



Journal of

e-ISSN: 2636-8579

HEALTH SCIENCES & MEDICINE

VOLUME: 2 ISSUE: 2 YEAR: 2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ve TIP DERGİSİ



JHSM



Journal of Health Science and Medicine

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi

April / Nisan 2019, Volume / Cilt: 2, Issue / Sayı: 2
Published Quarterly / Üç ayda bir yayımlanır

HONORARY EDITOR / ONURSAL EDİTÖR

Osman GÜLER

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

EDITORS / EDİTÖRLER

Murat KEKİLLİ

Department of Gastroenterology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara

İrfan KARAHAN

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

ENGLISH LANGUAGE CONSULTANT İNGİLİZCE DİL DANIŞMANI

Mustafa ŞAHİN

Department of Clinical Biochemistry, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

ASSOCIATE EDITORS / YARDIMCI EDİTÖRLER

Serkan TURSUN

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Ercan YUVANÇ

Department of Urology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

STATISTICS EDITOR İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Şenay DURMAZ CEYLAN

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir

Aysegül ALTUNKESER

Department of Radiodiagnostic, Konya Training and Research Hospital, Konya

Nilgün ALTUNTAŞ

Department of Neonatology, Yenimahalle Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt University, Ankara

Mehmet BAŞTEMİR

Department of Endocrinology, School of Medicine, Sanko University, Gaziantep

Nuray BAYAR MULUK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Ela CÖMERT

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Kenan ÇADIRCI

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum

Abdullah ÇAĞLAR

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon Kocatepe University, Afyon

Mustafa ÇAPRAZ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya University, Amasya

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul

Özlem ER

Department of Medical Oncology, School of Medicine, Acıbadem University, İstanbul

Süleyman GÖKMEN

Department of Food Engineering, School of Engineering, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman

Nihal HATİPOĞLU

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri

Mahmut KALEM

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Ankara University, Ankara

Muhammed KARADENİZ

Department of Cardiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Ebru OLGUN

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Faruk PEHLİVANLI

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

İbrahim Ethem PİŞKİN

Department of Pediatrics, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak

Ünsal SAVCI

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum

Murat SONGÜR

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak

Mehmet ŞAHİN

Department of Romatology, School of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta

Ziya ŞENCAN

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Gökçe ŞİMŞEK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Fatih TEKİN

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery, Keçiören Training and Research Hospital, Ankara

Yaşar TOPAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla

Ayça TÖREL ERGÜR

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Ufuk University, Ankara

Alpaslan TUZCU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakır

M İlkin YERAL

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Kadri YILDIZ

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Kafkas University, Kars

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University,
Konya

Fevzi ALTUNTAŞ

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt
University, Ankara

Fatih BATTAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Çanakkale 18 Mart
University, Çanakkale

Mustafa CESUR

Department of Endocrinology, Ankara Güven Hospital, Ankara

Salih CESUR

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
Ankara Training and Research Hospital, Ankara

Aylin ÇAPRAZ

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya
University, Amasya

Ayşe ÇARLIOĞLU

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Erzurum
Region Training and Research Hospital, Erzurum

Murat DOĞAN

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok
Training and Research Hospital Çorum

Yeşim GÜZEYARAS

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University,
Sakarya

Meltem HENDEK

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Kırşehir Ahi Evran University
Training and Research Hospital, Kırşehir

Bülent KILIÇOĞLU

Department of General Surgery, School of Medicine, Kastamonu
University, Kastamonu

Ömer KURTİPEK

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine,
Gazi University, Ankara

Fatma NİŞANCI KILIÇ

Department of Nutrition and Dietetic, School of Health Sciences,
Kırıkkale University, Kırıkkale

Keşer TÖRE ONBAŞI

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kütahya
Dumlupınar University, Kütahya

Gülnur TARHAN

Department of Microbiology, School of Medicine, Adıyaman
University, Adıyaman

Engin TUTKUN

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University,
Yozgat

Özge VERGİLİ

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale
University, Kırıkkale

Yücel YILMAZ

Department of Cardiology, Kayseri Training and Research Hospital,
Kayseri

Mehmet ZENGİN

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University,
Kırıkkale

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat,
Foggia, ITALY

Can CEDİDİ

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery
Bremen, GERMANY

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery,
Viyana, AUSTRIA

Demetrios DEMETRIADES

Department of General and Trauma and Critical Care Surgery,
Los Angeles, USA

Zaim JATIC

Department of Family Medicine,
Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology Hematology,
Spokane, USA

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat,
Zagreb, CROATIA

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat,
Zadar, CROATIA

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat,
Antwerp, BELGIUM

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat,
Arkansas, USA

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

Aydın ÇİFCİ

DESIGN / TASARIM

İbrahim YIKILMAZ

E-mail / E-posta: iyikilmaz@gmail.com

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

Aydın ÇİFCİ

Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale

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

Phone /Tel: +90 318 333 50 00

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

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

EDITORIAL

We are proud of having published the second volume and second issue of the *Journal of Health Sciences and Medicine*. In this issue, we publish a review of the issues, addressing a wide audience, related to vitamin D deficiency which is one of the current issues in our country, and acromegaly. Our research articles and case reports are also included. One of our research articles is the relationship between glycemic control and platelet indices in Type 2 diabetes patients. In addition to internal medicine, endocrinology and metabolism sections, this article contains detailed information and comments for practitioners and family physicians. Our other research article in the field of midwifery is directed at midwives and nurses, but it also concerns gynecologists and obstetricians. Our other research articles on drug resistance and antibiotic resistance cover the current and current issues in medicine. These articles, which are prepared with detailed discussions about detailed study methodology and results, will contribute to the literature. We think that two case reports will be interesting for our readers. To carry the scientific quality of our journal up to a higher number is the goal of our Editor and Editorial Board. Our journal also addresses research articles, reviews, case reports, brief reports and letter to the editor for medical students, medicine branches as well as other areas of health sciences of nurses, midwives, health management, child development, physiotherapy and rehabilitation, and nutrition and dietetics. I hope that this issue will be useful to our readers and to be able to enter the *TR Dizin-ULAKBİM* Index as soon as possible, and I hope that our journal will be published regularly with rich content. Yours truly.

Prof.Dr. Nuray BAYAR MULUK
Editorial Board Member

EDİTÖRDEN

Journal of Health Sciences and Medicine adlı dergimizin 2. cilt, 2. sayısını çıkartmış olmanın gururunu yaşamaktayız. Bu sayımızda, geniş okuyucu kitlesine hitap eden ve ülkemizdeki güncel konulardan biri olan D vitamini eksikliği ile ilgili ve akromegali konularında derleme yayımlamaktayız. Araştırma makalelerimiz ve olgu sunumlarımız da yer almaktadır. Araştırma makalelerimizden biri, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol ve platelet indeksleri arasındaki ilişki konusundadır. Bu makalemiz dahiliye, endokrinoloji ve metabolizma bölümleri yanında, pratisyenler ve aile hekimlerine yönelik detaylı bilgi ve yorumlar içermektedir. Ebelik alanındaki diğer araştırma makalemiz, ebeler ve hemşirelere yönelik olmakla birlikte kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarını da ilgilendirmektedir. İlaç direnci ve antibiyotik duyarlılığı konulu diğer araştırma makalelerimiz, tıpta güncel olan ve üzerinde çok çalışılmakta olan konuları kapsamaktadır. Detaylı çalışma metodolojisi ve sonuçlara yönelik kapsamlı tartışmalar içeren bu makaleler literatüre katkı sağlayacaktır. İki adet olgu sunumunun, okuyucularımıza ilginç geleceğini düşünüyoruz. Dergimizin bilimsel kalitesini her sayıda daha da yukarıya taşımak, Editör ve Yayın Kurulu'nun hedefini oluşturmaktadır. Dergimiz araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup bölümleri ile; tıp öğrencileri, tüm tıp ve diğer alanları olan hemşireler, ebeler, sağlık yönetimi, çocuk gelişimi, fizyoterapi ve rehabilitasyon, beslenme ve diyetetik bölümü ile diğer bölümlerin sağlık ile ilgili tüm bölümlerine de hitap etmektedir. Bu sayının okuyucularımıza faydalı olmasını, en kısa sürede *TR Dizin-ULAKBİM* indeksine girebilmeyi ümit eder, dergimizin düzenli şekilde ve zengin bir içerikle yayın hayatına devam etmesini dilerim. Saygılarımla.

Prof.Dr. Nuray BAYAR MULUK
Editör Kurulu Üyesi

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Research Article / Araştırma Makalesi

Relationship between glycosylated hemoglobin and plateletcrit of type 2 diabetes patients..... 40

Tip 2 diyabet hastalarında glikolize hemoglobin ve plateletcrit arasındaki ilişki

The overview of postgraduate thesis within the department of midwifery site (2004-2017) in Turkey 44

Türkiye' de ebelik anabilim dalında yapılan (2004-2017) lisansüstü tezlerin incelenmesi

Determination of polymyxin B, minocycline, colistin and phosphomycin susceptibilities in *Acinetobacter baumannii* strains showing carbapenem resistant multidrug resistance phenotype..... 49

*Karbapeneme dirençli, çoklu ilaç direnci fenotipi gösteren *Acinetobacter baumannii* suşlarında polimiksin B, minosiklin, kolistin ve fosfomisin duyarlılıklarının belirlenmesi*

Preparation of clinical decision support systems related to infection control measures and evaluation of effectiveness 54

Enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin klinik karar destek sistemlerinin hazırlanması ve etkililiğin değerlendirilmesi

Review / Derleme

Current approach to vitamin D insufficiency and deficiency 58

Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım

Acromegaly 62

Akromegali

Case Report / Olgu Sunumu

Metastatic renal cell carcinoma diagnosed by humerus metastasis: case report..... 68

Humerus metastazı ile tanı konulan metastatik renal hücreli karsinom: olgu sunumu

Pure Leydig cell tumor: a rare case report..... 72

Saf Leydig hücresi tümörü: nadir bir olgu sunum

Relationship between glycosylated hemoglobin and plateletcrit of type 2 diabetes patients

Tip 2 diyabet hastalarında glikolize hemoglobin ve plateletcrit arasındaki ilişki

● Murat Doğan¹, ● İrfan Karahan²

¹Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Çorum, Turkey

²Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Aim: Type 2 diabetes can cause serious vascular problems. Abnormal plateletcrit (PCT) levels were shown as a risk factor for coronary artery diseases by recent studies. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is widely used marker for assessment of glycemic control. This study aimed to evaluate relationship between HbA1c and PCT.

Material and Method: It is retrospective case control study. 63 type 2 diabetic patients' and 51 healthy control individuals' records were evaluated. Platelet indices were compared. Correlation between HbA1c and PCT, MPV was investigated in type 2 diabetes patients.

Results: Type 2 diabetes patients have difference with MPV ($p<0,001$) but no difference with PCT ($p=0.65$) by comparing healthy controls. Between HbA1c and PCT levels, statistically significant correlation was detected ($r=0,4$ $p<0,01$). Any correlation wasn't detected with MPV.

