık Hamile kadınlarda ve çocuklarda kullanılması Yüksek görüntü çözünürlüğü Gerçek zamanlı görüntü eldesi BT ve MRG'a oranla düşük maliyet	Proba bağlı görüntü kalitesinde değişim Lateral ve medial disk deplasmanı değerlendirmesinde yetersiz Eğitim ve deneyimli personel gerekliliği Sağlam kemik yüzeyinin arkasındaki yapıların gösterilememesi
Radyonüklid Görüntüleme SPECT/PET		Metabolik aktivitenin değerlendirilmesi Metastazik oluşumların tespiti Kanser evrelendirilmesi Fizyolojik görüntüleme Hassas görüntü	Pahalı uygulama Yüksek radyasyon Komplikasyon riski

### *TME dörtlü radyografisi*

TME dörtlü radyografi yönteminde her iki TME kondilinin açık ve kapalı aız görüntüsü tek bir radyografide incelenebilir. Yalnızca TME görüntüsünü veren bu radyografilerde standart panoramik görüntülemenin sağladığı bilgilere erişilemez. Aız açıklığındaki kısıtlılık varsa, kondil ve artiküler eminensin süperpoze olmasına neden olur ve radyografik yorumlama zorlaşır. Açık aız görünümünde kondil translasyonunu ve koronoid proesteki hiperplaziyi tespit etmede yardımcı bir yöntemdir. Tsai ve arkadaşları<sup>25</sup> yaptıkları bir çalışmada dejeneratif kemik lezyonlarını saptamada OPG, TME dörtlü radyografisi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi yöntemlerinin hassasiyet ve zgllgn değerlendirmiş ve TME dörtlü radyografisinin OPG'ye üstün olmadığını belirtmişlerdir. Im ve arkadaşlarının<sup>26</sup> kondil ve artiküler eminensin düzleşme, erozyon ve osteoartrit lezyonlarını saptamada OPG, lateral ve frontal TME dörtlü radyografisi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi yöntemlerinin özgüllük ve hassasiyet değerlendirmesi sonucunda düzleşme ve erozyon tespitinde incelenen dört yöntem arasında büyük bir fark gözlenmemiş ve %40'ın altında hassasiyet, %90'ın üzerinde özgüllük oranları bildirilmiştir. Osteoartrit lezyonlarında ise tanının doruluunun değerlendirilmesinde lateral TME dörtlü radyografisi %54,5 oranı ile konik ışınlı bilgisayarlı tomografiyi takip etmiştir. Buna karşın TME dörtlü radyografisi osteoartrit lezyonlarını saptamada OPG'ye göre daha iyi olmakla birlikte tanı koymada yetersiz bulunmuştur.<sup>26</sup>

### *Dijital substraksiyon radyografisi*

Kondil başı ve interartikler kavite, OPG'de çevreleyen yapıların süperpozisyonu ve oblik görüntüleme nedeniyle tam olarak görüntü vermemektedir. Dijital Substraksiyon Radyografisi (DSR) ile anatomik arka plan ortadan kaldırılmaktadır. Bu yöntem alan ve yoğunluk ölçümleri gibi nicel bilgi elde etmek için kullanılabilir. DSR ile %1-5 oranındaki alveolar kemik değişiklikleri ve krestal kemik yksekliliindeki 0.78 mm'ye

kadar olan değişiklikler tespit edilebilmektedir.<sup>27</sup>

Kocasaraç ve arkadaşları<sup>4</sup> küçük ve büyük osteofitleri saptamada DSR'nin tanısıl doğruluğunu panoramik radyografiden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. OPG ve DSR ile küçük osteofit grubunda sırasıyla %11.6 ve %73.3, büyük osteofit grubunda %63.3 ve %100 oranında doğru tanıya ulaşılabilmmiştir. Masood ve arkadaşları<sup>28</sup>, TME dörtlü radyografisi ile karşılaştırıldığında DSR ve renkle güçlendirilmiş DSR tekniklerinin kuru insan kafatasındaki küçük ve büyük osteofitleri tespit etmede daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

### *Dijital floroskopi*

Film içermeyen fotoelektronik görüntüleme yöntemidir. İnsan vücudunun dinamik görüntülenmesinde kullanılan bir prosedürdür. X-ışını bir monitöre yansıtılarak elde edilir. znrlg diğer yöntemlere göre daha yüksektir ve ince detaylar gözlenebilmektedir.<sup>29</sup> Ancak ocuklarda ve yutma bozukluğu olan yetişkinlerde uygulanması zordur. Radyasyon dozu düşük miktardadır ancak işlemin tekrarlanmasının önüne geçecek teknik bilgi ve hassasiyet gerektirmektedir. Floroskopi, TME değerlendirilmesinin yanı sıra artikülasyon değerlendirmesinde, hareketli protezlerde palatal kalınlığın tespitinde ve ağız içindeki protez hareketlerinin incelenmesinde kullanılabilir. Çene hareketlerini izlemek için uygun bir yöntemdir.<sup>30</sup> Gupta ve arkadaşları<sup>30</sup>, TME hipermobilitesi olan bir vakada protetik tedavi sonrasında disk deplasmanının azalmasını dijital floroskopi ile tespit etmişlerdir.

### *Konvansiyonel tomografi*

Konvansiyonel tomografide röntgen kaynağı ve filmin senkronize hareketi ile görüntü elde edilir. Yalnızca mineralize dokunun görüntüsünü sağlayan konvansiyonel tomografi direkt radyografik yöntemde olmayan kesit alma avantajına sahiptir. Bu zellik kemik yapılarının görüntüsündeki süperpozisyon olasılığının önüne geçer. Ancak görüntü alanının dışındaki yapılarda bulanıklaşma meydana

gelmektedir.<sup>5</sup> Kemik değişikliklerinin incelenmesinde panoramik veya transkraniyal radyografilerden daha kesin bir yöntemdir. Gerçek bir sagittal görünümüdür ve kondilin fossadaki konumu transkraniyal görünümünden daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir.<sup>1</sup>

#### *Bilgisayarlı tomografi*

Bilgisayarlı tomografi (BT), taranan yapının şeklini, boyutunu ve yoğunluğunu üç boyutta görüntülemektedir. Direkt radyografik görüntüde ortaya çıkabilen süperpozisyon ve konvansiyonel tomografideki bulanık görüntü bu yöntemde meydana gelmemektedir.<sup>5</sup> Çok düzlemler görüntülerde kesitsel incelemeye olanak sağlar. Neoplazi, büyüme gelişim anomalileri ve fraktürler için kullanılan bir radyolojik incelemedir.<sup>31</sup> Ayrıca dislokasyon, artrit, ankiloz gibi kemik anomalilerinin teşhisinde de kullanılır.<sup>5</sup> Cihazın yüksek maliyeti ve yüksek radyasyon miktarı dezavantajları arasında bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Kaimal ve arkadaşları<sup>32</sup> subkortikal kist, yüzey erozyonu, osteofit veya skleroz bulgularından en az birini gösteren 705 vakada BT'yi referans yöntem olarak kullanarak OPG ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'yi duyarlılık ve özgüllük açısından değerlendirmiş ve her iki yöntemin düşük duyarlılık yüksek özgüllük değerleri verdiğini bildirmişlerdir. OPG ve MRG kullanılması halinde ortaya çıkabilecek yalancı pozitif radyografik bulguları önlemek amacıyla dejeneratif eklem hastalığının tanısında BT en uygun görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Wiese ve arkadaşları<sup>33</sup> yaptıkları bir çalışmada, TME'nin BT görüntüsü ile klinik muayenede ayırt edilmemiş bilgilere ulaşabildiğini ancak radyografik muayeneden fayda sağlayacak özel hasta gruplarının seçilmesinin mümkün olmadığını vurgulamışlardır. Westesson ve arkadaşlarının<sup>34</sup> 15 adet otopsi TME'sini MRG ve BT ile görüntüledikleri bir çalışmada BT ve MRG benzer doğrulukta görüntü verirken MRG yönteminin yumuşak dokuların görüntülenmesinde BT'ye nazaran daha üstün olduğu görülmüştür.

