



Journal of HEALTH SCIENCES and MEDICINE

e-ISSN: 2636-8579

VOLUME / CİLT: 1

ISSUE / SAYI: 4

YEAR / YIL: 1

SAĞLIK BİLİMLERİ ve TIP DERGİSİ





Journal of Health Sciences and Medicine

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi

December / Aralık 2018, Volume / Cilt: 1, Issue / Sayı: 4
Journal is Published Quarterly / Dergi Üç Ayda Bir Yayımlanmaktadır

Honorary Editor

Osman GÜLER, Prof Dr, General Surgery Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Editor-in-Chief

Aydın ÇİFCİ, Associate Prof Dr, Internal Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Editor

Murat KEKİLLİ, Prof Dr, Internal Medicine and Gastroenterology Specialist, Ankara, TURKEY

Associated Editor

Serkan TURSUN, Kırıkkale, Pediatrics Specialist, TURKEY

English Language Consultant

Mustafa ŞAHİN, MD, Clinical Biochemistry Specialist, Çorum, TURKEY

Statistics Editor

Şenay DURMAZ CEYLAN, Prof Dr, Internal Medicine and Endocrinology Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Editorial Board

Süleyman GÖKMEN, Assistant Prof Dr, Food Engineer,
Karaman, TURKEY

Faruk PEHLİVANLI, Assistant Prof Dr, General Surgery
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Mehmet ŞAHİN, Prof Dr, Internal Medicine and
Rumatology Specialist, Isparta, TURKEY

M İlkin YERAL, Assistant Prof Dr, Gynecology and
Obstetrics Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Mustafa ŞAHİN, Clinical Biochemistry Specialist,
Çorum, TURKEY

Gökçe ŞİMŞEK, Associate Prof Dr, Ear Nose Throat
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Ünsal SAVCI, Microbiology Specialist, Çorum,
TURKEY, TURKEY

Muhammed KARADENİZ, Assistant Prof Dr,
Cardiology Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Nilgün ALTUNTAŞ, Associate Prof Dr, Pediatrics and
Neonatology Specialist, Ankara, TURKEY

Yaşar TOPAL, Assistant Prof Dr, Pediatrics Specialist,
Muğla, TURKEY

Fevzi ALTUNTAŞ, Prof Dr, Internal Medicine and
Hematology Specialist, Ankara, TURKEY

M Erhan YUMUŞAK, Associate Prof Dr Ophthalmology
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Şenay DURMAZ CEYLAN, Prof Dr, Internal Medicine
and Endocrinology Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Behlül Bülent ALTUNKESER, Prof Dr, Cardiology
Specialist, Konya, TURKEY

Vedat ŞİMŞEK, Associate Prof Dr, Cardiology Specialist,
Kırıkkale, TURKEY

Serdar POLAT, Associate Prof Dr, Prosthetic Dental
Treatment Specialist, Ankara, TURKEY

Alpaslan TUZCU, Prof Dr, Internal Medicine and
Endocrinology Specialist, Diyarbakır, TURKEY

Adem ÖZKARA, Prof Dr, Family Medicine Specialist,
Ankara, TURKEY

Harun AKAR, Prof Dr, Internal Medicine and
Nephrology Specialist, İzmir, TURKEY

Mahmut KALEM, Assistant Prof Dr, Orthopedics and
Traumatology Specialist, Ankara, TURKEY

Fatih TEKİN, Associate Prof Dr, Pediatrics Specialist,
Ankara TURKEY

Nuray BAYAR MULUK, Prof Dr, Ear Nose Throat
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

Ayşegül ALTUNKESER, Radiology Specialist, Konya,
TURKEY

Mehmet ZENGİN, Assistant Prof Dr, Pathology
Specialist, Kırıkkale, TURKEY

İbrahim Ethem PİŞKİN, Associate Prof Dr, Pediatrics
Specialist, Zonguldak, TURKEY

Nihal HATİPOĞLU, Pediatric Endocrinology Specialist,
Kayseri, TURKEY

Publication Board

İrfan KARAHAN, Assistant Prof Dr, General Surgery Specialist, Kırıkkale, TURKEY
Fatma NİŞANCI KILIÇ, Associate Prof Dr, Nutrition and Dietetic Specialist, Kırıkkale, TURKEY
Salih CESUR, Associate Prof Dr, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Specialist, Ankara, TURKEY
Murat DOĞAN, Internal Medicine Specialist, Çorum, TURKEY
Mustafa KAPLAN, Internal Medicine and Gastroenterology Specialist, Kırşehir, TURKEY
Yücel YILMAZ, Cardiology Specialist, Kayseri, TURKEY
Fatih BATTAL, Pediatrics Specialist, Çanakkale, TURKEY
Ayşe ÇARLIOĞLU, Associate Prof Dr, Internal Medicine and Endocrinology Specialist, Erzurum, TURKEY
Gülnur TARHAN, Prof Dr, Microbiology Specialist, Adıyaman, TURKEY
Sinan KARDEŞ, Medical Ecology and Hydroclimatology Specialist, Istanbul, TURKEY

International Advisory Board

Can CEDIDI, Prof Dr, Aesthetic, Plastic and Reconstructive Surgery Specialist, GERMANY
Zaim JATIC, Assistant Prof Dr, Family Medicine Specialist, BOSNIA-HERZEGOVINA
Demetrios DEMETRIADES, Prof Dr, General Surgery and Trauma and Critical Care Surgery Specialist, USA
Bahadır CELEP, Associate Prof Dr, General Surgery and Gastroenterologic Surgery Specialist, AUSTRIA
Hakan KAYA, Prof Dr, Internal Medicine and Medical Oncology Specialist, USA
Emre VURAL, Prof Dr, Ear Nose Throat and Head Neck Surgery Specialist, USA
Ranko MLADINA, Associated Prof Dr, Ear Nose Throat Specialist, CROATIA
Neven SKITARELIC, Prof Dr, Ear Nose Throat Specialist, CROATIA
Vedat TOPSAKAL, Prof Dr, Ear Nose Throat Specialist, BELGIUM
Michele CASSANO, Associated Prof Dr, Ear Nose Throat Specialist, ITALY

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Aydın ÇİFCİ

Design / Tasarım

İbrahim YIKILMAZ

Correspondence Address / Yönetim Yeri Adresi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
dr.aydin.71@hotmail.com
Phone /Tel: +90 318 333 50 00

Article Submission Address / Makale Gönderme Adresi

<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard>

EDITORIAL

This year, our journal, which started its publication life within the *DergiPark*, is completing the year by subtracting the number 4 issue of Volume 1, which is the last issue of the *Journal of Health Sciences and Medicine*. After the 3rd issue in September 2018, we applied to the *TR Dizin-ULAKBİM* index which is a necessary and important index for the Associate Professorship in October 2018, and we hope to be included in this index after the first number of the new year. I think we will come even better with the support of our dear colleagues, academicians and those who plan to enter the academic life. In our journal, original clinical, laboratory or experimental studies, case reports, reviews, letters to the editor, short reports and original images written in Turkish or English are published in every branch of health sciences and medicine. In this issue of our journal, there are three research articles, two review and a case report. You can reach all of the articles published in our journal in electronic media, you can read and download from our website. I would like to thank all of our colleagues, both as writers and readers, who paid attention to our journal and to the editorial board members and the referees who endeavored to finalize the evaluation process of the publications as soon as possible and to improve the quality of our journal. Stay healthy for the new year.

Assoc. Prof. Dr. Aydın ÇİFCİ
Editor-in-Chief

EDİTÖRDEN

DergiPark bünyesinde bu yıl yayın hayatına başlayan dergimiz *Journal of Health Sciences and Medicine* 1. Cilt son sayısı olan 4. Sayısını da çıkartarak yılı tamamlamış oluyoruz. Eylül 2018’de çıkarttığımız 3. Sayıdan sonra Ekim 2018’de Doçentlik için gerekli ve önemli bir indeks olan *TR Dizin-ULAKBİM* indeksine müracaat ettik, yeni yılın ilk sayısından sonra da bu indekse dahil olmayı ümid ediyoruz. Değerli meslektaşlarımızın, akademisyenlerin ve akademik hayata girmeyi planlayanların destekleri ile daha da iyi noktalara geleceğimizi düşünüyorum. Dergimizde sağlık bilimleri ve tıpla ilgili her branşta, Türkçe veya İngilizce yazılmış orijinal klinik, laboratuvar veya deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve orijinal görüntüler yayımlanmaktadır. Dergimizin bu sayısında da üç araştırma makalesi, iki derleme ve bir olgu sunumu vardır. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir ve indirebilirsiniz. Gerek yazar gerekse okuyucu olarak dergimize tevccüh gösteren tüm meslektaşlarımıza, yayınların değerlendirme sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmak ve dergimizin kalitesini yükseltmek için gayret gösteren editöriyel kurul üyelerine ve hakemlerimize teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Yeni yılda buluşmak üzere, sağlıklı kalın.

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ
Baş Editör

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Original Article / Orijinal Makale

The investigation of open hand injury patients presenting to emergency department..... 75

Acil servise başvuran açık el yaralanmalı hastaların araştırılması

Benign sinonazal kitlelerin histopatolojik bulgularının retrospektif analizi..... 80

Retrospective analysis of histopathological findings of benign sinonasal masses

Azospermik ve oligospermik hastaların spermiyogram parametrelerine göre sınıflandırılması..... 85

Classification of azospermic and oligospermic patients by spermiogram parameters

Review / Derleme

Current approach to thyroid nodules: the Bethesda classification 94

Tiroit nodüllerine güncel yaklaşım: Bethesda sınıflaması

Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi 99

Examining the effects of phytochemicals used in phytotherapy on public health

Case Report / Olgu Sunumu

Metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest: a rare case 106

Kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan metformin ilişkili laktik asidoz: nadir bir olgu

The investigation of open hand injury patients presenting to emergency department

Acil servise başvuran açık el yaralanmalı hastaların araştırılması

İsa Gökhan Yalçın¹, Cihan Bedel², Önder Tomruk³, Nesrin Gökben Beceren³, Hamit Hakan Armağan³

¹Private Hospital of Isparta, Department of Emergency Medicine, Isparta, Turkey

²University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya, Turkey

³Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Isparta, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Hand injuries are a common condition that causes serious loss of labor and skill function. In Turkey, studies on the epidemiology and causes of hand injuries is limited. The purpose of this study was to determine the etiology, demographic characteristics, clinical findings and outcomes of patients who applied to emergency department with open hand injury and to obtain data that can be used as a preliminary model for future protective programs.

Material and Method: Between January 2010-December 2013, records of 1180 of patients who applied to emergency department for an isolated open hand injury were retrospectively reviewed. The records were examined for age, sex, date of application, occupation, cause of injury, localization or type of injury, medical treatments and outcome.

Results: 889 (75.3%) of the patients were male. The average age of the patients included in the study was 32.47 ± 18.51. When the days of injury were examined, injury was generally seen on Friday with 185 patients (15.7%). The main cause of the injuries were 699 (59.2%) home accidents. 103 cases (8.7%) were working in wooden work. The most commonly encountered injury was cuts on skin (50.5%), as observed in 596 cases. 488 (41.4%) of the cases were primary sutured and 788 (66.8%) of the cases were discharged.

Conclusion: Patients who are admitted to emergency department due to hand injuries, most of them are young male patients. It is possible to reduce labor and economic losses with early treatment of hand injuries and appropriate rehabilitation. We think that the training of employees in occupational health and the promotion of the use of protective clothes and the strict control mechanism to be created are the main measures.

Keywords: Hand injury, emergency department, occupational accidents

ÖZ

Giriş: El yaralanmaları ülkemizde sıklıkla görülen, ciddi iş gücü ve fonksiyon kaybına yol açan bir durumdur. Türkiye’de el yaralanmalarının oluş nedenleri ve epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Biz bu çalışmada acil servisimize açık el yaralanması ile başvuran hastaların etiyolojilerini, demografik özelliklerini, klinik bulgularını ve sonuçlarını ortaya koyarak ileride uygulanması muhtemel bir önleyici program için ışık tutacak verilerin elde edilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 – Aralık 2013 tarihleri arasında acil servise izole açık el yaralanması nedeniyle başvuran 1180 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kayıtlardan yaş, cinsiyet, başvuru günü, meslek, yaralanma nedeni, yaranın lokalizasyonu, yaranın türü, yapılan medikal tedaviler ve sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 889’unu (%75,3) erkekler oluşturmuştur. Yaş ortalaması 32 (0-86)’dir. El travmalarının meydana geldiği günler incelendiğinde en fazla travmanın 185 hasta (%15,7) ile cuma gününde olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların 699’u (%59,2) ev kazasında yaralanmıştır. En sık yaralanan meslek grubunun 103 olgu (%8,7) ile kereste-ahşap işinde çalışanlar olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 596’sında (%50,5) yüzeysel yaralanma saptanmıştır. Olguların 488’i (%41,4) primer suture edilmiş ve 788’i (%66,8) de taburcu edilmiştir.

Sonuç: El yaralanmasıyla acil servise başvuran hastaların büyük bir kısmını çalışan genç erkek hastalar oluşturmaktadır. El yaralanmalarının erken tedavisi ve uygun rehabilitasyonu iş gücü kayıpları ve ekonomik giderleri azaltmak için önemlidir. Burada asıl üstünde durulması gereken nokta el yaralanmalarının önüne geçebilecek önleyici tedbirlerin alınması olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: El yaralanması, acil servis, iş kazaları

Corresponding Author: Cihan Bedel, Health Science University, Antalya Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, 07100, Antalya, Turkey

E-mail: cihanbedel@hotmail.com

Received: 11.09.2018 **Accepted:** 03.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.459090

Cite this article as: Yalçın İG, Bedel C, Tomruk Ö, Beceren NG, Armağan HH. The investigation of open hand injury patients presenting to emergency department. J Health Sci Med 2018; 1(4); 75-79.



INTRODUCTION

Hand injuries are a common condition that causes serious loss of labor and skill function. These injuries are responsible for 10-30% of emergency department (ED) applications (1,2). Even if hand injuries are not life-threatening, cause limitations in daily activities and loss of financial and emotional (3,4). The purpose of this study was to determine the etiology, demographic characteristics, clinical findings and outcomes of patients who applied to ED with open hand injury and to obtain data that can be used as a preliminary model for future protective programs.

MATERIAL AND METHOD

In this study the tenets of the Declaration of Helsinki were followed. Between January 2010- December 2013, records of 1180 of 1292 patients who applied to our ED for an isolated open hand injury were retrospectively reviewed. 112 patients were excluded due to lack of records. Patients with extra-organ injuries and major traumas were excluded from the study. The records were examined for age, sex, date of application, occupation, cause of injury, localization or type of injury, medical treatments and outcome.

Statistical analysis: The data was analyzed by using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk test was showed whether the distributions of continuous variables were normal or not. Descriptive qualitative data were presented as numbers and percentage values, while descriptive quantitative data were presented as mean scores,

standard deviations, ranges and medians. The comparison between groups regarding qualitative data were done by using the Chisquare test, while comparison between two groups with quantitative data and parametric distribution was done by using independent t-test and the nonparametric distribution was done by using the Mann–Whitney U test. In addition, comparison between more than two groups regarding quantitative data with parametric distribution was done by using one-way Anova test and that with nonparametric distribution was done by using the Kruskal–Wallis test. Statistical significance level was <0.05.

RESULTS

Male predominated in the patient group studied (75.3%). The average age of the patients included in the study was 32 (0-86). The mean age distribution was not statistically significant in terms of gender (p = 0.724). 185 of the patients (15.7%) were admitted on Friday. The distribution of the patients according to the application days did not show statistically significant difference (p=0.784). It was found that the main cause of the injuries were 699 (59.2%) home accidents and 306 (25.9%) occupational accidents (Table1). When the age distribution of injury patterns was examined statistically significant (p<0.001). Self-harm and sports injuries are seen in an earlier age; firearm injuries are seen in older ages. 103 (8.7%) of the patients included in the study were working in wooden workers and 64 (5.4%) in construction workers (Table 2).

The injury was seen in the left hand 607 (51.4%), right hand 565 (47.9%) and bilaterally in 8 (7%).

Table 1. The distribution of causes of injury

		The cause of injury								Total
		Occupational accidents	House Accident	Traffic accident	Hiding	Self-harm	Sports	Gunshot	Others	
Male	n; (%)	287(24.3)	472(40)	6(0.5)	9(0.8)	15(1.3)	6(0.5)	21(1.8)	73(6.2)	889(75.3)
Female	n; (%)	19(1.6)	227(19.2)	2(0.2)	2(0.2)	5(0.4)	1(0.1)	0(0)	35(3)	291(24.7)
Total	n; (%)	306(25.9)	699(59.2)	8(0.7)	11(0.9)	20(1.7)	7(0.6)	21(1.8)	108(9.2)	1180(100)

Table 2. The distribution of injury types

		The cause of injury								Total
		Occupational accidents	House Accident	Traffic accident	Hiding	Self-harm	Sports	Gunshot	Others	
Male	n; (%)	287(24.3)	472(40)	6(0.5)	9(0.8)	15(1.3)	6(0.5)	21(1.8)	73(6.2)	889(75.3)
Female	n; (%)	19(1.6)	227(19.2)	2(0.2)	2(0.2)	5(0.4)	1(0.1)	0(0)	35(3)	291(24.7)
Total	n; (%)	306(25.9)	699(59.2)	8(0.7)	11(0.9)	20(1.7)	7(0.6)	21(1.8)	108(9.2)	1180(100)

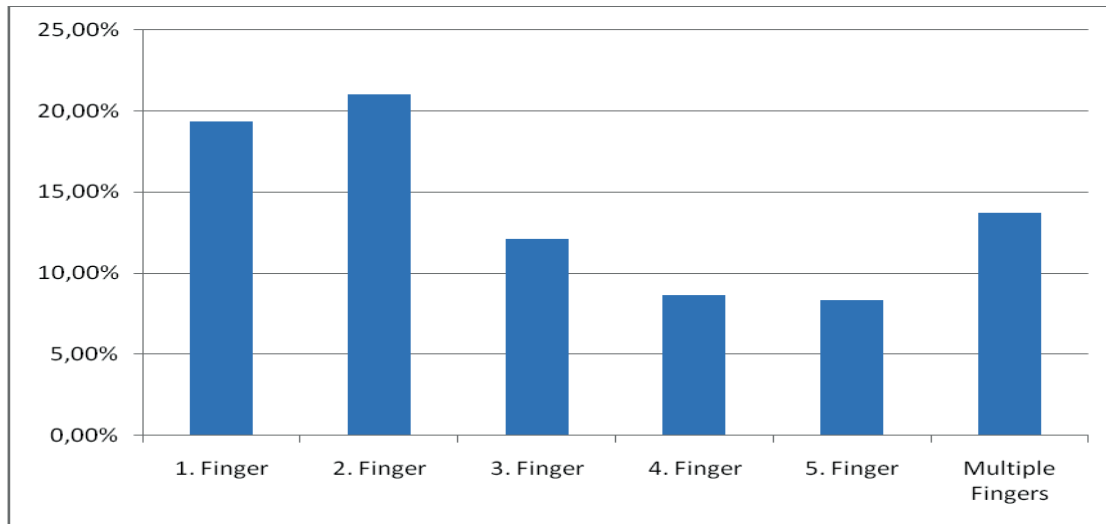


Figure 1. Frequency of finger injuries

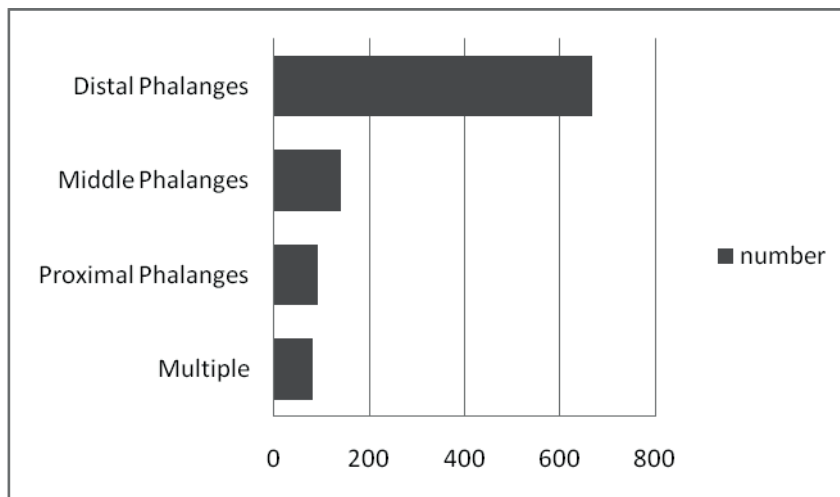


Figure 2. Parts of finger injuries

The injury was seen in dorsal surface in 448 (38.0%), palmar surface in 438 (37.1%), bilaterally in 294 (24.9%). The injuries were mostly seen on the fingers of the hands in 981 (83.1%). Multiple finger injuries were observed in 162 cases. Injuries were most frequently observed in the second and first fingers (248/21 and 228/19, respectively) (Figure 1). Distal phalanges were injured most frequently, followed by middle and proximal phalanges (Figure 2). Finger amputation was reported in 188 cases. metacarpal injuries were detected in 239 patients (20.3%). The most commonly encountered injury was cuts on skin (50.5%), as observed in 596 cases. Tendon cuts were observed in 105 cases (8.8%), while bone fractures were found in 41 cases (3.4%).

Amputation and tendon injuries were statistically significant in male patients ($p < 0.001$). 429 of the male patients (36.3%) and 167 of the female patients (14.1%) were found to have skin cut injuries. Pri-

mary suturing ($n=488$), skin flap or skin graft repair ($n=190$) and stump closure ($n=84$) were the most preferred procedures among the treatments administered to the patients. Tetanus and antibiotic prophylaxis were given (respectively 822/69.6; 532/45.1). It was recorded that consultation was demanded for %59.7 of the patients, 66.8% of the patients were discharged from the emergency service, 31.2% of the patients were hospitalized and 1.8% of the patients refrained from the treatment.

DISCUSSION

About 26% of the patients who applied with ED injury were hand injuries (5-7). Ghiya et al. (8) have found that the mean age of the patients studied was 27.41 ± 9.1 years, range from 16 to 65 years. In a study conducted by Trybus et al. (9) have declared that hand injuries ranged from 6.6% to 28.6% among all types of injuries and traumas on the mus-

culoskeletal system accounted for 28% of the injuries, which included 1199 patients. Eroglu et al. (10) have found that the mean age of the patients studied was 24.48 ± 7.59 years, range from 9 to 46 years. In our study the mean age of the patients were 32.47 ± 18.51 (0-86 years). The distribution of age groups were 22.5% were in the age of 21-30, 17.3% in the age of 31-40, 15% in the age of 11-20 and it is compatible with the literature. In a study found that the rate of males was 80.6%. Ünlü et al. (3) were reported that the distribution of the patients were 70.16% male and 29.84% female. In our study was male dominant (75.3% male, 24.7% female) and similar to the literature. When the group of 0-20 age is examined, 72.2% of the patients were male and 27.8% were female. As a result, hand injuries are more likely to occur in male gender and we think that males are more likely to work in jobs that require the using of basic essential hand tools.