Conclusion: Plateletcrit may be guide for preventing vascular complication due to poor glycemic regulation. Therefore patients with increased plateletcrit values, should be evaluated for higher risk of vascular complications.

Keywords: HbA1c, glycemic control, plateletcrit, type 2 diabetes

ÖZ

Amaç: Tip 2 diyabet ciddi damar hastalıklarına yol açabilen bir hastalıktır. Plateletcrit (PCT) anormal düzeyleri yapılan çalışmalarda koroner arter hastalıkları için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Glikolize hemoglobin (HbA1c), glisemik kontrolü değerlendirmek için geniş kullanıma sahip bir belirteçtir. Bu çalışmada PCT ile HbA1c arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, retrospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Tip 2 diyabetli 63 hasta ve benzer özelliklerdeki 51 sağlıklı kontrol grubu bireyin geçmiş kayıtları değerlendirilmiş, iki grup arasında MPV ve PCT düzeyi karşılaştırılmıştır. Diyabetik hastalarda HbA1c ve MPV, PCT arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MPV'de anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), PCT'de anlamlı fark saptanmadı ($p=0.65$). HbA1c ve PCT arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,4$ $p<0,01$). MPV ile korelasyon saptanmadı.

Sonuç: PCT, glisemik kontrolü sağlanmayan ve buna bağlı vasküler hasar gelişme olasılığı olan hastalarda yol gösterici olabilir. Bu açıdan, anormal PCT düzeyleri olan hastaların vasküler patolojiler açısından yakın takibi önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: HbA1c, glisemik kontrol, plateletcrit, tip 2 diyabet

Corresponding Author: Murat Doğan, T.C. Ministry of Health, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, 19000, Centrum, Çorum, Turkey

E-mail: murat40404@hotmail.com

Received: 21.11.2018 **Accepted:** 12.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.486180

Cite this article as: Doğan M, Karahan İ. Relationship between glycosylated hemoglobin and plateletcrit of type 2 diabetes patients. J Health Sci Med 2019; 2(2): 40-43.

INTRODUCTION

Type 2 diabetes is serious healthcare problem worldwide and its prevalence increases day by day. Diabetes is major risk factor for cerebral, cardiac, peripheral vascular disease (like diabetic foot ulcer) and thrombotic adverse events (1). Diabetic patients have worse prognosis for vascular diseases than other patients. Glycemic control is important for prevention diabetic vascular complications. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is most used parameter for assessing long term glycemic control (2).

Platelet indices was researched for thrombotic events before. One of them, plateletcrit (PCT) is a marker that was thought to guide for thrombocyte dysfunctions. By recent studies, it was investigated about coronary artery diseases. Especially high PCT levels were detected as risk factor for acute coronary syndrome and poor prognostic factor for treatment of coronary syndromes. In this study, it is aimed to research relationship between HbA1c and PCT (3,4).

MATERIAL AND METHOD

To the study, 63 type 2 diabetes patients that admit Erol Olçok Training and Research hospital invasive clinic were included. Any organ failure, invasive cardiac intervention history, hematologic disease, infectious disease or presence of inflammation were exclusion criterias. 51 healthy individuals with similar characteristics of patients were set as control group. Patient's demographic records, laboratory values, like biochemistry, total blood count parameters (like hemoglobin, white blood cell, platelet, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil counts; PCT, mean platelet volume) and HbA1c were evaluated retrospectively. Between two groups, MPV and PCT were compared. HbA1c and plateletcrit association was assessed.

For statistical analysis, it is used SPSS version 25. For detecting distribution Shapiro-Wilk test was performed. Descriptive statistics normally distributed were reported as median and minimum-maximum, no distributed normally values were reported mean and standard deviation. Grouping variables were compared with t-test or Mann Whitney-U test. Relationship of values was assessed with Spearman's correlation and simple linear regression methods. $p < 0,05$ value was accepted as significant.

Ethical Status: Authority approval has been obtained.

RESULTS

Patients' ages were mean 56.3 ± 13.3 ; patients were 41 female, 24 male. Median HbA1c was 7.6 (min 5.5- max 15.2), median PCT was 0.26 (min 0.11- max 0.46). Kidney and liver function tests distributions were between normal ranges. Control group has similar characteristics. Participant characteristics was shown in Table 1.

Type 2 diabetes patients have similar PCT ($p=0.65$) but higher levels of MPV ($p < 0,01$). Between HbA1c and PCT, significant correlation was detected ($r=0.40$ $p < 0,01$) (Figure 1).

Simple linear regression showed significant relationship between HbA1c and PCT (Table 2).

Table 2. Simple linear regression analysis between HbA1c and PCT

	R ²	F	β	t	Significance
PCT	0.15	7.22	0.32	2.68	$p < 0,01$

PCT didn't have correlation with age ($p=0,95$). MPV didn't have any correlation with HbA1c ($p=0,59$).

Table 1. Patients' demographic and laboratory characteristics.

		Patients n=63	Control group n=51	Significance
Age, year		56.3 ± 13.3	51.4 ± 9.6	$p=0.11$
Female/Male n		41/24	28/23	-
Serum creatinine, mg/dl	<i>M±SD</i>	0.7 ± 0.16	0.73 ± 0.12	$p=0,10$
Serum alanin aminotransferase, IU/L	<i>M±SD</i>	26.6 ± 5.1	22.5 ± 4.8	$p=0,56$
HbA1c %	<i>Median (min-max)</i>	7.6 (5.5-15.2)	NA	-
White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{l}$	<i>M±SD</i>	7.7 ± 2.0	$8,1 \pm 2.0$	$p=0.29$
Hemoglobin, g/dl	<i>M±SD</i>	13.6 ± 1.4	13.2 ± 1.1	$p=0.20$
Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{l}$	<i>M±SD</i>	266.3 ± 73.0	244.5 ± 46.9	$p=0.59$
Plateletcrit	<i>Median (min-max)</i>	0.26 (0.11- 0.46)	0.23 (0.17-0.29)	$p=0.65$
Mean platelet volume	<i>M±SD</i>	10.40 ± 0.83	9.90 ± 0.91	$p < 0.001$

NA: Not applicable

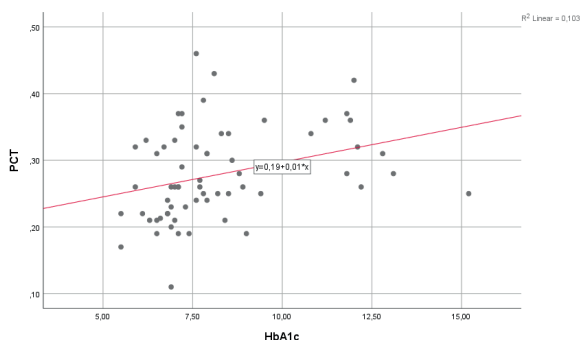


Figure 1. HbA1c and plateletcrit correlation

DISCUSSION

Type 2 diabetes is the important reason for major vascular complications. Microvascular complications like nephropathy, retinopathy, neuropathy; and macrovascular complications like coronary artery diseases, stroke were serious burden for healthcare providers (5).

Hematologic parameters are cost-effective and easy to reach tests. Therefore, many studies were made with hematologic parameters like neutrophile/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, platelet distribution width, mean platelet volume, etc (6).

Platelet indices as prognostic factors were studied for diabetic patients. Higher PDW values were found in patients developing neuropathy and nephropathy complications than diabetics without any complication. Elevated PDW values have been shown relation with increased mortality in patients with acute coronary syndromes that treated with primary percutaneous coronary intervention (7). Jaman et al (8) studied association between HbA1c; MPV and PDW. They showed that glycemic control markers correlated with MPV and PDW. Increased MPV levels were interpreted as microvascular or macrovascular risk factors.

PCT, defined as the percentage of platelet mass in the blood. $PCT = \text{platelet count} \times \text{MPV} / 10000$ is calculated by the formula, thrombocyte count in the studies and is thought to be a guide for dysfunctions (3). Platelets play a role in the inflammatory process. Plateletcrit was found superior to platelet count about assessing platelet status (9). High PCT was thought as inflammatory marker with several studies (10).

In this respect, it has been the subject of many researches on coronary artery diseases. In particular, PCT high values; were identified as the risk factors for acute coronary syndromes and predictors of poor prognosis in patients treated for coronary syndromes. In addition, there are studies showing that platelets

may be problematic in low PCT levels and may be a risk factor for coronary artery disease (3,4).

Our study showed there were correlation between PCT and HbA1c. This relationship can be clue of poor glycemic control's harm on macrovascular, especially coronary damage.

Alhadas et al (11) too showed relationship between fasting glucose, HbA1c, and PCT, PDW, MPV. PCT results of this study supports our findings. Differently we didn't find any relationship about MPV. In literature, different results were reported about MPV-HbA1c association (12,13).

Glycemic control of diabetes patients is cornerstone for coronary artery disease prevention, treatment, and defining prognosis. High HbA1c levels can be reason for worse outcomes. Therefore glycemic control but individualized should be one of the major treatment targets (14,15).

Our study has several limitations. By retrospective design, patients' informations like body mass index and other platelet indices couldn't be obtained totally. It was one centre experience and the other prothrombotic and atherogenic markers couldn't be evaluated. Limited data prevented subgroup analysis. Furthermore, detailed investigations are needed to clarification of this issue.

CONCLUSION

Plateletcrit may be guide for preventing vascular complication due to poor glycemic regulation. Therefore patients with increased plateletcrit values, should be evaluated for higher risk of vascular complications.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

1. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with Type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005; 54: 2430-5.
2. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Erratum: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Hearth Association. Diabetes Care* 2009; 32: 187-92.
3. Ergelen M, Uyarel H. Plateletcrit: A novel prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014; 177: 161.

4. Uğur M, Ayhan E, Bozbay M, et al. The independent association of plateletcrit with long-term outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Crit Care* 2014; 29: 978–81.
5. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8 : 228.
6. Liu J, Liu X, Li Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018; Biosci Rep 2018: BSR20180172.
7. Rechcinski T, Jasinska A, Forsys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013; 20: 491-8.
8. Jaman S. Association of mean platelet volume and platelet distribution width with HbA1c. *J Endocrinol Diabetes* 2017; 4 : 1–6.
9. Tvedten H, Lilliehöök I, Hillström A, Häggström J. Plateletcritis superior to platelet count for assessing platelet status in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 266–71.
10. Yazgan S, Celik U, Ayar O, et al. The role of patient's systemic characteristics and plateletcrit in developing toxic anterior segment syndrome after uneventful phaco surgery: A case–control study. *Int Ophthalmol* 2018; 38: 43–52.
11. Alhadas KR, Santos SN, Mara Freitas MS, et al. Are platelet indices useful in the evaluation of type 2 diabetic patients? Os índices plaquetários são úteis na avaliação de pacientes diabéticos tipo 2? *J Bras Patol Med Lab* 2016; 52 :105–11.
12. Anandhalakshmi S, Kalaivani A, Shivashekar G, Saravanan A. Evaluation of mean platelet volume and other platelet parameters in subjects with Type-2 diabetes mellitus. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2017; 7: 51–4.
13. Atak BM, Duman TT, Aktas G, Kocak MZ, Savli H. Platelet distribution width is associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy and neuropathy. *National J Health Sci* 2018; 95–8.
14. Havakuk O, Banai S, Halkin A, et al. HbA1c levels and long-term mortality in patients undergoing coronary angiography. *Cardiology* 2016; 134: 101–6.
15. Schoos MM, Dangas GD, Mehran R, et al. Impact of hemoglobin a1c levels on residual platelet reactivity and outcomes after insertion of coronary drug-eluting stents (from the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol* 2016; 117: 192–200.