#### *Konik ışınli bilgisayarlı tomografi*

Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi'de (KIBT), x-ışını hastanın başı etrafında sabit bir açıyla tek bir dönüş gerçekleştirir. Spiral BT'nin fan şeklindeki x-ışını demetinin aksine, koni şeklinde x-ışını kullanır.<sup>6</sup> Çeşitli dokulardan aldığı dijital transmisyona yoğunluk skalasına dönüştürülmesi ile üç boyutlu bir görüntü elde edilir.<sup>35</sup> KIBT'ta cihazın görüntülenilen alanın etrafında 10-70 saniye süre aralığında tek bir tam dönüş yapmasıyla hastanın radyasyona maruz kalma süresi kısalmış ve harekete bağlı görüntü artefaktı azalmıştır. Ayrıca kimi KIBT cihazına eklenen artefakt baskılama algoritması ile metal artefakt oluşumu azaltılabilir. Etkili radyasyon dozu BT'ye göre %98 oranında daha az gözlenmiştir.<sup>36</sup> Görüş alanının (FOV) büyüklüğü, tünel voltajı ve akımı, maruz kalma süresi gibi parametrelerdeki farklılıklar nedeniyle etkili radyasyon dozu cihaza bağlı olarak değişmektedir.<sup>10</sup> Literatürde TME'nin KIBT ile görüntülenmesinde 20-550 µSv gibi geniş bir aralıkta etkili doz ile karşılaşmaktadır. Bu durum daha çok FOV aralığı kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bilateral TME görüntülemesi için, ya en az 12 cm genişliğinde ancak 5 cm'den fazla olmayan yükseklikte bir FOV ya da yaklaşık 4x4 cm boyutunda iki küçük FOV kullanılması önerilmektedir.<sup>37</sup> Görüntü çözünürlüğü farklı KIBT tarayıcılarına göre değişmektedir.<sup>38</sup> X-ışını absorpsiyon derecesini temsil eden voksel boyutları görüntünün çözünürlüğünü belirlemektedir. Geleneksel BT'de, voksel anizotropik ve 0,625 mm<sup>2</sup> boyutunda ve 1-2 mm derinliktedir. KIBT'ta ise voksel yüzeyleri izotropiktir ve submilimetrik voksel çözünürlüğü 0.125 ile 0.4 mm aralığındadır.<sup>36</sup>

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile osteofit, kondiler erozyon, fraktür, ankiloz, dislokasyon ve kondiler hiperplazi görüntülenebilir.<sup>6</sup> Mandibular kondilin hacmi ve yüzeyi, kortikal kemik değişiklikleri, yüz asimetrisi ve kondilin glenoid fossadaki konumu incelenebilir.<sup>39</sup> De Boer ve arkadaşlarının<sup>40</sup> yaptıkları çalışmada 128 hastada KIBT' in klinik tanı etkinliği ölçülmüş ve elde edilen görüntünün incelemesi sonrasında 74 hastanın (%58) klinik tanı ve tedavi yönetimi hatalı

bulunmuştur. Konvansiyonel tomografi, BT ve KIBT yöntemlerini mikro-BT ve mikroskobik incelemelerle karşılaştıran bir çalışmada, kondildeki eroziv değişiklikleri saptamada KIBT'in en doğru yöntem olduğu bulunmuştur.<sup>4</sup>

Sert doku görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilmesine karşın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Harekete duyarlı bir yöntem olması nedeni ile artefakt oluşmaktadır. Hounsfield ünitesi distorsiyonu nedeniyle kemik yoğunluğu ölçülemez. Özellikle artiküler disk gibi kemiğe komşu yumuşak dokuların görüntüsü elde edilemez.<sup>39</sup>

Multi dedektör bilgisayarlı tomografi yönteminde 16 ila 64 adet dedektör ince kesit profilleri ile birlikte hacimli görüntüler elde eder. KIBT yöntemine nazaran 1.5 ile 12.3 kat daha yüksek radyasyon dozu içeren multi dedektör bilgisayarlı tomografi, disk deplasmanı ve artiküler patolojiyi saptamada KIBT yönteminden daha üstün bulunmuştur. MRG yönteminin yapılamadığı veya kontrendike olduğu durumlarda kullanımı uygun olacaktır.<sup>41</sup>

#### *Manyetik rezonans görüntüleme*

Manyetik rezonans görüntüleme görüntü oluşturmada güçlü manyetik alan ve radyofrekans titreşimlerinin kullanıldığı, iyonize radyasyon uygulamayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir.<sup>5</sup> Manyetik alan vücuttaki hidrojen iyonlarının dizilimini hizalar. Bu hizalamayı değiştirmek için radyofrekans dalgaları kullanılır, bu da hidrojen iyonlarının zayıf bir radyo sinyali yaymasına neden olur. Bu sinyallerin tarayıcı tarafından güçlendirilmesiyle görüntü elde edilir.<sup>6</sup>

Manyetik rezonans görüntüleme, TME'nin yumuşak dokularını görüntülemeye referans yöntem ve disk deplasmanı teşhisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>42</sup> Kemik yapılarının detayı tomografi kadar iyi gösterilemese de bu yöntemle kemik konturu ve kortikal sınırlar ile ilgili bilgi elde edilebilir.<sup>5</sup> Eklem diskinin sagittal ve koronal düzlemlerdeki konumunu, çenenin açma ve kapama sırasında oluşan kondil translasyonunun ve disk hareketinin dinamik değerlendirmesini, disk

morfolojisini, eklem efüzyonu, sinovit, kemik erozyonu ve dejeneratif eklem hastalığını analiz etmek için kullanılır.<sup>6</sup> Westesson ve arkadaşları<sup>43</sup>, asemptomatik gönüllü bireylerde eklem sıvısının T2 ağırlıklı görüntülerde eklem yüzeyleri boyunca parlak sinyal noktaları veya çizgileri olarak görülebileceğini bildirmişlerdir. BT ile karşılaştırıldığında özellikle kıkırdak yapıdaki değişikliklerin erken tespiti için uygulanabilir.<sup>44</sup> Kemik ve yumuşak doku değişikliklerinin aynı anda incelenmesi gerektiğinde BT ve MRG yöntemlerinin birleştirilmesi ile neoplazi ve destrüktif kemiğin aynı görüntüde görülebildiği ve sınırlarının incelenebildiği bildirilmiştir.<sup>42</sup>

MRG çekim protokolü klinik ön tanıya göre planlanmalıdır. Diskte patoloji varlığı ve/veya disk deplasmanından şüpheleniyorsa TME'de kondiller proçese dik ve paralel; parasagittal ve parakoronal T1, parasagittal T2 ve ağız kapalı durumdan maksimum ağız açıklığına dek kademeli olarak ağız açılarak elde edilen parasagittal kesitler her iki eklemden alınmalıdır.<sup>45</sup> Eklem anatomisi T1 ağırlıklı görüntülerde, eklemdaki sıvı ve enflamatuar değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde incelenebilir. Disk normal pozisyonunda olsa bile T1 ağırlıklı görüntülerde artmış bir retrodiskal bölge ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi görülüyorsa enflamasyon düşünülmelidir. Kronik veya aktif hastalıkta efüzyon, sinovit veya kemik iliği ödemi T2 MRG'de beyaz renkte hiperintens görüntü verir.<sup>46</sup>

Disk kondil ilişkisi koronal ve sagittal T1'de izlenebilmektedir. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı sagittal planda açık-ağız görüntüsünde, redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı açık ve kapalı-ağız görüntüsünde incelenir. Lateral ve medial disk deplasmanı ise koronal kesitte incelenmektedir. Disk şekli, kapalı ve açık-ağız çekimlerinde farklılık göstermektedir. Redüksiyonlu anteriora deplase disk varlığında açık-ağız görüntüde sıklıkla disk biplanar iken kapalı-ağız görüntüde bikonkav şeklinde gözlenir. Redüksiyonsuz disk deplasmanında ise açık-ağız görüntüde konveks ve biplanar iken kapalı-ağız görüntüde semptomatik bireylerde katlanmış, asemptomatik bireylerde

konveks yapı sergilemektedir.<sup>47</sup> Afroz ve arkadaşları<sup>48</sup>, nadir gözlenen posterior disk deplasmanının OPG'de deplasman görüntüsü vermediğini, MRG'de açık ve kapalı ağız radyografilerinde görülebildiğini bildirmiştir.