Karasoy et al. (11) were found hand injuries most commonly seen in the 15-35 age group. Keskin et al. (12) were declared that hand traumas were most frequently in the third decade. In our study was similar to previous studies, 53.7% of the patients were in the age range of 20-50 years. The injuries are particularly harmful to the individual economy and the domestic economies because they are seen at active working ages.

In a research, hand injuries days were listed as 16.24% on saturday, 11.16% on sunday, 16.04% on monday, 13.19% on tuesday, 13.80% on wednesday, 14.41% on thursday and 15.12% on friday (8). In our study, 13.8% on monday, 11.9% on tuesday, 14.7% on wednesday, 13.7% on thursday, 15.7% on friday, 15% on saturday, 15.3% on sunday of patients were admitted to ED. The reason for the increase in injury rate on fridays and saturdays, these days is the last working days of the week and there may be fatigue and attention loss when working towards. The rest periods frequency and times can be increased at the end of the week, so it can be prevent accidents.

In the study conducted by Karasoy et al. (11), with 1937 patients, work accidents were seen in 40%. According to the work done by Ünlü et al. (3), the distribution of crushing hand injuries were 44.11% for timber, 29.43% for agriculture, 11.76% for automotive, 9.80% for textile and 4.9% for machine. We found that the main cause of the injuries were 59.2% home accidents and 25.9% occupational accidents. It has been determined that most of them are working in wooden works. The cause of hand injuries from work accidents may be due to insufficient attention to adequate occupational safety and preventive measures. Taking safety precautions in industrial machines and the use of mechanical devices during the transport of heavy loads, the use of

protective clothes can be reduce the frequency of occupational injuries. In our study, the distribution of the patients according to occupational groups; Wooden for 8.7%, construction for 5.4%, agriculture for 5.3%, automotive for 3.1%, food for 1,9% and the others for 75.6%. The reason why the others ratio is high is the lack of the type of industry can not be determined or the incomplete records.

According to study done by Smith et al. while 62% of the patients who applied to the ED with hand injuries were workers, 54% of these injuries were in the right hand, 44% in the left hand and 2% in the bilateral hand injury (13). Choyce et al. (14) were reported hand injuries about 83%. In the same study, it was found that the most frequently injured finger was the first finger at 27%, the fifth finger at 23% and the least injured finger was the second finger at 7%. In our study, the most frequently injured finger was the second finger with 25.2%, the least injured finger was the fourth finger with 9.9%. Generally, multiple finger injuries are not mentioned in the literature. In our study, multiple finger injuries were also assessed and it was determined as 13,7%. Of the finger injuries, 68.1% were distal phalanges and 14.2% were at the middle phalanges. When the fracture rates were evaluated in patients, it was determined as 32,1%. When all hand injuries are handled, it is obvious that injuries at the fingertips are significantly higher so it is important to encourage the use of protectors such as gloves to prevent hand injuries.

Ünlü et al. (3) was reported the fracture rate as 23.24% (3). Choyce et al.(14) was reported in the study of hand injuries due to spores,the fracture rate as 68%. In our study, we found that fractures and / or dislocations in 32.1% of hand injuries. Gustafsson et al. (15) have reported amputation in 29% of hand injuries, 16% of flexor tendon and digital nerve trauma, 13% of flexor tendon injuries, 11% of large soft tissue injuries + fractures and one or more anatomical tissue injuries, 10% of extensor tendon injuries and fractures and 3% of soft tissue injuries. Eroglu (16) was found that tendon damage occurred in 43.4% of cases, vascular damage in 9.7% nerve damage in 5.3% and bone fracture in 4.4%, while at least two of tendon, nerve, vein and bone damage were present in 11.5%. In the study of Karasoy et al. (11), 33% of cases were isolated skin cuts while isolated tendon injuries were in second place. Ünlü et al. (3) was reported the rate of amputation as 5.9%. In our study, the most commonly encountered injury was cuts on skin with 50.5%, amputations were second rank with 15.9%. The high rate of amputation is thought to be due to frequent complicated hand injuries from surrounding centers because our hospital is a tertiary hospital and because we are the only center in the city where microsurgery is being

done. When 388 cases (32.9%) were referred to ED from another health institution, 57% of these cases were referred without intervention. The most frequent procedure performed in ED hand injuries was primary suture with a rate of 41.4%. In our country where hand trauma is usually treated in tertiary care institutions, training of the personnel to apply triage is important. The fact that the primary suturation rate is high in our study means that many of these cases can be treated in secondary health care institutions. Thus, it is thought that both labor and economic loss may be less.

As a result, patients who are admitted to ED due to hand injuries, most of them are young male patients. It is possible to reduce labor and economic losses with early treatment of hand injuries and appropriate rehabilitation. We think that the training of employees in occupational health and the promotion of the use of protective clothes and the strict control mechanism to be created are the main measures.

MATERIAL SUPPORT AND RELATIONSHIP

There is no person / organization to support the work financially and the authors have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Giderođlu K, Sađlam İ, akıcı H, Özturan KE, Güven M, Görgü M. Bolu yöresi el yaralanmalarının epidemiyolojisi: retrospektif klinik alışma. *Abant Med J* 2012; 1: 13-5.
2. Rinkevich Y, Maan ZN, Walmsley GG, Sen SK. Injuries to appendage extremities and digit tips: a clinical and cellular update. *Dev Dyn* 2015; 244: 641-50.
3. Ünlü RE, Abacı Ünlü E, Orbay H, şensöz Ö, Ortak T. Ezici el yaralanmaları. *Turk J Trauma & Emerg Surg TJTES* 2005; 11: 324-8.
4. Sandvall BK, Keys KA, Friedrich JB. Severe hand injuries from fireworks: injury patterns, outcomes, and fireworks types. *J Hand Surg* 2017; 42: 385.
5. Bozkurt S, Savrun A, Okumus M, Bilal Ö, Baykan H, Kalender AM. Evaluation of patients applying to the emergency service with complaint of isolated hand injuries. *Acad Emerg Med* 2015; 14:54.
6. Chang HL, Jung JH, Kwak YH, et al. Quality improvement activity for improving pain management in acute extremity injuries in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2018; 5: 51.
7. Eisele A, Dereskewitz C, Kus S, et al. Factors affecting time off work in patients with traumatic hand injuries—A bio-psycho-social perspective. *Injury* 2018 (doi: 10.1016/j.injury.2018.07.012).
8. Ghiya MN, Murty S, Shetty N, D’Cunha R. A descriptive study of hand injuries presenting to the adult emergency department of a tertiary care center in urban India. *J Emerg Trauma Shock* 2017; 10: 19.
9. Trybus M, Lorkowski J, Brongel L, Hładki W. Causes and consequences of hand injuries. *Am J Surg* 2006; 192: 52-7.

10. Eroğlu O, Koçak OM, Cořkun F, Deniz T. Cama yumruk atan hastaların demografik özellikleri ve hava koşulları ile ilişkisi. *KU Tıp Fak Derg* 2017; 19: 1-7.
11. Karasoy A, Sakinsel A, Gözü A, Kuran İ, Baş L. Acil el yaralanmalarında deneyimlerimiz. *Turk J Trauma & Emerg Surg TJTES* 1998; 4: 265-9.
12. Keskin ED, Seçkin Ü, Bodur H, Sevil A, Erdoğan B, Akyüz M. Tendon yaralanmalı hastalarımızın klinik özellikleri. *Turk J Phys Med Rehab’s* 2005;51:3.
13. Smith ME, Auchincloss J, Ali M. Causes and consequences of hand injury. *J Hand Surg* 1985; 10: 288-92.
14. Choyce M, Potts M, Maitra A. A profile of sports hand injuries in an accident and emergency department. *J Emerg Med* 1998; 15: 35-8.
15. Gustafsson M, Amilon A, Ahlström G. Trauma-related distress and mood disorders in the early stage of an acute traumatic hand injury. *J Hand Surg* 2003; 28: 332-8.
16. Eroğlu O. Demographic, anatomical, and clinical features of patients with glass-punching injuries. *KU Tıp Fak Derg* 2018; 20: 168-76.

Benign sinonazal kitlelerin histopatolojik bulgularının retrospektif analizi

Retrospective analysis of histopathological findings of benign sinonasal masses

Ceyhun Aksakal

Tokat Devlet Hastanesi, Kulak, Burun, Boğaz Kliniği, Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Benign sinonazal kitleler içinde en sık görülen tür nazal poliptir. Bunun yanında nadiren sinonazal papillom, hemanjiyom, respiratuvar epitelyal adenomatöz hamartom (REAH) gibi histopatolojik tanılara rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı sinonazal bölgede görülen kitleleri histopatolojik tiplerine göre ayırarak cinsiyete ve yaş aralığına göre dağılımını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tokat Devlet Hastanesi'nde Ocak 2008 ile Ocak 2018 arasında benign nazal kitle ile opere edilmiş ve histopatolojik tanılarına ulaşılmış 203 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların histopatolojik tipleri türlerine göre ayrılmıştır. Histopatolojik tipler cinsiyet ve yaş aralıklarına göre ayrılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 128'i erkek, 75'i kadınlardan oluşmaktadır. Ortalama yaş 42,23 (Erkek: 41,96±18,9, Kadın: 42,68±19,1) olarak bulunmuştur. En sık sinonazal kitle olarak nazal polip (%89,1) bulunurken elde edilen diğer histopatolojik tanımlar sinonazal papillom (%4), REAH (%2,4), lobüler kapiller hemanjiyom (LKH) (%2,9) ve fungal rinosinüzit (%0,9) olmuştur.

Sonuç: Benign sinonazal kitlelerin histopatolojik bulguları yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Antrokoanal polip daha çok genç yaşta görülürken, daha çok kronik sinüzitle ilişkili olan nazal polip orta yaşlarda, inverted papillom ve REAH ise ileri yaş aralıklarında tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benign, nazal polip, sinonazal kitle

ABSTRACT

Introduction: Nasal polyps are the most common types of benign sinonasal masses. In addition, some histopathological diagnoses like rare sinonasal papilloma, hemangioma and Respiratory Epithelial Adenomatous Hamartoma (REAH) are also observed. The purpose of the present study is to examine the distribution of the masses seen in sinonasal area in terms of histopathological types, and to determine the distribution according to age and gender.

Material and Method: A total of 203 patients, who were operated due to benign nasal mass between January 2008 and January 2018 in Tokat State Hospital and whose histopathological diagnoses were obtained, were included in the study. The patients were divided in terms of their histopathological types. These histopathological types were analyzed according to the gender and age range.

Results: A total of 128 of the patients were male and 75 were female. The mean age was found as 42.23 (Males: 41.96±18.9, Females: 42.68±19.1). The most common sinonasal mass was nasal polyp (89.1%), and the other histopathological diagnoses were sinonasal papilloma (4%), REAH (2.4%), lobular capillary hemangioma (LKH) (2.9%) and fungal rhinosinusitis (0.9%).

Conclusion: The histopathological findings of benign sinonasal masses vary according to age and gender. Antrochoanal polyps are seen mostly at younger ages, nasal polyps, which are associated with chronic sinusitis, are seen in middle age, and inverted papilloma and REAH are detected in advanced age ranges.

Keywords: Benign, nasal polyp, sinonasal mass

Sorumlu Yazar: Ceyhun Aksakal, Tokat Devlet Hastanesi, Gültekin Topçam Bulvarı, Yeni Cadde, Tokat, Türkiye

E-posta: aksakalceyhun@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.09.2018 **Kabul Tarihi:** 17.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.463894

Cite this article as: Aksakal C. Benign sinonazal kitlelerin histopatolojik bulgularının retrospektif analizi. J Health Sci Med 2018; 1(4); 80-84

GİRİŞ

Nazal polip ve daha az sıklıkla görülen inverted papillom, respiratuvar epitelyal adenomatöz hamartom gibi patolojilerin en önemli ve genellikle ilk semptomu burun tıkanıklığıdır (1-3). Nazal polip prevalansı %2-4,4 arasında değişirken antrokoanal polipin (AKP) toplam nazal polipler içinde %4-6 arasında payı olduğu bildirilmiştir (4). Nazal polip etiyojisinde kronik rinosinüzit ve alerjik durumların etkisi savunulurken AKP'nin etiyojisi açık değildir (1,4). İnverted papillom ise nazal kavite ve paranasal sinüslerin benign ve nadir görülen tümörlerindedir. Yıllık insidansı 100000 de 0,2-1,5 vaka olarak bildirilmiştir. İnverted papillom tüm sinonazal kitlelerin %0,5-4 ü kadarını oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazla görülen inverted papillomun klinik özellikleri iyi tanımlanmasına rağmen etiyojisi tam olarak açık olmayan bir patolojik durumdur (5). Hemanjiyom çok sayıda vasküler yapının düzensiz biçimde bir araya gelmesiyle oluşan benign tümörlerdir. Baş boyun bölgesinde bir çok yerde görülmesine rağmen sinonazal bölgede nadiren görüldüğü bildirilmiştir. Hemanjiyomun insidansı tam olarak açık değilken bir çalışmada erkeklerde kadınların yaklaşık iki katı kadar görüldüğü bildirilmiştir (6). Tüm bunların yanında sinonazal bölgede görülebilen benign kitleler arasında respiratuvar epitelyal adenomatöz hamartom (REAH) ve oldukça nadir olarak leiomyom, schwannom, nörofibrom, amaloblastoma sayılabilir (7).

Literatürde nazal poliplerin insidansı ve genel klinik ve patolojik özellikleri ile bir çok çalışma olmasına rağmen diğer benign tek taraflı nazal kitleler ile ilgili çalışma oldukça azdır. Bu çalışmanın amacı

kliniğimizde nazal polipozis veya benign nazal kitle nedeniyle opere edilmiş ve histopatolojik bulgularına tam ulaşılmış olan hastalarda bu kitlelerin görülme yaşlarını ve cinsiyetlere göre dağılımını literatür eşliğinde analiz etmektir.

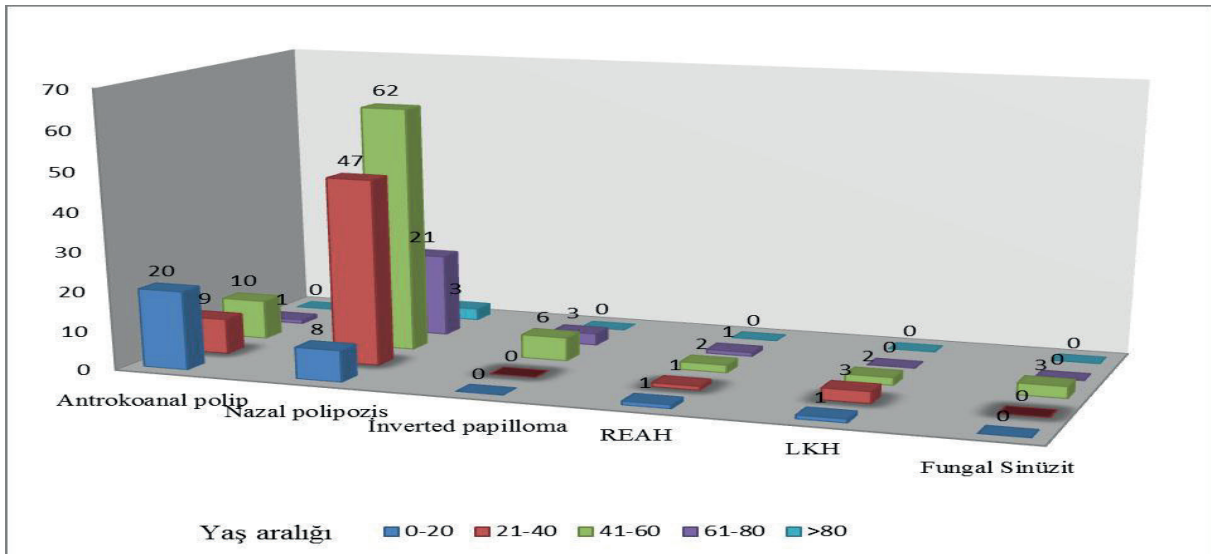
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Tokat Devlet Hastanesi'nde Ocak 2008 ile Ocak 2018 arasında herhangi bir çift taraflı veya tek taraflı benign sinonazal kitle nedeniyle opere edilmiş ve histopatolojik bulgularına tam olarak ulaşılmış hastaları içermektedir. Medikal kayıtları, histopatolojik bulguları ve bilgisayarlı tomografi (BT) kayıtlarına tam olarak ulaşılmış 203 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Benign sinonazal kitleler histopatolojik özelliklerine göre ayrıldıktan histopatolojik özellikler hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre karşılaştırılmıştır. Hastalar yaş gruplarına göre 0 ve >80 arasında beş gruba ayrılarak histopatolojik tanıları yaş grupları arasında karşılaştırılmıştır. Ortalama, standart sapma, oran gibi tanımlayıcı değerler kullanılarak gruplar değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı değerlerin analizi ve sunumu için Microsoft Excel programı kullanılmıştır.

BULGULAR

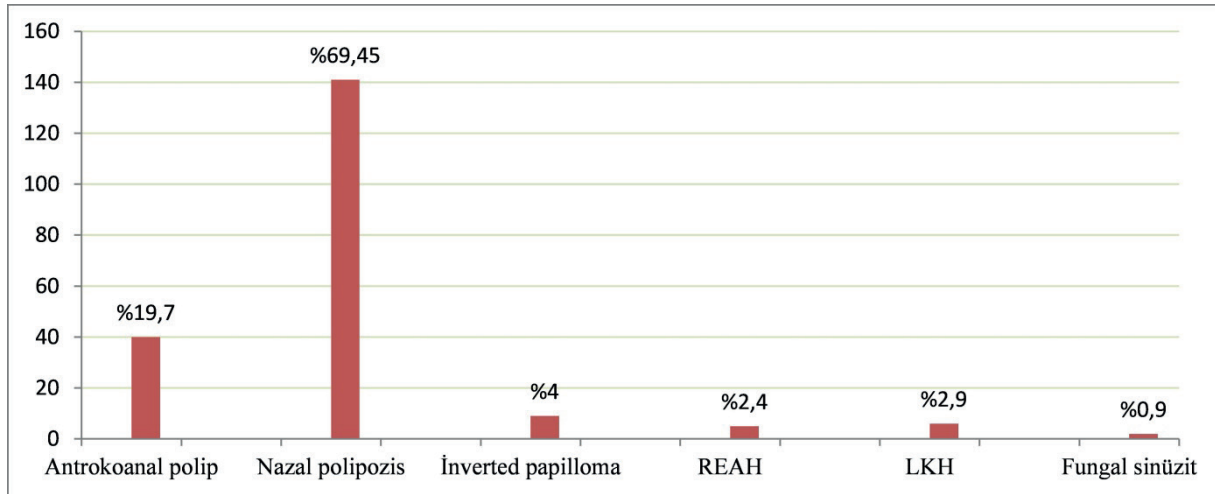
Toplam 203 hasta (Erkek: 128, Kadın: 75) çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik sonuçları elde edilmiş 203 hastanın ortalama yaşları 42,23 idi. Hastalardan el edilen patolojik tanıları nazal polip, AKP, inverted papillom, REAH, LKH ve fungal sinüzit idi. Vakaların sayısal dağılımı ve oranları Resim 1'de verilmiştir. Tüm vakalar için erkek / kadın oranı 1,7 olarak bulunmuştur.



Resim 1. Benign nazal kitlelerin türlerine göre sayısal ve oransal dağılımı. REAH: Respiratuvar epitelyal adenomatöz hamartom, LKH: Lobüler kapiller hemanjiyom

Tablo 1. Benign nazal kitlelerin cinsiyete göre dağılımı ve cinsiyete göre yaş ortalaması. REAH, Respiratuar epitelial adenomatöz hamartom; LKH, Lobüler kapiller hemanjiyom.

	Vaka sayısı (n)			Yaş ortalaması		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	
Antrokoanal polip	22	18	40	25,18±19,07	26,94±19,04	25,75±19,04
Nazal polipozis	93	48	141	46,97±19	43,89±19,03	45,92±18,99
İnverted papilloma	6	3	9	51,16±18,36	67±18,86	56,44±18,86
REAH	3	2	5	53,3±18,32	39±19,36	47,6±19,01
LKH	4	2	6	35,75±18,2	37±19,25	36,17±19,2
Fungal Sinüzit	0	2	2	0	54±19,2	54±19,2
Toplam	128	75	203			



Resim 2. Vakaların yaş aralıklarına göre sayısal dağılımı. REAH: Respiratuar epitelial adenomatöz hamartom. LKH: Lobüler kapiller hemanjiyom

Nazal polip en sık görülen patoloji olmakla beraber erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla görülmüştür. Bununla birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 41-60 olarak bulunmuştur (Tablo 1, Resim 2).

AKP en sık görülen ikinci sinonazal kitle olarak bulunmuştur. Çalışmamızda AKP için erkek kadın oranı 1,2:1 olarak bulunurken en sık görüldüğü yaş aralığı 0-20'dir (Tablo 1, Resim 2). Sinonazal papillomlar en sık görülen üçüncü histopatolojik tanı olmuştur. Toplam 9 hastada sinonazal papillom görülürken daha çok ileri yaşta görülmüştür (Tablo 1, Resim 2). Sekiz hastada histopatolojik tip inverted papillom olarak tanımlanırken 1 hastada fungiform tip olarak tanımlanmıştır.

Hemanjiyom toplam 6 hastada görülürken erkeklerde kadınlardan iki kat fazla bulunmuştur. Çalışmamıza göre hemanjiyom sıklıkla 21-40 arasında görülmüştür (Tablo 1, Resim 2). Vakaların tümünde hemanjiyomun histopatolojisi lobüler kapiller tip olarak tanımlanmıştır. REAH en sık görülen beşinci histopatolojik tanı olmuştur. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. REAH için ortalama görülme yaşı 47,6 olarak bulunurken toplam 5 vakanın 3 ü erkeklerde 2 si kadınlarda görülmüştür. REAH için en sık görülen yaş aralığı 41-60 olarak bulunmuştur (Resim 2). Çalışmamız için en az görülen tanı ise fungal rinosinüzit olarak bulunmuştur. İki vaka görülmüştür. Bu vakalar ileri yaştaki hastalardan oluşmuştur (Tablo 1, Resim 2).

TARTIŞMA

Nazal polip sinonazal kavite kaynaklı benign karakterli nazal kitledir. Nazal polip toplumda yaklaşık %1-4 arasında görülmektedir. Nazal polipler konjenital özellikli kistik fibrozis haricinde genellikle kronik rinosinüzit ile birliktelik göstermektedir. Nazal polip yaşam kalitesini olumsuz etkilediğinden klinik olarak ayırt edilmesi, takibi ve tedavisi önemli olan bir klinik durumdur (8). Nazal polip için en karakteristik klinik özellikler olarak burun tıkanıklığı, koku hissinin azalması veya kaybı, yüzde basınç hissi sayılabilir. Yapılan çalışmalar nazal polipin erkeklerde kadınlara göre 1,3 ile 2,2 kat arası daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Bunun yanında görülme en sık görülme yaşının 45-65 arası olduğu bildirilmiştir (9,10). Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla korele biçimde nazal polip erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla görülmüştür ve ortalama görülme yaşı 45,92 olarak bulunmuştur.