The overview of postgraduate thesis within the department of midwifery site (2004-2017) in Turkey

Türkiye' de ebelik anabilim dalında yapılan (2004-2017) lisansüstü tezlerin incelenmesi

✉ Seda Göncü Serhatlıoğlu¹, ✉ Gülümser Dolgun²

¹Karabük University, Faculty of Health Sciences, Karabük, Turkey

²Istanbul University, Cerrahpaşa, Faculty of Health Sciences, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to examine postgraduate thesis in the department of midwifery in Turkey.

Material and Method: A qualitative research conducted and the data were collected by means of document analysis. The number of 156 theses, which were enrolled in the National Thesis Center of the Council of Higher Education between the years of 2004-2017 are classified in terms of various variables. Theses are examined using a form by researchers. The collected data are expressed in numbers and percentages.

Results: The results of the research showed that, total number of theses were prepared in midwifery department as master thesis and most of them were belong to Ege University (n: 29). Theses were measuring; perception, attitude, skill and problem in descriptive studies (n: 71). The most submitted number of thesis were in the year of 2016 (n: 29). The largest number of sample were chosen as pregnant (n: 54).

Conclusion: We believe that the outcomes of this research will shed light on the future of midwifery research and provide insight for new researches in the field.

Keywords: Midwifery, doctorate, master of science, postgraduate thesis

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de ebelik anabilim dalı alanında yapılmış lisansüstü tezlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma nitel bir araştırma olup veriler doküman analizi yöntemiyle toplanmıştır. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nde ebelik alanına kayıtlı, 2004-2017 yılları arasında yapılan 156 tez çeşitli değişkenler açısından incelenmiştir. Ulaşılan tezleri incelemek üzere araştırmacılar tarafından değişkenlerin yer aldığı bir form kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Bulgular: Tezlerin tamamının yüksek lisans tezi olduğu, en çok tezin Ege Üniversitesi'ne (n: 29) ait olduğu, en fazla tezin 2016 yılında (n: 29) hazırlandığı, çalışılan tez konularının en çok algı, tutum, beceri, sorun ölçen (n: 33) tanımlayıcı çalışmalar (n: 71) olduğu ve tezlerde örneklem olarak en çok gebelerin (n: 54) seçildiği saptanmıştır.

Sonuç: Bu araştırma ile elde edilen verilerin gelecek ebelik araştırmalarına ışık tutacağı ve yeni araştırmalar için fikir sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ebelik, yüksek lisans, doktora, lisansüstü tezler

Corresponding Author: Seda Göncü Serhatlıoğlu, Karabük University, Faculty of Health Sciences, Demir Çelik Campus, 78050, Karabük, Turkey

E-mail: sedagoncu07@gmail.com

Received: 16.11.2018 **Accepted:** 13.12.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.484290

This study was presented as a verbal presentation in the 1st International, 2nd National Istanbul Midwifery Days Congress, which was held between 26-28 April 2018.

Cite this article as: Göncü Serhatlıoğlu S, Dolgun G. The overview of postgraduate thesis within the department of midwifery site (2004-2017) in Turkey. J Health Sci Med 2019; 2(2): 44-48.

INTRODUCTION

Midwifery, one of the first professional health discipline in the history is defined as the combination of science and art based on scientific and ethical values with the parallel developments in the field of medicine (1). Scientific knowledge accumulation is important for the professionalization in the disciplines. Scientific advancement is possible through the continuous interactions of theoretical knowledge and midwifery practices. In order to develop and strengthen the midwifery profession, it is necessary to update the scientific knowledge and skills of midwifery with the results of their research and should provide health services in line with the evidence (2,3).

Emerging scientific and technological developments in the century we live in, brings a necessity for midwives to make scientific studies. Midwifery profession has undergone an important transformation in recent years in Turkey. The scientific education in the midwifery profession started with the transition from the traditional to the undergraduate teaching; and rapidly increased with graduate programs. The number of scientific studies carried out by the midwife students admitted to these programs have increased and the importance of conducting scientific research has been understood (4).

Postgraduate training programs focus on scientific research that enhances professional knowledge and skills (5). These programs provide a great contribution to the development of scientific knowledge in the profession of Midwifery (6). As in 2017, there are 10 master and 10 doctorate programs in the field of midwifery in Turkey by the Higher Education Council (YÖK). Midwifery education in universities are affiliated to health sciences institutes. The undergraduate, master and doctorate degree education started in 1996, 2003, and 2013, respectively (7).

Since the graduate education in Midwifery is not provided by all the universities, it negatively affects the number of applicants, and delaying the development of updated scientific literature on midwifery. Graduate midwives attended to post-graduate education in obstetrics and gynecology, child health, public health and management nursing fields or public health in medical faculty since midwifery graduate programs are limited. The thesis, submitted in the professions different than midwifery, may not be able to easily find in the YÖK's national thesis center under the keyword of "midwifery".

In the literature, studies evaluating thesis or researches belonging to other professions have been determined (8-12). Öncel and Sümen (11) conducted postgraduate research in Turkey in the field of public health nursing thesis studied 427. In their re-

sult, the majority of the thesis were master, and they were descriptive in the study. Bağcıvan et al. (10) examined the nursing researches carried out in the field of oncology and published between the years of 2009-2013, 66% of the researches were found to be descriptive and 65% were found to be made by academic nurses.

In the updated survey of midwifery literature, we have not a qualitative study that makes a detailed evaluation of graduate theses in the field of midwifery it is important to express numerically the current status of the graduate thesis. By studying postgraduate in midwifery, it is possible to determine necessary areas which require scientific study, to gain different perspectives about midwifery and to form future plans and programs. For this reason, it is crucial to examine and evaluate submitted in midwifery department.

The aim of this research is to examine the postgraduate theses in Midwifery between the years of 2004-2017. It is aimed to reveal a general view of theses submitted in the field of midwifery and to contribute information to the following studies.

MATERIAL AND METHOD

The research population between 2004 to 2017 constitutes thesis prepared at the department of midwifery. The samples of the study were determined by sampling from the criterion sampling method. The criteria in this study are that all the thesis must be submitted in between 2004-2017 to midwifery department in the database of YÖK. Within the scope of the research, 156 theses were examined. For this research, document analysis method (qualitative method) was used. The sub-objectives to be reached in this research are as follows:

- How is the distribution of theses according to their levels?
- How are the theses distributed according to universities?
- How is the distribution of the theses according to years?
- Which kind of research patterns were used in theses?
- How are the topics of thesis distributed?
- What samples were used in theses?
- How is the distribution of theses according to data collection places?

In this study, the National Thesis Monitoring Center section of YÖK's official webpage was used. Midwifery department selected from the search bar and related theses were downloaded.

To examine these theses, a form prepared by taking into account the sub-aims of the research and the related literature (8-12). In this form, information about the level of theses, distributions according to universities, year of thesis, pattern of study, subject of the thesis, sample group of the thesis, and the place of the research data are available. The data obtained from these theses were examined in accordance with the purpose and sub-objectives of the research by document analysis method. Numbers and percentages (%) were used in the data analysis of the theses in the research are shown on the following tables and graphs.

RESULTS AND DISCUSSION

The interpretation of the findings and outcomes in the direction of the research purpose was carried out with the data collection form.

Thesis Level

All scanned theses (n: 156) in the database are master theses. Despite the fact that 3 (three) doctorate theses are completed in 2017, these theses are excluded from the scope of research since thesis data were not available in the database of YÖK at the time of research.

Distributions of Theses by Universities

When the distributions of the theses according to the universities are examined, it is seen in Fig. 1 that most of these theses are prepared in Ege University (19% - n: 29). Hence Ege University being the first university to offer a graduate program has an effectively high number of theses produced. From out of 13 universities, the number of state and private universities are 11 and 2, respectively (Figure 1).

Distribution of Theses by Years

When a number of these theses are analyzed according to the years, a positive trend of increasing tendency is observed (Figure. 2). Although two theses were published in 2004, it seems that in 2005 and 2006 no theses were submitted. It is thought that some of the universities which offer graduate program may have paused accepting students due to the change in the regulations of the graduate program offering criteria. In recent years there has been a significant increase in the number of theses. Most populated number of thesis, 29 is in the year of 2016. This increase can be explained by the increasing number of graduate students with newly offered graduate programs.

Distribution of Theses by Topics

The topics of theses are mostly perception, knowledge, attitude, behavior, problem, ethics, malpractice and mobbing (21.2%). The other most studied area was determined as prenatal period and postpartum period. Obstetric conditions and alternative treatment methods are the least studied thesis topics (Table 1).

Table 1. Distribution of theses by topics (N: 156)

Thesis topics	n	%
Perception / attitudes / behavior / knowledge / problem ethics / malpractice / mobbing / satisfaction	33	21.2
Prenatal	32	20.5
Postpartum	27	17.3
Mental health	20	1,8
Intrapartum	14	9.0
Scale adaptation / Scale development	8	5.1
Reproductive health / Sexual health	6	3.8
Newborn	5	3.2
Education / Counseling	5	3.2
Family planning	3	1.9
Alternative treatment methods	2	1.3
Obstetric conditions	1	0.6
Total	156	100

In a study in Western Australia by midwives, it was seen that the most studied subject was related to the postnatal experience (13). In another study which examined the researches carried out in the field of clinical nursing and midwifery in African countries, it is seen that the most studied topics are prenatal period, maternal health and prevention of mother / infant deaths (14). The reason why this is the most selected thesis topic in Turkey is that the objective data results are more valuable and statistical calculations and interpretations are easy to perform. It is also seen that prenatal and postpartum period topics are among the most studied subjects similar to studies in the universities abroad.

Pattern of Theses

Quantitative research methods (99.4%) the most used method in these theses. Although midwifery is one of the earliest professions, its scientific knowledge is not yet enough. For this reason, it is known that quantitative surveys are effective for faster case detection and knowledge accumulation (15). It is seen that the qualitative research methods, which is increasing in popularity in the field of health, were not used. The mixed method which provides information in-depth was used only once in these theses. The limited use of qualitative and mixed research

methods can be explained by the fact that the field is still in the process of establishing the quantitative information needed for knowledge base.

It is seen that, among qualitative research designs; non-experimental research designs (71.8%) are mostly used. Experimental research designs are 21.8%. The percentage of methodological method of scale adaptation and development studies included in other research studies was 5.8% (Table 2).