#### *MR artrografi*

Toyama ve arkadaşlarının<sup>49</sup> 2000 yılında tanıttıkları MR artrografi, eklem içine kontrast madde (dimegulümin gadopentetat) enjekte edilerek gerçekleştirilen bir görüntüleme yöntemidir. Gadolinium bazlı kontrast ajanın intraartiküler bölgeye enjeksiyonunun yapılmasıyla sinovyal kompartmanlar ana hatlarıyla görüntülenir. MRG yönteminin yetersiz kaldığı disk perforasyonu ve adezyon teşhisi bu yöntemle teşhis edilebilir. Kontrastın intravenöz olarak kullanılması, bir artrografi değil, kontrastlı bir MRG'dir.<sup>50</sup> Literatür, MR Artrografi görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde lokal anesteziğin dokuda iğne yolu boyunca ince parlak bir görüntü vereceğini, ancak bu görüntünün T1 ağırlıklı görüntülerde kaybolacağını göstermiştir. Patolojik değerlendirme sırasında bu durum göz önünde bulundurulmazsa klinisyen efüzyon teşhisinde yalancı pozitif sonuçla karşılaşabilir.<sup>51</sup>

#### *Artrografi*

Artrografi, yumuşak dokunun ana hatlarını belirlemek için üst ve alt eklem boşluklarına kontrast maddenin enjekte edildiği ve iyonize radyasyonun kullanıldığı invaziv tipte bir görüntüleme tekniğidir. İşlem sırasında kondil ve tüberkül hasarını en aza indirmek için, iğnenin eğimi kanülasyon sırasında eklem yüzeylerine doğru olmalıdır. İğnenin ilerleme pozisyonu floroskopi ile izlenmelidir. Yanlış bölgeye ilerlediği takdirde bölgeye az miktarda çözelti verilir ve floroskopide yaygın bir görüntü meydana gelirse iğne pozisyonu yeniden ayarlanmalıdır.<sup>52</sup> Uygulaması iki şekilde yapılmaktadır. Geleneksel tek kontrastlı artrografide yalnızca tek tip yüksek oranda seyreltilmiş iyotlu kontrast madde, çift kontrast tekniğinde yüksek ve düşük oranda seyreltilmiş iyotlu kontrast madde kombinasyonu uygulanır. İkinci yöntem daha uzun pozlama süresi ve

operatör deneyimi gerektirdiğinden çift kontrast tekniği nadiren kullanılmaktadır.<sup>52</sup>

Artrografi, MR görüntüleme kontrendike olduğunda TME'nin yumuşak dokularının değerlendirilmesi, disk veya posterior ataşmandaki perforasyonların teşhisi, fonksiyonun gerçek zamanlı dinamik değerlendirilmesi, oklüzal splint kullanımı sırasında diskin ve kondil pozisyonunun dinamik olarak değerlendirilmesini sağlar ve eklem içi terapötik enjeksiyonlar yapılabilir. Eklem adezyonu mevcutken kıkırdak değerlendirmesi yapılabilir. İyotlu kontrast maddeye alerjisi olan, antikoagülan ilaç tedavisi gören veya kanama bozukluğu olan, preauriküler bölgede enfeksiyon gözlenen kaygılı hastalarda artrografi kontrendikedir.<sup>10</sup> TME'ye düşük miktarda (1.5-2 ml) çözelti enjekte edilebilmesi nedeniyle kontrast madde yüksek konsantrasyonda iyot (300 mg iyot/mL) içermelidir. Sadece eklem bölmelerine enjekte edildiği için kontrast maddeye özgü reaksiyon riski düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>52</sup> TME artrografisi genellikle güvenli bir prosedür olarak kabul edilmesine karşın ağrı veya rahatsızlık, oklüzyonda değişiklik, sınırlı ağız açıklığı, kontrast maddenin ekstrevasyonu, kontrast çözeltisi içeren epinefrin intravazasyonu, hematoma, enfeksiyon ve aşırı duyarlılık komplikasyonları gelişebilir.<sup>10</sup> Matsumoto ve arkadaşları<sup>53</sup> eklem kavitesinin geniş olduğu veya çok sayıda kıkırdak nodülün bulunduğu sinovyal kondromatozis vakalarında MRG'nin yetersiz kaldığını ve tanı ve tedavi planlaması için TME artrografisinin gerektiğini bildirmişlerdir.

Uygulama sırasında kontrast madde her iki eklem boşluğuna veya yalnızca birine uygulanabilmektedir. Perforasyon alanında diğer kompartmana sızıntı gerçekleşir.<sup>5</sup> Uygulanan basınç perforasyon teşhisinde yarar sağlarken adezyonun çözünmesine neden olduğundan kontrast maddenin miktarındaki artış ile elde edilecek basınç yerine çenenin fonksiyonel hareketlerinin yarattığı basınç tercih edilmelidir.<sup>51</sup> Li ve arkadaşları<sup>54</sup>, glenoid fossa defekti olan bir hastada meglumine diatrizoate enjeksiyonu ile yapılan artrografi sırasında kontrast maddenin orta kranial fossaya infüzyonu ile

titreme ve baş dönmesi komplikasyonu gerçekleşmiş bir vaka raporlamışlardır.

TME'nin Artrotomografi yönteminde ise artrografi bulguları KIBT ile birlikte değerlendirilir. Bu yöntemle disk pozisyonu üç düzlemde incelenebilmektedir. Ayrıca bu yöntem eklem adezyonu, eklemdeki küçük gevşek yapıları ve eklem sert dokularındaki kıkırdak doku kaybını görüntüleyebilmektedir.<sup>52</sup>

#### Ultrasonografi

Ultrasonografide (US), bir cihaz (prob, transdüser) tarafından yayılan ultrasonik ses dalgalarının, farklı anatomik yapılardan farklı ölçüde yansımaları ve yansıyan sesin piezoelektrik cihaz içeren bir dönüştürücü tarafından okunması ile görüntü oluşur.<sup>55</sup> TME bölgesi, ses dalgalarını farklı şekilde yansıtan çeşitli yapılardan oluşmaktadır. Ses dalgaları kemik dokusu, üst ve alt eklem boşlukları gibi boş alan ve su içeren yapılarda genellikle düşük yansır, hipoekoiktir ve siyah görünür. Ses dalgaları kemik kenarı, eklem kapsülünün ve kasların yüzeyinde yüksek yansır, hiperekoiktir ve beyaz görünür. Bağ dokusu ve kas dokusunda ses dalgaları orta düzeyde yansır, izoekoiktir ve heterojen gri görünür. Diskin ultrasonografideki görüntüsü tartışmalıdır. Hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, ve izoekoikten hipoekoike değişen miktarlarda gözlenmiştir. Buna morfolojik anomali, pozisyonel ve yapısal farklılık neden olabilir. Eklem diski olarak tanımlanan hipoekoik yapının TME kapsülü veya eklem efüzyonu olduğunu savunan yazarlar mevcuttur.<sup>56, 57</sup>

TME için görüntüleme protokolü, 7,5 MHz ila 20 MHz arasında değişen frekanslara sahip problar ile longitudinal ve transversal tarama şeklindedir.<sup>58</sup> Literatürde 15 MHz'den daha yüksek çözünürlükte prob kullanımının daha iyi görüntü ve daha güvenilir sonuç ile daha yüksek hassasiyet vereceği belirtilmiştir.<sup>59</sup> US çekimi sırasında transdüser dikey yönde, yatay yönde, Frankfurt yatay düzlemine paralel veya düzleme 60°-70° açı ile yaklaşılarak, açık ve kapalı ağız pozisyonunda alt çene ramusuna paralel olarak yerleştirilebilir.<sup>10</sup> Motoyoshi ve arkadaşları<sup>60</sup> kondil ve temporal kemik tarafından gizlenen diskin daha iyi

görüntülenmesini sağlayacak şekilde transdüseri yatay düzlemde 60° döndürmeyi, artiküler eminens düzlemini takip etmeyi ve temporal kemiğin zigomatik prosesinin yukarisından erişebilmek için transdüseri sagittal düzleme dik olan hattan 5-10° eğmeyi önermişlerdir.