AKP maksiller sinüsün herhangi bir duvarından kaynaklanıp doğal veya aksesur ostium vasıtasıyla nazal kaviteye oradan da koanaya uzanım gösteren benign nazal kitledir. Tüm nazal polip vakalarının yaklaşık %4-6 lık kısmını AKP'nin oluşturduğu bildirilmiştir. Genellikle unilateral nadiren bilateral olabildiği bildirilmiştir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir (11). Gupta ve ark. (12)'lerinin 92 sinonazal kitlesi olan hastayı inceledikleri retrospektif çalışmalarında AKP 39 vaka en sık görülen tek taraflı nazal kitle olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada AKP'nin en sık görüldüğü yaş aralığı olarak 11-20 arası bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde AKP sıklıkla 0-20 yaş aralığında görülmüştür. AKP ile kronik sinüzit karşılaştırıldığında nazal polip çoğu zaman iki taraflı nazal kavitede görülürken AKP hemen hemen her zaman tek taraflı görülmektedir. Bilateral nazal polip çoğunlukla etmoid sinüslerden köken alırken AKP maksiller sinüsten köken almaktadır ve intramural kist oluşumuna neden olduğu kanıtlanmıştır (4,13).

İnverted papillom sinonazal kavite kaynaklı benign tümördür. Yıllık insidansı 100000 vakada 0,2-0,6 arası olarak bildirilmiştir. Sinonazal papillomun en sık iki semptomu nazal obstrüksiyon ve rinore dir. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de HPV enfeksiyonu ile rekürrens oranı ve malign transformasyon arasında bağlantı bulunmuştur (14-16). İnverted papillom için ortalama görülme yaşı 55, erkek kadın oranı ise 2-5/1 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamızda bulunan 9 inverted papillom vakasının ortalama yaşı 56,44 olarak bulunurken erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülmüştür.

REAH nazal kavite veya sinüslerin yüzey epitelinin glandüler proliferasyonu ile karakterize, benign tümördür. Klinik özellikleri iyi tanımlanmasına rağmen etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tek

başına görülebildiği gibi nazal poliple veya inverted papillomla birlikte bulunabilir (18,19). Wenig ve ark. (18)'lerinin 31 REAH vakasını incelediği çalışmasında ortalama yaş olarak 58 olarak bildirilirken vakaların %87 sinin erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir. Vira ve ark. (20) ise ortalama yaşı 52, vakaların %57 sinin erkeklerde görüldüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise 5 vakada REAH görülmüştür. Çalışmamızda REAH vakalarının %60'ı erkeklerde görülmüştür.

Nazal LKH nazal kavite ve paranazal sinüslerde görülebene, benign klinik olarak epistaksis ile prezente olan kitledir. Piyojenik granülom olarak adlandırılan LKH nazal kavitede en sık görülen -vasküler tümördür. Baş boyun bölgesinde görülen LKH'ların %7-29'luk kısmının nazal kavitede görüldüğü bildirilmiştir. Etiyolojisi bilinmemektedir (21). Hemanjiyomun nazal kavitede iki tipi tanımlanmıştır. Birincisi LKH ve diğeri kavernoöz hemanjiyomdur. Vakaların çoğunluğunu LKH oluşturmaktadır (22). Bizim çalışmamızda tespit edilen 6 hemanjiyom vakasının tümü LKH'dan oluşmaktaydı.

SONUÇ

Nazal polip en sık görülen benign sinonazal kitle iken daha çok orta yaşlı hastalarda tespit edilmiştir. AKP daha çok genç yaşta tespit edilmiştir. İnverted papillom ve LKH daha çok ileri yaşlarda tespit edilmiştir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2011; 121: 2672-78. doi: 10.1002/lary.21847.
2. Bugter O, Monserez DA, van Zijl FVWJ, Baatenburg de Jong RJ, Hardillo JA. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 20; 46:67. doi: 10.1186/s40463-017-0246-7.
3. Agarwal P, Panigrahi R. Sinonasal mass-a recent study of its clinicopathological profile. *Indian J Surg Oncol* 2017; 8:123-7. doi: 10.1007/s13193-016-0570-9.
4. Kizil Y, Aydil U, Ceylan A, Uslu S, Baştürk V, İleri F. Analysis of choanal polyps. *J Craniofac Surg* 2014; 25: 1082-4. doi:10.1097/SCS.0000000000000543.
5. Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2016 Dec 21; 3: 54-8. doi:10.1016/j.wjorl.2016.11.004
6. Takaiishi S, Asaka D, Nakayama T, et al. Features of sinonasal hemangioma: A retrospective study of 31 cases. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44: 719-23. doi:10.1016/j.anl.2017.01.012



7. Tatekawa H, Shimono T, Ohsawa M, Doishita S, Sakamoto S, Miki Y. Imaging features of benign mass lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses according to the 2017 WHO classification. *Jpn J Radiol* 2018; 36: 361-81. doi:10.1007/s11604-018-0739-y.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 3:1-298
9. Braakman I, Verest O, Pijning T, Meijer DK, Groothuis GM. Zonal distribution of the cation lucigenin in rat liver: influence of taurocholate. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 532-6. doi: 10.1002 /alr.20025.
10. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1: 88-94. doi: 10.1002/ alr.20025
11. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Difference of antrochoanal polyp between children and adults. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 84: 143-6. doi: 10.1016/j. ijporl.2016.03.004.
12. Gupta R, Moupachi SS, Poorey VK. Sinonasal masses: a retrospective analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65: 52-6. doi:10.1007/s12070-012-0602-x.
13. Guven M, Karabay O, Akidil O, Yilmaz MS, Yildirim M. Detection of staphylococcal exotoxins in antrochoanal polyps and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 302-7. doi:10.1177/0194599812465586.
14. Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasms: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin N Am* 2006; 39: 601-17. doi:10.1016/j.otc.2006.01.005
15. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22: 47-51. doi:10.1097/ MOO.0000000000000017
16. Strojan P, Ferlito A, Lund VJ, et al. Sinonasal inverted papilloma associated with malignancy: the role of human papillomavirus infection and its implications for radiotherapy. *Oral Oncol* 2012; 48: 216-8. doi:10.1016/j. oroloncology.2011.10.009.
17. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: from diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016; 133: 337-41. doi:10.1016/j.anorl.2016.03. 006.
18. Wenig BM, Heffner DK. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 639-45. doi:10.1177/000348949510400809
19. Hawley KA, Pabon S, Hoschar AP, Sindwani R. The presentation and clinical significance of sinonasal respiratory epithelial adenomatoid hamartoma (REAH). *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 248-53. doi:10.1002/ alr.21083
20. Vira D, Bhuta S, Wang MB. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas. *Laryngoscope* 2011; 121: 2706-09. doi: 10.1002/lary.22399.
21. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 470-9.
22. Kim JS, Kwon SH. Sinonasal hemangioma: diagnosis, treatment, and follow-up of 37 patients at a single center. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75: 1775-83. doi: 10.1016/j. joms.2016.12.044.

Azospermik ve oligospermik hastaların spermioyogram parametrelerine göre sınıflandırılması

Classification of azospermic and oligospermic patients by spermioyogram parameters

Kasım Ertaş¹, Özgür Eroğlu², Serdar Yüksel³

¹Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Van, Türkiye

²Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Androloji Laboratuvarı, Van, Türkiye

³Milli Eğitim Bakanlığı, KMTAL, Kiraz, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: İnfertilite evli çiftlerin bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanabilir. Çiftlerde infertilite %10'u kadınlardaki, %15'i erkeklerdeki genetik problemlerden kaynaklanır. Erkek infertilitesine ayrıca enfeksiyonlar, toksik maddeler, tıkanıklar ve varikozel sebep olmaktadır. Erkek infertilitesinin tespitinde ilk uygulanacak en önemli test spermioyogram analizidir. Spermioyogram sonucuna göre semen sıvısı içinde hiç sperm bulunmamasına azospermi, az sayıda bulunmasına oligospermi denir. Çalışmamızda spermioyogram ve gonadotropin test parametrelerinin azospermi, oligospermi ve normal hasta gruplarında nasıl değiştiğini tespit etmeyi amaçladık. Diğer bir amacımız ise bu hastaların azospermi nedenlerine göre dağılım yüzdelere hesaplanmıyordu.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada rutin spermioyogram ve gonadotropin hormon testlerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Test parametrelerinden viskozite, likefaksiyon, pH, hacim, hareketlilik değerleri, Kruger sonuçları ve gonadotropin seviyeleri kullanılmıştır. Hasta gruplarının ayrımında hangi test parametrelerinin etkin olduğunu belirlemek için Anova, Mann Whitney U ve diskriminant analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Azospermi hastalarının %7'sinin enfeksiyon, %9'unun genetik problemler, %5'inin inmemiş testis, %22'sinin testis fonksiyon bozukluğu ve %22'sinin varikozel teşhisi ile değerlendirildiği, Hastaların %35'inin ise sadece infertilite şikayeti ile kliniğimize başvurduğu belirlendi. Normal popülasyon ile azospermi ve oligospermi hastaları Anova, Mann Whitney U testleri ile karşılaştırıldığında, gonadotropin seviyelerinin azospermi ve oligospermi hastalarında kontrol grubundan farklı olduğu, spermioyogram parametrelerinden pH, viskozite ve likefaksiyonun değişiklik göstermediği, morfoloji, hareket, hacim ve sperm sayısının farklılık gösterdiği bulundu.

Sonuç: İncelediğimiz Azospermi ve oligospermi hastalarında, literatür ile uyumlu olarak FSH, LH seviyeleri artmıştır, testosteron seviyesi ise bu hastalarda kısmi olarak azalmıştır. İstisna olarak, azospermi görülen ilerlememiş varikozel vakalarında, hormon seviyeleri normal seviyededir. Prolaktin ve östradiol azospermi ve oligospermi hastalarında normal seviyededir. Spermioyogram parametrelerinden sadece sperm hacim, morfoloji, hareket ve sayısının hastaların ayrımında önemli olduğu belirlenmiştir. onuç olarak; bu hastaların ayrımında, FSH, LH ve testosteron seviyesinin, sperm hacim, morfoloji, hareket ve sayısının belirlenmesi yeterlidir.

Anahtar Kelimeler: Azospermi, oligospermi, spermioyogram, likefaksiyon, viskozite, sperm hareketi, gonadotropin

ABSTRACT

Aim: Infertility can be defined as the fact that married couples do not have a pregnancy despite one year of unprotected intercourse. In couples, infertility is caused by genetic problems in 10% of females and 15% in males. Male infertility is also caused by infections, toxic substances, blockages and varicocele. The most important test to be applied in the determination of male infertility is spermioyogram analysis. According to the results of the spermioyogram, there is no sperm in the semen fluid and azospermia, and the small number of them are called oligospermia. In our study, we aimed to determine how spermioyogram and gonadotropine test parameters change in azospermia, oligospermia and normal patient groups. Another aim was to calculate the distribution percentages of these patients according to the azospermia reasons.

Material and Method: The method used in the study is routine spermioyogram analysis. Viscosity, liquefaction, pH, volume, motility, Kruger and gonadotropine level were used as test parameters. Anova, Mann Whitney U and discriminant analyzes were performed to determine which test parameters were effective in the differentiation of patient groups.

Results: According to the results obtained, 7% of azospermia patients had infection, 9% had genetic problems, 5% had undescended testis, 22% had testicular dysfunction and 22% varicocele. 35% of patients admitted to our clinic with complaints of infertility. When the normal population and azospermia patients were compared, it was determined that the rate of abnormality of liquefaction and viscose was high in azospermia patients, pH and volume did not differ, and gonadotropine levels were high in azospermia patients according to the literature. In addition, FSH, LH and testosterone levels were found to differ between patient groups. Spermioyogram parameters showed that only sperm volume was different between azospermia and normal patient groups.

Conclusion: In patients with azospermia and oligospermia, FSH, LH levels were increased and testosterone levels were partially decreased in these patients. As an exception, in advanced varicocele cases with azospermia, hormone levels are normal. Prolactin and estradiol are normal in azospermia and oligospermia patients. It was determined that sperm volume, morphology, motility and number of sperm were important in the differentiation of patients. As a result; In the differentiation of these patients, the level of FSH, LH and testosterone, sperm volume, morphology, motility and total sperm is sufficient to determine.

Keywords: Azospermia, spermioyogram, liquefaction, viscosity, sperm motility, gonadotropine

Sorumlu Yazar: Serdar Yüksel, Milli Eğitim Bakanlığı, Biyolog, KMTAL, Kiraz, İzmir, Türkiye

E-posta: serdarykl@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.10.2018 **Kabul Tarihi:** 22.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.471058

Cite this article as: Ertaş K, Eroğlu Ö, Yüksel S. Azospermik ve oligospermik hastaların spermioyogram parametrelerine göre sınıflandırılması. J Health Sci Med 2018; 1(4): 85-93

Azospermi semen örneğinde spermatozoa bulunmamasıdır (1). Ağır oligospermik hastaların azospermik hastalarla karıştırılmaması için semen örneğinin 1500xg'de en az 15 dakika santrifüj edildikten sonra analiz edilmesi gerekir. Azospermi üreme sistemindeki çeşitli patolojilerden kaynaklanabilir. Patolojinin bulunduğu bölgeye göre azospermi pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Pretestiküler nedenlerde problem hipotalamus, hipofiz ve gonadlar arasındaki hormonal bağlantılardadır. Erkek üreme sisteminin hormonal kontrolündeki bu sorunların kökeninde genetik, anatomik ve sonradan oluşan enfeksiyon veya travmalar bulunabilir. Enfeksiyon tek başına azospermi nedeni olmasa da infertiliteye yol açabilir. Gonore, tüberküloz ve bazı bakteriyel enfeksiyonlar sırasında meydana gelen iltihabi reaksiyonlar üreme kanallarında tıkanıklıklara yol açmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar sperm hareketini bozarak ve gelişmekte olan sperm hücrelerine zarar vererek kısırılığa neden olabilir, ayrıca klamidy, mikoplazma ve üreoplazma enfeksiyonları da sperm kalitesini bozarak infertiliteye neden olabilir. Geç yaşlarda görülen kabakulak enfeksiyonları testislerde kalıcı hasara neden olabilmektedir (2). Testiküler faktörlerde hormonal kontrol normal olmasına rağmen spermatogenez bozulmuştur, posttestiküler bozuklukların nedeni ise rete testisten ejakulator kanala kadar olan kısımda oluşan bir tıkanıklık veya ejakulator disfonksiyonudur (3).

Hipotalamus ve hipofiz testislerde Leydig hücrelerini uyarak hem testosteron üretilmesini hem de spermatogenezin gerçekleşmesini sağlar. Bu hormonal aksta bir bozulma infertiliteye sebep olabilmektedir. Erkek üreme sisteminin hormonal kontrolü kısaca şu şekilde özetlenebilir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı faktör (GnRH) hipofize ulaşarak Hipofizden FSH ve LH hormonunun salgılanmasını uyarır. Gonadotropin inhibe edici hormon GnIH ise FSH ve LH salgılanmasını baskılamaktadır. LH testiste Leydig hücrelerinden testosteron salgılatırken, FSH ise sertoli hücrelerini uyarak spermatogenezini sağlar. Spermatogenezin gerçekleşebilmesi için FSH, LH ve testosteron gereklidir. FSH ve LH polipeptid hormonlarının beta ünitelerindeki genetik bozukluklar ve FSH hormon reseptörü bozuklukları spermatogenezde aksamaya neden olmaktadır. FSH sertoli hücrelerini uyardığı anda bu hücrelerden negatif geri besleme ile inhibin B salgılanır. Eğer kanda inhibin B düşük FSH yüksek ise sertoli hücrelerinde bir sorun var demektir. İnhibin miktarı ne derece düşüğe spermatogenezde o derece bozuktur. Aktivin ise inhibine zıt etkili çalışmaktadır. Aktivin hipofizden FSH salgılanmasını uyarır. İnhibin artışı ve aktivin seviyesi azalması birlikte gerçekleşir. Eğer FSH yüksek, inhibin düşük ve aktivin yüksek ise spermatogenez oldukça bozulmuş demektir. Östradiol testosterondan aromataz enziminin etkisiyle yapılan bir maddedir. Östradiol hipotalamusu etkileye-

rek FSH ve LH salgılanmasını azaltır. Eğer kanda FSH ve östradiol yüksekse spermatogenez olumsuz etkilenir (4). Çok düşük olması ise epididim ödemi-ne neden olmaktadır. Bu durumdan spermatogenez olumsuz etkilenmektedir. Kanda testosteron seviyesinin azalması LH hormonuna, testis disfonksiyonuna veya primer testiküler yetmezliğe bağlıdır. FSH, LH ve testosteronun çok düşük seviyede olması hipogonadotropik hipogonadizm olarak adlandırılır. Doğuştan olan tipinde ergenliğe geç girme, küçük penis, testislerin normal pozisyonda olmaması ve kemiklerde zayıflık gözlenir. Hipergonadotropik hipogonadizmde ise yüksek FSH, LH ve normal ya da yükselmiş testosteron olabilir. Genellikle Klinefelter sendromunda bu duruma rastlanır. Bu hastalarda testisler küçüktür, jinekomasti ve azospermi mevcuttur (5).

Biz bu çalışmada; I. Azospermi vakalarının, azospermi nedenlerine göre dağılımını hesaplamayı, II. Azospermi ve oligospermi vakalarının spermogram ve gonadotropin parametrelerinin hangilerinin kontrol grubuna göre farklılık gösterdiğini tespit etmeyi, III. Bu hastaların test parametrelerinin ortalama ve standart sapmalarının belirlenmesini ve IV. Hasta gruplarının ayırımında en etkin test parametrelerini bulmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2018 yılında başvuran infertilite hastalarının spermogram sonuçları Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'nin 12/04/2018 tarih ve 2018/07 Karar No'lu etik kurulu müsaadesince değerlendirildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 26 ile 49 arasında olup ortalama $38,00 \pm 1,86$ yıl, azospermik hastalar için yaş 22 ile 41 arasında değişmekte olup ortalama $32,08 \pm 2,33$ yıl, oligospermik hastaların yaşları 24 ile 44 arasında değişmekte olup ortalama $35,17 \pm 2,49$ yıl idi. Çalışmaya 147 azospermik hasta, 66 oligospermik hasta ve 68 kontrol grubu olmak üzere 281 kişi dahil edildi. Spermogram testi WHO kriterlerine uygun bir biçimde viskozite, pH, likefaksiyon, hacim, hareket ve Kruger parametreleri değerlendirilerek yapıldı. Spermogram analizörünün azospermi olarak değerlendirdiği hasta numuneleri manuel olarak tekrardan çalışıldı. Bu numuneler 1600xg'de 10 dakika santrifüj edilerek çökeltinin tamamı lam-lamel arasına alınarak 40X büyütmede, mikroskopta tüm alanlar taranarak değerlendirildi. Azospermi olarak kanaat getirilen örnekler çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışmada azospermi hastalarının spermogram parametrelerinden hacim (ml), pH ve likefaksiyon ve viskozite kullanıldı, ayrıca bu hastaların gruplara ayrılabilmesi için hastalık tanıları ve serum FSH, LH, testosteron, östradiol ve prolaktin ölçümleri değerlendirildi. Androloji laboratuvarına teslim edilen semen numunesinin incelemesine 10-30 dakika sonra başlandı, ilk önce likefaksiyon süresine bakıldı. 30 dakikayı

aşan numuneler viskoz olarak kabul edildi. Semen örneğinin mikroskopik incelemesi X20'lik objektifte, Prof. Dr. Amnon Makler tarafından, uzun araştırmalar sonucu insan spermını saymak için geliştirilen Makler sayım kamarası ile yapıldı. Kruger incelemesi için sayı olarak uygun olan numuneler lama yayıldı kuruduktan sonra tespit edildi ve sıralı boyalardan geçirildi. Hazırlanan semen preparatları X100 objektifte immersiyon yağı damlatılarak en az 200 hücre sayılacak şekilde incelendi. Kruger normal değeri %3-4 olarak alındı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın Power analizi G-Power 3.1.9.2 ile yapıldı. FSH için %99 (n=6), testosteron için %95 (n=606), LH için %96 (n=9), prolaktin için %96 (n=39) ve östradiol için %95 (n=21) bulundu. Anova testi için power analizinde çalışmanın gücünün test parametreleri bakımında %80'in üzerinde bulunması çalışmanın örneklem sayılarının yeterli olduğunu göstermiştir. Power analizi sonrasında istatistiksel yöntem seçiminde, hangi parametrik veya non-parametrik analizin uygulanacağına karar vermek için, verilerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek üzere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulandı (6,7). Bu analizler sonucunda önem değeri $p > 0,05$ olmasından dolayı gonadotropin seviyelerinin normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Bu nedenle normal, azospermi ve oligospermi vakalarının FSH, LH, testosteron, prolaktin ve östradiol

değerlerinin ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını tespit etmek amacıyla parametrik testlerden varyans analizi (F testi, Anova) uygulandı, analiz sonuçları Tablo 3'de verildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk analizlerine göre normal dağılım göstermeyen spermogram parametrelerinden hacim, pH, likefaksiyon, viskozite, Kruger ve hareket değerlerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediklerini belirlemek için non-parametrik testlerden Mann Whitney U testleri uygulandı (8). Test sonuçları Tablo 6'da ve Tablo 7'de verildi. Anova ve Mann Whitney U testlerine ilave olarak diskriminant (ayırma) analizi uygulandı. Ayırma analizi önceden belirlenmiş olan grupların, hormon seviyelerine göre önceden belirlenmiş gruplara yerleşip yerleşemeyeceklerini tespit etmek için uygulandı. Ayırma analizi ayrıca gruplara yerleşmede hangi test parametrelerinin etkin olduğunu tespit etmek için kullanıldı.