Tablo 2. Quantitative research pattern of theses (N: 156)

Non-experimental Research Designs	n	%
Descriptive	71	45.5
Cross-sectional designs	28	17.9
Comparative descriptor	7	4.5
Retrospective designs	4	2.6
Prospective designs	2	1.3
Experimental Research Designs	n	%
Semi-experimental	21	13.5
Full experimental	13	8.3
Other Research Designs	n	%
Methodological	9	5.8
Mixed method (qualitative + quantitative)	1	0.6
Total	156	100

These results are in parallel with the studies made in the field of nursing (11). It may also be considered that students and advisors have chosen research designs to be finished in the a short time period due to master's thesis time duration (approx. 1-2 years).

Distribution of Theses by Sample Groups

The most widely used sample groups are pregnant (34.6%) and puerperants (23.7%) in these theses. It is an expected result since these sample groups have great importance in the area of midwifery. Women (12.8%) constitute another important sample group for following researches. The least percentage of sample groups belong to midwifery students, midwifery academics, children, male/female patients and fathers.

In general assessment of these samples, it appears that almost every group which is directly related to the field of midwifery is involved in the research. The number of researches in the group of newborn and child health, which are very important fields of study for midwives is low due to the difficulty in receiving ethics committee approval. It can also be concluded that researchers are working with a sample group that can get easy access and receive ethical approval.

Distribution of Theses by Data Collection Places

It is seen that data were mostly collected from private/state hospitals (Figure 3). After hospitals, the most preferred institutions are family and community health centers. This place preferences shows a similarity to other theses by other health professions (11).

It is noteworthy that this study is limited with the graduate theses which are open access in YÖK's webpage, in the Department of Midwifery between the years of 2004-2017.

In summary, the scientific contribution of a graduate thesis to the real value of a profession is indisputably valuable (5). For this reason, during the preparation of postgraduate theses great attention should be paid in order to be genuine and comply with scientific principles.

CONCLUSION

A total of 156 postgraduate studies have been analyzed as a result of the research. All postgraduate theses are master theses. No doctorate thesis uploaded to the data entry section of YÖK. It has been determined that most of the master theses are completed in Ege, Cumhuriyet, Istanbul and Adnan Menderes University. The research topics of these theses were the descriptive studies that mostly perceives attitudes, behaviors and problems. Obstetric conditions and alternative treatment methods are among the least studied topics. Descriptive studies from quantitative research methods have been the most preferred research design. The most studied sample groups were pregnant and puerperal. The hospitals were the most preferred places for data collection. Looking at the distributions of the theses by years, the number of thesis has reached a peak point in 2016. Although the number of thesis has an irregular distribution over the years yet it shows an increasing behavior in the positive direction. It is considered that this behavior will have positive influence on the quality of health care.

Advices;

According to the results of the research, the following suggestions can be made:

- Cumulative use of qualitative and quantitative research designs to obtain information in-depth in the field of midwifery,
- Increasing the scientific level also improves the quality of health care in parallel. Increase the use of systematic review, experimental/randomize patterns in field of midwifery to improve the scientific background.

- The real value and importance of postgraduate theses, which have an important place in increasing the scientific knowledge of the profession, should be taught to undergraduate students and field employees

FINANCIAL SUPPORT AND CONFLICT OF INTEREST

There is no person / organization that financially supports the study. No conflict of interest is declared by the authors.

REFERENCES

1. Arslan H, Karahan N, Cam Ç. The effect on the nature and nature of the eagle. MÜ Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg 2008; 1: 54-9.
2. Power A. Contemporary midwifery practice: Art, science or both?. Br J Midwifery 2015; 23: 20-8.
3. McInnes R, Mc Intosh C. What future for midwifery? J Nurs Educ Pract 2012; 12: 297-300.
4. Karacam Z. The state of the midwifery as a professional career in Turkey: Legal regulations, education and research. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Derg 2016; 6: 128-36.
5. Ünsal A. The effect of education on nursing students' knowledge level about the graduate education. Fırat Sağlık Hizmetleri Derg 2010; 5: 45-57.
6. Yücel U, Ekşioglu A, Demirelöz M, Baykal Akmeşe Z, Çakır Koçak Y, Soğukpınar N. Profile analysis of post graduate education of midwifery in Turkey. Int J Human Sci 2013; 10: 1342-54.
7. Yörük S. Midwifery education in the world. DÜ Sağlık Bil Enst Derg 2016; 6: 46-50.
8. Berat AHİ, Kıldan AO. Investigation of graduate thesis written in the field of pre-school education in Turkey (2002-2011). MAKÜ Eğitim Fak Derg 2013; 1: 23-46.
9. Tel H, Sabancıoğulları S. Characteristics of doctoral dissertations in psychiatric nursing. DEÜ Hemşirelik Fak Elektr Derg 2014; 7: 3.
10. Bağcıvan G, Uysal N, Karaaslan A, Kapucu S, Talas M. S, Terakye G. Examining made in the field of oncology nursing research which was published in Turkey between the years 2009-2013: systematic review. Turk J Oncology 2015; 30: 5-15.
11. Öncel S, Sümen A. Evaluation of graduate thesis conducted in the field of public health nursing in Turkey. Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics 2017; 3: 20-8
12. Zengin O, Çalış N. Social Work Research in Turkey last 10 years, an examination of the thesis written at the Department of Social Services. İtobiad 2017; 6: 1260-73.
13. Fenwick J, Butt J, Downie J, Monterosso L, Wood J. Priorities for midwifery research in Perth, Western Australia: a Delphi study. Int J Nurs Pract 2006; 12: 78-93.
14. Sun C, Dohrn J, Omoni G, Malata A, Klopper H, Larson E. Clinical nursing and midwifery research: grey literature in African countries. Int Nurs Rev 2016; 63: 104-10.
15. Büyüköztürk S, Çakmak EK, Akgün OE, Karadeniz S, Demirel F. Scientific research methods. Ankara: Pegem Atif İndeksi 2017: 1-360.

Determination of polymyxin B, minocycline, colistin and phosphomycin susceptibilities in *Acinetobacter baumannii* strains showing carbapenem resistant multidrug resistance phenotype*Karbapeneme dirençli, çoklu ilaç direnci fenotipi gösteren Acinetobacter baumannii suşlarında polimiksin B, minosiklin, kolistin ve fosfomisin duyarlılıklarının belirlenmesi*Sami Kınıklı¹, Salih Cesur¹, Mihriban Yücel², Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Bedia Dinç²¹Ankara Training and Research Hospital, Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey²Ankara Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Ankara, Turkey**ABSTRACT****Aim:** In this study, the sensitivity of minocycline, polymyxin B, colistin and phosphomycin to carbapenem resistant multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) strains (resistant to three or more antibiotic groups) isolated from patients in Ankara Training and Research Hospital It was aimed.**Material and Method:** Eighty nosocomial *A. baumannii* strains with a carbapenem-resistant multidrug resistance phenotype were included in the study. Sensitivities of minocycline, polymyxin B and phosphomycin were determined by disc diffusion test and colistin susceptibility test by disk diffusion and E-test methods.**Results:** Eighty (100%) polymyxin B, 75 (93,75%) minocycline sensitive and 4 (5%) medium susceptible to 80 carbapenem resistant *A. baumannii* strains were evaluated by disc diffusion method. 75 (93.5%) were sensitive to colistin, 5 (6.25%) were moderately sensitive to colistin and 2 (2.5%) were sensitive to phosphomycin. By e-test, all 80 strains (100%) were detected as susceptible to colistin. The MIC range for colistin was 0.125-1.5 µg / ml, the MIC 50 value was 0.25 µg / ml (the MIC range was found to be 0.5 µg / ml).**Conclusion:** Polymyxin B and minocycline could be used in therapy because phosphomycin B and susceptibility rates were high in empirical treatment of carbamazepine resistant multispecific *A. baumannii* strains in our hospital. Phosphomycin could not be used in treatment because of high resistance rate.**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, polymyxin B, minocycline, colistin, phosphomycin, susceptibilities, multidrug resistance**ÖZ****Amaç:** Bu çalışmada, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastalardan izole edilen, karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli (üç ve daha fazla antibiyotik grubuna dirençli) *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) suşlarının minosiklin, polimiksin B, kolistin ve fosfomisin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya karbapeneme dirençli, çoklu ilaç direnci fenotipi gösteren 80 nozokomiyal kökenli *A. baumannii* suşu dahil edildi. Suşların minosiklin, polimiksin B ve fosfomisin duyarlılıkları disk difüzyon testiyle, kolistin duyarlılıkları ise disk difüzyon ve E-test yöntemleriyle belirlendi.**Bulgular:** Çalışmaya alınan toplam 80 karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşunun disk difüzyon yöntemi ile 80 (%100)'nin polimiksin B'ye, 75 (%93,75)'inin minosikline duyarlı, 4 (%5)'inin orta duyarlı, 75 (%93.5)'inin kolistine duyarlı, 5 (%6,25)'sinin kolistine orta duyarlı, 2 (%2,5)'sinin ise fosfomisine duyarlı olduğu belirlendi. E-test yöntemiyle 80 suşun tamamı (%100) kolistine duyarlı olarak saptandı. Kolistin için MİK aralığı 0,125-1.5 µg/ml, MİK 50 değeri 0.25 µg/ml (MİK aralığı iken, MİK90 değeri 0,5 µg/ml olarak belirlendi.**Sonuç:** Hastanemizde karbapeneme dirençli, çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarının ampirik tedavisinde duyarlılık oranlarının yüksek olması nedeniyle polimiksin B ve minosiklinin tedavide kullanılabilirliği, fosfomisinin ise direnç oranının yüksek olması nedeniyle tedavide kullanılmayacağı belirlendi.**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, polimiksin B, minosiklin, kolistin, fosfomisin, duyarlılık, çoklu ilaç direnci**Corresponding Author:** Salih Cesur, Ankara Training and Research Hospital, Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Ulucanlar Street, No: 89, 06230, Altındağ, Ankara, Turkey**Received:** 03.09.2018 **Accepted:** 09.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.456990*Cite this article as: Kınıklı S, Cesur S, Yücel M, Ataman Hatipoğlu Ç, Dinç B. Determination of polymyxin B, minocycline, colistin and phosphomycin susceptibilities in Acinetobacter baumannii strains showing carbapenem resistant multidrug resistance phenotype. J Health Sci Med 2019; 2(2): 49-53.*

INTRODUCTION

Healthcare-related infections caused by *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) strains are an important cause of mortality and morbidity. The resistance of *A.baumannii* strains to various antibiotic strains with different mechanisms limits both treatment options and increases the costs of treatment. Carbapenem resistant multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections are a major problem in intensive care in the world and in our country (1,2).

The resistance of *A. baumannii* strains to more than three antibiotic groups are defined as multiple antibiotic resistance (3,4). There are difficulties in the treatment of *A. baumannii* infections, which have multiple antibiotic resistance, especially resistant to carbapenems. The main antibiotics that can be used in the treatment of these infections; colistin, polymyxin B, tigecycline, minocycline, phosphomycin, sulbactam and combinations of these antibiotics (5,6).

In this study, it was aimed to determine susceptibility of minocycline, polymyxin B, colistin and phosphomycin to carbapenem resistant multiple antibiotic resistant *A. baumannii* strains isolated from different clinical samples of hospitalized patients.