Ultrasonografi ile TME'de efüzyon varlığı, disk formu ve kapsül içi adezyonlar araştırılabilir.<sup>45</sup> Disk deplasmanı ve eklem efüzyonunun tanısı için doğruluğu kanıtlanmış non-invaziv ve ucuz bir tanı yöntemidir.<sup>55</sup> Ancak lateral ve medial disk deplasmanı tanısında yeterli bulunmamıştır.<sup>61</sup> Kumar ve arkadaşları<sup>62</sup>, klinik tanı ile US tanısının %100 uyum sergilediğini belirtmişlerdir. Landes ve arkadaşları<sup>63</sup> disk deplasmanı, hipermobilité, hareket kısıtlılığı, artrit ve disk perforasyonu tanısında US ile MR görüntülemesi arasında %83 oranında bir uyum bulmuşlardır. Zwir ve arkadaşları<sup>64</sup> yaptıkları çalışmada, romatolojik hastalıkla birlikte eklemdeki enflamasyonun değerlendirmesinde MRG'nin altın standart olarak kabul edildiğini ve TME'deki aktif artritinin tespitinde US power doppler'in yararlı bir tanı aracı olamayacağını belirtmişlerdir.

Literatürde, US'nin bir başlangıç taraması olarak kabul edilmesi gerektiği, incelemenin normal ve anormal doku" tanı başlıklarıyla yapılması ve anormal yapı gözleendiği takdirde ek ve ana tetkik olarak MRG kullanımının gerektiği bildirilmiştir.<sup>61</sup> MRG'de 20-45 dakikaya varan uzun süre kapalı alanda kalma ve ağız açık halde bekleme zorunluluğu nedeniyle oluşan rahatsızlık hissine karşılık ultrasonografi 10-15 dakika süren görüntüleme zamanı ile tercih edilebilecek bir yöntem olarak belirtilmiştir. Ayrıca palpe edilerek uygulanması hastanın ağrı bölgesini klinisyene aktarmasını sağlamaktadır.<sup>65</sup> Ancak operatörün deneyimine bağımlı özel donanım gerektiren bir tetkiktir. Unutulmamalıdır ki US'de hastanın ağırlığı, aşırı yağ dokusu, erkek hastalarda kulak önünde bulunan favori kılları ve yaşlılardaki azalmış su konsantrasyonu nedeniyle hasta yaşı ve cinsiyeti görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.<sup>66</sup>

### *Radyonüklid görüntüleme (nükleer sintigrafi)*

Radyonüklid görüntüleme, anatomik yapılara odaklanan diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine hücresel düzeydeki biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikleri değerlendirmektedir. Konvansiyonel radyografilerde kemik değişikliğini gözlemlemek için %40-50 oranında dekalsifikasyon olması gerekirken, nükleer sintigrafide %10 oranındaki osteolitik ve osteojenik aktivite saptanabilmektedir.<sup>6</sup> Romatoid artrit veya osteoartrit hastalarında erken tanı ve metabolik aktiviteyi değerlendirmede, metastazik büyüme, kondiler hiperplazi, sinovyal enflamasyonun tespitinde ve artrit miktarının değerlendirilmesinde yararlıdır.<sup>58</sup>

Bu yöntemde damar içine enjekte edilen, gama radyasyonu yayan radyonüklid etiketli çeşitli radyofarmasötikler kullanılır. Bir gama sintilasyon kamerası, floresan ışına kristali kullanarak yayılan gama radyasyonu algılar. Floresans daha sonra bir görüntü oluşturmak için bir çoğaltıcı tarafından büyütülür. İncelenen vücut bölgesindeki metabolik hiperaktivite radyonüklid alımını artırmaktadır. İdeal bir radyonüklidin 100-250 KeV arasında enerjiye sahip, uygun fiyatlı, kolay elde edilebilir, yarı ömrü kullanıma uygun, hedef/hedef olmayan oranı yüksek, steril, ajirojen, izotonik, izohidrik ve saf gama ışını saçıyor olması beklenmektedir.<sup>67</sup> İncelenen dokunun radyonüklid alma miktarı lokal kan akımı, vasküler geçirgenlik, enzimatik etki, fosfata bağlanan mineralleşmiş kemik kristalleri ve olgunlaşmamış kollajen miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir.<sup>6</sup>

Kayıt cihazının tipine bağlı olarak nükleer görüntüleme yöntemleri, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) olarak ikiye ayrılmıştır.

### *Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)*

Bu yöntemde 180° veya değişken açılı kolimatörlü gama sintilasyon kamerasının hasta etrafında tam dönüşü ile birden fazla görüntü ve kesit elde edilir ve tomografik çözümleme ile üç boyutlu olarak

işlenir.<sup>68</sup> SPECT yönteminde görüntülerin kesitsel düzeyde ayrılabilmesi sayesinde üst üste gelen yapılar ve küçük boyuttaki lezyonlar değerlendirilebilir.<sup>67</sup> SPECT yönteminde kolimatör ile görüntülenecek alanın arasındaki mesafe çözünürlüğü etkilemektedir. SPECT yönteminde <sup>99m</sup>Tc, <sup>201</sup>Tl, <sup>67</sup>Ga, <sup>123</sup>I radyonüklidleri kullanılmaktadır. <sup>99m</sup>Tc, SPECT uygulamasında en sık kullanılan radyoizotoptur.<sup>68</sup>

### *Pozitron emisyon tomografisi (PET)*

Pozitron emisyon tomografisinde halka şeklindeki dizilmiş sintilasyon kameralarının, pozitron yayan radyonüklidler uygulandıktan sonra oluşan zıt yöndeki iki annihilasyon fotonunu saptaması sonucu görüntü oluşturulur. PET taramasında <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr radyonüklidleri kullanılmaktadır. <sup>18</sup>F, PET uygulamasında en sık kullanılan radyoizotoptur.<sup>68</sup> PET, SPECT'ten daha hassas ve daha yüksek çözünürlükte görüntüler sağlamaktadır.<sup>68</sup>

### *Hibrit yöntem (PET/CT, PET/MRG, SPECT/CT, SPECT/MRG)*

Radyonüklid dağılımını lokalize etmek için PET ve SPECT genellikle BT ve MRG gibi yüksek çözünürlüklü anatomik veri sunan görüntülemelerle birleştirilir. Bu şekilde elde edilen görüntüler transaksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde incelenebilmektedir.<sup>69</sup>

Hu ve arkadaşları<sup>69</sup> temporomandibular eklemi tutan tenosinovyal dev hücreli tümör bulunan 74 yaşındaki bir vakada BT, MRG ve <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT değerlendirmesi yapmışlardır. BT'de lezyonun solid kısmında mikst dansite görüntüsü ile birlikte bitişik kemikte erozyon, MRG'de kitlenin solid kısmında hipointens, kistik kısımda hiperintens ve T2 ağırlıklı görüntülerde nekroz gözlenmiş ve <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT taramasında kitlenin solid kısmında FDG alımı artmıştır. Üç farklı görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen bu vakada BT ve MRG kitlenin genişliğini ve kemik yıkımının incelenmesini sağlamıştır. Ancak, PET/CT taraması ile yüksek miktarda radyonüklid alımı, diffüz tipte bening bir



lezyon olan kitlenin malign tanısına sebep olmuştur.