BULGULAR

Spermogram sonucuna göre azospermi tespit edilen hastalar şikâyetlerine göre altı ana gruba dağılmaktaydı. Azospermi hastaları en çok erkek infertilitesi şikâyeti ile merkezimize başvurduğunu tespit ettik. Bu hastalarda ayrıca varikosel, testis disfonksiyonları, genetik bozukluklar, enfeksiyonlar teşhis edilmiştir. Azospermi nedenlerine göre gruplandırılan hastaların likefaksiyon, viskozite,

Tablo 1. Azospermi hastalarının spermogram ve hormon değerleri

		L % Normal	V % Normal	H mL	pH	FSH mU/mL	LH mU/mL	T ng/ml	PRL µg/L	E2 pg/ml
Enfeksiyonlar (n=11)	\bar{X}	%100	%100	3,14	7,50	17,84	10,53	4,31	13,87	25,57
	σ			2,35	0,00	17,54	4,95	1,45	7,55	10,07
Genetik nedenler (n=13)	\bar{X}	%77	%77	2,13	7,50	13,29	11,79	4,72	10,95	30,81
	σ			1,23	0,00	13,58	8,09	2,22	4,22	9,28
İnmemiş testis (n=8)	\bar{X}	%75	%75	3,16	7,50	19,00	14,06	4,32	11,50	17,90
	σ			1,19	0,00	16,37	7,12	1,72	1,77	1,41
İnfertilite şikâyeti (n=51)	\bar{X}	%80	%80	2,71	7,50	15,39	9,95	3,93	13,14	19,34
	σ			1,63	0,00	14,98	7,42	2,35	7,07	14,23
Testis disfonksiyonları (n=32)	\bar{X}	%69	%69	2,10	7,50	18,07	11,83	2,62	12,37	20,85
	σ			1,39	0,00	21,29	10,73	1,86	5,54	12,00
Varikosel (n=9) (Testis hipotrofisi)	\bar{X}	%67	%67	2,64	7,56	27,93	19,14	6,51	9,51	24,82
	σ			1,58	0,17	5,68	11,10	3,61	3,98	8,18
Varikosel (n=23)	\bar{X}	%70	%65	3,21	7,50	5,55	6,46	4,56	10,77	24,64
	σ			1,99	0,00	3,00	2,61	1,40	5,51	9,54
Toplam (n=147)	\bar{X}	%77	%76	2,60	7,50	14,96	10,67	3,94	12,05	22,05
	σ			1,65	0,04	15,69	8,22	2,21	6,14	11,86
Kontrol Grubu (n=22)	\bar{X}	%88	%86	2,59	7,50	3,44	6,60	4,71	12,03	24,17
	σ			1,84	00	2,70	3,61	1,79	6,34	10,36

L: Likefaksiyon; V: Viskozite; H: Hacim; FSH: Folikül stimüle edici hormon; LH: Lüteinize edici hormon; T: Testosteron; PRL: Prolaktin; E2: Östradiol

hacim, pH, FSH, LH, testosteron, prolaktin ve östradiol değerlerinin ortalamaları Tablo 1’de verilmiştir. Çalışma sonucunda azospermi hastalarının %7’sinde enfeksiyonlar, %9’unda genetik bozukluklar, %5’inde inmemiş testis, %35’inde infertilite, %22’sinde testis fonksiyon bozuklukları ve %22’sinde de varikozel teşhisi ile değerlendirme yapıldığı tespit edilmiştir.

İstatistiksel analizler öncesinde yapılan normal dağılıma uygunluğun belirlenmesi sonucunda spermogram parametrelerinin normal dağılım göstermediği fakat gonadotropin seviyelerinin normal dağılımlı olduğu tespit edildi (Ek 1). Bu nedenle diskriminant ve Anova analizleri gonadotropin parametreleri üzerinde uygulandı. Azospermi hastalarının spermogram test parametrelerinden ortalama ve standart sapmalar verildi (Tablo 1).

Gonadotropin seviyelerinin tanımlayıcı istatistik sonuçlarına göre FSH hormon seviyesi bütün azospermi, oligospermi ve normal hasta gruplarında sırası ile ortalama 14.6, 7.2 ve 3.3 mU/mL, LH 10.2, 7.0 ve 5.3 mU/mL, testosteron 4.1, 4.4 ve 4.4 ng/ml, prolaktin 12.7, 12.0 ve 14.5 µg/L ve son olarak östradiol 22.9, 22.7 ve 19.5 bulundu (Tablo 2).

Gonadotropin seviyelerinin ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını gösteren varyans analizi sonuçlarına göre; FSH ($p=0,000$), LH ($p=0,005$) ve testosteron ($p=0,000$) ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermektedir. Fakat prolaktin ($p=0,819$) ve östradiol ($p=0,649$) bakımından hasta grupları arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır (Tablo 3).

Tablo 2. Gonadotropin parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri.

Grup		ORTALAMA	STD. SAPMA
NORMAL (N=20)	FSH	3,3	1,2
	TESTOSTERON	4,4743	2,48113
	LH	5,3	1,90788
	PROLAKTİN	14,5857	8,67072
	ÖSTRADIOL	19,5571	7,76635
AZOSPERMİ (N=135)	FSH	14,6482	13,96303
	TESTOSTERON	4,1972	1,98095
	LH	10,2567	6,52704
	PROLAKTİN	12,7479	5,91957
	ÖSTRADIOL	22,9169	12,93235
OLIGOSPERMİ (N=66)	FSH	7,2236	4,81204
	TESTOSTERON	4,495	3,1847
	LH	7,0807	2,90466
	PROLAKTİN	12,0214	4,21548
	ÖSTRADIOL	22,7693	11,91015

Diskriminant analizi sonuçlarına göre normal, azospermi ve oligospermili hastaları birbirinden en iyi ayıran parametre FSH hormon seviyesi olmuştur. FSH grupları birbirinden %42 oranında başarılı bir biçimde ayırmaktadır (Tablo 4,5).

Mann Whitney U analizlerine göre, spermogram parametrelerinden viskozite, pH, likefaksiyon, hacim değerlerinden sadece hacim değeri azospermik

Tablo 3. Gonadotropin seviyelerinin azospermi, oligospermi ve normal hasta gruplarının Anova istatistiği ile karşılaştırılması

ANOVA						
		Kareler toplamı (KT)	df	Kareler ortalaması (KO)	F	Anlamlılık düzeyi (p)
FSH	Gruplar arası	9642,099	9	1071,344	5,321	0,000
	Grup içi	69659,837	346	201,329		
	Toplam	79301,936	355			
LH	Gruplar arası	1474,636	9	163,848	2,697	0,005
	Grup içi	16280,259	268	60,747		
	Toplam	17754,895	277			
TESTOSTERON	Gruplar arası	153,733	9	17,081	3,466	0,000
	Grup içi	1710,042	347	4,928		
	Toplam	1863,775	356			
PROLAKTİN	Gruplar arası	200,412	9	22,268	0,574	0,819
	Grup içi	11569,509	298	38,824		
	Toplam	11769,921	307			
ÖSTRADIOL	Gruplar arası	1000,243	9	111,138	0,765	0,649
	Grup içi	27183,785	187	145,368		
	Toplam	28184,028	196			

Ek 1. Azospermi hasta gruplarının normal dağılım test sonuçları

	Grup	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FSH	AZOSPERMİ	0,202	51	0	0,803	51	0
	OLİGOSPERMİ	0,196	14	0,152	0,895	14	0,095
	NORMAL	0,202	7	,200*	0,881	7	0,233
	ENFEKSİYON	0,236	8	,200*	0,864	8	0,131
	GENETİK	0,349	5	0,046	0,833	5	0,146
	İNMEMİŞ TESTİS	0,26	2	.			
	İNFERTİLİTE	0,245	20	0,003	0,809	20	0,001
	TESTİKÜLER DİSFONKSİYON	0,218	12	0,12	0,816	12	0,014
	VARİKOSEL	0,174	6	,200*	0,931	6	0,59
LH	AZOSPERMİ	0,202	51	0	0,876	51	0
	OLİGOSPERMİ	0,184	14	,200*	0,911	14	0,164
	NORMAL	0,146	7	,200*	0,972	7	0,909
	ENFEKSİYON	0,168	8	,200*	0,95	8	0,716
	GENETİK	0,204	5	,200*	0,977	5	0,92
	İNMEMİŞ TESTİS	0,26	2	.			
	İNFERTİLİTE	0,283	20	0	0,83	20	0,003
	TESTİKÜLER DİSFONKSİYON	0,236	12	0,063	0,867	12	0,059
	VARİKOSEL	0,276	6	0,172	0,886	6	0,3
TESTOSTERON	AZOSPERMİ	0,066	51	,200*	0,985	51	0,749
	OLİGOSPERMİ	0,245	14	0,023	0,766	14	0,002
	NORMAL	0,202	7	,200*	0,948	7	0,711
	ENFEKSİYON	0,19	8	,200*	0,908	8	0,343
	GENETİK	0,168	5	,200*	0,967	5	0,857
	İNMEMİŞ TESTİS	0,26	2	.			
	İNFERTİLİTE	0,122	20	,200*	0,974	20	0,837
	TESTİKÜLER DİSFONKSİYON	0,149	12	,200*	0,922	12	0,3
	VARİKOSEL	0,236	6	,200*	0,894	6	0,34
PROLAKTİN	AZOSPERMİ	0,123	51	0,053	0,943	51	0,016
	OLİGOSPERMİ	0,155	14	,200*	0,942	14	0,448
	NORMAL	0,215	7	,200*	0,952	7	0,748
	ENFEKSİYON	0,202	8	,200*	0,939	8	0,597
	GENETİK	0,133	5	,200*	0,997	5	0,997
	İNMEMİŞ TESTİS	0,26	2	.			
	İNFERTİLİTE	0,204	20	0,029	0,882	20	0,019
	TESTİKÜLER DİSFONKSİYON	0,197	12	,200*	0,913	12	0,232
	VARİKOSEL	0,201	6	,200*	0,951	6	0,749
ÖSTRADIOL	AZOSPERMİ	0,083	51	,200*	0,944	51	0,018
	OLİGOSPERMİ	0,28	14	0,004	0,841	14	0,017
	NORMAL	0,191	7	,200*	0,924	7	0,498
	ENFEKSİYON	0,126	8	,200*	0,986	8	0,987
	GENETİK	0,199	5	,200*	0,898	5	0,398
	İNMEMİŞ TESTİS	0,26	2	.			
	İNFERTİLİTE	0,159	20	,200*	0,865	20	0,01
	TESTİKÜLER DİSFONKSİYON	0,147	12	,200*	0,932	12	0,399
	VARİKOSEL	0,286	6	0,135	0,852	6	0,162
LİKEFAKSİYON	OLİGOSPERMİ	0,5	201	0	0,465	201	0
	NORMAL	0,491	1334	0	0,491	1334	0
pH	OLİGOSPERMİ	0,53	201	0	0,073	201	0
	NORMAL	0,499	1334	0	0,012	1334	0
KONSANTRASYON	OLİGOSPERMİ	0,092	201	0	0,952	201	0
	NORMAL	0,13	1334	0	0,874	1334	0
HACİM	OLİGOSPERMİ	0,103	201	0	0,938	201	0
	NORMAL	0,152	1334	0	0,869	1334	0

Tablo 4. Aşamalı diskriminant analizine göre sınıflandırmada en etkin kullanılacak test parametreleri

Aşama	Giren parametre	Statistic	df1	Wilks' Lambda			Exact F		
				df2	df3	Statistic	df1	df2	Sig.
1	FSH	0,893	1	2	69	4,137	2	69	0,02

Tablo 5. Diskriminant analizine göre sınıflandırma sonuçları

SINIFLANDIRMA SONUCU						
		TAHMİN EDİLEN GRUP ÜYELİĞİ				
		Grup	NORMAL	AZOSPERMİ	OLİGOSPERMİ	TOPLAM
ORJİNAL	SAYIM	NORMAL	18	2	0	20
		AZOSPERMİ	35	65	35	135
		OLİGOSPERMİ	26	21	19	66
%	%	NORMAL	90	10	0	100
		AZOSPERMİ	25,9	48,1	25,9	100
		OLİGOSPERMİ	39,4	31,8	28,8	100

a. Orijinal grupların % 46,2'si doğru bir biçimde sınıflandırılmıştır

Tablo 6. Azospermi hastalarının Mann-Whitney U analizi sonuçları

	pH	Likefaksiyon	Hacim	Viskozite
Mann-Whitney U	2,36E+05	234299	2,07E+05	2,32E+05
Wilcoxon W	1,14E+06	296427	2,69E+05	2,94E+05
Z	-0,415	-0,425	-3,649	-0,894
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,678	0,671	0,000	0,371

Tablo 7. Oligospermi hastalarının Mann-Whitney U analizi sonuçları

	pH	Likefaksiyon	Hacim	Viskozite	Hareketsiz formlar	Kruger (Normal formlar)
Mann-Whitney U	1,49E+05	147546,5	1,34E+05	1,48E+05	1,06E+05	48061
Wilcoxon W	1,74E+05	1,05E+06	1,04E+06	1,05E+06	1,01E+06	68362
Z	-0,779	-0,56	-2,576	-0,404	-6,527	-14,7
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,436	0,575	0,010	0,686	0,000	0,000
	Hareketli formlar	Yerinde hareket	İlerleyici hareket	Sperm sayısı	Sperm konsantrasyonu	Toplam hareketli sayısı
Mann-Whitney U	18537,5	28810,5	57023,5	1,21E+04	0	107529
Wilcoxon W	42627,5	927280,5	81113,5	3,62E+04	24976	132505
Z	-20,755	-19,132	-14,527	-21,8	-23,948	-6,779
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

ve normal hasta grupları arasında farklılık göstermektedir (Tablo 6).

Oligospermi ve normal hasta grupları karşılaştırıldığında hacim (p=0,010), hareketsiz sperm sayısı (p=0,000), Kruger (p=0,000), hareketli sperm sayısı (p=0,000), ilerleyici olmayan hareketli sperm sayısı (p=0,000), ilerleyici olan sperm hareketliliği (p=0,000), toplam sperm sayısı (p=0,000), sperm konsantrasyonu (p=0,000) ve toplam hareketlilik

(p=0,000) değerleri oligospermik ve normal hasta grupları arasında farklılık göstermektedir (Tablo 7).

TARTIŞMA

Bruno ve ark. (9), Merino ve ark. (10) ve Lenau ve ark. (11) azo ve oligospermik hastaları normal olanlar ile karşılaştırmış, bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi FSH ve LH hormon seviyelerinin

arttığını, testosteron hormon seviyesinin azaldığını bulmuşlardır. Babu ve ark. (12) FSH ve LH seviyelerinin bu hastalarda arttığını testosteron seviyesinde değişiklik olmadığı tespit etmiştir. Hunter ve ark. (13) çalışmalarında bu hasta gruplarında FSH artmış ve testis histoloji bozulmuştur. Al Murshidi ve ark. (14,15)'nin bulgularına göre bu hastalarda FSH, LH, prolaktin artmış ve testosteron düşmüştür. Ismael ve ark. (16) FSH, LH ve DHEA seviyelerinin bu hastalarda arttığını testosteron seviyesinin azaldığını, sperm hareketi, normal sperm formları sayısının azaldığını bulmuştur.

Çalışmamızdan farklı sonuçlar elde eden araştırmalardan Nayyfe ve ark. (17)'nin bulgularına göre bu hasta gruplarında FSH düzeyinde, Al Nahi ve ark. (18)'na göre LH düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Değerlendirdiğimiz hastaların % 9'unun genetik konsültasyon önerilecek düzeyde morfolojik bulgular tespit edilmiştir. Massart ve ark. (19) çalışmalarında ise araştırdıkları azospermik hastalarının %9,7'sinde delesyonlar tespit etmişlerdir. Genetik problemler azospermik hastaların neden olabilmektedir. SRY, AZFa, AZFb ve AZFc gen ve gen bölgelerindeki mutasyon ve delesyonlar, Klinefelter sendromu, Y kromozomu mikrodelesyonları, kromozomal translokasyonlar, inversiyonlar bunlardan bazılarıdır (20).

Azospermik hastaların biriside inmemiş testis olgularıdır. Kriptorşidizm (inmemiş testis), doğumdan sonra testislerin en az bir yıl geçmesine rağmen skrotuma inmemesidir. Testislerin her ikisinin veya bir tanesinin skrotuma inmemesi, Kriptorşidizm olarak adlandırılır. Kriptorşidizm olgularında karın içinde kalan testisler daha yüksek ısıya maruz kaldıkları için sperm üretimi bozulur. Çift taraflı inmemiş testis vakaları azospermik hastaların %5'inin inmemiş testis olgusuna rastladık. Raman ve Shlegel (21)'e göre %11, ve Hadziselimovic ve Herzog (22)'un çalışmalarına göre ise %13 oranında azospermik hastalarında bu olguya rastlanılmaktadır. Araştırdığımız azospermik hastalarının %22'sinde testis fonksiyon bozukluğu belirlenmiştir. Testis fonksiyon bozukluğuna endokrin, genetik, enfeksiyonlar, testislerin su toplaması, tümörler ve yapısal bozukluklar neden olabilmektedir (23). Ezeh ve ark. (24)'nin çalışmalarına göre araştırdıkları 40 azospermik hastasının 20'sinde testis fonksiyon bozukluğu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların %22'sinin varikozel tanısı ile değerlendirildiği tespit edilmiştir. Varikozel skrotumdaki pampiniform pleksus venlerinin varisleşmesi olarak tanımlanabilir. Bu damarlar bacakta varisli damarlar gibidir. Varikozel ergenlik döneminde oluşur ve zamanla daha büyük ve daha kolay fark

edilebilir hale gelir. Varikozel skrotumun sol tarafında daha çok rastlanır. Varikozelde kan akımının yavaşlamasına bağlı olarak skrotumda ısı artışına neden olur, ayrıca sol böbrek üstü bezinden gelen ters yöndeki kan akımı testislerin yüksek düzeyde toksik atıklara maruz kalması sonucunda üreme hormonlarının dengesinin bozarak infertiliteye yol açabilir (25). Agarwall ve ark. (26), Nagler ve ark. (27) ve Witt ve ark. (28)'nin çalışmalarına göre varikozel, erkek infertilitesinin %45-80'inden sorumludur. Czaplicki ve ark. (29) %4,3-13,3 oranında azospermik hastalarında varikozel tespit etmişlerdir.

Çalışmanın diğer bir kısmını oluşturan azospermik hastalarda spermiyogram parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda enfeksiyonlu olgularda likefaksiyon ve viskozite normal bulunmuş, genetik problem, inmemiş testis, infertilite, testis fonksiyon bozukluğu ve varikozel olgularında kontrol grubu ile bu hastaların bu değerleri arasında önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Likefaksiyon ve viskozite parametreleri azoo ve oligospermik hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir. Chukwunye ve ark. (30) azospermik hastalarında %8 oranında likefaksiyonda anormallik tespit etmiştir. Buna karşın Ajayi ve ark. (31) da azospermik hastalarda likefaksiyon süresini kontrol grubundan farklı bulmuştur.

Seminal sıvının %70'i seminal veziküllerde üretilmekte ve bu yardımcı bezlerin salgılarından oluşmaktadır (32). Semen hacmindeki azalma, prostat veya seminal vezikül gibi bu bezlerin hastalığını, tıkanmaları veya işlev bozukluğunu yansıtır (33). Bu çalışmada azoo ve oligospermik hastalarda semen hacmi kontrol grubundan farklı bulunmuştur. Sperm hacmi enfeksiyon, inmemiş testis ve varikozel olgularında diğerlerine nazaran daha yüksektir. pH değeri bütün olgularda hafif alkaliktir. Normaldir ve gruplar arasında bir fark yoktur.

Gonadotropin seviyeleri azospermik hastalarda benzerlik gösterse de testis hipotrofisi göstermeyen varikozelli hastalarda nispeten daha düşüktür ve kontrol grubuyla benzerdir. Diğer azospermik hastalarda FSH, LH ve kontrol grubuna nazaran daha yüksek, testosteron kontrol grubuna göre daha düşüktür. Azospermik hastaların prolaktin ve östadiol ortalamaları ile kontrol grubu arasında fark yoktur. İnmemiş testis ve testis hipotrofisi gösteren olgularda FSH üst sınırın biraz üstünde pozitifdir. Hormonal çalışmalar, infertilitenin altta yatan nedenlerinin saptanmasında yardım edebilmektedir. Bu çalışmada en dikkat çekici özellik, bu hastalarda serum FSH ve LH seviyelerinin yükselmesi idi. LH ve FSH seviyelerindeki yükseklik testis ve hipotalamus arasındaki normal geri besleme ilişkilerinin bozulması dolayısıyla testis disfonksiyonuna işaret

etmektedir. Yüksek FSH değerleri primer testis yetmezliği ile uyumludur (34).

Anova istatistiği sonuçlarına göre azospermi ve oligospermi hastalarının normal populasyon karşılaştırılınca FSH, LH ve testosteron düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Östradiol ve prolaktin düzeyleri ise bu üç grup arasında farklılık göstermemektedir. Bunun nedeni hipofiz, ve testis aksındaki sperm üretiminde görevli en önemleri hormonların bu hormonlar olmalarıdır. Anova testi ayrıca diskriminant (ayırma) analizi ile desteklenmiştir. Ayırma analizi ise bu üç hormondan FSH'nın hasta gruplarını sınıflandırmada en etkin olduğu sonucunu vermiştir. Spermiyogram parametreleri üzerine uygulanan Mann Whitney U testi ise azospermi ve normal hasta grupları arasında sadece hacim değerinin farklılık gösterdiğini; likefaksiyon, pH ve viskozitenin bu gruplar arasında farklılığa neden olmadığı tespit edilmiştir. Oligospermi ve normal hasta gruplarının karşılaştırılması sonucunda hareketsiz sperm sayısı, Kruger, hareketli sperm sayısı, ilerleyici olmayan hareketli sperm sayısı, ilerleyici olan sperm hareketliliği, toplam sperm sayısı, konsantrasyonu ve toplam hareketlilik istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde bu iki grup arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre bozulmuş sperm üretimi pH, likefaksiyon, viskozite parametrelerinde değişikliğe neden olmamaktadır.

SONUÇ

İnfertil erkeklerin değerlendirilmesinde semen ve hormonal parametreler çok önemlidir. Azospermi ve oligospermi hastalarının test parametrelerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, genel olarak bu hastaların normal olanlardan ayrımında, FSH, LH ve testosteron seviyesinin, sperm hacim, morfoloji, hareket ve sayısının belirlenmesinin yeterli olduğunu tespit ettik. Ayrıca çalışma sonuçlarımız azospermi hastalarında varikosel ve enfeksiyonların bilhassa önemli olduğunu göstermiştir. Hastanın durumunun belirlenmesi ve uygun tedavinin planlanması bakımından, hastanın fiziki muayenesi, radyolojik tetkikleri, genetik analizleriyle birlikte semen ve hormonal parametrelerinin birlikte kullanılması faydalı olacaktır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Aydos K. Azospermi. Available at: <http://www.kaanaydos.com.tr/tag/azospermi>. Erişim tarihi 14 Mayıs 2018. (Accessed May 14, 2018).