MATERIAL AND METHOD

A total of 80 *A. baumannii* strains isolated from different clinical specimens of patients hospitalized in Ankara Training and Research Hospital Clinical and Intensive Care Units were tested for carbamazepine resistance and multiple antibiotic resistance. Microbial cultures were incubated at 37 ° C for 24 hours after culturing of carbapenem resistant MDR-*A. baumannii* strains on Eosin-methylene blue agar (EMB) medium. Minocycline (30 µg), polymyxin B (300 IU), colistin (10 µg) and phosphomycin (200 µg) discs (Becton-Dickinson, USA) were investigated by disc diffusion method on Mueller-Hinton agar medium after the bacterial suspension was prepared at 0.5 Mc Farland turbidities colistin sensitivities

were also investigated simultaneously with colistin E-test (Biomerieux, France). Sensitivities of minocycline, polymyxin B, colistin and phosphomycin were determined according to CLSI criteria (7). For the minocycline, the zone was considered sensitive if the diameter was ≥ 16 mm, moderately sensitive between 13 and 15 mm, and resistant if ≤ 9 mm (8).

For the colistin, the zone diameter was 13 mm for sensitive, 11-12 mm for moderate sensitivity, and ≤ 11 mm for resistant (7,9). Polymyxin B was sensitive if zone diameter was ≥ 14 mm, and resistant if ≤ 10 mm (7,9). For phosphomycin, the zone was considered sensitive if the diameter was ≥ 16 mm, moderately sensitive if 13 -15 mm, and resistant if ≤ 12 mm (10).

RESULTS

Distribution of clinical samples in which 80 carbapenem resistant multiresistant (MDR) strains were isolated from a total of 80 *A. baumannii* strains; 10% (n=8), 10% (n=8), 10% (n=8) and 10% (n=8) respiratory specimens were obtained in 60% (n=48) respiratory specimens (deep tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid) other samples (CSF, peritoneal fluid, urine). No colistin resistance was detected with the automated system (Vitek 2, France) in any of the 80 strains included in the study.

Antibiotic susceptibilities of a total of 80 carbapenem resistant MDR *A. baumannii* strains are shown in Table 1.

Resistance was not detected in any of the carbapenem resistant MDR 80 *A.baumannii* strains by the E-test method. The minimum inhibitory concentration (MIC) value range determined by E-test for colistin was 0.125-1.5 µg / ml. The 80 strains detected colistin-sensitive were MIC50 values of 0.25 µg / ml and MIC90 values of 0.5 µg / ml. The MIC values determined by E-test of 5 (6.25%) strains determined to be colistin-sensitive by disk diffusion method are shown in Table 2.

Table 1. Antimicrobial susceptibility of carbapenem resistant MDR *A. baumannii* strain (n: 80)

Antibiotics	Sensitive (S)		Intermediate (I)		Resistant (R)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Polymyxin B	80	(100)	0	(0)	0	(0)
Minocycline	75	(93.75)	4	(5)	1	(1.25)
Colistin	75	(93.75)	5	(6.25)	0	(0)
Phosphomycin	2	(2.5)	0	(0)	78	(97.5)

The most effective antibiotics to carbapenem resistant MDR *A. baumannii* strains in our study are; polymyxin B, colistin and minocycline. The rate of resistance to phosphomycin (97.5%) was found to be quite high.

Table 2. MIC values determined by E-test method in 5 (6.25%) strains determined to be medium-sensitive to colistin by disk diffusion method

Suş No	Kolistin MİK değeri (µg/ml)
1	0.19
2	0.25
3	0.25
4	0.5
5	1.5

DISCUSSION

MDR-*A. baumannii* infections are one of the most common etiologies of the most common healthcare-related infections in the world and in our country in recent years (1,2).

The treatment of MDR *A. baumannii* infections is difficult and the number of antibiotics that can be used in treatment is limited. Polymyxins consist of polymyxin B and polymyxin E (colistin). It is used in the treatment of Gram-negative bacteria (*A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* etc.), which are the most important side effects of polymyxins which are nephrotoxic and neurotoxic (11,12).

Minocycline in the treatment of MDR infections, and phosphomycin in the treatment of alternative infections (13,14). In our study, resistance to polymyxin B and colistin was not detected in 80 MDR-*A. baumannii* strains, whereas resistance to phosphomycin was 97.5% and minocycline resistance was 1.25%. According to these results, in empirical treatment of MDR-*A. baumannii* infections in our hospital, colistin, polymyxin B and minocycline could be used; but we have found that phosphomycin is not a suitable option in treatment because of its high resistance rate.

Currently, the recommended reference method for determination of colistin sensitivity in gram-negative bacteria is the bacterial microdilution method. Although there are studies reporting that the e-test method can be used, this method is not currently recommended (9,15). The fact that we did not use the bio-microdilution method in studying was a limiting factor in our study. Arroyo et al. (16), 20 of 22 (91%) *A. baumannii*. (91%) of 22 *A. baumannii* strains determined to be colistin-resistant by microbial strains were resistant by the E-test method. In our study 80 colistin resistance was not detected by the automated system (Vitek 2, France), E-test and disc diffusion method in none of the 80 ÇID-*A. baumannii* strains. Discrimination between methods was reported to be insignificant when comparing

disc diffusion biotyping microdilution methods and biotyping microdilution and E-test methods for detecting resistance to polymyxin B.

Akın et al. (9) In 95 MDR *A. baumannii* strains, they investigated the resistance of colistin, polymyxin B and tigecycline by disk diffusion, E-test and biotite microdilution method. In this study, all of the strains (100%) were found to be sensitive to colistin in all three methods, 92 (96.8%) were susceptible to disk diffusion and lactate microdilution and 90 (94.7%) were sensitive to polymyxin B by E-test method. The susceptibility of *A. baumannii* strains to tigecycline is disk diffusion method, 87.4% (n=83), 82.1% (n=78) and 94.7% (n=90) respectively by e-test and microdilution method, respectively. Among the resistance rates obtained by all three methods against Polymyxin B statistically no difference was detected; While the difference between disk diffusion and biofilm microdilution methods were not significant in detecting tigecycline susceptibility, the difference between biofilm microdilution and E-test methods was found to be statistically significant.

Öksüz et al. (15) evaluated in vitro activities of colistin, polymyxin B and tigecycline in 75 MDR-*A. baumannii* strains isolated from various clinical specimens. E-test for colistin, polymyxin B and tigecycline in study was determined by disc diffusion method for other antibiotics. All of the strains were identified as MDR-*A. baumannii*, all of which were resistant to at least three antibiotic classes and 95% were found to be resistant to at least one carbapenem. All strains were found to be susceptible to colistin and polymyxin B. Of the strains, 46 (61%) were susceptible to tigecycline, 27 (36%) were moderately susceptible and two (3%) were resistant. 38% of the carbapenem-resistant strains were found to be tigecycline-resistant or moderately susceptible. MIC₅₀ and MIC₉₀ values for colistin, polymyxin B and tigecycline were respectively; 0.19-0.50µg / ml; 0.38-0.50µg / ml; 2-3 µg / ml. It has been reported that colistin and polymyxin B in MDR-*A. baumannii* strains have better in vitro activity than tigecycline. We did not find resistance to polymyxin B and colistin in MDR-AB strains. MIC₅₀ and MİK₉₀ values for colistin are respectively; 0.25 µg / ml and 0.5 µg / ml, respectively. In our study, the minocycline in the tetracycline group, such as tigecycline, was found to be resistant to only one strain. Resistance rates of polymyxin B in MDR-*A. baumannii* strains have been reported between 1% and 13% in different studies in the literature (17).

Çetin et al. (18) assessed their susceptibility to imipenem resistant 78 *A. baumannii* isolate against polymyxin B isolated from various clinical specimens by E-test. The MIC value range for 78 *A. baumannii* isolates studied was 0.064-128 µg / ml

(MIC50: 0.25 µg / ml, MIC90: 0.75 µg / ml) and 78 strains were sensitive (3%) were resistant. In our study, polymyxin B was measured by disc diffusion method, and colistin resistance was not detected by E-test and disc diffusion method.

Shail et al. (19) reported that they did not detect resistance to colistin and tigecycline by broth dilution method in 716 *A. baumannii* strain and against polymyxin B by disc diffusion method.

Phosphomycin is an antibiotic that acts by inhibiting cell wall synthesis and is frequently used in the treatment of uncomplicated urinary tract infections (20,21). Phosphomycin can be used as an alternative drug in the treatment of resistant bacterial infections, especially when used in combination with other antibiotics due to its synergistic effect (14,22). The combination of colistin and phosphomycin has been reported to have a synergistic effect, although the MIC values of phosphomycin against carbapenem resistant *A.baumannii* clinical isolates are quite high. In a study conducted in a randomized controlled trial of carbapenem resistant MDR-*A. baumannii* infections, it was reported that patients with a combination of colistin and phosphomycin had a better clinical and microbiological response than patients receiving colistin alone and had a lower mortality rate (22).

The high rate of resistance to phosphomycin in our study was remarkable (97.5%). In the literature, Falagas et al. (14) reported the rate of phosphomycin resistance in *A.baumannii* strains as 96.5%. In our study, 2 isolates (4%) were found to be resistant to colistin, 43 isolates (86%) were resistant to amikacin, while the isolates were completely resistant to amikacin (86%) in the study of colistin, phosphomycin and amikacin susceptibilities in the MDR-*A. baumannii* strain by liquid microdilution method, 100) were reported to be resistant to phosphomycin. MIC50 values of colistin, amikacin and phosphomycin were reported to be 0.5 mg / L, > 128 mg / L and > 512 mg / L, respectively.

The rate of 97.5% phosphomycin resistance detected in our study was similar to the literature.

STUDY LIMITATIONS

The limitations of our study were the susceptibility of strains by liquid microdilution method, which is the recommended reference method for colistin, polymyxin B and other antibiotics.