## Sonuç

Temporomandibular eklem düzensizliklerinin tanısında esas olarak hastanın anamnezi ve klinik muayenesi kullanılmasına karşın, tanının kesinleştirilmesi ve hasta takibinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemli klinik veri sağlamaktadır. Temporomandibular eklem görüntülenmesinde invaziv ve non-invaziv pek çok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Günümüzde sert doku görüntülenmesinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi ideal görüntüleme yöntemi iken yumuşak doku görüntülenmesinde manyetik rezonans görüntüleme altın standart olarak kabul edilmektedir. Ultrasonografi yönteminin eklem adezyonu ve disk deplasmanı tanısında doğruluğu kanıtlanmıştır. Artrografi yöntemi uzman bir uygulayıcı tarafından yapılması koşuluyla perforasyon tanısında fayda sağlamaktadır.

Hekimin görüntüleme yöntemlerinin güçlü ve zayıf yanlarını iyi bilmesi ve kullanılacak yöntemin seçiminde maliyet, ulaşılabilirlik, radyasyon dozu gibi faktörleri göz önünde bulundurarak hastanın yararına ve mevcut patolojiye uygun olan yöntem karar vermesi önemlidir.

**Yazar Katkısı:** Sorumlu yazar literatür taramasını yapmış, metni oluşturmuş ve tabloyu hazırlamıştır. İkinci yazar metnin doğruluğunu incelemiş ve uygun bulmadığı kısımların düzeltmelerini yapmıştır.

**Mali destek:** Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar hiçbir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## Kaynaklar

1. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion. Elsevier Health Sciences Philadelphia

2. LeResche L, Von Korff M. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-355.
3. Larheim TA, Hol C, Ottersen MK, Mork-Knutsen BB, Arvidsson LZ. The role of imaging in the diagnosis of temporomandibular joint pathology. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 2018; 30: 239-249.
4. Demirturk Kocasarac H, Celenk P. Effectiveness of digital subtraction radiography in detecting artificially created osteophytes and erosions in the temporomandibular joint. *Imaging Science in Dentistry* 2017;47:99-107.
5. Brooks SL, Brand JW, Gibbs SJ, Hollender L, Lurie AG, Omnell KÅ et al. Imaging of the temporomandibular joint: A position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1997; 83: 609-618.
6. Lewis EL, Dolwick MF, Abramowicz S, Reeder SL. Contemporary imaging of the temporomandibular joint. *Dental Clinics of North America* 2008;52:875-890.
7. Mendoza-García LV, Espinosa de Santillana IA, Hernández Vidal V. Temporomandibular disorders and mandibular vertical asymmetry. *Cranio* 2019;37:290-295.
8. Gilboa I, Cardash HS, Kaffe I, Gross MD. Condylar guidance: Correlation between articular morphology and panoramic radiographic images in dry human skulls. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2008;99:477-482.
9. Hintze H, Wiese M, Wenzel A. Comparison of three radiographic methods for detection of morphological temporomandibular joint changes: Panoramic, scanographic and tomographic examination. *Dentomaxillofacial Radiology* 2009;38:134-140.

10. Rozylo-Kalinowska I, Orhan K. Imaging of the Temporomandibular Joint. Springer
11. Paknahad M, Shahidi S, Iranpour S, Mirhadi S, Paknahad M. Cone-Beam computed tomographic assessment of mandibular Condylar Position in patients with temporomandibular joint dysfunction and in healthy subjects. *International Journal of Dentistry* 2015;2015:301796.
12. Ruf S, Panzer H. Is orthopantomography reliable for TMJ diagnosis? An experimental study on a dry skull. *Journal of Orofacial Pain* 1995;9.
13. RAMstad T, Hensten Pettersen O, Mohn E, Ibrahim Si. A methodological study of errors in vertical measurements of edentulous ridge height on orthopantomographic radiograms. *Journal of Oral Rehabilitation* 1978;5:403-412.
14. Peterson LJ, Naidoo LCD. Lateral pterygoid muscle and its relationship to the meniscus of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1996;82:4-9.
15. Meng J, Zhang W, Liu D, Zhao Y, Ma X. Diagnostic evaluation of the temporomandibular joint osteoarthritis using cone beam computed tomography compared with conventional radiographic technology. *Journal of Peking University. Health Sciences* 2007;39:26-29.
16. Sudheesh K, Desai R, Siva Bharani KS, Subhalakshmi S. Evaluation of the mandibular function, after nonsurgical treatment of unilateral subcondylar fracture: A 1-year follow-up study. *Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction* 2016;9:229-234.
17. White SC, Pharoah MJ. Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation. Elsevier Health Sciences
18. Quantrill J, Lewis J. The interpretation of temporomandibular joint radiographs. *South African Medical Journal* 1973;47.
19. Pamukçu U, Toraman Alkurt M, Peker İ. Lateral sefalometrik radyografide izlenen artefaktlar. *7tepe Klinik Dergisi* 2019; 15: 159-165.
20. Obamiyi S, Malik S, Wang Z, Singh S, Rossouw E, Fishman L ve ark. Radiographic features associated with temporomandibular joint disorders among African, White, Chinese, Hispanic, and Indian racial groups. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2018;21:1495-1500.
21. Bertram S, Moriggl A, Neunteufel N, Rudisch A, Emshoff R. Lateral cephalometric analysis of mandibular morphology: Discrimination among subjects with and without temporomandibular joint disk displacement and osteoarthritis. *Journal of Oral Rehabilitation* 2012;39:93-99.
22. Konark AS, Jayam C, Singh R, Huda I, Nabi AT. Assessment of sagittal condylar guidance with protrusive inter-occlusal method, panoramic radiographs, and lateral cephalogram: A comparative study. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2021;22:48.
23. Boel T, Sofyanti E, Sufarnap E. Analyzing menton deviation in posteroanterior cephalogram in early detection of temporomandibular disorder. *International Journal of Dentistry*. 2017;2017.
24. Guercio-Monaco E, De Stefano A, Impelizzeri A, Galluccio G. Association between the temporomandibular joint disc position on magnetic resonance imaging and the mandibular deviation on posteroanterior cephalogram: A cross-sectional study in adolescents. *La Clinica Terapeutica* 2020;171.
25. Tsai C-M, Wu F-Y, Chai J-W, Chen M-H, Kao C-T. The advantage of cone-beam computerized tomography over panoramic radiography and temporomandibular joint quadruple radiography in assessing temporomandibular joint osseous degenerative changes. *Journal of Dental Sciences* 2020;15:153-162.
26. Im Y-G, Lee J-S, Park J-I, Lim H-S, Kim B-G, Kim J-H. Diagnostic accuracy and