2. C. Huang HL, Zhu KR, Xu SY, Wang LQ, Fan WBZ. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2015; 3: 809-16.
3. Semerci B. Azospermik olgunun değerlendirilmesi. *Androloji Bülteni, Erkek Üreme Sağlığı*. Aralık 2012; Sayı 51: p:247-50
4. Shupnik MA, Schreihof DA. Molecular aspects of steroidhormone action in the male reproductive axis. *J Androl* 1997; 18: 341-4.
5. Hayes FJ, Pitteloud N, DeCruz S, Crowley WF Jr, Boepple PA. Importance of inhibin B in the regulation of FSH secretion in the human male. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 5541-6.
6. Algina J., & Olejnik S. Conducting power analyses for ANOVA and ANCOVA in between-subjects designs. *Evaluation Health Professions* 2003; 26: 288-314.
7. Cardinal RN, Aitken MR F. ANOVA for the behavioural sciences researcher. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2006.
8. Cortina JM, Nouri H. Effect size for ANOVA designs. *Effect Size for ANOVA designs (Quantitative Applications in the Social Sciences)* Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2000.
9. Bruno B, Villa SF, Properzi G, Martini M, Fabbrini A. hormonal and seminal parameters in infertile men. *Andrologia* 1986; 18: 595-600. doi: 10.1111/j.1439-0272.1986.tb01837.x
10. Merino G, Martinez-Chequer JC, Chan RG, Cuevas L, Carranza-Lira S. Relationship between hormone levels and testicular biopsies of azospermic men pages. *Archives of Andrology* 1999; 42: 145-9. Published Online: 09 Jul 2009 <https://doi.org/10.1080/014850199262805>
11. Lenau H, Gorewoda I, Niermann H. Relationship between sperm count, serum gonadotropins and testosterone levels in normo-, oligo- and azospermia. *Reproduction* 1980 Apr-Jun; 4147-56. PMID: 6772497.
12. Babu SR, Sadhnani MD, Swarna M, et al. Evaluation of FSH, LH and testosterone levels in different subgroups of infertile males *Indian J Clin Biochem* 2004; 19: 45. <https://doi.org/10.1007/BF02872388>
13. Hunter WM, Edmond P., Watson GS, Mclean N. Plasma LH and FSH Levels in Subfertile Men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1974 Oct; 39: 740-9, <https://doi.org/10.1210/jcem-39-4-740>
14. AL-Murshidi SY, Mohsin K. Relationship between Semen Volume and blood Hormone in Azospermic Males *Research Journal of Pharmacy and Technology*; Raipur Vol. 11, Iss. 3, Mar 2018: 1169-71. Doi:10.5958/0974-360X.2018.00218.4
15. AL-Murshidi SY, Rahim Aİ, Ghali el Issawi S, Al-Ibrahemi HA. Semen volume and its correlation with reproductive hormones in azospermic patients *Magazine of Al-Kufa University for Biology* ISSN: 20738854 23116544 Year: 2015; Volume: 7 Issue: 1 Pages: 246-55
16. Ismael, Zainab Khalil, AL-Anbari Lubna A, Mossa, Hayder AL. Relationship of FSH, LH, DHEA and testosterone levels in serum with sperm function parameters in infertile men *J Pharmaceutical Sci Research*; Cuddalore 2017 Nov; 9: 2056-61.
17. Nayyfe HA, Calapoglu M, Ozmeni İ. Investigation the relationship between spermatogenesis and the levels of some hormones in a sample of infertile Iraqi males with azospermia and oligospermia. *Iraqi J Sci* 2018 Aug; (S.I.), p. 1378-86, ISSN 2312-637.
18. Alaa Shaker Al-Nahi ر.ك.اش.ع.ال. Evaluation of FSH, LH, testosterone , prolactine, TSH and T4 hormones levels

- in different subgroups of infertile males. Magazine of Al-Kufa University for Biology *مجلة جامعة الكوفة للعلوم البيولوجية* ISSN: 20738854 23116544 Year: 2015 Volume: 7 Issue: 3 Pages: 47-54 Publisher: University of Kufa *جامعة الكوفة*
19. Massart A, Lissens W, Tournaye H, Stouffs K. Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl* 2012; 14: 40-8. doi:10.1038/aja.2011.67.
 20. Viswambharan N, Suganthi R, Simon AM, Manonayaki S. Male infertility: polymerase chain reaction based deletion mapping of genes on the human chromosome. *Singapore Med J* 2007; 48: 1140-2.
 21. Raman JD, Schlegel PN, Testicular Sperm Extraction with Intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azospermia associated with cryptorchidism, *J Urol* 2003 Oct; Vol 170, Issue 4, Part 1, P: 1287-90
 22. Hadziselimovic F. and Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001; 55: 6–10
 23. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007 May; 96: 611-6.
 24. Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azospermia due to primary gonadal failure., *Human Reproduction*, November 1998; Volume 13, Issue 11, 1, Pages 3066–74, <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.3066>
 25. Vahidi S, Moein M, Nabi A, Narimani N. Effects of microsurgical varicocelectomy on semen analysis and sperm function tests in patients with different grades of varicocele: Role of sperm functional tests in evaluation of treatments outcome. *Andrologia* 2018 Jun 25:e13069. doi: 10.1111/and.13069
 26. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh EM. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *JL Urology* 2007 Sep; 70: 532-8.
 27. Nagler H, Luntz R, FG. Varicocele. In: Lipshultz L, Howards S, editors. *Infertility in the Male*. St. Louis: Mosby Year Book; 1997. pp. 336–59.
 28. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993 Nov; 42: 541-3.
 29. Czaplicki M, Bablok L, Janczewski Z. Varicocelectomy in patients with azospermia. *Arch Androl* 1979; 3: 51-5.
 30. Chukwunyere CF , Awonuga DO , Ogo CN , Nwadike V , Chukwunyere KE , Patterns Of Seminal Fluid Analysis In Male Partners Of Infertile Couples Attending Gynaecology Clinic At Federal Medical Centre, ABEOKUTA. *Nigerian Journal of Medicine : Journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria* (1 Apr 2015; 24: 131-6).
 31. Ajayi A, Afolabi B, Ajayi V, Oyetunji I, Biobaku O and Atiba A. Men without Sperms. *Open J Urol* 2018; 8: 25-42. doi: 10.4236/oju.2018.81004.
 32. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
 33. Buck Louis GM, Smarr MM, Sun L, et al. Endocrine disrupting chemicals in seminal plasma and couple fecundity. *Environ Res* 2018 May; 163: 64-70. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.028.
 34. Ratnayake GM, Weerathunga PN, Ruwanpura LP, Wickramasinghe A, Katulanda P. Isolated follicle stimulated hormone deficiency in male: case report. *BMC Res Notes* 2018 Jan 15; 11: 24. doi: 10.1186/s13104-017-3109-4.

Current approach to thyroid nodules: the Bethesda classification

Tiroit nodüllerine güncel yaklaşım: Bethesda sınıflaması

Mehmet Zengin

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

The first approach to evaluated of thyroid nodules is usually fine needle aspiration biopsy. Assessment of this easy applied method is definitely significant. In order to reporting of fine needle aspiration biopsy, the clinician understands disease should be the similar as the cytopathologists means disease. There are several concepts revealed by some commission for this aim. This study emphasized the algorithms easing the pathologists-clinician correlation and especially Thyroid Bethesda reporting system.

Keywords: Fine needle biopsy, thyroid nodule, clinician-pathologist communication

ÖZ

Tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk yaklaşım genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Bu kolay uygulanan yöntemin değerlendirilmesi kesinlikle çok önemlidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin bildirilmesinde klinisyenin anladığı hastalık ile sitopatoloğun belirttiği hastalığın benzer olması gerekmektedir. Bu amaç için birtakım komisyonlar tarafından ortaya konan birkaç konseptler vardır. Bu çalışma, patoloğ-klinisyen korelasyonunu kolaylaştıran algoritmaları ve özellikle de tiroit Bethesda raporlama sistemini vurgulamıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroit nodülü, ince iğne biyopsisi, sitopatoloğ-klinisyen iletişimi

INTRODUCTION

Thyroid is among the biggest endocrine glands and that can be easily examined and biopsied because it is superficially located (1). In our country, there are endemic goitre zones like the black sea (1). History physical examination, thyroid antibodies and radiological examinations are not sufficient for the preoperative identification, although the nodules of thyroid are usually not malign. Thyroid fine needle aspiration biopsy (FNA) was first applied by Ellis and Martin in the United States in 1930 (2). In the 1950s, it began to be widely used in Scandinavian

countries, especially in Sweden, and it has been widely used all over the world in the last 20 years (2).

Nodules of thyroid are a separate lesion in the tissue of thyroid which different from the thyroid parenchyma with ultrasonography. Nodules of thyroid are detected in 50% -60% of healthy humans. In epidemiological studies, the thyroid nodules prevalence is reported to be approximately 1% in male and 5% in female (3). The main clinical problem in thyroid nodules is to exclude malignancies in these nodules. The annual of thyroid malignancies incidence increased from % 0049 to % 0.0143 between 1975 and

Corresponding Author: Mehmet Zengin, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

E-mail: mz1379@hotmail.com

Received: 15.08.2018 **Accepted:** 05.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.453713

Cite this article as: Zengin M. Current approach to thyroid nodules: the Bethesda classification. J Health Sci Med 2018; 1(4); 94-98

2009 in the United States (4).

Two major guidelines for approach to thyroid nodules are being followed as a major source all over the world in order to prevent over-treatment from low-risk patients in terms of thyroid malignancy and to prevent inadequate follow-up and treatment of high-risk illnesses. These guidelines which will be mentioned in the following; The American Thyroid Association (ATA), the Association of American Clinical Endocrinologist (AACE), the College of American Endocrinology (ACE), and the Associazione Medici Endocrinologi (AME) guidelines.

Thyroid ultrasonography (US) is commonly used to assess the risk of malignancy in the nodules of thyroid for deciding whether the FNA is suspected or not (5). In the US study, although sensitivity is low for a single feature, the most specific thyroid cancer features are microcalcifications, irregular edges and tall size form (6). When we look at the features of follicular thyroid carcinoma, it is a round nodule with hyperechoic, intranodular vascularity, without calcification (9). It is not appropriate to estimate malignancy with US specifics only because these features described in the US have low predictive sensitivity to cancer (7).

FNA is the best appropriate procedure for the assessment of thyroid lesions in the presence of clinical symptom. In the FNA guided by the US, both diagnostic accuracy and false negative cytology rates were found to be lower than FNA with palpation (8). For this reason, US guided FNA should be preferred for nodules with a non-diagnostic cytology (nodules with > 25% -50% cystic contents) or sampling error (nodules with non-palpable or posteriorly located) (8). Larger nodules over than 1 cm with moderate and high US findings and in nodules larger than 1.5 cm with a low degree of suspicious US findings diagnostic FNA are recommended. In nodules with very low-suspicious US findings, diagnostic FNA may be considered when the largest size is greater than 2 cm. In this group < 5 mm nodules are more suitable to follow US instead of FNA. FNAs are not required for nodules that are completely cystic and do not meet the above criteria (9).

Education and License

The most important diagnostic problem in FNA is inadequate material. Therefore, it is emphasized that sufficient training is necessary in taking and preparing samples. Studies show that the thyroid FNA results are better which obtained by the same person prepared and reported. FNA should be reported by an educated hand and experienced cytopathologist (10).

Technical

27-25 gauge needles are enough small and not to cause pain and bleeding, they enlarge to take samples. This process can also be used in USG mode. Local anesthesia is usually not necessary. Optimal preparation for routine examination, Papanicolaou staining suitable for alcoholics, Romanowsky (Wright-Geimsa stainings) for airborne spreads (Figure 1, 2). A cell block can be made if the cyst fluid contains fibrin or small tissue particles (10). If the review can not be done immediately; the material can be collected in saline solution for cytospin, formal for cell block, liquid-based collections for liquid-based examination (Surepath, ThinPrep). Factors affecting sample adequacy in solid or cystic lesions; the experience of the aspirator, the nodule structure (location, size, localization, cystic component, fibrosis), the needle diameter, the number of interventions, Sufficiently, the minimum criterion is 5-6 tyrosit groups, each of which has at least 10 cells (10,11).

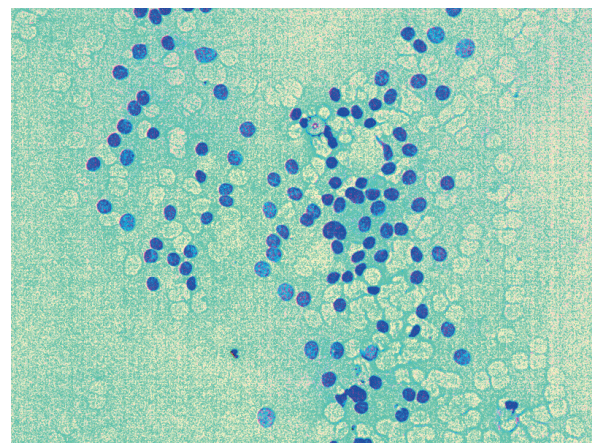


Figure 1. A thyroid aspiration biopsy reported as benign cytology according to the Bethesda system (Papanicolaou, X200)

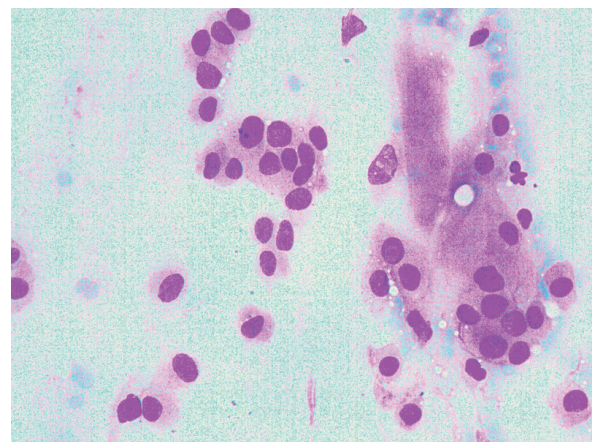


Figure 2. A thyroid aspiration biopsy reported as benign cytology according to the Bethesda system (May-Grünwald Giemsa, X200)

Table 1. Thyroid FNA classification scheme of the various communities.

Papanicolaou Society of Cytopathology, 1997	1-Inadequate / Not optimal 2-Benign 3-Atypical cell presence 4-Malignity suspected 5-Malignant
American Thyroid Association, 2006	1-Inadequate / Not optimal 2-Malignant 3-Undetermined 4-Neoplasia suspected 5-Carcinoma suspected
Association of American Clinical Endocrinologist & Association Medici Endocrinologi, 2006	1-Benign 2-Malignity doubt 3-Follicular Neoplasm 4-Non-diagnostic / USG suspect

TERMINOLOGY AND MORPHOLOGICAL CRITERIA

FNA is a useful method for evaluating of the thyroid nodule. The main aims are to supply a rational direction in disease management, to determine the requirement of surgery and suitable surgical method. There is currently no standard for thyroid FNA reporting. Several authors have proposed a few classification systems (Table 1), in the light of personal / institutional experience and some clinical organizations, suggesting that there is a discrepancy in the diagnostic terminology perception between clinicians and pathologists (10,11). Numerous studies have established a sequential scheme of multiple diagnostic categories (benign, undefined lesion, follicular neoplasm, suspicious, malignant and inadequate) for thyroid FNA classification. A system that allows for the identification of the malignancy risk and its ability to be expressed clearly can be regarded as optimal (10,11). Recently, it has started to use a new system called “Bethesda Reporting System” and its usage is getting widespread.

BETHESDA REPORTING SYSTEM

This system reported of FNAs in 6 categories. The main purpose of this system is that the clinician can adequately comment on the benign / malign potential of the disease. It was also aimed to use a common language and minimize pathologist-clinician incompatibility (11).

1. Non-diagnostic

There may be a few reasons for this. The most important of these are; biopsy should not be done from the correct place, not taken with the right technique, rules are not followed when preparing pre-prepar. However, the most important point here is that

non-diagnostic cytology reports are not interpreted in favor of benign disease. This thyroid nodule should be treated as similar as no procedure has been performed (11).

2. Benign

This group includes neoplastic and non-neoplastic lesions such as nodular / diffuse goitre, chronic lymphocytic thyroid, hyperplastic / adenomatoid nodule. These patients are followed by radiological and clinical examination in periodic times (11) (Figure 1).

3. Undetermined Atypia Significance

This identification is a heterogeneous group consisting of benign or follicular neoplasm not classified as neoplasia. Findings are not convincing to interpret as benign. Fertility and structural atypia are not adequate for the explication of “follicular neoplasia” or “malignancy suspicion”. A little of cases are due to reasons such as low cellularity, poor fixation, blood clotting. Malignant risk is between 5 – 10%. In this group, recurrent FNA and clinical / radiological correlations may be required. This optional category is required to be at least in the thyroid FNA reports (11).

4. Follicular Neoplasm / Follicular Neoplasm Suspected

The risk of malignancy is low or in the intermedia group (20 % - 30 %). This group includes follicular-patterned lesions with non-papillary and cellular lesions. Most of the researches on the subject indicate that the lesions that are diagnosed as such are more than 20% more likely to find malignancy in the surgical materials, and that this ratio is even higher in cell lesions and nodule diameters of 3.5 cm or more. Other descriptive concepts used for this group are, follicular lesion reminiscent of neoplasm and micro-follicular proliferation. The majority of the patients undergo lobectomy / hemithyroidectomy with this results and a definitive diagnosis is made by histopathological examination describing the lesion (11).

‘Follicular neoplasm suspected’ is a different term that is alternatively suggested and acceptable. This definition includes both malignant and benign lesions; follicular adenoma / carcinoma, *hürthle cell adenoma / carcinoma*. **This terminology also identifies the limits of thyroid cytology. That is, follicular carcinoma** of thyroid must be diagnosed only by the appearance of vascular and / or capsular invasion. In the excisional material, only 20 - 30% of the cases are reported as follicular carcinoma, the back are cellular adenomatoid nodules or follicular

adenomas, and a few are reported as follicular variant of papillary thyroid cancer (11)

5. Malignity Suspected

In these cases, consultation during operation (frozen section or intraoperative cytology) is recommended. The following terms can be used in this definition as suspected of papillary carcinoma; the most of cases in this category (50% - 75%) are reported as follicular variants of papillary thyroid carcinoma. Suspected of medullary carcinoma; this cytological diagnosis should be used in situations where there is no specimen that will permit immunofluorescence with calcitonin. Diagnosis should be supported by looking at the level of serum calcitonin. Suspecting lymphoma, reaspiration is recommended for flow cytometry studies. Metastatic / secondary thyroid tumor is suspected; in the presence of total necrosis of lesion cells, anaplastic carcinoma should be kept in mind (11).

6. Malign

Malignant thyroid lesions are categorized as cytologically papillary carcinoma, anaplastic carcinoma, medullary carcinoma, malignant lymphoid neoplasia and metastases (11) (Figure 2).

CYTOLOGY INTERPRETATION IN THYROID NODULES

ATA guidelines refer to non-diagnostic FNAs in the first group; US guidance again recommends FNA, if there is no high suspicion in the US for non-diagnosed nodules despite recurrent FNA, surgery is recommended in the presence of close follow-up or clinical and radiological risk factors. It is suggest that the FNA should not be made again within 3 months after the first FNA to avoid false positive diagnosis in ATA guidelines (12,13).

In the second group of patients, i.e, nodules with benign cytology, no other diagnostic applications

or treatment approaches are required. When the nodules with benign cytology are examined in the literature, the malignancy strictly maintains uncertainty of excretion in > 4 cm nodules. Guidelines for patients with benign FNA and high suspicion of US nodules suggest follow-up US and FNA. If the size of the nodules increases or new suspicious nodule formation is detected, FNA should be performed again. US follow-up is not necessary in patients with FNA twice and patients with benign cytological results (12,13).

Patients in the third group included a group of patients that the decision was rather complex. ATA guidelines recommend repeat molecular testing or FNA to support follow-up or the risk of malignancy evaluation after reassessment of sonographic and clinical characteristics for these lesions. It is also stated that follow-up surgery may be performed depending on clinical risk elements, sonographic characteristics and the preference of patients (12,13).

Although ATA guides recommend surgical excision for disease diagnosis in the fourth group, molecular tests can be used to evaluate malignancy risk after clinical and sonographic evaluation, and in cases where molecular testing is not performed, it is indicated that surgeon is preferred option (12,13).

ATA guidelines refer to surgical treatment for the fifth group of the Bethesda system with clinical risk elements, sonographic characteristics, patient priority, and molecular test results (12,13).

In patients with cytology in the sixth group, ATA guidelines usually refer to surgical treatment. Despite the malignant cytology, the cases in which surgical treatment may be postponed can be listed as follows; papillary microcarcinomas, patients with advanced surgical risk, patients with relatively short prognosis, patients with other surgical or medical conditions that should be prioritized from the surgeon (12,13). The following is a summary of the malignancy expectation in thyroid cytopathologic diagnoses (Table 2).

Table 2. Evaluation systems for ATA and AACE / ACE / AME in thyroid cytopathologies

ATA	AACE/ACE/AME	Description	Expected malignancy risk (%)
Bethesda 1	Thyroid cytology 1	Non-diagnostic	1-5
Bethesda 2	Thyroid cytology 2	Benign cytology	0-5
Bethesda 3	Thyroid cytology 3	Atypia of undetermined significance	5-15
Bethesda 4	Thyroid cytology 3	Follicular neoplasm	15-30
Bethesda 5	Thyroid cytology 4	Malignity suspected	65-75
Bethesda 6	Thyroid cytology 5	Malign cytology	98-99



RESULT

It is very important to act according to internationally accepted guidelines and to pay attention to cytopathologist-clinician correlation in approaching thyroid nodules. If these diagnoses are understood and used correctly, patients will be freed from recurrent biopsies, patients will be diagnosed early and surgical treatment will be done without delay. Cytopathologist-clinician communication with specific algorithms contributes to this topic, and the clinician will also benefit from the feedback of the pathologist.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

- Zhang XF, Liu ZY. The interpretation of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in 2018. 2018; 47: 729-32. [Article is Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.09.019.
- Lee YB, Kim JY, Cho H, et al. Modified Bethesda system informing cytopathologic adequacy improves malignancy risk stratification in nodules considered benign or atypia (follicular lesion) of undetermined significance. *Sci Rep*. 2018 Sep 10; 8: 13503.
- Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Forkasiewicz Z. Evaluation of selected ultrasound features of thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance for the Bethesda reporting system for thyroid cytology. *Cancer Manag Res* 2018 Jul 23; 10: 2223-9.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317-22.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 892-9.
- Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411-24.
- Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007; 8: 192-7.
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.
- Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 442-8.
- Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 99-110.
- Beloch ZW, LiVasoli VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-37.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 26: 1.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622-39.

Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi

Examining the effects of phytochemicals used in phytotherapy on public health

Deniz Özkan Vardar¹, Salih Mollahaliloğlu², Dilek Öztaş²

¹Hitit Üniversitesi, Sungurlu Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Sungurlu, Çorum, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Günümüzde bitkisel ürünlerin güvenli olduğu düşüncesiyle birçok hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde kullanımlarının arttığı gözlenmektedir. Özellikle bitkisel ürünlerin içeriğinde bulunan birçok fenolik bileşenin insanda birçok metabolik faaliyete neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bitkisel ürünlerin toksisiteleri ile ilgili oldukça az çalışma bulunması bitkisel ilaçların güvenliklerini azaltmakta ve insanlar için tehlikeli bir durum oluşturmaktadır. Özellikle kontrollerinin yetersiz olması ve bu bitkisel ürünlere kolayca erişilebilme durumunun artması insan sağlığını oldukça etkilemektedir. Bu derleme kapsamında, günümüzde özellikle halk arasında yaygın olarak kullanılan fenolik bileşiklerden kurkumin ve timokinon kullanımları sonucu oluşabilecek etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, timokinon, fenolik bileşenler, fitoterapi

ABSTRACT

The use of herbal products in treatment or prevention of diseases has been on the rise as herbal products are considered safe. Particularly several phenolic components of herbal products are thought to cause metabolical activities in humans. However, the scarce number of studies conducted on the toxicity of herbal products cause a decrease in the safety of herbal drugs which creates danger for humans. Insufficient controls and the increase of easy access to herbal products affect human health significantly. Within the scope of this review, the effects of curcumin and thymokinon treatment on phenolic compounds, which are commonly used among the public, have been investigated.

Keywords: Curcumin, thymokinon, phenolic compounds, phytotherapy

GİRİŞ

Kronik hastalıkların sonucunda ölüm olması ve bu hastalıklardan korunmada ve tanı tedavi yollarında tam başarı sağlanamaması sonucunda, hasta ve sağlık profesyonellerini çeşitli arayışlara yöneltmektedir. Bu nedenlerden dolayı, alternatif tıp uygulamalarından birisi olan “fitoterapi” diğer bir deyişle

bitkilerle tedavi konusu bilimsel olarak günümüzde oldukça önemli bir boyut kazanmaktadır (1).