CONCLUSION

It has been determined that polymyxin B and minocycline can be used for empirical treatment beca-

use of the high susceptibility rates in the treatment of carbamazepine resistant, MDR-*A. baumannii* strains in our hospital and phosphomycin can not be used for treatment because of high resistance rate.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

- Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 35-40.
- Vural DG, Durupınar B. Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarında sınıf d beta laktamaz varlığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46:181-7.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.
- Çelik C, Gözel MG, Dayı F, Bakıcı MZ, Elaldı N, Gültürk E. Increasing antimicrobial resistance in nosocomial pathogens; multidrug-resistant extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Infect Dis* 2014; 4: 7-12.
- Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 79-84.
- Manchanda V, Sanchaita S, and NP Singh. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 291-304.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 21st informational supplement, M100-S21. Wayne PA: CLSI, 2011.
- Wang P, Bowler SL, Kantz SF, et al. Comparison of minocycline susceptibility testing methods for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2937-41.
- Akın FEÖ, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 203-10.
- Neto LVP, Oliveira MS, Rizek CF, Carrilho CMDM, Costa SF, Levin AS. Susceptibility of multiresistant Gram-negative bacteria to fosfomycin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1763-7.
- Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol* 2013; 8: 6.
- Turgut H. Polimiksinler (kolistin ve polimiksin B). *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2017; 10: 106-9.
- Lashinsky JN, Henig O, Pogue JM, Kaye KS. Minocycline for the treatment of multidrug and extensively drug-resistant *A. baumannii*: A Review. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 199-211.
- Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections

- caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Rev. Int J Antimicrob Agent* 2009; 34:111–20.
15. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin, polimiksin b ve tigesiklinin in vitro etkinliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42: 32-8.
 16. Arroyo LA, Garcia Curiel A, Pachon Ibanez A, et al. Reliability of the E-Test Method for Detection of Colistin Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 903–5.
 17. Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 630-6.
 18. Çetin ES, Tetik T, Kaya S, Arıdoğan BC. Polimiksin B'nin imipenem dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı in-vitro aktivitesi. *ANKEM Derg* 2011; 25: 94-8.
 19. Sohail M, Rashid A, Aslam B, et al. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* clinical isolates and emerging antibiogram trends for nosocomial infection management. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 300-4.
 20. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069–77.
 21. Taşbakan MI. İdrar yolu infeksiyonları ve akılcı antibiyotik kullanımı. *ANKEM Derg* 2014; 28: 178-81.
 22. Sirijatuphat R, Thamlikitku V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5598–601.
 23. Evren E, Göçmen JS, Demirbilek M, Alışkan HE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıkları. *Gazi Med J* 2013; 24: 1-4.

Enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin klinik karar destek sistemlerinin hazırlanması ve etkililiğinin değerlendirilmesi

Preparation of clinical decision support systems related to infection control measures and evaluation of effectiveness

✉ Fatih Temoçin¹, ✉ Hatice Köse¹, ✉ Aziz Ahmet Sural²

¹Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Yozgat, Türkiye

²Yozgat Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Yozgat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastane enfeksiyon yayılma hızları, sağlıktaki en önemli kalite göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından yürütülen çalışmalarda laboratuvar, enfeksiyon kontrol ekibi ve hekim arasındaki iletişim çok önemlidir. Hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmalarında hastane bilişim ve iletişim teknolojilerinin kullanımı çok yenidir. Biz bu çalışmada; Yozgat Şehir Hastanesi'nde, bilgi yönetim sistemine entegre ettiğimiz, enfeksiyon kontrol önlemlerini içeren klinik karar destek sistemlerinin (KDS) hazırlanma süreci ve etkinliğini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) yazılımına belirlediğimiz tetikleyici faktörler kodlanarak, her bir tetikleyiciye özel uyarılar hazırlandı. Daha önceden tarafımızca tanımlanıp yazılım sistemine kodlanılan bir tetikleyici faktör devreye girdiğinde, HBYS sistemi üzerinden hasta ile ilişkili işlem yapan tüm sağlık çalışanlarına (kendi hekimi, konsültasyonda değerlendiren hekimi, hemşiresi, hastayı gören diyetisyen ve fizyoterapist gibi yardımcı sağlık personeli) belirlendiğimiz uyarılar görünmektedir.

Bulgular: Hastanemizde, enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik hazırladığımız KDS'ler kullanıma girdikten sonraki dönem ve kullanılmadan önceki dönem karşılaştırıldığında, herhangi bir kültüründe izolasyon uygulamayı gerektirecek bir mikroorganizma üreyen hastaya ulaşma süremiz ve izolasyona başlama süremiz belirgin olarak azalmıştır.

Sonuç: Hazırladığımız KDS tasarımımızın, dünya çapında, sağlık politikalarının üst sıralarında yer alan hastane enfeksiyonlarını önleme çabalarına, olumlu bir katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Bu alanda, farklı çalışmalar ve uygulamaların geliştirilmesi, günümüz hastane teknolojilerinin sağladığı imkânlar sayesinde, her alanda karar destek sistemlerinin, hasta ve çalışan güvenliğini arttıracak şekilde planlanarak yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karar destek sistemi, izolasyon önlemleri, hastane enfeksiyonları

ABSTRACT

Aim: Spreading rate of hospital infections is one of the most important quality indicators of health. In studies conducted by the infection control committee, communication between the laboratory, the infection control team, and the physician is significant. In studies of preventing hospital infections, the use of hospital information and communication technologies is recent. In this study, we aimed to provide the process and effectiveness of clinical decision support systems (DSS) in infection control measures integrated into the information management system in Yozgat City Hospital.

Material and Method: In the hospital information management system (HIMS) software, we prepared special warnings for each trigger by coding the triggering factors. When a trigger factor that we encode into the software system is activated, all healthcare workers who are involved with the patient through the HIMS (patient's doctor, consultant physician, nurse, and allied health personnel such as a dietician and physiotherapist) saw the warning signs.

Results: When we compared the period before and after the use of DSSs for infection control preventions in our hospital, our time to reach the patient whose culture produces microorganism that requires isolation and the time to begin isolation has decreased considerably.

Conclusion: We believe that our DSS design will provide a positive contribution to efforts to prevent hospital infections that are prioritized in health policies around the world. In this area, decision support systems in order to increase patient and employee safety should be planned and disseminated through the development of different studies and applications with the facilities provided by today's hospital technologies.

Keywords: Decision support system, isolation precautions, hospital infections

Sorumlu Yazar: Fatih Temoçin, Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 66100, Yozgat

E-posta: ftemucin@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 09.09.2018 **Kabul Tarihi:** 22.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.458438

Bu yazının özeti "Enfeksiyon Kontrol Önlemlerine İlişkin Klinik Karar Destek Sistemlerinin Hazırlanması ve Etkililiğinin Değerlendirilmesi" ismi ile 7. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresinde sunulmuştur (10-13 Ocak 2018 Belek/Antalya).

Cite this article as: Fatih Temoçin, Hatice Köse, Aziz Ahmet Sural. Enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin klinik karar destek sistemlerinin hazırlanması ve etkililiğinin değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2019; 2(2): 54-57.

GİRİŞ

Günümüzde gittikçe önem kazanan hastane enfeksiyonları, modern tıbbın en önemli problemleri arasındadır. Hastane enfeksiyon yayılma hızları, sağlıktaki en önemli kalite göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sağlık çalışanları, enfeksiyon etkenlerine karşı kendilerini korumak ve ayrıca diğer hastaların etkilenmemelerini sağlamak için önlemler almalıdır. Bu önlemler arasında bazı enfeksiyon etkenlerine karşı izolasyon önlemlerini almak çok önemli bir yer oluşturur. Sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymaları hastane enfeksiyonlarını en aza indirme açısından önemlidir (1). Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından yürütülen çalışmalarda, laboratuvar, enfeksiyon kontrol ekibi ve hekim arasındaki iletişim çok önemlidir. Burada yaşanacak ufak bir aksaklık, yapılması gereken uygulamalarda gecikmeye ve doğal olarak da hastane enfeksiyon oranlarında artışlara neden olmaktadır.

Bilişim ve iletişim teknolojileri hayatımızın her alanını ve aşamasını etkilediği gibi, sağlık hizmetlerinin kalitesinde önemli derecede etkilemiştir. İnsan sağlığına hizmet etmek amacı ile günümüzde pek çok hastane, teknolojinin kendilerine sağladığı imkânları kullanarak, kaliteli ve güvenli hizmet sunmayı hedeflemektedir.

Biz bu çalışmada; Yozgat Şehir Hastanesi'nde, bilgi yönetim sistemine entegre ettiğimiz, enfeksiyon kontrol önlemlerini içeren klinik karar destek sistemlerinin hazırlanma süreci ve etkinliğini sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İç Anadolu Bölgesi'nde bulunan ve Türkiye'nin ilk şehir hastanesi olan, Yozgat Şehir Hastanesi'nde yapılmıştır. Hastanemiz 475 servis yatağı ve 60 yoğun bakım yatağına sahiptir. Hizmete başlama tarihinden (16.01.2017) günümüze kadar günlük ortalama 3000 poliklinik hastası bakılmaktadır ve ortalama %80 yatak doluluk oranı ile hizmet vermektedir. Hastane bilgi yönetim sistemi olarak, AKGÜN yazılım (Akgün Bilgisayar Program ve Hizm. San. Tic.Ltd. Şti), web tabanlı uygulaması ile hizmet vermektedir.

Hastanemizde, Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) tarafından, hastane enfeksiyonlarını önlemeye yönelik aktif takipler yapılmaktadır. Tüm kültür üremeleri günlük takip edilerek, hasta ve sağlık çalışanlarını korumaya yönelik, gerekli izolasyon önlemleri uygulanmaktadır. Üç enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzman doktoru, ve iki enfeksiyon kontrol hemşiresi ile koordineli bir çalışma yürütülmektedir.

Hastane enfeksiyonlarını önlemeye yönelik çalışmalarımızda, zaman kaybını ortadan kaldırmak ve insan kaynaklı hata riskini minimize etmek üzere, klinik karar destek sistemleri (KDS) oluşturduk. KDS aracılığı ile hastanın kendi hekimi ve hemşiresinin ekranına, hastaya özel bilgi notlarının çıkmasını sağladık. Hastane bilgi yönetim sistemi yazılımına, belirlediğimiz tetikleyici faktörler kodlanarak, her bir tetikleyiciye özel uyarılar hazırladık.

KDS planlamamızı üç tetikleyici başlık altında yaptık.

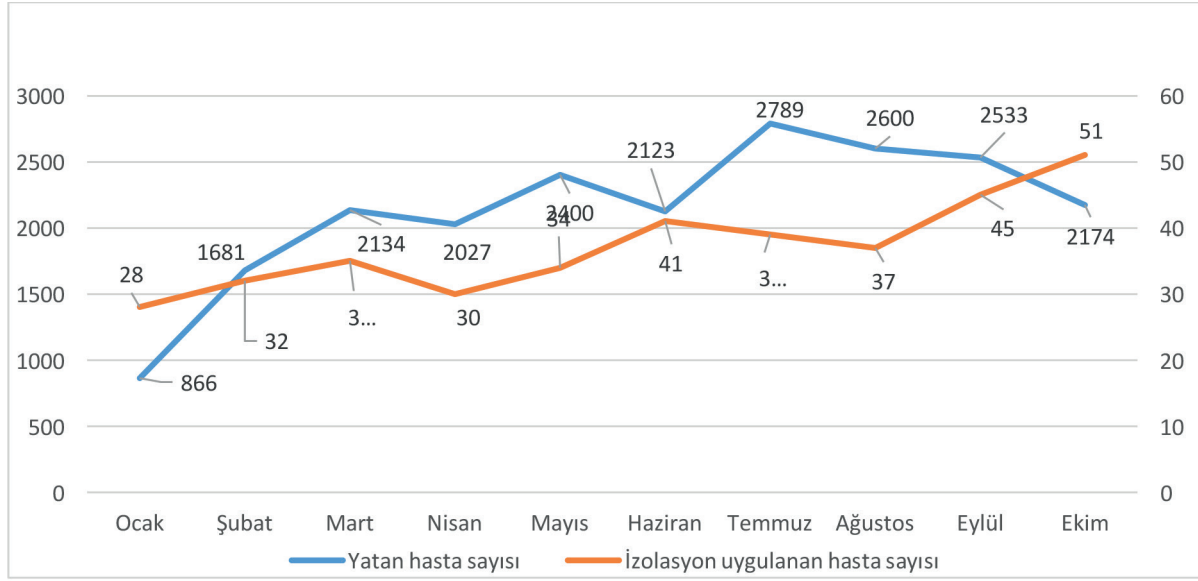
- 1- Tanı ile tetiklenen KDS
- 2- Laboratuvar sonucu ile tetiklenen KDS
- 3- İlaç ile tetiklenen KDS