- reliability of panoramic temporomandibular joint (TMJ) radiography to detect bony lesions in patients with TMJ osteoarthritis. *Journal of Dental Sciences* 2018;13:396-404.
27. Hekmatian E, Sharif S, Khodaian N. Digital subtraction radiography in dentistry. *Dental Res J* 2005;2:106-111.
  28. Masood F, Katz JO, Hardman PK, Glaros AG, Spencer P. Comparison of panoramic radiography and panoramic digital subtraction radiography in the detection of simulated osteophytic lesions of the mandibular condyle. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2002;93:626-631.
  29. Pooley RA, McKinney JM, Miller DA. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: Digital fluoroscopy. *Radiographics* 2001;21:521-534.
  30. Gupta P, Thombare RU, Pakhan A, Motwani B, Lakhkar B. Digital fluoroscopy in prosthodontics. *Journal of Interdisciplinary Dentistry* 2011;1:105.
  31. Guercio Monaco E, De Stefano AA, Hernandez-Andara A, Galluccio G. Correlation between condylar size on CT and position of the articular disc on MRI of the temporomandibular joint. *CRANIO®* 2019:1-8.
  32. Kaimal S, Ahmad M, Kang W, Nixdorf D, Schiffman EL. Diagnostic accuracy of panoramic radiography and MRI for detecting signs of TMJ degenerative joint disease. *Gen Dent* 2018;66:34-40.
  33. Wiese M, Wenzel A, Hintze H, et al. Osseous changes and condyle position in TMJ tomograms: Impact of RDC/TMD clinical diagnoses on agreement between expected and actual findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2008;106:e52-e63.
  34. Westesson P-L, Katzberg RW, Tallents RH, Sanchez-Woodworth R, Svensson S. CT and MR of the temporomandibular joint: Comparison with autopsy specimens. *American Journal of Roentgenology* 1987;148:1165-1171.
  35. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT, Andreis IB. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: Preliminary results. *European radiology* 1998; 8:1558-1564.
  36. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Journal-Canadian Dental Association* 2006;72:75.
  37. Kadesjö N, Benchimol D, Falahat B, Näsström K, Shi X. Evaluation of the effective dose of cone beam CT and multislice CT for temporomandibular joint examinations at optimized exposure levels. *Dentomaxillofacial Radiology* 2015;44(8):20150041.
  38. Ludlow J, Timothy R, Walker C et al. Effective dose of dental CBCT—a meta analysis of published data and additional data for nine CBCT units. *Dentomaxillofacial Radiology* 2015;44(1):20140197.
  39. Caruso S, Storti E, Nota A, Ehsani S, Gatto R. Temporomandibular joint anatomy assessed by CBCT images. *BioMed Research International* 2017;2017.
  40. De Boer E, Dijkstra P, Stegenga B, De Bont L, Spijkervet F. Value of cone-beam computed tomography in the process of diagnosis and management of disorders of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;52:241-246.
  41. Whyte A, Boeddinghaus R, Bartley A, Vijeyaendra R. Imaging of the temporomandibular joint. *Clinical Radiology* 2020;76(1):76-e21.
  42. Schmitter M, Gabbert O, Ohlmann B, Hassel A, Wolff D, Rammelsberg P, Kress B. Assessment of the reliability and validity of panoramic imaging for assessment of mandibular condyle morphology using both MRI and clinical examination as the gold standard. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology,*

- Oral Radiology, and Endodontology* 2006;102:220-224.
43. Westesson P, Brooks S. Temporomandibular joint: Relationship between MR evidence of effusion and the presence of pain and disk displacement. *AJR. American Journal of Roentgenology* 1992;159:559-563.
  44. Gedrange T, Gredes T, Hietschold V, Kunert-Keil C, Dominiak M, Gerber H, Spassov A, Laniado M. Comparison of reference points in different methods of temporomandibular joint imaging. *Advances in Medical Sciences* 2012;57:157-162.
  45. Yalçın S, Aktaş İ. Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım. *Vestiyer Yayın Grubu İstanbul* 2010.
  46. Aksoy S, Orhan K. Manyetik rezonans görüntülemenin dentomaksillofasiyal bölgedeki kullanım alanları. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Özel Dergisi* 2010;1:44-57.
  47. Arayasantiparb R, Tsuchimochi M, Mitirattanakul S. Transformation of temporomandibular joint disc configuration in internal derangement patients using magnetic resonance imaging. *Oral Science International* 2012;9:43-48.
  48. Afroz S, Naritani M, Hosoki H, Matsuka Y. Posterior disc displacement of the temporomandibular joint: A rare case report. *CRANIO®* 2020;38:273-278.
  49. Toyama M, Kurita K, Koga K, Rivera G. Magnetic resonance arthrography of the Otemporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;58:978-983.
  50. Ogasawara T, Kitagawa Y, Ogawa T, Yamada T, Kawamura Y, Sano K. Inflammatory change in the upper joint space in temporomandibular joint with internal derangement on gadolinium-enhanced MR imaging. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;31:252-256.
  51. Hodler J. Technical errors in MR arthrography. *Skeletal Radiology* 2008;37:9-18.
  52. Jäghagen EL, Ahlqvist J. Arthrography of the temporomandibular joint: Main diagnostic and therapeutic applications. *Clinical Dentistry Reviewed* 2020;4:1-9.
  53. Matsumoto K, Sato T, Iwanari S, Kameoka S, Oki H, Komiyama K et al. The use of arthrography in the diagnosis of temporomandibular joint synovial chondromatosis. *Dentomaxillofacial Radiology* 2013;42:15388284-15388284.
  54. Li W, Wei L, Wang F, Cheng Y, Li B. Introduction of meglumine diatrizoate into the middle cranial fossa: A rare fatal complication of temporomandibular joint arthrography. *Journal of Craniofacial Surgery* 2018;29:e665-e667.
  55. Melis M, Secci S, Ceneviz C. Use of ultrasonography for the diagnosis of temporomandibular joint disorders: A review. *Am J Dent* 2007;20:73-78.
  56. Emshoff R, Jank S, Rudisch A, Bodner G. Are high-resolution ultrasonographic signs of disc displacement valid? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;60:623-628.
  57. Elias FM, Birman EG, Jorge WA, Homsí C. Ultrasonography of the temporomandibular joint: Where is the disc? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002;60:1381.
  58. Almeida FT, Pacheco-Pereira C, Flores-Mir C, Le LH, Jaremko JL, Major PW. Diagnostic ultrasound assessment of temporomandibular joints: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology* 2019;48:20180144.
  59. Kumar LK S, Zachariah GP, Chandran S. Ultrasonography: A step forward in temporomandibular joint imaging. A preliminary descriptive study. *Clinics and Practice* 2019;9:65-68.
  60. Motoyoshi M, Kamijo K, Numata K, Namura S. Ultrasonic imaging of the temporomandibular joint: A clinical trial

- for diagnosis of internal derangement. *Journal of Oral Science* 1998;40: 89-94.
61. Li C, Su N, Yang X, Yang X, Shi Z, Li L. Ultrasonography for detection of disc displacement of temporomandibular joint: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;70:1300-1309.
62. Surej Kumar L, Zachariah GP, Chandran S. Ultrasonography: A step forward in temporomandibular joint imaging. A preliminary descriptive study. *Clinics and Practice* 2019;9.
63. Landes C, Walendzik H, Klein C. Sonography of the temporomandibular joint from 60 examinations and comparison with MRI and axiography. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2000;28:352-361.
64. Zwir LF, Terreri MT, e Castro AdA, Rodrigues WD, Fernandes ARC. Is power doppler ultrasound useful to evaluate temporomandibular joint inflammatory activity in juvenile idiopathic arthritis? *Clinical Rheumatology* 2019:1-4.
65. Friedman SN, Grushka M, Beituni HK, Rehman M, Bressler HB et al. Advanced Ultrasound Screening for Temporomandibular Joint (TMJ) Internal Derangement. *Radiology Research and Practice* 2020;2020:1809690.
66. Yılmaz D, Kamburoğlu K. Comparison of the effectiveness of high resolution ultrasound with MRI in patients with temporomandibular joint disorders. *Dentomaxillofacial Radiology* 2019;48:20180349.
67. Gündoğdu EA, Özgenç E, Ekinci M, Özdemir Dİ, Aşikoğlu M. Nükleer tıpta görüntüleme ve tedavide kullanılan radyofarmasötikler. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi* 2018;7:24-34.
68. Başaran M, Bozdemir E. Güncel Literatür Işığında temporomandibular eklem rahatsızlıklarında kullanılan görüntüleme yöntemleri. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020;3(1):15-26.
69. Hu Y, Kuang B, Chen Y, Shu J. Imaging features for diffuse-type tenosynovial giant cell tumor of the temporomandibular joint: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7383.

## Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):128-132

doi: 10.26559/mersinsbd.958616

### Deliryuma yol açan nadir bir intoksikasyon: *Datura stramonium*

 Duygu Deniz Kurt<sup>1</sup>,  Ali Korulmaz<sup>1</sup>,  Mehmet Alakaya<sup>1</sup>,  
 Ali Ertuğ Arslanköylü<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Çocuk Yoğun Bakım BD, Mersin, Türkiye

#### Öz

*Datura stramonium* belladonna alkaloid ailesinin bir üyesi olan halüsinojenik bir bitkidir. Fazla miktarda alındığında halüsinasyon, ajitasyon ve deliryuma neden olabilir. Genellikle kurutulmuş yapraklarından hazırlanan sigaralar astım ve bronşit tedavisi için kullanılırken, tohumları akne, egzema, hemoroid tedavisinde ve antispazmotik amaçlı oral yolla alınmaktadır. Tedavi amacıyla bilinçsiz kullanımı, kazara gıda olarak kullanımı veya halusinojen etkilerinden yararlanmak amacıyla kötüye kullanılması sonucu ölümcül olabilecek antikolinergik toksisiteye neden olabilmektedir. Bu yazıda da *Datura stramonium* yapraklarından yapılan dolma yemeği yedikten sonra ciltte kızarıklık ve deliryum ile hastaneye getirilen ve *Datura stramonium* toksisitesine maruz kalan bir çocuk hasta sunulmuştur. Nedeni bilinmeyen deliryum veya antikolinergik bulgularla başvuran hastaların öyküsünde toksik etkili ilaç, madde ve bitki alımı mutlaka sorgulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Antikolinergik, *Datura stramonium*, toksisite

### A rare intoxication leading to delirium: *Datura stramonium*

#### Abstract

*Datura stramonium* is a hallucinogenic herb, a member of the belladonna alkaloid family. When taken in large amounts, it can cause hallucinations, agitation and delirium. Generally, cigarettes prepared from the dried leaves are used for the treatment of asthma and bronchitis, while the seeds are taken orally for the treatment of acne, eczema, hemorrhoids and for antispasmodic purposes. It can cause fatal anticholinergic poisoning as a result of unconscious use for treatment, accidental use as food or abuse to benefit from hallucinogen effects. In this article, a child patient who was brought to the hospital with skin rash and delirium after eating a stuffed meal made from *Datura stramonium* leaves and diagnosed with *Datura stramonium* poisoning was presented. The intake of toxic drugs, substances, and herbs should be questioned whose in the medical history of patients presenting with delirium or anticholinergic findings of unknown origin.

**Keywords:** Anticholinergic, *Datura stramonium*, intoxication

**Yazının geliş tarihi:** 28.06.2021

**Yazının kabul tarihi:** 29.09.2021

**Sorumlu yazar:** Duygu Deniz Kurt, Adres: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Yoğun Bakım BD. Tlf: 0324 2410000/1125, E-posta: drduygudeniz@hotmail.com

## Giriş

*Datura Stramonium* (DS) Türkiye'nin birçok bölgesinde yaygın olarak yetişen ve halk arasında şeytan elması, boru çiçeği, jimson otu, abu zambak, cin otu, tatula, tatala veya domuz pıtırı adlarıyla bilinen yabancı bir bitkidir.<sup>1</sup> Tek yıllık, yapraklı otsu bir bitki olan DS deliryuma sebep olması yanında güçlü halüsinojen etkisi olması nedeniyle kötüye kullanımı sık olan psikoaktif bitki türlerindedir.<sup>2</sup>

*Datura Stramonium*'un etkileri antikolinergik ilaçlar ile benzerdir. Taşikardi, hipertermi, ağız kuruluğu, ciltte kızarıklık, görme bozukluğu, konuşma bozukluğu, bağırsak seslerinde azalma, idrar retansiyonu, ajitasyon, yönelim bozukluğu ve halüsinasyona neden olur. Belirtiler genellikle alımdan bir-dört saat sonra ortaya çıkar ve 24-48 arasında devam edebilir.<sup>3</sup>

Genellikle bu bitki kurutulduktan sonra yapraklarından hazırlanan sigaralar astım ve bronşit için kullanılmaktadır. Tohumları ise akne, egzema, hemoroid tedavisinde ve antispazmodik amaçlı oral yolla alınmaktadır. Bölgesel ağrılara karşı merhemi de yapılmaktadır. Bu vaka sunumunda DS intoksikasyonuna bağlı alerjik cilt reaksiyonu ve antikolinergik belirtiler nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitemizde takip edilen ve izleminde sağlıklı olarak taburcu edilen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Sekiz yaşında kız hasta vücudunda yaygın kızarıklık nedeniyle hastanemiz çocuk acil polikliniğine getirilmiş. Acilde yapılan fizik bakışında genel durumu iyi, bilinç açık, yüz, gövde ve tüm ekstremitelerde ciltten kabarık olmayan, basmakla solan eritematöz renk değişikliği saptanmış. Vital bulguları normal sınırlarda olan hastanın ek sistem bulgusu yokmuş. Hastaya allerjik akut üriker reaksiyonu tanısıyla intravenöz feniramin (1 mg/kg) ve ranitidin (1 mg/kg) tedavisi verilerek izleme alınmış. İzleminde döküntüleri gerilemesine rağmen bir saat sonra oryantasyon kooperasyon bozukluğu, anlamsız konuşmalar ve halüsinasyonlar gözlenmesi üzerine hasta çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Çocuk yoğun bakım

ünitesine ilk fizik bakışında genel durumu orta, glaskow koma skoru 12, taşikardik (150/dakika), takipneik (26/dakika), nabızları zayıf her iki alt ve üst ekstremitelerde rahat alınmakta idi. Kan basıncı 100/70 mmHg, oksijen saturasyonu %99, bilateral pupiller midriyatik ve izokorik, ışık refleksi zayıf pozitif, göz dibi ve kraniyal sinir muayeneleri normal saptandı. Dört ekstremitelerde derin tendon refleksleri normoaktif, motor aktivitesi ve duyu muayenesi normaldi. Cilt ve mukozalar kuru, yüz, gövde ve tüm ekstremiteler ciltten kabarık olmayan, basmakla solan eritematöz cilt lezyonları mevcuttu. Bağırsak sesleri normalden az saptandı (3-4/dk). Hastaya oksijen başlanarak, bir kez 20 mL/kg serum fizyolojik yüklemesi yapıldı. İdame sıvısı başlandı. İdrar çıkışlarının iyi olduğu görüldü. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde acil servise başvurmadan bir saat önce *Datura* isimli bir bitkiden dolma yaparak yedikleri öğrenildi. Aynı yemekten yemiş olan diğer aile bireylerinde de benzer yakınmaların başladığı ve erişkin acil servisine başvurdukları öğrenildi. Hastanın tam kan sayımında; Hb 11.5 g/dl, lökosit 5740/mikroL. Plt222000/mikroL idi. Biyokimya tetkiklerinde glukoz 112 mg/dl, üre 30 mg/dl, kreatinin 0.39 mg/dL, AST 22 U/L, ALT 10 U/L, sodyum 143 mEq/L, potasyum 4.2 mEq/L, kalsiyum 10 mg/dL, amonyak 5 mikromol/L, laktat 5 mg/dl saptandı. Venöz kan gazı incelemesinde; PH 7.42, PCO2 35 mmHg, PO2 35 mmHg ve bikarbonat 23 mmol/L idi. Anamnez ve klinik bulgularıyla hastaya DS toksisitesi tanısı konuldu. Hava yolu stabilize edildi, oksijen ve intravenöz hidrasyon desteği sağlanarak monitorize izlendi. Takibinde görsel ve işitsel halüsinasyonları, bilinçsiz hareketleri, yer ve zaman oryantasyon bozukluğu, anlamsız konuşma ve ses çıkarma, sorulara geç ve uygunsuz cevap verme gibi bulguları içeren deliryum tablosu gelişti. Yatışının 30. saatinde, deliryum tablosu düzelen, antikolinergik bulguları olmayan ve vital bulguları stabil olan hasta servise devredildi.



## Tartışma

Datura, en eski ve en çok kötüye kullanılan psikoaktif bitki türlerinden biridir.<sup>2</sup> DS 20-100 cm boyunda, kahverengi-siyah tohumlar içeren, 3-4 cm yeşil meyveleri ve büyük beyaz boru şeklinde çiçekleri olan senelik bir bitkidir (Resim 1).<sup>4</sup>



**Resim 1.** *Datura Stramonium*; yeşil meyveleri ve beyaz şekilli çiçeği

*Datura Stramoniumun* oral alımı atropin, skopolamin ve hyosiyamin içermesi nedeniyle potansiyel olarak tehlikeli olabilecek antikolinergik etkilere ve santral sinir sistemi etkilerine neden olabilir. Toksik miktar, alınan bitkinin ve içerdiği toksinin miktarına göre değişir. Özellikle yeşil kısımları ve tohumları olmak üzere tüm bitki toksiktir.