Geleneksel olarak Çin ve Hindistan’da çok yaygın olarak bitkileri kullanarak hastaları tedavi etme yaklaşımı olarak açıklanabilen “Fitoterapi; phytos=bitki, therapy=tedavi” terimi ilk kez 1870-1953 yılları arasında yaşamış Fransız hekim Henri

Sorumlu Yazar: Deniz Özkan Vardar, Hitit Üniversitesi, Sungurlu Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Sungurlu, Çorum, Türkiye

E-posta: denizozkan@hitit.edu.tr

Geliş Tarihi: 09.11.2018 **Kabul Tarihi:** 27.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.480881

Cite this article as: Vardar DÖ, Mollahaliloğlu S, Öztaş D. Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2018; 1(4); 99-105.

Lenclerc tarafından La Presce Medical adlı dergide olarak adlandırılmıştır (2,3). Ayrıca M.Ö. 3000 yıllarına ait yazıtlarda, bazı medeniyetlerde de bitkisel ve hayvansal ilaçlarla tedavilerin mevcut olduğunu kanıtlanmıştır. Yaklaşık M.Ö. 2500 yıllarında ise Uzakdoğu da tıbbıyla paralel bir gelişme içinde olup, Hint tıbbının önemli temsilcilerinden Rig Veda, eserlerinde bine yakın şifalı bitkilerinden bahsetmiştir. Bununla birlikte Yunan tıbbının önemli isimi olan ve modern tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokratın yazdıklarında 400'e yakın bitkisel üründen bahsetmiştir. İslam uygarlığı döneminde ise, yirmiyeye yakın şifalı bitkiden bahseden bir kopyası Orhan Gazi Kütüphanesi'nde bulunan "Kitâbü's Saydana Fi't Tıb" adlı kitabın yazarı Ebu Reyhan, 1650'li yıllara kadar referans kitap olarak kabul edilen 800 hayvansal ve bitkisel tedaviden bahseden "Tıp Kanunu" adlı eseri yazan İbn-i Sina ve Al Gafini bitkisel tıp konusunda önemli eserleri bulunmaktadır. Ayrıca 1978 yılında Almanya tarafından oluşturulan bir komisyonda 300 bitkinin klinik etkilerini değerlendirdiği bir rapor hazırlanmıştır (1-4).

Günümüzde bireylerin hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla doğal ürünlerin ve tıbbi bitkilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu bitkisel ürünlerin kolay erişilebilir ve ucuz olması, aynı zamanda doğadan gelenin zararlı olmadığı düşüncesiyle kullanım miktarları oldukça halk arasında artmaktadır. Doğal olduğu düşünülen ve zararlı etkilerinin olmadığı sebebiyle birçok hayvansal ve bitkisel ürünler, vitamin, mineral ve benzeri maddeler tüketimi, son yıllarda ülkemizde de oldukça artmaktadır. Yapılan araştırmalar, özellikle bitkisel kökenli çay ve preparatlarının tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı belirtilmiştir (5-7).

Günümüzde birçok hastalığı tedavi ettiği iddia edilen çok sayıda bitkisel ürünün özellikle de deney hayvanlarında tümör hücrelerinde sitotoksik etki sağlayarak kansere karşı kullanılabilmesi iddia edilmektedir. Bu çalışmalarda, serbest radikallerin hücre içinde oluşturduğu etkiler sonucunda oluşan çeşitli hastalıklar için kullanılan sentetik ve bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmaktadır (11). Ancak bitki veya bitkisel ürünlerin, kişinin kullanmakta olduğu ilaçlar ile oluşabilecek "etkileşme" olabilmektedir. Günümüzde yapılan araştırmalarda ise bazı hastaların birçoğunda sağlık personelleri tarafından, hastaların kullanmakta olduğu ilaçlarla birlikte bitkisel kaynaklı ürün kullanmaları hakkında yeterli bilgi veremediklerini belirlenmiştir (12). Günümüzde çoklu ilaç tedavisinde uygulanan hastalara gerekli bilgiler verilmediğinden dolayı bu hastalarda ilaç-bitki etkileşimleri sonucunda istenmeyen etkilere maruz kaldığı belirtilmiştir (13).

Günümüzde "Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp" (TAT, complementary and alternative medicine, CAM) ifadesi, farklı tıp ve sağlık sistemleri ile uygulamaları ve ürünlerini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca "bütünleştirici tıp" olarak da ifade edilmektedir (14,15). Geleneksel tıp terimi ise, tamamen bilimsel yöntemin uygulanmasına dayalı olup "bilimsel tıp" veya "kanıta dayalı tıp" olarak ifade edilmektedir (16). Tamamlayıcı tıp, geleneksel tıp ile birlikte, tıbbi tedaviye ek olarak uygulanırken, alternatif tıp, geleneksel tıp yerine kullanılmaktadır (17,18). TAT uygulamaları sonucunda çeşitli veriler elde edilmektedir ancak bu uygulamaların etkinliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmaları ile kanıtlanması gerektiği belirtilmiştir (19).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları ile ilgili birçok ülkede önemli ölçüde artış göstermekte olup. TAT yöntemleri kullandıkları belirtilmiştir. Bu çalışmalar da özellikle bitkisel ürünler başta araştırılmaktadır (20). Bu uygulamaları kapsamında, geçmiş yıllarda kullanıldığı gibi günümüzde de halk arasında klasik tıp ile birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca dünyada ise gibi kullanım sıklığı önemli miktarda artmakta olduğu belirtilmektedir (21-23). Bu uygulamalar ile ilgili ülkemizde özellikle kanser gibi belirli hastalıklarda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (21, 24-28).

BİTKİSEL KAYNAKLI ÜRÜNLERİN OLASI İSTENMEYEN ETKİLERİ

Bitkiler ve bitkisel ürünlerin, doğal oldukları için tamamen güvenilir olduğu bilgisi doğru değildir. Bitkisel tedavilerin uygun miktarlarda dikkatlice kullanılması gerektiği, herhangi bir bitki-bitki, bitki-ilâç veya bitki-hastalık etkileşimleri olması durumuyla ilgili bilgi verilmesi gerekmektedir (32).

Bitkisel ürünlerin kullanımı sonucunda belirtilen istenmeyen yan etkilerin pek çoğu, ürüne bağlı ikincil etkiler ile ilişkilidir. Bitkilerin yanlış belirlenmesi, üretim ya da hazırlanmasında oluşan hatalar, bitkisel ürünlerin standardize olmaması ya da çeşitli kontaminasyonu, yanlış bilgilerle ürünlerin hazırlanması, az ya da çok dozda alınması sonucunda çeşitli yan etkileri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tedavi amaçlı kullanılan bitkisel ürünlerin ışık, sıcaklık, toprağın kalitesi ve özellikleri, toplama zamanı ile bitkinin yaşı gibi etmenlerden de önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir (32-34).

Bitkisel ürünlerin kullanımına bağlı olarak oluşan yan etkiler, kullanan kişi de hayatı bir tehlike oluşturmadığı sürece anlaşılmasında olduğu belirtilmektedir. Örneğin, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir bitkisel ürün olan sarı kantaron, siklosporin, amitriptilin, digoksin, statinler, nifedipin, varfarin ve teofilin gibi ilaçların konsantras-

yonlarının azalmasına neden olabildiği belirtilmiştir (35-37). Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan bir başka bitki olan Yeşil çay (*Camellia sinensis*), teofilin ile birlikte kullanırsa sinir sisteminde yan etkileri meydana getirebildiği belirtilmiştir. Antihipertansif ilaçlar ise efedra ve benzeri bitkisel ürünler ile etkileşim sonucu kardiyak etkiler oluşturmaktadır (38,39). Özellikle bitkisel ürünlerin doğal ya da zararlı bileşenlerle çeşitli ilaç, pestisit ve metal artıkları gibi bazı kimyasalları içerdiği için aşırı ve bilinçsiz tüketimleri oldukça fazla risk oluşturabileceği belirtilmiştir (31,32,40).

Bitkisel ürünlerin sağlığa yararlı etkileri incelendiğinde ise antioksidan özellikte fenolik yapıdaki bileşikler içerdiği belirtilmektedir. Bu fenolik bileşikler, bitkilerin çeşitli kısımlarında gerçekleşen, pentoz fosfat, şikimat ve fenilpropanoid reaksiyonları sonucu oluşmakta olan sekonder metabolit olarak belirtilen bileşiklerdir (41,42). Fenolik bileşikler, bitkilerin büyüme ve gelişmesinde çeşitli dış faktörlere karşı ve ultraviyole (UV) ışınlarını emme özelliklerinden dolayı reaktif oksijen bileşiklerinden (ROB) kendilerini korumakta olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (42-45). Kimyasal yapılarından dolayı polifenoller olarak da adlandırılmaktadır (46). Fenolik bileşiklerin vücuttaki metabolizasyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bileşiklerin metabolizasyonu doza göre farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Düşük dozdaki fenolik bileşikler bağırsak mukozasında, yüksek dozdaki fenolik bileşikler karaciğerde metabolize edildiği belirtilmiştir (47-49). Genellikle hidroksil gruplarının konjugasyonu ile sonuçlanan bu enzimatik olaylar sonucu antioksidan aktivitesi azalmış metabolitler oluşur (50,51). Fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri kimyasal yapılarına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir (52). Bireyler tarafından kullanılan bitkilerdeki fenolikler kan dolaşımına geçtikten sonra plazma antioksidan düzeylerinde önemli artış gözlenmektedir. Örneğin yeşil çay alımından sonra plazma ve idrarda yapılan ölçümlerde, antioksidanların absorpsiyonlarının hızlı olduğu görülmüştür (53).

Bitkisel fenolik bileşiklerin koruyucu etkilerini sağlayan mekanizmaların; serbest radikal oluşumunu azaltma, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidasyonundan koruma, okside olmuş α -tokoferolü eski haline çevirme ve metal iyonlarıyla şelasyon oluşturma olabileceği var sayılmaktadır (47). Polifenollerin ksantin oksidaz ve protein kinaz C gibi süperoksit anyon üretiminden sorumlu olan enzimlerle birlikte siklooksijenaz, lipoksijenaz, mikrozomal monooksijenaz, glutatyon-S-transferaz (GST), nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz gibi ROB

üretimine neden olan enzimleri de inhibe ettikleri gösterilmiştir (6). Yüksek dozda polifenol kullanımının erkeklerde koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüs nedeniyle ölümü (54) ve postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini %35 oranında azalttığı belirtilmiştir (55). Çeşitli bitkiler kardiyotoksitesine karşı koruyucu etkiye sahip olup kersetin de kapiller geçirgenliği artırmaktadır. Böylece kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilir. Ayrıca LDL oksidasyonunu engelleyerek bağlı olarak kalp koruyucu özellikler gösterirler ve flavonoidce zengin diyetin miyokardiyal hasarı azalttığı belirtilmiştir (56-58).

Antioksidan maddeler “okside olma özelliği bulunan bir madde varlığında bu maddeden daha düşük konsantrasyonda bulunduğu maddenin oksidasyonunu engelleyen veya inhibe eden maddedir”. Bu maddelerin özellikleri çeşitli kimyasal olaylarla belirlenmiştir. Bunlar metal bağlama, radikal olmayan bileşiğe dönüştürme ve enzim inhibisyonu gibi çeşitli kimyasallar tepkimelerdir (59). Tümör hücreleriyle muamele edilen polifenollerin kanser hücrelerini sitotoksik etkisinin bulunduğu dolayısıyla da bu bileşiklerden kanser tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (60). Fenolik bileşikler özelliklerinin dışında protein sindirimini azaltmaları, enzim aktivitelerini etkilemeleri ve bazı minerallerin emilim düzeylerini değiştirmesi nedeniyle beslenme bozukluklarına neden olabildiğinin belirtildiği çalışmalar bulunmaktadır (61-64). Fenolik antioksidanların düşük dozlarda antioksidan özellik gösterdiği, yüksek dozlarda bu bileşiklerin prooksidan özelliklere sahip olduğu da farklı çalışmalarda bulunmakta olup prooksidan aktivitesinin bileşikteki hidroksil gruplarının toplam sayısına bağlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bazı in vivo çalışmalarda antioksidan özelliklerinin ko-oksidan rolü olduğunu belirtilmiştir. Aynı şekilde, antioksidan özelliği olduğu bilinen kersetinin de in vitro şartlarda sitotoksik olduğu gösterilmiştir (65-68). Birçok antioksidan, etkilerini bazı kimyasal etkilerle göstermektedir. Antioksidanların etkinliği farklı düzeyde olduğundan serbest radikal oluşumunu önler, mevcutta olan radikalleri tutar, oksidatif hasarları düzenler, hasarlı molekülleri yok eder ve DNA hasarı var olan hücreleri öldürdüğü belirtilmiştir (69).

İnsan vücudunu serbest radikallerden koruyucu antioksidan sistemler, vücutta sentezlenen (endojen) ve dışarıdan diyetle alınan (eksojen) antioksidanları içermektedir (47). Endojen antioksidanlar enzimatik veya non-enzimatik mekanizmalarla koruyucu özellik gösterir. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz

(SOD) gibi enzimatik antioksidanlar, süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksidazları metabolize ederek toksik hidroksil radikali oluşumunu önlerler. GSH, histidin-peptidleri, demir bağlayıcı proteinler transferin ve ferritin, dihidrolipoik asit, koenzim Q10 (CoQ10), melatonin ve plazma protein tiyollerini ise non-enzimatik endojen antioksidanlardır. Antioksidan sisteminin onarımı da proteazlar, lipazlar, transferazlar ve DNA onarım enzimleri gibi onarıcı antioksidanlar tarafından sağlanmaktadır (47). Antioksidanların oksidatif strese karşı koruyuculukları, ROS'a karşı reaktivitelerine bağlıdır. In vitro çalışmalarda flavonoidler, basit fenolik asitler ve karotenoidler gibi doğal bileşiklerin çok etkili serbest reaktif oksijen süpürücüleri olduğu ancak bunların kendilerinin de reaktif sekonder radikaller olabileceğine ilişkin bulgular elde edilmiştir. Bu sekonder radikaller hücre içine ulaşıp burada lipitler, proteinler ve DNA gibi kritik hedeflerde sitotoksik ve genotoksik etkilere yol açabilecek değişiklikler yapabilir (70).

CURCUMA LONGA L. FİTOTERAPATİK ETKİSİ

Ana vatanı Güney Asya olan kurkumin; halk arasında “zerdeçal, zerdeçöp, hint safranı, safran kökü” olarak bilinen *Curcuma longa L. (C. longa)*'nin rizomlarından elde edilen sarı-turuncu renkli polifenolik bir bileşiktir (71-73). En yaygın bilinen kullanımını köri tozu üretimi olup; tekstil boyası, gıda endüstrisinde renklendirici, koruyucu ve aromatan olarak kullanımıdır. Yaklaşık 5000 yıldan fazla yıllık bir geçmişe sahiptir (71,74-76). Kurkumin üzerine yapılan birçok deneysel çalışmada, çeşitli hastalıklar üzerinde koruyucu ve tedavi edici rolü bildirilmekte ve bu tedavi edici özelliğinin transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, inflammatuar sitokinler, protein kinazlar gibi birçok enzimindüzenlenmesi sonucu oluştuğu belirtilmiştir (74,76).

Kurkuminoit *C. longa* bitkisinin aktif bileşenidir ve genel olarak bir bitki de %2-6 aktif bileşen bulunmaktadır. Farmakokinetik özellikleri ilgili çalışmalarda; emilimi az olduğu ve büyük bir kısmının feçesle ve geri kalanın ise idrarla atıldığı bildirilmektedir. Aşırı miktarlarda alınmasını sonucunda özellikle karaciğer daha sonra ise çeşitli organlarda belli miktarlarda bulunduğu ve vücutta yarılanma ömrünün alınan doza bağlı doğru orantılı olarak değiştiği belirtilmiştir (77).

FDA tarafından güvenli gıda katkısı olarak değerlendirilen *C. longa* ile ilgili prelinik, in vitro ve in vivo çalışma bulunmaktadır. Bu fenolik bileşenin güvenilirliği birçok klinik, in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmış olsa dakronik toksitesinin değerlendirilmesi için birçok çalışmaya

yapılması gerektiği belirlenmiştir (78). Bazı klinik çalışmalarda yüksek dozlarında kurkuminin toksik etkisinin olmadığı, kullanım miktarlarının güvenli olduğu ve tolere edilebilmiş olduğu bildirilmiştir (79,80).

Kurkuminin alınan doza bağlı olarak güvenilirliği ve maksimum tolere edilebilir miktarının belirlenmesi için 24 gönüllü bireyde yapılan çalışmada, farklı dozlarda kurkumin verilmesini takiben, güvenilirlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuç olarak herhangi bir toksik etki görülmediği ve dozdan bağımsız çeşitli minimal derecede toksik etkiler görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca insanlardaki maksimum tolere edilebilir dozun belirlenemediğini ve ilaç formülasyonlarındaki farklılıklardan etkilenebileceği belirlenmiştir (80).

Kurkuminin antioksidan, antikanserojenik, antitumöjenik gibi etkileri olan geniş bir terapötik etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bir çok çalışmada, kurkuminin oksidatif stres ile ilişkili olan hastalıklarda olumlu etkileri olabileceği iddia edilmektedir. Pek çok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasarın kurkumin kullanımı ile azaltılabileceği ve birçok hastalığın tedavisinde ise yeni ilaç olarak kullanılabilmesi ön görülmek olup yapılan çalışmalarda, kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü desteklemektedir. Kurkuminin bu etkilerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi belirlenmesi için daha ayrıntılı çalışmalar yapılmasının önemi belirtilmiştir. Kurkumin ile yapılan çalışmalar sonucunda önerilen dozlarda kullanıldığında, yüksek dozlarında dokularda birikmesi sonucunda toksik olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca gebelerde, laktasyon döneminde ve çocuklarda kullanımına ve ilaç etkileşimleri açısından dair yeterli çalışma olmadığı da belirtilmiştir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların sayısının artmasıyla kurkuminin olası etkilerinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır (77).

ÇÖREK OTUNUN (NIGELLE SATIVA L.) FİTOTERAPATİK ETKİSİ

Ranunculacea (Düğünçeğigiller) familyasında yer alan, birçok ilimizde “çörek otu” olarak bilinen *Nigella sativa L.* çiçekli yıllık bir bitkidir. Çörek otu tohumu pek çok alanda kullanılmaktadır. Çörek otu tohumu ve yağı çok uzun zamandır bazı hastalıkların tedavisinde dünyanın farklı yerlerinde özellikle geleneksel olarak bir çok hastalık için kullanıldığı belirtilmiştir (81-83). Bu tohumunun halk arasında çok çeşitli hastalıklar için geleneksel tıbbi kullanımında faydalı olabileceği düşünülmektedir (84,85).

Timokinon, *Nigella sativa* L. tohumundan elde edilen yüksek antioksidan özelliğe sahip ana aktif fenolik bir bileşiktir. Timokinonun antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanser etkilerinin olduğu birçok çalışmada iddia edilmektedir. Timokinonun oksidatif hasarın oluştığı çeşitli organlarda oksidatif hasar gibi çeşitli karşı koruyucu etkilere sahip olabildiği gösterilmiştir. Timokinon antikanser özelliği sebebiyle bu araştırmaların ilgi odağı olduğundan, günümüzde kanser tedavisinde, diğer antikanser ilaçlarla birlikte kullanıldığı belirtilmiştir. Bu sebeple bu fenolik bileşenin sitotoksitesi ve genotoksitesi ile ilgili olası mekanizmalar araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda çörek otu yağı ve timokinonun DNA hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiş olup serbest radikalleri süpürerek DNA hasarını ve böylece kanser oluşma riskini azaltabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca bu bileşiğin farklı metabolik etkilerinin belirlenebilmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çörek otu tohumun ve fenolik bileşenlerinin ilaç olarak kullanılabilmesi için yapısındaki içeriğin belirlenerek elde edilen sonuçlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu bileşiğin en önemli etkisi ise sağlıklı hücrelerde sitotoksite göstermediği ancak tümör hücrelerini ise etkili bir biçimde sitotoksik olarak etkilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (85,86).

Timokinonun hücre içine girdikten sonra biyotransformasyon sonucunda reaktif oksijen radikalleri oksidatif stresi artırdığı, yüksek dozlarının ise bazı enzimlerin etkilediği ve karaciğer hücrelerinde genomik hasarına neden olabildiği belirtilmiştir (87). Toksisinin de düşük olduğunun da belirlenmiş ve vücuda alınma dozunun timokinonun toksisitesinin etkilediği belirtilmiştir. Ayrıca sıçanlarda i.p. uygulanması sonucunda sistemik dolaşıma geçmesiyle akut pankreatite neden olduğu iddia edilmektedir (85,87,88).

Yapılan çalışmaların çoğunda timokinonun birçok organ sisteminde oluşan oksidatif stres kaynaklı hasarları onarabildiği ve timokinonun antikarsinogenik, antiinflamatuvar, analjezik, hipoglisemik, bağışıklık sistemini güçlendirici gibi birçok faydalı etkileri bulunduğu ve kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir (85). Bir toksite çalışmasında ise 14 hafta boyunca verilen sıçanlara verilen çörek otu yağının herhangi bir organda toksik etkiye neden olmadığı ve biyokimyal verileri etkilemediği belirtilmiştir (89).

SONUÇ

Tıbbi bitkiler farmakolojik araştırmalar ve ilaç geliştirme için önemlidir. Yüzyıllardır bitkisel ilaç kullanımına karşın nispeten az sayıda bitki türü

için gerekli tıbbi çalışmalar yapılmıştır. Güvenilirlik ve etkinlik verileri çok az sayıda bitki, bunların özleri ve aktif içerikleri için elde edilmiştir. Yasal durum ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Tıbbi bitkiler, yalnızca terapötik ajan gibi doğrudan kullanımının dışında, farmakolojik araştırmalar ve ilaç geliştirme için önemlidir. Yüzyıllardır bitkisel ilaç kullanımına rağmen bu bitkilerden çok az sayıda tıbbi çalışmalar yapılmıştır. Bitkisel ürünlerin içeriğindeki aktif madde çeşitliliği nedeniyle ilaçlarla birlikte kullanımlarında etkileşme oluşma olasılığı bulunmakta ve bu etkileşmeler tahmin edilememektedir.