Hastanın HBYS sistemine girilen tanısı, laboratuvar tarafından onaylanan kültür sonucu veya hekim tarafından hastaya yazılan ilaç baz alınarak, her biri için ayrı ayrı tetikleyici faktörler tanımlandı. Hastaya, daha önceden tarafımızca tanımlanarak, yazılım sistemine kodladığımız bir tetikleyici faktör devreye girdiğinde, HBYS sistemi üzerinden hasta ile ilişkili işlem yapan tüm sağlık çalışanlarına (kendi hekimi, konsültasyonda değerlendiren hekimi, hemşiresi, hastayı gören diyetisyen ve fizyoterapist gibi yardımcı sağlık personeli) belirlenmiş uyarılar görünmektedir. Hazırladığımız tetikleyici faktörler ve oluşturduğumuz uyarılar Tablo 1'de gösterilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız, Yozgat Şehir Hastanesi'nde, bilgi yönetim sistemine entegre ettiğimiz, enfeksiyon kontrol önlemlerini içeren klinik karar destek sistemlerinin hazırlanma süreci ve etkinliğini sunmak amacı ile yapılmıştır. Şehir Hastanesi 16.01.2017 tarihinde hizmete girmiş olup, yaklaşık 10 aydır hasta kabul etmektedir. Hastanemizde, hazırladığımız karar destek sistemleri iki aydır aktif olarak kullanılmaktadır. Hastanemiz, 141.235 m² kapalı alana sahip olup, ortalama %80 doluluk oranı ile hizmet vermektedir. Hastanemizin açıldığı tarihten (16.01.2017) günümüze kadar yatan hasta sayıları ve EKK tarafından izolasyon uyguladığımız hasta sayıları grafikte gösterilmiştir.

Hastanemizde enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik hazırladığımız KDS'ler kullanıma girdikten sonraki dönem ve kullanılmadan önceki dönem karşılaştırıldığında, herhangi bir kültüründe izolasyon uygulamayı gerektirecek bir mikroorganizma üreyen hastaya ulaşma süremiz ve izolasyona başlama süremiz belirgin olarak azalmıştır.



Grafik 1. Aylara göre yatan hasta sayısı ve izolasyon uygulanan hasta sayısı

TARTIŞMA

Tıbbi hataları azaltma, sağlık kalitesi ve verimliliğini artırma potansiyeli nedeniyle klinik karar destek sistemleri, sağlık uygulama merkezlerinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır (2,3). Aynı zamanda KDS tasarımları, teknolojinin sağladığı geniş imkânlar kul-

lanılarak, sağlıkta farklı platformlar geliştirilmesine yardımcı olmaktadır (4). Biz çalışmamızda, tasarladığımız KDS formatları ile, hastane enfeksiyonlarını önleme ve gelişebilecek enfeksiyonlara en kısa sürede müdahale edebilmeyi amaçladık. Literatüre bakıldığında, enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik karar destek sistemlerinin kullanımı yaygın değildir

Tablo 1. Tetikleyici faktörler ve uyarı sistemi

Tetikleyici Laboratuvar Sonuçları	Tetikleyici Tanılar	Önerilen İzolasyon Önlemleri: Uyarı ekranında görülen	Uyulması gereken öneriler: Uyarı ekranının içeriği
Solunum örneklerinde Tüberküloz (TB) basili	Kızamık Suçiçeği Larenks TB Akciğer TB	Standart izolasyon önlemlerine ek olarak: Lütfen solunum izolasyonu uygulayınız	Mümkünse hastayı tek kişilik ve negatif basınçlı odada takip ediniz. Hasta odasına girerken N95 veya FFP 3 tipi maske takınız. Hastanın odadan çıkması gerekiyorsa, hastaya cerrahi maske takınız. Gerekli durumlarda Enfeksiyon Kontrol Komitesi ile irtibata geçiniz.
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi PCR	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi	Standart izolasyon önlemlerine ek olarak: Lütfen temas ve damlacık izolasyonu uygulayınız	Mümkünse hastayı tek kişilik ve negatif basınçlı odada takip ediniz. Hasta odasına girerken N95 veya FFP 3 tipi maske takınız. Hastanın odadan çıkması gerekiyorsa, hastaya cerrahi maske takınız. Hasta ile veya çevresindeki cansız yüzeylerle temas ederken steril olmayan temiz eldiven giyiniz. Hasta ile veya odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gaita inkontinansı, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj varlığında odaya girerken eldivene ek olarak steril olmayan temiz bir önlük giyiniz. Eldiven ve önlük hasta odasını terk etmeden önce veya hasta başından ayrılırken çıkarınız. Gerekli durumlarda Enfeksiyon Kontrol Komitesi ile irtibata geçiniz.
MRSA <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>P.aeruginosa</i> ESBL-pozitif Klebsiella, ESBL -pozitif <i>E.coli</i> , VRE, <i>C.difficile</i> , Enterohemorajik <i>E. coli</i>	Kutanöz difteri İmpetigo Herpes simplex İnfeksiyonu (neonatal veya mukokütanoz)	Standart izolasyon önlemlerine ek olarak: Lütfen temas izolasyonu uygulayınız	Mümkünse hastayı tek kişilik odada takip ediniz. Hasta ile veya çevresindeki cansız yüzeylerle temas ederken steril olmayan temiz eldiven giyiniz. Hasta ile veya odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gaita inkontinansı, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj varlığında odaya girerken eldivene ek olarak steril olmayan temiz bir önlük giyiniz. Eldiven ve önlük hasta odasını terk etmeden önce veya hasta başından ayrılırken çıkarılmalıdır. Gerekli durumlarda Enfeksiyon Kontrol Komitesi ile irtibata geçiniz.

(5). Yakın tarihli bir meta-analiz parçası olarak, Cresswell ve ark. (6), karar destek sistemlerini incelemiş ve sağlık profesyonelleri ile ilişkili 41 kullanım alanını özetlemiştir. Bunlardan hiç birisi enfeksiyonu önlemeye yönelik değildir. Bu nedenle çalışmamız, KDS'lere yeni bir bakış açısı sağlaması, ülkemiz ve dünya sağlık politikalarında en önemli yer tutan, hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmalarına katkı sağlaması açısından değerlidir.

Enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin az sayıdaki KDS çalışmalarından birinde, Evans ve ark. (7), yalnızca metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyon riski bulunan hastaları, hemşire istasyonlarına bildiren bir çalışma yapmış ve gerekli uyarılar belirlemiştir. Bizim çalışmamız ise, tüm hastane birimlerini ve tüm yatan hastaları değerlendiren ve tek bir mikroorganizmaya odaklı olmayıp, hem hastanın tanısı hem de herhangi bir kültüründe izolasyon gerektiren bakteri üremelerini kapsamaktadır. Aynı zamanda, yalnızca hemşirelere yönelik bir uyarı sistemi olmayıp, hastanenin herhangi bir birimindeki hastaya, herhangi bir sağlık çalışanının, hastane bilgi sistemi üzerinden uyarıları görebileceği şekilde tasarlanmıştır.

Hazırladığımız KDS sistemi, iki aydır aktif olarak kullanılmaktadır. Hastane enfeksiyon oranlarına etkisini ve maliyet analizini belirlemek için süre yeterli değildir. Fakat, bu kısa süre içerisinde çalışmamızın olumlu yansımaları alınmıştır. Bu sistem sayesinde izolasyon uygulanması gereken hastalara, zaman kaybı olmaksızın, etkin ve doğru izolasyon önlemleri uygulanabilmektedir. İki aylık dönemde, KDS uygulamalarının yapılmadığı döneme oranla, çok daha kısa sürede gerekli önlemler alınabilmiş, uygulama süresi olarak eski sisteme göre anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Hazırladığımız KDS sisteminin, maliyet etkinliği ve enfeksiyon oranlarımıza istatistiksel etkisi ilerleyen süreçte ortaya konabilecektir.

SONUÇ

Hazırladığımız KDS tasarımımızın, dünya çapında, sağlık politikalarının üst sıralarında yer alan hastane enfeksiyonlarını önleme çabalarına, olumlu bir katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Bu alanda, farklı çalışmalar ve uygulamaların geliştirilmesi, günümüz hastane teknolojilerinin sağladığı imkanlar sayesinde, her alanda karar destek sistemlerinin, hasta ve çalışan güvenliğini arttıracak şekilde planlanarak yaygınlaştırılması gerekmektedir.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

KAYNAKLAR

1. Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete: 25 Haziran 2011-27975.
2. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *J Am Med Inform Assoc* 2001; 8: 299-308.
3. Teich JM, Wrinn MM. Clinical decision support systems come of age. *MD Comput* 2000; 17: 43-6.
4. Ji-In Woo BS, Jung-Gi Yang BS, Young-Ho Lee, Un-Gu K. Healthcare decision support system for administration of chronic diseases. *Health Inform Res* 2014 July; 20: 173-82.
5. Marc-Oliver Wright MT, Ari Robicsek. Clinical decision support systems and infection prevention: To know is not enough. *Am J Infect Control* 2015; 43: 554-8.
6. Cresswell K, Majeed A, Bates DW, Sheikh A. Computerised decision support systems for healthcare professionals: an interpretive review. *Inform Prim Care* 2012; 20: 115-28.
7. Evans RS, Wallace CJ, Lloyd JF, et al. Rapid identification of hospitalized patients at high risk for MRSA carriage. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15: 506-12.

Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım

Current approach to vitamin D insufficiency and deficiency

✉ Murat Doğan¹, ✉ Ayşe Gülşen Doğan²

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

ÖZ

Vitamin D adipoz dokuda eriyen sekosteroid yapıda bir hormon olup en önemli etkisi kemik metabolizması ve serum kalsiyum dengesi üzerindedir. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği kanser, enfeksiyöz hastalık, metabolik sendrom, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler hastalık sonucu ölüm riskinin artması, multipl skleroz, romatoid artrit, tip 1 diyabet dahil olmak üzere bir çok otoimmün hastalığın insidansı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında bir fikir birliğine varılmamış olsa da çoğu araştırmacı tarafından 25(OH)D düzeyinin; 30 ng/mL'nin üzerindeki değer yeterli, 20 ile 30 ng/mL arasındaki değer yetersizlik, 20 ng/mL'nin altındaki değer eksiklik olarak kabul edilir. Ülkemizde vitamin D eksikliğinin sık görülmesi ve vitamin D eksikliğinin kanser, sistemik hastalıklar ve kemik sağlığı üzerine olumsuz etkilerinden dolayı bu derlemede, erişkinlerde D vitamini fizyolojisinin anlaşılması, vitamin D eksikliğinin tanımlanması ve tedavi sürecinde güncel yaklaşım sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D eksikliği, yetersizlik, tanı, güncel tedavi

ABSTRACT

Vitamin D is a secosteroid hormone in adipose tissue which has a significant impact on the bone metabolism and serum calcium balance. Vitamin D deficiency and insufficiency associated with the incidence and severity of many autoimmune diseases including common cancers, infectious diseases, metabolic syndrome, hypertension, myocardial infarctions and increase in the risk of cardiovascular illnesses, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and type 1 diabetes. Although there is no consensus on optimal level of vitamin D the most researches have accepted the level of 25(OH)D in the following order: the value above 30 ng/mL indicates competency, between 20-30 ng/mL indicates insufficiency, below 20 ng/mL indicates deficiency. In our country vitamin D deficiency is a common problem and it has a negative effects on cancer, systematic diseases, bone health therefore in our review we aimed to present the physiology of vitamin D in adults, define vitamin D deficiency and present the current approach in the treatment process.