Genellikle bu bitki toplanıp kurutularak, yapraklarından hazırlanan sigaralar astım ve bronşit için kullanılmaktadır. Tohumları akne, egzema, hemoroid tedavisinde ve antispazmodik amaçlı oral yolla alınmaktadır. Bölgesel ağrılara karşı merhemi de yapılmaktadır. Halkın yaygın olarak kullandığı bu bitki bazen de kazara tüketilmekte ve toksisiteye neden olabilmektedir. Ülkemizde DS'a bağlı toksisite, genellikle hatalı veya bilinçsiz bitkisel ilaç kullanımı nedeniyle görülmekteyken, Batı ülkelerinde ise daha sıklıkla genç erişkinlerin ev partilerinde

sigara şeklinde öforik etkisinden dolayı kötüye kullanımı şeklinde görülmektedir.<sup>5,6</sup>

Ülkemizde 2019 yılında ispanak yemeği sonrası birçok kişi antikolinergik bulgularla acil servislere başvurmuş ve analizler sonrası ispanak yaprakları arasına DS yapraklarının karıştığı belirtilmiştir.<sup>6</sup> Aynı zamanda görüntü olarak kabak çiçeğine (semen cucurbita) benzemesi nedeniyle kabak çiçeği zannedilerek, kazara dolması yapılarak gıda olarak tüketilebilmektedir. Disel ve ark.<sup>8</sup> 2016 yılında DS çiçekleri ile yapılmış dolma yeme sonrasında 3 kişinin DS zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvurduğu vakayı sunmuşlardır.<sup>8</sup> Bizim hastamızda bu çiçeklerle yapılan dolma yemeği sonrası acil servise başvurmuştur.

Halusinojenik bitkiler hakkında geniş bilgiye kolay erişim nedeniyle, ergenler arasında yeni vakalar artmaktadır.<sup>9</sup> Vakaların çoğunda tam iyileşme gözlenirken mortalite ya toksinin direkt kendisiyle ya da dolaylı olarak yönelim bozukluğu ve halusinojenik etkisine bağlı olarak, travma ve boğulma gibi nedenlerden olmaktadır. En sık görülen semptomun bilişsel durumda bozukluk olduğu belirtilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca toksisiteye bağlı nöbet, hipertermi, aritmi ve kardiyovasküler kollaps gelişmesi durumunda ölüme neden olabilmektedir.<sup>10</sup> Bizim hastamız DS çiçeğinden yapılmış dolma yeme öyküsünden bir saat sonra gelişen kızarıklık şikayeti ile acil servise getirilmiş. Hastada antikolinergik toksisite bulguları olan mukozalarda kuruluk, taşikardi, midriyazis mevcuttu. Takibinde görsel ve işitsel halüsinasyonlar ve deliryum tablosu gözlemlendi.

DS zehirlenmesinde önerilen tedavi şekli destek tedavisi ve nadiren antidot tedavisidir.<sup>12</sup> DS zehirlenmelerinde ortaya çıkan antikolinergik bulguların tedavisinde fizostigmin kullanılabilir. Fizostigmin parasempatomimetik özelliği olan bir ilaçtır. Kolinergik sinir uçlarından salınan asetilkolinin metabolize olmasını önleyerek asetilkolin etkisini artırır. Bu yolla DS zehirlenmesinde antikolinergik etkileri azaltılabilir. Yapılan 10 yıllık bir retrospektif kohort çalışması, fizostigminin, hastaların çoğunda farklı nedenlerle gelişen antikolinergik toksisite durumunda



deliryumu iyileştirdiğini ve <2 mg dozlar kullanıldığında çok az yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>13</sup> DS tedavisi sonrası çoğu olgu 48 saatten daha az bir sürede gözlemin ardından önerilerle taburcu edilebilmektedir.<sup>8</sup> Bizim hastamız tamamen destek tedavi ile iyileşerek servise devredildi. Parasempatomimetik ilaç uygulaması yapılmadı.

Hastamızın acil polikliniğe başvurusundan sonra antikolinergik semptomların gelişmesi anamnezin derinleştirilerek ortak yemek yeme sonrası aile bireylerinde benzer semptomların geliştiğinin öğrenilmesi üzerine hasta gıda toksisitesi olarak değerlendirildi. Tanısı konulamamış nöropsikiyatrik tüm durumlarda yabancı bitki toksisitesi ayırıcı tanımızın arasında olmalıdır.

## Sonuç

Sonuç olarak hastane acil polikliniğine açıklanamayan antikolinergik belirti ve şikâyetlerle başvuran her hastada mutlaka yabancı bitki oral alımı, toksisitesi akla gelmeli, hasta bu açıdan da sorgulanmalı ve değerlendirmelidir. Özellikle ülkemizin çoğu bölgesinde kırlardan toplanan birçok yabancı bitki evsel ilaç ve yemek yapımında yaygın olarak kullanıldığından toplumumuz yabancı bitki toksisitesi yönünden bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/Kavram, Tasarım, Makale Yazımı: DDK; Denetleme, Danışmanlık, Eleştirel İnceleme: AEA; Veri Toplama, İşleme: AK; Analiz, Yorum, Literatür İncelemesi: MA

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Greene GS, Patterson SG, Warner E. Ingestion of angel's trumpet: An increasingly common source of toxicity. *South Med J* 1996;89:365-369.

2. Baker JR, Lee A, Ballent C. The Encyclopedia of psychoactive plants. Park Street Press 2005 ISBN 978-0-89281-978-2, translation of Rättsch C. *Enzyklopedia der Psychoactiven Pflanzen*. AT Verlag Aarau/Switzerland 1998.
3. Vanderhoff BT, Mosser KH. Jimson weed toxicity: Management of anticholinergic plant ingestion. *Am Fam Physician* 1992;46:526-530.
4. Datura Stramonium; Yeşil meyveleri ve beyaz şekilli çiçeği en.wikipedia.org, oluşturulma tarihi: 07.07.2005, alıntılanma tarihi; 21.05.2021
5. Spina SP, Taddei A. Teenagers with Jimson weed (Datura stramonium) poisoning. *Can J Emerg Med* 2007;9(6):467-469.
6. Sever M, Cekin M. Anticholinergic intoxication due to Datura stromonium: three pediatric cases. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2007;5(4):128-301.
7. TC Tarım ve Orman Bakanlığı İstanbul İl Tarım ve Orman Müdürlüğü. Haber: İspanaktan kaynaklandığı iddia edilen zehirlenme vakaları hakkında basın açıklaması. <https://istanbul.tarimorman.gov.tr/Haber/1009/Ispanaktan-Kaynaklandigi-İddia-Edilen-Zehirlenme-Vakalari-Hakkinda-Basin-Aciklamasi> Erişim Tarihi: 01.03.2022
8. Disel NR, Yılmaz M, Kekeç Z, Karanlık M. Poisoned after dinner: Dolma with Datura stramonium. *Turk J Emerg Med* 2016;15;51-55.
9. Wolf LR. Anticholinergic toxicity. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine* (seventh ed). New York, McGraw-Hill Co. 2010;1182-1185.
10. Salen P, Shih R, Sierzenski P, et al. Effect of Physostigmine and Gastric Lavage in a Datura Stramonium-Induced Anticholinergic Poisoning Epidemic. *Am J Emerg Med*. 2003;21:316-317.
11. Wax PM, Young AC. Anticholinergics. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide*. 7th ed. New

- York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 1305-1308.
12. Rakotomavo F, Andriamasy C, Rasamoelina N, Raveloson N. Datura stramonium intoxication in two children. *Pediatr Int* 2014;56(3):e14-6. doi: 10.1111/ped.12363.
  13. Arens AM, Shah K, Al-Abri S, Olson KR, Kearney T. Safety and effectiveness of physostigmine: a 10- year retrospective review. *Clinical Toxicology* 2018;56;101-107.