Bu derlemede, kurkuminin ve timokinon bileşiklerinin hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde, kurkuminin ve timokinon önerilen dozlarda tüketildiğinde kümülatif etkiye sahip olmadığı bildirilse de yüksek dozlarında dokularda birikerek toksik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Üretim, kalite kontrol ve satışlarının kontrol altında olması gereken bu bitkisel ürünlerin kontrolleri yeterli değildir. Toksik etkileri ve istenmeyen ilaç etkileşmelerinin önüne geçmek amacıyla ürünlerin kontrollerine önem verilmeli kişilere gerekli uyarılar yapılmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
2. Sert E, Sert A, Kalaycı MZ, Sakarya AA, Yüksel ŞB. Ağız ve diş sağlığı'nda fitoterapinin yeri. *Integr Tıp Derg* 2015; 3: 35-40.
3. Sarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: bitkilerle tedaviye dikkat. *Sted Dergisi*, 2005; 14/8: 182-7.
4. Nathan M, Scholten R. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. *Ann Intern Med*; 130: 459.
5. Friedman JM: Teratology society: presentation to the FDA public meeting on safety issues associated with the use of dietary supplements during pregnancy. *Teratology* 2000; 62: 134-7.
6. Wal P, Wal A, Gupta S, Sharma G, Rai A. Pharmacovigilance of herbal products in India. *J Young Pharm* 2011; 3: 256-8.
7. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
8. Zhou SF, Zhou ZW, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-73.
9. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J Dent Hyg* 2003; 77: 37-46.
10. Williamson E, Driver S, Baxter K. [Stockley's Herbal Medicines Interactions (General Considerations, Aloe vera, Echinacea, Flaxseed, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Liquorice, Senna, St John's wort, Valerian)]. 1st ed.

- Londra:Pharmaceutical Press; 2009. p.1-11, 24-6, 167-70, 195-6; 198-203, 207-18, 219-25, 272-6, 349- 52, 360-80, 394-7.
11. Bacanlı M, Bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerin olası sitotoksik ve genotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
 12. Sparreboom A, Cox CM, Acharya RM, Figg DW. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2489-503.
 13. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol* 2012; 3: 1-19.
 14. What is complementary and alternative medicine? National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health. <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>.
 15. McCarty RL, Weber WJ, Loots B, et al. Complementary and alternative medicine use and quality of life in pediatric diabetes. *J Alternative Complementary Med* 2010; 16: 165-73.
 16. Muslu, G, K. ve Öztürk, C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 2008; 51: 62-7.
 17. Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clinics in Geriatric Med* 2008; 24: 121-8.
 18. Dokken D, Sydnor-Greenberg N. Exploring complementary and alternative medicine in pediatrics: parents and professionals working together for new understanding. *Pediatric Nursing* 2000; 26: 1-15.
 19. Moquin B, Blackman M R, Mitty E, Flores S. Complementary and alternative medicine (CAM). *Geriatric Nursing* 2009; 30: 196-203.
 20. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejar T. The World Medicines Situation 2011. *Medicine Expenditures* (3. bs.). Geneva: 2011: WHO Press.
 21. Ceylan S, Azal Ö, Taşlipinar A, Türker T. Complementary and alternative medicine use among Turkish diabetes patients. *Complementary Therapies in Medicine* 2009; 17: 78-83.
 22. Haliloğlu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu İ, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clinical Research in Pediatric Endocrinol* 2011; 3: 139-43.
 23. Arykan D, Sivrikaya SK, Olgun N. Complementary and alternative medicine use in children with type I diabetes mellitus in Erzurum, Turkey. *J Clin Nursing* 2008; 18: 2136-44.
 24. Ceylan S, Hamzaoğlu O, Kömürcü S, Beyan C, Yalçın. A. Survey of the use of complementary and alternative medicine among Turkish cancer patients. *Complementary Therapies in Med* 2002; 10: 94-9.
 25. Isikhan V, Komurcu S, Ozet A ve ark. The status of alternative treatment in cancer patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2005; 28: 355-62.
 26. Akıncı AC, Zengin N, Yıldız H, Sener E, Gunaydin B. The complementary and alternative medicine use among asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in the southern region of Turkey. *International Journal of Nursing Practice* 2011; 17: 571-82.
 27. Tumen I, Süntar I, Keleş H, Küpeli Akkol E. A therapeutic approach for wound healing by using essential oils of cupressus and juniperus species growing in Turkey. *Evidence-Based Complementary Alternative Med* 2012: Article ID 728281; 7 pages.
 28. Akyol A D, Yildirim Y, Toker E, Yavuz B. The use of complementary and alternative medicine among chronic renal failure patients. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 20: 1035-43.
 29. Isikhan V, Komurcu S, Ozet A ve ark. The status of alternative treatment in cancer patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2005; 28: 355-62.
 30. Robinson MM, Zhang, X. *The World Medicines Situation Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges*. Geneva: WHO Press 2011.
 31. Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Spring House: Springhouse Corporation 1999.
 32. Lim A, Cranswick N, South M, Adverse events associated with the use of complementary and alternative medicine in children. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96: 297-300.
 33. Li S, Han Q, Qiao C, Song C, Lung C, Xu C. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: An overview. *Chines Med* 2008; 3: 1-16.
 34. Khan MSA, Ahmad I. Chapter 1-Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects, Editor(s): Khan MSA, Ahmad I, Chattopadhyay D. *New Look to Phytomedicine*, Academic Press 2019: 3-13.
 35. Fasinu P S, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacol* 2012; 3: 1-19.
 36. Haliloğlu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu İ, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Research Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 139-43.
 37. John A, Schmider J, Brockmöller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from st. John's wort (*hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 46-54.
 38. Nowack, R. Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St. John's wort-and beyond! *Nephrology* 2008;13: 337-47.
 39. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interaction. *Critical Care Nursing* 2002; 22: 22-35.
 40. Baily C J, Day C. Traditional plant medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-64.
 41. Dunbabin DW, Tallis GA, Popplewell PY, Lee RA. Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Medical Journal of Australia* 1992; 157: 835-6.
 42. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry* 2006; 99: 191-203.
 43. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000; 55: 481-504.
 44. Alasalvar C, Grigor JM, Zhang D, Quantick PC, Shahidi F. Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties. *J Agricultural Food Chemistry* 2001; 49: 1410-6.
 45. Shirley BW. Flavonoid biosynthesis: 'new' functions for an 'old' pathway. *Trends in Plant Science* 1996;1: 377-82.
 46. Bravo L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews* 1998; 56: 317-33.
 47. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Natural Products* 2000; 63: 1035-42.
 48. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutrition* 2000; 130: 2073-85.
 49. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual Review of Nutrition* 2001; 21: 381-406.
 50. Hollman PCH Evidence for health benefits of plant phenols: local or systemic effects? *J Sci Food Agriculture* 2001; 81: 842-52.

51. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
52. Moure A, Cruz, JM, Franco D, et al. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry* 2001; 72: 145-71.
53. Benzie I, Szeto Y, Strain J, Tomlinson, B. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. *Nutrition and Cancer* 1999; 34: 83-7.
54. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D, Hollman P, Katan M. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
55. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149: 943-9.
56. Paquay JB, Haenen GR, Stender G, Wiseman SA, Tijburg LB, Bast A. Protection against nitric oxide toxicity by tea. *J Agricultural Food Chemistry* 2000; 48: 5768-72.
57. Finotti E, Di Majo D. Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Food/Nahrung* 2003; 47: 186-7.
58. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutritional Biochem* 2002; 13: 572-84.
59. Laitonjam, WS. Natural antioxidants (NAO) of plants acting as scavengers of free radicals. *Studies in Natural Products Chemistry* 2012; 37: 259.
60. Rao YK, Geethangili M, Fang SH, Tzeng YM. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: a comparative study. *Food Chemical Toxicol* 2007; 45: 1770-6.
61. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal Research Reviews* 2003; 23: 519-34.
62. Nacz M, Shahidi F. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *J Pharmaceutical Biomedical Analysis* 2006; 41: 1523-42.
63. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2001; 475: 89-111.
64. Samman S, Sandström B, Toft MB, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 607-12.
65. Wong WS, McLean AE. Effects of phenolic antioxidants and flavonoids on DNA synthesis in rat liver, spleen, and testis in vitro. *Toxicology* 1999; 139: 243-53.
66. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 749-60.
67. Carbonneau MA, Léger CL, Descomps B, Michel F, Monnier L. Improvement in the antioxidant status of plasma and low-density lipoprotein in subjects receiving a red wine phenolics mixture. *J Am Oil Chemists' Society* 1998; 75: 235-40.
68. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickanaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radical Biol Med* 1999; 26: 107-16.
69. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, Oxford 1989.
70. Breinholt VM, Mølck AM, Svendsen GW, et al. Effects of dietary antioxidants and 2-amino-3-methylimidazol [4,5-f]-quinoline (IQ) on preneoplastic lesions and on oxidative damage, hormonal status, and detoxification capacity in the rat. *Food Chemical Toxicol* 2003; 41: 1315-23.
71. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. In: Back N, Cohen IR, Kritchevsky D, Lajtha A, Paoletti R, eds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1st ed. New York: Springer Science Business Media, LLC; 2007: 1-480.
72. Ammon HP, Wahl MA. *Pharmacology of curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57: 1-7.
73. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 787-809.
74. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 363-98.
75. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1631-52.
76. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056: 206-17.
77. Becit M, Aydın S, Başaran N. Kurkuminin terapötik ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2017; 6: 126-42.
78. GRAS Notification for curcumin preparation (Curcumin C3 Complex®). GRAS Notice (GRN) No. 460. Soni & Associates, Inc. Collage Park, Maryland, USA; 2013: p.60. Date of access: 3 Ocak 2017. Access address: <http://www.curcuminoids.com/gras/CurcuminC3ComplexGRASStatus.pdf>
79. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high risk or premalignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21: 2895-900.
80. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 10.
81. Forouzanfar F, Bazzaz BS, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 929-38.
82. Shafiq H, Ahmad A, Masud T, Kalem M. Cardioprotective and anticancer therapeutic potential of *Nigella sativa*. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 967-79.
83. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 958-66.
84. Khader M, Eckl PM. Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 950-7.
85. Darakhshan S, Bidmeshki Pour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol Res* 2015; 95-6: 138-58.
86. Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N, Çörek otunun (*Nigella sativa*L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *J Lit Pharm Sci* 2018; 7: 118-35
87. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 129-33.
88. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299-305.
89. Salim EI, Fukushima S. Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 2003; 45: 195-202.

Metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest: a rare case

Kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan metformin ilişkili laktik asidoz: nadir bir olgu

Özlem Yayar¹, Mustafa Şahin², Barış Eser³, Ünsal Savcı⁴

¹Çanakkale State Hospital, Department of Nephrology, Çanakkale, Turkey

²Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Çorum, Turkey

³Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Çorum, Turkey

⁴Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Çorum, Turkey

ABSTRACT

Metformin is an oral hypoglycemic drug which is commonly used as a first-line agent in the treatment of type 2 diabetes mellitus. In recent studies, metformin drug levels of the patients with mild or moderate renal impairment were found in normal range and also lactate levels were found in normal range. But its clinical importance increases when the patient had worsening renal function, hepatic insufficiency or acute infection. In these situations, drug levels can increase lactic acidosis leading to life threatening. Here we present a case of metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest.

Keywords: Metformin, lactic acidosis, cardiopulmonary arrest

Öz

Metformin, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde birinci basamak ajan olarak yaygın olarak kullanılan oral hipoglisemik bir ilaçtır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, normal aralıkta hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların metformin ilaç düzeyleri normal bulundu ve ayrıca laktat düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Ancak, hastanın böbrek fonksiyonu, karaciğer yetmezliği veya akut enfeksiyonu kötüleşmesi durumunda klinik önemi artar. Bu durumlarda, ilaç seviyeleri, yaşamı tehdit eden laktik asidozu arttırabilir. Biz burada kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan bir metformin ilişkili laktik asidoz olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Metformin, laktik asidoz, kardiyopulmoner arrest

INTRODUCTION

Metformin is an oral hypoglycemic drug which is commonly used as a first-line agent in the treatment of type 2 diabetes mellitus (1). In recent studies, metformin drug levels of the patients with mild or moderate renal impairment were found in normal range and also lactate levels were found in normal

range. But its clinical importance increases when the patient had worsening renal function, hepatic insufficiency or acute infection. In these situations, drug levels can increase lactic acidosis leading to life threatening (1-3).

In metformin associated lactic acidosis treatment, supportive methods such as mechanical ventilation

Corresponding Author: Mustafa Şahin, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, 19020, Çorum, Turkey

E-mail: mustafasahinist@gmail.com

Received: 09.08.2018 **Accepted:** 25.09.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.452436

Cite this article as: Yayar Ö, Şahin M, Eser B, Savcı Ü. Metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest: a rare case. J Health Sci Med 2018; 1(4); 106-109.

and vasopressor treatments are used. Also renal replacement treatments such as hemodialysis and continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) are used in order to treat acidemia and increase drug clearance (2,3).

Here we present a case of metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest.

CASE REPORT

A 65-year-old woman with diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease admitted to emergency service with the complaints of nausea, vomiting, diarrhea and anuria. The patient's medications were as valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg/day, atorvastatin 40mg/day, metoprolol succinate 50mg/day, acetylsalicylic acid 100 mg/day and metformin 1000 mg/twice a day. The patient was also using insulin detemir 20 units/day and insulin lispro 14 units before every meal and the patient had coronary artery catheterization 5 days ago. In emergency room, the serum glucose level of the patient was 30 mg/dl so that glucagon and 50 ml of 20% dextrose was administered. After the regulation of serum glucose level, the patient was still confused and the blood pressure was 80/45 mmHg. In physical examination of the patient, disorientation and signs of dehydration was observed. In biochemical analysis of the patient, serum urea level was 230 mg/dl and serum creatinine level was 7.0 mg/dl. Five days ago, in preoperative testing for coronary angiography the serum creatinine level of the patient was measured as 1.0 mg/dl. The examination of arterial blood gas results was followed on pH: 6.9, HCO₃: 6 mEq/L, anion gap: 27 mmol/L, osmolar gap: 18mmol/L and lactate: 12.3 mmol/L. Hemodialysis was performed for 2 hours with 3 mcg/kg/min of norepinephrine infusion to maintain blood pressure higher than 90 mmHg systolic. After hemodialysis, the patient became oriented just for an hour. After an hour the patient had confusion and arterial blood gas parameters were changed as pH: 7.0, HCO₃: 8mEq/L, anion gap 25 mmol/L, osmolar gap: 17 mmol/L and lactate: 11.3 mmol/L. Afterwards, the patient had cardiopulmonary arrest and then resuscitated and intubated. Vasopressin infusion was performed to maintain mean arterial pressure over 60 mmHg. In the differential diagnosis of high anion gap acidosis, first signs were thought to be due to severe sepsis and septic shock. Because of the history of coronary catheterization and revascularization, an acute coronary event leading to cardiogenic shock was considered firstly. However persistence of severe acidosis despite aggressive interventions and normalization of blood pressure, metformin intoxication was most likely the diagnosis. Hypotension, hypovolemia and impaired clearance of the metformin due to angio-

tensin-converting enzyme using associated renal dysfunction was strengthened the metformin associated lactic acidosis (MALA) diagnosis.

After cardiopulmonary resuscitation, the patient needed mechanical ventilation due to type IV respiratory failure as a result of shock and acidemia. Because of the persistent acidemia after the first dialysis, hemodialysis was repeated as four hours. With normalization of acid base status hemodynamics improved and vasopressor dose necessity were reduced. The blood culture results of the patient were negative in infectious agents examination. In the setting of cardiac arrest, cardiac biomarkers were analyzed and troponin level was measured highly positive as 5 ng/ml. Slightly elevated ST-T segment changes were observed in the ECG findings of the patient, but the serial ECGs were negative. This elevation was thought to be occurred because of metabolic and post-resuscitative hemodynamic stress due to stable coronary disease. The patient was examined by echocardiogram (ECHO) on day 2. In this, normal cardiac wall motions were observed and ejection fraction was calculated as 50%. Norepinephrine and vasopressin were stopped on day 5 and the patient was extubated on day 7. Urinary output increased in day 8 and serum creatinine returned to basal levels on day 20. The patient was discharged from intensive care unit on day 10 and discharged from the hospital on day 25 without any neurological sequel.

DISCUSSION

Today, metformin is a commonly used drug and it is considered to be safe. MALA is a well-known side effect of this drug. Results of recent meta-analysis did not find a strong association between MALA and stable chronic renal disease (1-3). This finding is supported by other studies (4-6). However, some case series demonstrated that acute renal and chronic renal failure patients have an increased risk for the complication of using metformin (7,8). Metformin is excreted from the proximal tubules of the nephrons without being metabolized so that, accumulates in renal failure (8).

Metformin associated lactic acidosis should be suspected in the patient who has all of the following five criterias (8).

1. A history of metformin intake,
2. A significantly high lactate level (>15 mmol/L) with a large anion gap (>20 mmol/L),
3. Severe acidemia (pH: 7.1),
4. A very low serum bicarbonate level (<10 mmol/L),
5. A history of renal failure (glomerular filtration rate <45 mL/min or serum creatinine level >2.0 mg/dL).

Diabetics commonly have coronary artery disease and high risk for cardiovascular event. Extreme acidosis decreases ventricular contractility and cardiac output (9). Due to hypotension and severe coronary artery disease, the coronary perfusion of the patient might be impaired down to critical level. Severe decreasing in coronary perfusion and combined with intense acidemia have resulted with pulseless electrical activity and cardiopulmonary arrest. Friesecke et al. (8) showed that, general mortality rates for patients with an arterial blood pH of <7.00 was significantly better (50 vs. 0%) in MALA patients when compared with other causes of lactic acidosis. This result mainly indicates that MALA is treatable by aggressive interventions including dialysis. In a study of Renda et al. (11) demonstrated that the general mortality rate of MALA is 25.4%. Mortality was related to extend of acidosis not renal failure. Most of the patients died, had multiple comorbidities other than renal failure.

In our case, other causes of acute renal failure like dehydration and contrast use co-existed. In these situations acidemia is generally due to uremia and lactic acid levels are not elevated. So the cause of lactic acidemia in our case is probably due to metformin use. However, the application of iodinated contrast medium, which leads to the accumulation of metformin in vivo is one of the principal reasons for MALA (12).

In the present case coexisting coronary artery disease may contribute to lactic acidosis leading to cardiac arrest. Recent studies showed that metformin clearance was found lower in CVVHDF when compared to conventional hemodialysis. So, CVVHDF should only be considered in patients who are hemodynamically unstable and cannot tolerate hemodialysis (13,14). Extracorporeal treatment indicators cover lactate level > 20 mmol/l, pH 7.0, shock, failure of vital support and observing the decrease in consciousness (14). The first signs of MALA are ordinary vomiting and diarrhea (15). MALA may look like sepsis with gastrointestinal symptoms with nausea, vomiting, abdominal pain and leukocytosis. These symptoms may cause the misdiagnosis so there may be many undiagnosed MALA cases in the world. Real incidence of MALA may be controversial. In a review, it was estimated that there were no cases of fatal or non-fatal lactic acidosis in 70,490 patient-years of metformin use (16). In another different study estimating MALA incidence, the incidence was found 19.46 per 100,000 patient-year exposures to metformin. Relative risk of lactic acidosis in patients taking metformin was 13.53 (95% confidence interval 7.88–21.66) compared with the general population (17). In this study all of the cases were associated with acute renal failure.

CONCLUSION

We wanted to represent this case because of rare but important complication of metformin-MALA. Using contrast agent causing acute renal injury can progress to life threatening MALA as in our case. It is important to be aware of this complication in the earliest stage of metabolic acidosis because it is lifesaving. Education of the patients and providers to avoid metformin when there is a risk of renal failure is important to prevent MALA.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: No sources of funding were received for the preparation of the present case report.

Consent to participate: Written informed consent was obtained from the patient for publication of the present case report.

REFERENCES

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabol Clin Experiment* 2016; 65: 20-9.
- Chiew AL, Wright DF, Dobos NM, et al. Massive metformin overdose. *British J Clin Pharm* 2018.
- Lipska KJ. Metformin use in patients with historical contraindications. *Annals Int Med* 2017; 166: 225-6.
- Bell S, Farran B, McGurnaghan S, et al. Risk of acute kidney injury and survival in patients treated with Metformin: an observational cohort study. *BMC Nephrol* 2017; 18: 163.
- Adam WR, O'Brien RC. A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. *Diabet Med* 2014; 31:1032–8.
- Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit Care* 2011; 15: 107.
- Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36: 733-46. doi: 10.1007/s40264-013-0038-6.
- Protti A, Gattinoni L. Case 23-2013: a 54-year-old woman with metformin toxicity. *N Engl J Med* 2013; 369:1768-9.
- Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010; 14: 226.
- Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization: a national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 45-9.

12. Yang S, Dai Y, Liu Z, et al. Involvement of organic cation transporter 2 in the metformin-associated increased lactate levels caused by contrast-induced nephropathy. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1760-6.
13. Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *HemodialInt* 2011; 15: 68-71.
14. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015; 43: 1716-30.
15. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, et al. The role of metformin in metformin associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36: 733-46.
16. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.
17. Haloob I, de Zoysa JR. Metformin associated lactic acidosis in Auckland City Hospital 2005 to 2009. *World J Nephrol* 2016; 5: 367-71.

ARTICLE INDEX - YAZI DİZİNİ

NUMBER: 2018/1 SAYI: 2018/1

Intralesional epidermal growth factor treatment on diabetic foot ulcers: one centre experience	1(1): 1-3
Klinik örneklerden izole edilen <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i> suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi	1(1): 4-8
Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarında metallo-beta-laktamaz enzimi varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılması	1(1): 9-12
Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri	1(1): 13-18
Biosurgery: utility in chronic wounds	1(1): 19-21
A case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with ectodermal dystrophy in her nail	1(1): 22-24

NUMBER: 2018/2 SAYI: 2018/2

<i>Streptococcus agalactiae</i> suşlarının antimikrobiyal direnç paterni: beş yıllık tek merkez değerlendirmesi	1(2): 25-28
Gastrointestinal poliplerin retrospektif analizi: 1 yıllık dönem	1(2): 29-33
Akut koroner sendromda perkütan koroner girişim yapılan hastalarda kontrast nefropati prevalansı	1(2): 34-39
Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri	1(2): 40-44
Böbrek hastaları ve oruç ibadeti	1(2): 45-46
Gebelikte nadir bir akut batın vakası: miyom torsiyonu	1(2): 47-49

NUMBER: 2018/3 SAYI: 2018/3

<i>Candida</i> suşlarının tanımlanmasında CHROMagar <i>Candida</i> besiyerinin performansının değerlendirilmesi	1(3): 50-53
Haller hücresi varyasyon sıklığı ve maksiller sinüzit ile ilişkisinin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi	1(3): 54-58
Bir üniversite hastanesi iç hastalıkları kliniğinde yatan hastaların özellikleri ve yatış sebeplerine genel bakış	1(3): 59-61
Hastanede yatan hastalarda malnütrisyonu etkileyen faktörler	1(3): 62-67
Goldenhar sendromlu (okulo-aurikulo-vertebral spektrum) bir olguda gözlenen havayolu problemi	1(3): 68--70
Kırım Kongo kanamalı ateşi ile karışan Q ateşi olgusu	1(3): 71-74

NUMBER: 2018/4 SAYI: 2018/4

The investigation of open hand injury patients presenting to emergency department	1(3): 75-79
Benign sinonazal kitlelerin histopatolojik bulgularının retrospektif analizi	1(3): 80-94
Azospermik ve oligospermik hastaların spermiyogram parametrelerine göre sınıflandırılması	1(3): 85-93
Current approach to thyroid nodules: the Bethesda classification	1(3): 94-98
Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi	1(3): 99-105
Metformin associated lactic acidosis resulted in cardiopulmonary arrest: a rare case	1(3): 106-109.

SUBJECT INDEX - KONU DİZİNİ

A

Acil Servis 1(4): 75-80
Acinetobacter Baumannii 1(1): 9-12
Akut Batın 1(2): 47-49
Akut Koroner Sendrom 1(2): 34-39
Amibik Kolit 1(1): 13-18
Anemi 1(2): 40-44
Antibiyotik Direnci 1(1): 4-8
Antimikrobiyal Duyarlılık 1(2): 25-29
Ayak Ülseri 1(1): 1-3
Ayırıcı Tanı 1(3): 71-74
Azospermi 1(4): 85-93

B

Benign 1(4): 80-84
Beslenme Durumu 1(3): 62-67
Boyut 1(2): 29-33
Böbrek Hastalıkları 1(2): 45-46

C

Candida türleri 1(3): 50-53
Coxiella burnetii 1(3): 71-74
Crohn 1(1): 13-18

Ç

Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi 1(3): 54-58
Çölyak Hastalığı 1(2): 40-44

D

Demir Eksikliği 1(2): 40-44
Diyabet 1(1): 1-3

E

EGF 1(1): 1-3
Ektodermal Distrofi 1(1): 22-24
El Yaranması 1(4): 75-80
Enterococcus Faecalis 1(1): 4-8
Enterococcus Faecium 1(1): 4-8
Entübasyon 1(3): 68-70

F

Fenolik Bileşenler 1(4): 99-105
Fitoterapi 1(4): 99-105

G

Gastrointestinal Polip 1(2): 29-33
Gebe 1(2): 47-49
Goldenhar Sendromu 1(3): 68-70
Gonadotropin 1(4): 85-93
Grup B Streptokok 1(2): 25-29

H

Haller Hücresi 1(3): 54-58
Hastane Yatışı 1(3): 59-61
Hızlı Tanı 1(3): 50-53
Histopatolojik Tip 1(2): 29-33

I

İ

İç Hastalıkları 1(3): 59-61
İnce İğne Biyopsisi 1(4): 94-98
İnfant 1(3): 68-70
İntestinal Behçet 1(1): 13-18
İş Kazaları 1(4): 75-80

J

K

Kardiyopulmoner Arrest 1(4): 106-109
Kırım Kongo Kanamalı Ateş 1(3): 71-74
Kolon Perforasyonu 1(1): 13-18
Kombine Disk Yöntemi 1(1): 9-12

Kontrast Nefropati 1(2): 34-39
Kromojenik Besiyeri 1(3): 50-53
Kronik Yara Bakımı 1(1): 19-21
Kurkumin 1(4): 99-105

L

Laktik Asidoz 1(4): 106-109
Larva Terapi 1(1): 19-21
Likefaksiyon 1(4): 85-93
Lokalizasyon 1(2): 29-33
Lucilia Sericata 1(1): 19-21

M

Maggot Debritleman Tedavisi 1(1): 19-21
Maksiller Ostium 1(3): 54-58
Maksiller Sinüzit 1(3): 54-58
Malinite 1(2): 40-44
Malnütrisyon 1(3): 62-67
Metallobeta-Laktamaz 1(1): 9-12
Metformin 1(4): 106-109
Modifiye Hodge Yöntemi 1(1): 9-12

N

Nazal Polip 1(4): 80-84

O

Oligospermi 1(4): 85-93
OPS-1 1(1): 22-24
Oruç 1(2): 45-46

Ö

P

Penisilin 1(2): 25-29
Perkütan Koroner Girişim 1(2): 34-39

Q

Q ateşi 1(3): 71-74

R

Ramazan 1(2): 45-46

S

Sinonazal Kitle 1(4): 80-84
Sitopatolog-Klinisyen İletişimi 1(4): 94-98
Solunum Sıkıntısı 1(3): 68-70
Sperm Hareketi 1(4): 85-93
Spermiyogram 1(4): 85-93

T

Tedavi 1(2): 40-44
Tiğesiklin 1(1): 4-8
Timokinon 1(4): 99-105
Tiroit Nodülü 1(4): 94-98
Torsiyone Myom 1(2): 47-49

U

Ü

Üreme Dönemi 1(2): 40-44

V

Vankomisin 1(1): 4-8
Viskozite 1(4): 85-93

Y

Yara İyileşmesi 1(1): 1-3
Yaş 1(2): 29-33
Yatan Hasta 1(3): 62-67
Yatan Hastalar 1(3): 59-61

Z

AUTHOR INDEX - YAZAR DİZİNİ

A

AKSAKAL C. 1(4): 80-84
ALAÇAKIR N. 1(3): 68-70
ALP Ç. 1(2): 34-39
ARMAĞAN HH. 1(4): 75-80
ARSLAN K. 1(3): 50-53
ARSLAN S. 1(3): 54-58
AYGÜN B. 1(3): 68-70

B

BAŞ Y. 1(1): 13-18
BECEREN NG. 1(4): 75-80
BEDEL C. 1(4): 75-80
BÜYÜKDEMİRCİ A. 1(1): 9-12, 1(3): 71-74

C

CESUR S. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53, 1(3): 71-74

Ç

ÇİFCİ A. 1(1): 1-3, 1(2): 40-44, 1(3): 59-61, A1(3): 62-67

D

DEMİR ME. 1(2): 45-46
DERİN NZA. 1(3): 62-67
DİNÇ B. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53
DOĞAN K. 1(1): 9-12
DURMAZ ŞA. 1(1): 1-3, 1(1): 22-24

E

EROĞLU Ö. 1(4): 85-93
ERTAŞ K. 1(4): 85-93
ESER B. 1(1): 4-8, 1(4): 106-109

F

G

GENÇ M. 1(1): 22-24
GÜLER T. 1(3): 68-70
GÜLTEKİN K. 1(1): 22-24
GÜNGÜNEŞ A. 1(1): 1-3, 1(1): 22-24

H

HATİPOĞLU ÇA. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53, 1(3): 71-74

I

İ

J

K

KANDEMİR H. 1(2): 34-39,
KARABIÇAK N. 1(3): 50-53
KARADENİZ M. 1(2): 34-39
KARAHAN İ. 1(1): 1-3, 1(3): 59-61, 1(3): 62-67
KILIÇ EK. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53
KINIKLI S. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53, 1(3): 71-74

L

M

MOLLAHALİLOĞLU S. 1(4): 99-105

N

O

OKTAŞ B. 1(1): 1-3

Ö

ÖNAL A. 1(1): 22-24
ÖZKAN M. 1(2): 40-44

P

R

S

SARAK T. 1(1): 1-3, 1(2): 34-39
SARIGÜLA. 1(3): 68-70
SAVCI Ü. 1(1): 4-8, 1(2): 25-29, 1(4): 106-109
SİĞ AK. 1(1): 19-21
SUNGUR M. 1(2): 25-29

Ş

ŞAHİN M. 1(1): 4-8, 1(1): 13-18, 1(2): 25-29, 1(4): 106-109

T

TOMRUK Ö. 1(4): 75-80
TOPRAK S. 1(2): 25-29

U

Ü

V

VARDAR DÖ. 1(4): 99-105

Y

YAĞCI S. 1(1): 9-12, 1(3): 50-53
YALÇIN İG. 1(4): 75-80
YAYAR Ö. 1(4): 106-109
YILMAZSOY Y. 1(3): 54-58
YÜKSEKKAYA E. 1(3): 71-74
YÜKSEL S. 1(4): 85-93

Z

ZENGİN M. 1(2): 29-33, 1(4): 94-98

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

You can find all information about the standard requirements of the articles to be sent to the medical journals at www.icmje.org.

Aim

As of April 2018, our journal has started its publication life by removing the first issue of *Journal of Health Sciences and Medicine*. *Journal of Health Sciences and Medicine*, is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the Dergipark system. All numbers are available at our web address and Dergipark web page (<http://dergipark.gov.tr/jhsm>) for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the Committee of International Medical Journal Editors (accessing www.icmje.org) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site. Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard.

Scope

It is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective / prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal are **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both **English** and **Turkish**. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site.

Online Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard>. More information about sending texts can be found on this internet address. A unique number will be given for each article and it will be confirmed via e-mail. The "full-text" pdf form of the articles can be accessed from this page.

Journal Publication

Journal of Health Sciences and Medicine national refereed journal is published every three months, four times in a year (March, Jun, September, December). Journal of Health Sciences and Medicine can publish special issues after prior announcement.

Open Access Policy

Journal of Health Sciences and Medicine is an open access journal. Users can access the full text of the articles and all the articles can be used in scientific studies by showing the source.

The following guide lists the standards in submitted articles. This international format allows article evaluation and reprinting fast.

Information to Authors

All scientific responsibilities of the articles belong to the author (s). The editor, assistant editor and publisher accept no responsibility for the articles published in the journal.

Abbreviation for the Name of the Journal

J Health Sci Med / JHSM

Correspondence Address

Articles should be sent by e-mail by the responsible author after entering <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> link at DergiPark and registering.

Article Language

The language of the journal are **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both **English** and **Turkish**. . English articles must be checked by a professional language expert before sending. Writing and grammar mistakes in the article can be corrected by the English language adviser so that the content does not change. It is important to use a proper Turkish language. Turkish Language Association Dictionary and Writing Guide should be taken as a basis in the writing language for this purpose.

The Article is not Published Elsewhere

Each author should state on the editorial presentation page that a section of the article or the entire article has not been published elsewhere and that it is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster announcements presented in congresses must be indicated on the title page with the name, place and date of the congress. All responsibilities (ethics, scientific, legal, etc.) of the articles published in the journal belong to the authors

Evaluation

Articles are evaluated in terms of format and *ithenticate*. Inappropriate articles are sent to the responsible editor without evaluating. In order to avoid such a waste of time, the writing rules should be kept in sight. All articles for printing are evaluated by two or more domestic / foreign referees. The evaluation is based on scientific considerations, originality. Published articles can be re-edited by the editors' board by notifying the authors without changing the content. Name order can not be changed after sending or acceptance of publishing, author's name can not be also added and removed.

Acceptance of Edition

After the editor and the referees give their conformity, they are lined up by date of submission. A doi number is taken for each post.

Copyright Release Form

Copyright Transfer Form must be filled in the primary language of the article (if the language of the article is English, must be English, if the language of the article is Turkish, must be Turkish). It must be sent online via <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

Documents should be typed in Microsoft Word program with double spacing and 12 point spacing, 2.5 cm on both sides of each page and at the top and bottom of each page. The writing style should be Times New. "System International" (SI) units must be used. Shape tables and graphics should be referenced in the text. The abbreviations should be given in parentheses where the first of the word passed. Turkish articles should be written 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. In Turkish, comma must be used in decimal numbers (55,78) English words must be used in the dot (55.78). Compilation 4000, original work 2500, case presentation 1500, editorial letter should not exceed 500 words. Pages must be numbered from the *Abstract* page.

Sections of the article

1. Presentation page

It is a letter to the editor of the magazine written by the author responsible for the article, which states that it is requested to be evaluated for publication in *Journal of Health Sciences and Medicine*. In this section,

it must be told that a section or whole of the article should not be published elsewhere and should not be in the process of being evaluated at the same time, also financial support and relationship based on self-interest status.

2. Title page

The category of the article submitted at the beginning of the page is specified (Clinical analysis, original study, experimental study, case presentation etc.). All authors' names and surnames must be numbered from 1 after the superscript, and their titles should be added under the name of institution, clinic and city author. In this page, "**Corresponding author**" must be given name, full address, telephone and e-mail information. (According to the format of our journal, address information and institutions If article language is English, English, if article language is Turkish, Turkish should be given). Oral or poster announcements presented in congresses must be indicated on the title page with the name, place and date of the congress.

3. Article File

(Author and institution names should not exist, this informations must be on title page)

Title: It should be a short and clear title. It should not contain abbreviations. English and Turkish should be written and short title (runing title) should be added in English and Turkish.

Abstracts: Must be written in English and Turkish. In original studies, the abstracts should be divided into Aim, Material and Method, Results and Conclusion sections and should not exceed 400 words. Summaries in case presentations and the like should be short and single paragraph (250 words), not exceed 300 words in the review articles.

Keywords: It must be found at the end of the abstracts in English and Turkish. At least 3 and at most 6 must be written. The terms should be separated from each other by a semicolon. Key words in English should be given in accordance with "Medical Subject Headings (MESH)". (www.nlm.nih.gov/mesh/mbrowser.html). Turkish key words should be given in accordance with "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com). If it can not be found, a Turkish translation should be given.

Text Sections: *Original articles* should be edited Introduction, Materials and Methods, Findings, Discussion. *Case reports* should be edited Introduction, Case presentation, Discussion. The places where figures, photographs, tables and graphs pass in the text should not be placed in the text which is specified at the end of the related clause. Abbreviations used should be mentioned in the explanations below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics have been used, written permission must be obtained and this permission must be indicated in the description of the figure, picture, table and graphic. Tables should be added at the end of the text. Images / photo quality should be at least 300 dpi.

Ethical Guidelines: The protocol of clinical trials should be approved by the ethics committee. All work done on humans should include a statement that the work in the "Materials and Methods" section has been approved by the committee or that the work has been carried out in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles** (www.wma.net/e/policy/b3.htm). All persons included in the study must be indicated in the text signed by the informed consent form. *Journal of Health Sciences and Medicine* shall be deemed to have been made in conformity with the Helsinki Declaration and that institutional ethics and legal permits shall be taken and shall not be held responsible for this matter. If the "animal" item is used in the study, the authors must indicate that they have protected animal rights and have been approved by the ethical committees of their institutions in line with the principles of the article in the Materials and Methods section of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).

Acknowledgment: If yes, it should be written after the sources.

Financial Support and Relationship Based on Self-interest: At the end of the article, if any, the persons and institutions that support the work financially, and if so, the interest relations of these institutions with the authors should be indicated. (In case of non-existence, it should be written as "**There is no person / organization supporting the work financially and the authors have no relationship based on self-interest**").

Sources: Sources should be written according to the order of arrival on the article. All authors should be listed if the number of authors in the source is 6 or less, and the first 3 names if 7 or more and could be added

“et al”. The format used for source writing should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The resource list should include only works that have been published or accepted to be published or have received a DOI number. Magazine abbreviations should follow the style used in “Cumulated Index Medicus”. It should be taken to limit the number of references to 40 in research and 60 in review articles, 20 in case presentations and 10 in editorials. References should be specified in parentheses immediately before the dot mark at the end of the sentence in the text. For example (4,5). The author (s) are responsible for the correctness of the sources. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Form and Table Headings

Headings should be written after the sources. Each must be sent as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After accepting the printing of the article, the “*first correction copy of the joint*” will be sent to the responsible author via e-mail. In this text, only the spelling mistakes will be corrected and no additions will be made. The responsible writer will notify the administrative center of the publication by e-mail in a file within 2 days.

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 5-8.

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the books having only editor or writer;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). *American Society of Addiction Medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

If the editor is also a section author in the book;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: *Headache*. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988:45-67.

Excerpt from Doctoral / Bachelor Thesis

Kılıç C. *General Health Survey: A Study of Reliability and Validity*. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Excerpt from a website;

The name of the site, URL address, author names, submission date should be given in detail.

Given DOI number;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For the other reference styles, visit “*ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*” page.

Scientific Responsibility Statement

Before an accepted article is published, each author must declare that he / she has participated in the search to share the responsibility of his / her content. This participation may include: **1.** Creation of concepts and

designs of works, or collection of data **2.** analysis or expression **3.** Preparing the draft of the article or reviewing its scientific content **4.** Approving the final version of the article's print ready.

The statement that the article is not sent for another publication: "I declare that all or part of the material in this work has not been published elsewhere and that it is not currently being evaluated elsewhere for publications." It consists of -except for abstracts up to 400 words, symposia, information transfers, books, invited articles, electronic format submissions, and any kind of prior notice. "

Sponsorship Statement

Authors should declare the role of sponsors in the following areas, if any: **1.** Design of the work **2.** Data collection, analysis and interpretation of the results **3.** Writing of the report

Control List

- 1.** Editor's presentation page (It must be written by the responsible author)
- 2.** Title page (Article title / short title in English and Turkish, authors, institutions, responsible author mailing address, e-mail addresses of all authors, telephone number of responsible author)
- 3.** Text page of the work (article title / short title in English and Turkish, Abstract / Keywords, article text, sources, table and figure titles, tables, figures)
- 4.** Tables and graphics should be in text.
- 5.** Shapes (at least 300 dpi resolution) should be sent as one or more files.
- 6.** Copyright Transfer Form

Correspondence Address

Associated Prof. Dr. Aydın Çifci

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

Phone: +90 318 333 50 00 / 53 33

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form can be reached from the link below. <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE / J HEALTH SCI MED / JHSM

SAĞLIK BİLİMLERİ VE TIP DERGİSİ

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz.

Amaç

Nisan 2018 itibariyle dergimiz “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ulusal hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. Tüm sayılara web adresimizden ve Dergipark web sayfasından (<http://dergipark.gov.tr/jhsm>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

Kapsam olarak tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, ulusal hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem **İngilizce** hem de **Türkçe** olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz.

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Makalelerin “full-text” pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Derginin Yayın Sıklığı

Journal of Health Sciences and Medicine yılda dört kez olmak (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi duyurusu önceden yapılmak koşuluyla özel sayılar çıkarabilir.

Açık Erişim Politikası

Journal of Health Sciences and Medicine açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi Adının Kısaltması

İngilizce: J Health Sci Med / JHSM

Yazışma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, DergiPark'a kayıt olunduktan sonra <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem **İngilizce** hem de **Türkçe** olarak kabul edilmektedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilebilir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayımlanmamıştır” İbaresini

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme

Dergiye gönderilen yazılar format ve *intihal* açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

Basıma Kabul Edilmesi

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın Hakkı Devir Formu

Telif Hakkı Devir Formu, makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale Genel Yazım Kuralları

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (makale adı, öz, abstract, giriş, materyal metot, bulgular, tartışma, kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler

metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçe’de ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

Journal of Health Sciences and Medicine’de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, **maddi destek ve çıkar ilişkisi** durumu belirtmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1’den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada **“Sorumlu Yazar”** belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği Adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan **sözlü veya poster bildirilerin**, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale Dosyası

Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. **Öz:** Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda Öz; **Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular** ve **Sonuç** bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde Öz; kısa ve tek paragraflık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Türkçe Öz ve İngilizce Abstract sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin Bölümleri: **Orijinal makaleler;** Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. **Olgu sunumları;** Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300 dpi olmalıdır.

Etik Kurallar: Klinik araştırmaların protokolü **etik komitesi** tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda “Gereç ve Yöntem” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu’na** (www.wma.net/e/policy/b3.html) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların **“Bilgilendirilmiş Onam Formu”**nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **“Journal of Health Sciences and Medicine”**e gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Tesekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. Olmaması durumunda da “Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur” şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp **ve ark.** (“**et al**”) eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları “Cumulated Index Medicus” ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4. Şekil ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (**en az 300 dpi çözünürlükte, jpg**) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra “**Dizginin ilk düzeltme nüshası**” sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 5-8.

Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir: **1.** Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması **2.** analizi ya da ifade edilmesi **3.** Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi **4.** Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimler içerir."

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: **1.** Çalışmanın dizaynı **2.** Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması **3.** Raporun yazılması

Kontrol Listesi

- 1. Editöre sunum sayfası** (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır).
- 2. Başlık sayfası** (Makale başlığı / kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası).
- 3. Makalenin metin sayfası** (Makale başlığı (Türkçe ve İngilizce-Makalenin dili hangisi ise o üstte olacak), Türkçe Öz ve İngilizce Abstract, Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil başlıkları, Tablolar, Şekiller).
- 4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.**
- 5. Şekiller** (en az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
- 6. Telif Hakları Devir Formu**

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
Tel: +90 318 333 50 00 / 53 33
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form/Telif Hakkı Devir Formu aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.
<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

COPYRIGHT RELEASE FORM

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

Title of the Article:

Journal of Health Sciences and Medicine Editorials:

The article I submitted to send to *Journal of Health Sciences and Medicine* has not been previously published in Turkish / English and has not been sent to another publication.

The submitted article is the author (s) study;

1. All authors have personally participated in this article and have assumed all responsibility for this study;
2. All authors have seen and acknowledged the final version of the submitted article;
3. The text, form, and documents found in the article do not violate the copyrights of other persons;
4. I accept and undertake that all authors are authorized to transfer all financial rights related to the article to the *Journal of Health Sciences and Medicine* and to take the commitments in the form and to be liable for all inconsistencies that may arise if the submitted article is published in the journal.

As a responsible writer, I undertake that my responsibility as a responsible writer is all responsibility of the *Journal of Health Sciences and Medicine* editor and editorial board members in the case of claims or requests to be filed by a third party for copyright infringement. I also undertake that there is no offense or unlawful mention in the article, that I have not used any material or method contrary to the law when conducting the investigation, that I have received all legal permission for the study and that I have acted in compliance with the ethical rules.

-No changes will be made to the specified author names and order after the article has been submitted for review.

-All publishing rights of article belong to *Journal of Health Sciences and Medicine* for an indefinite period of time.

-If the signatures can not be obtained because the other authors / writers could not be reached, Corresponding author accepts the responsibility of the concerned author / authors.

-If authorize the publication of the article I submitted to *Journal of Health Sciences and Medicine* as authors.

Author(s) Name Surname (The names of all authors should be specified in order):

Corresponding Author:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

TELİF HAKKI DEVİR FORMU

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

Makalenin Başlığı:

Journal of Health Sciences and Medicine Editörlüğü'ne;

Journal of Health Sciences and Medicine yayımlanması dileğiyle gönderdiğim (gönderdiğimiz) makale daha önce yurtiçi / yurtdışında, Türkçe / İngilizce olarak yayımlanmamıştır ve başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmemiştir.

Sunulan makalenin yazar(lar)ın çalışması olduğunu;

1. Tüm yazarların bu çalışmaya bireysel olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını;

2. Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını;

3. Makaledeki metin, şekil ve dokümanların diğer şahıslara ait olan telif haklarını ihlal etmediğini;

4. Sunulan makalenin dergide yayınlanması halinde tüm yazarlarından makaleyle ilgili tüm mali hakları *Journal of Health Sciences and Medicine* devretme ve formda yer alan taahhütlerde bulunma hususunda yetki aldığımı, bu nedenle doğmuş veya doğabilecek tüm uyuşmazlıklardan sorumlu olacağımı kabul ve taahhüt ederim.

Sorumlu yazar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda *Journal of Health Sciences and Medicine* editör ve yayın kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun Sorumlu yazar olarak bana ait olduğunu taahhüt ederim. Ayrıca makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanmadığımı, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimi taahhüt ederim.

-Makale dergiye değerlendirilmek üzere gönderildikten sonra belirtilen yazar isimleri ve sıralamada değişiklik yapılmayacaktır

-Makalenin tüm yayın hakları süresiz olarak *Journal of Health Sciences and Medicine*'e aittir.

-Diğer yazar/yazarlara ulaşamamasından dolayı imzaların alınamaması durumunda yazışma yazarı ilgili yazar / yazarların sorumluluğunu kabul eder.

-*Journal of Health Sciences and Medicine* gönderdiğim makalenin yazar (yazarlar)ı olarak yayımlanmasına izin veriyorum.

Yazar(lar)ın Adı Soyadı (Makaledeki sırasıyla tüm yazarların adı belirtilmelidir):

Sorumlu Yazar:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.