Keywords: Vitamin D deficiency, insufficiency, diagnosis, current treatment

Sorumlu Yazar: Murat Doğan, Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çepni Mah, İnönü Cad, No: 176, Merkez, Çorum, Türkiye

E-posta: murat404040 @ hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.11.2018 **Kabul Tarihi:** 01.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.496326

Cite this article as: Doğan M, Doğan AG. Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım. J Health Sci Med 2019; 2(2); 58-61.

GİRİŞ

Vitamin D adipoz dokuda eriyen sekosteroid yapıda bir hormondur (1,2). D vitamini, kalsiyum emilimi, bağışıklık sistemi ve bir çok organın homeostazı sürecinde rol alan bir vitamindir. Erişkinlerde kronik D vitamini eksikliği osteoporoz ve kaç güçsüzlüğü riskini artırır (3). Yapılan çalışmalar sonucu vitamin D eksikliğinde görülen hastalıkların spektrumu yaygındır (4). Vitamin D'nin en önemli etkisi kemik metabolizması ve kalsiyum dengesi üzerine olsa da eksikliği otoimmün hastalık, kanser, enfeksiyöz hastalık, metabolik sendrom, kardiyovasküler gibi pek çok kronik sistemik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (5,6). D vitamininin 1921'de tanımlanmasından bu zamana kadar kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığındaki rolü nedeni ile önemsenmiştir. Buna rağmen, klinik uygulamalarda hastaların %25-50'sinden daha fazlasında D vitamini eksikliği tespit edilmektedir (3). Dünyada özellikle kuzey yarım kürede bulunan ülkelerde vitamin D eksikliği/yetmezliği daha yaygındır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada kış ve ilkbahar dönemlerinde erişkin popülasyonunda vitamin D eksikliği %16, vitamin D yetersizliği ise %50'den fazla oranda bulunmuştur (4). Türkiye'nin de kuzey yarım kürede bulunması nedeniyle ülkemizde de vitamin D eksikliği sık görülmektedir. Hekimsoy ve ark. (7), 2010 yılında ülkemizde kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü erişkinler ile yaptıkları çalışmada: kış döneminde plazma D vitamini ortalamasını 16,9 ng/ml bulmuşlar, hastaların ancak %11,3'ünde D vitaminini yeterli düzey olan >30 ng/ml olarak tespit etmişlerdir.

Türkiye popülasyonunda vitamin D eksikliğinin sık görülmesi ve vitamin D eksikliğinin kanser, sistemik hastalıklar ve kemik sağlığı üzerine olumsuz etkilerinden dolayı bu derlemede, erişkinlerde D vitamini fizyolojisinin anlaşılması, vitamin D eksikliğinin

tanımlanması ve tedavi sürecinde güncel yaklaşım sunmak amaçlanmıştır.

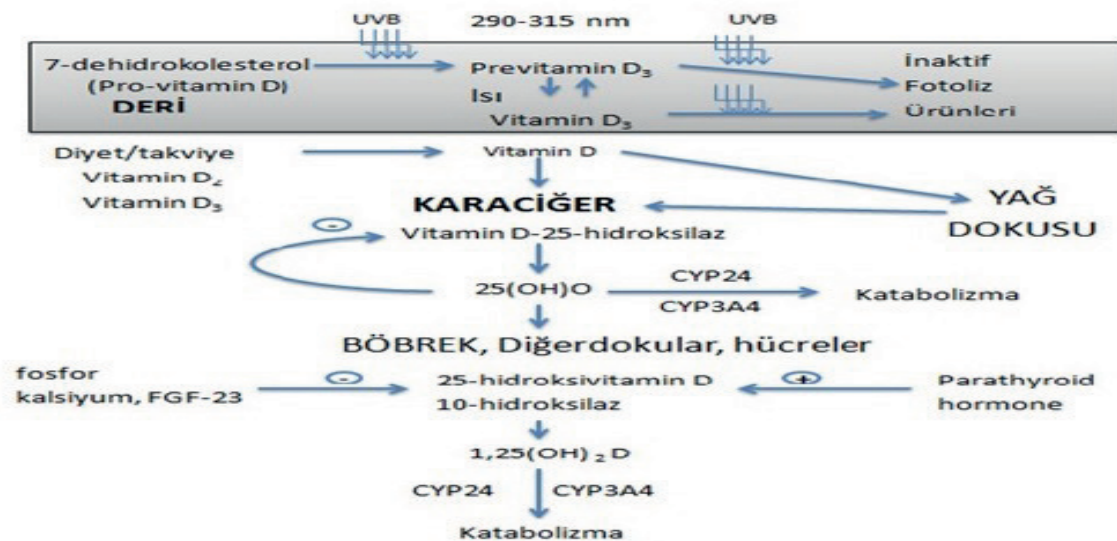
VİTAMİN D METABOLİZMASI VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

D vitamininin iki tane biyolojik inaktif prekürsörü mevcuttur. Ergokalsiferol olarak bilinen D₂ vitamini ağızdan alınan besinler ve diyet bitkisel kaynaklardan elde edilir. Kolekalsiferol olarak bilinen D₃ vitamini ise öncelikle güneş ışığında ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruz kalınması, yağlı balıklar, çeşitli besinler ve takviyelerden (tahıllar, soya, süt, yoğurt, margarin) elde edilir. Bu vitamin D formuları biyolojik olarak inaktif olup karaciğerde ve böbrekte hidroksilasyona uğrayarak vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 hidroksivitamin D (1,25OHD)'ye dönüşür (Şekil 1). 1,25(OH)D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden ince barsaktan Ca absorpsiyonunu artırarak, böbreklerden Ca kaybını azaltarak genel fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korur (3,8-10).

Vitamin D metabolizması aşağıda (Şekil 1) görülmektedir (11).

Yarı ömrünün 2-3 hafta ve dolaşımında 1,25-dihidroksivitamin D'ye göre konsantrasyonun fazla olması nedeni ile serum 25(OH)D'nin ölçümü vitamin D düzeyini değerlendirmek için daha uygundur (8,10,12). **25(OH) D düzeyinin en güvenilir ölçüm yöntemi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS)'dir (13).**

Yapılan çalışmalar sonucunda vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında bir fikir birliğine varılmamış olsada çoğu araştırmacı tarafından 25(OH)D düzeyinin; 30 ng/mL'nin üzerindeki değer yeterli, 20-30



Şekil 1. Vitamin D metabolizması

ng/mL arasındaki değer yetersizlik, 20 ng/mL'nin altındaki değer eksiklik, 150 ng/mL'nin üzerindeki değer ise intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (2). Pek çok durum vitamin D eksikliği ve yetersizliğine yol açmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği nedenleri

1. Yetersiz alım-emilim
Diyet ile yetersiz alım
Kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı gibi yetersiz güneş ışığı maruziyeti
Yağ malabsorbsiyonu, gastrektomi, ince barsak hastalıkları (çölyak hastalığı, enflamatuvar barsak hastalıkları)
Pankreas yetersizliği
2. Defektli 25-hidroksilasyon
Kronik karaciğer hastalıkları
3. Katabolizma artışı
Antikonvülzanlar, antifungal, antitüberküloz ilaçları, anti-retroviral ilaçlar, glukokortikoidler
4. Vitamin D bağlayan protein kaybı
Nefrotik sendrom
5. 1-Alfa 25 hidroksilasyon defekti
Hipoparatiroidi, renal yetmezlik
1-alfahidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)
6. Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)
Hereditör vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2) (14)

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ KLİNİK BELİRTİLERİ

Çocukluk çağında vitamin D eksikliğine (genellikle 5 ng/mL'nin altında) bağlı kemik mineralizasyon defekti ile karakterize raşitizm bacaklarda ağrı, yürümede gecikme, kıkırdak eklem birleşim bölgelerinde deformiteler ile kendini gösterir (15). Vitamin D eksikliği yetişkinlerde ise osteomalazi tablosuna neden olmaktadır. Osteomalazide en belirgin yakınma yaygın ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğüdür (16). Düşük vitamin D düzeyi sekonder hiperparatiroidizme yol açarak osteopeni ve osteoporoza neden olarak kırık riskini artırabilir (17).

Kimlerde Vitamin D Düzeyi Ölçümü Yapılmalı?

Vitamin D düzeyi ölçümü rutin olarak önerilmeyip sadece riskli gruplara yapılması önerilmektedir. Bu riskli gruplar:

- Koyu cilt renkli bireyler
- Yetersiz güneş alımı
- Yaşlılar
- Hiperparatiroidi
- Osteoporoz, osteomalazi
- Obezite

- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Malabsorbsiyon sendromları
- Antikonvulsiyon-glikokortikoid gibi vitamin D metabolizmasını artıran ilaç kullanımı (10)

VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİ ÖNLEME VE TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

Diyetle az miktarda karşılanan vitamin D ihtiyacının büyük kısmı (%90-95) güneşten gelen UVB ışınlarının etkisiyle deride meydana gelmektedir. Vitamin D eksikliğinin oluşmaması için en önemli faktör yıl içinde güneş ışınlarından yeterince faydalanılmasıdır (18,19).

Vitamin D eksikliğini önlemek ve kemikleri korumak için Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM) günlük D vitamini desteğini 19-70 yaş arası 600 IU, 70 yaş üzeri ise 800 IU önermekte iken Endokrin Topluluğu 18 yaş üstü bireylerde günlük 1500-2000 IU önermektedir (10,20,21).

Endokrin Topluluğu kılavuzunda ise vitamin D eksikliği/yetmezliği olan yetişkinlerde vitamin D seviyesi 30 ng/ml olana kadar 8 hafta süreyle 50.000 IU/hafta ya da günde 6000 IU, sonrasında idame olarak 1500-2000 IU/gün vitamin D verilmesini önermektedir (10).

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2018) 19-70 yaş arasındaki bireylere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacını 600 IU, 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzeri erişkinlerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyacı ise 1500-2000 IU olarak belirlemiştir. 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini serum 25(OH) D düzeyinde 0.7-1 ng/ml artışa neden olur. 25(OH) vitamin D'nin 88 ng/ml üzerindeki değerlerinde hiperkalsüri tablosu meydana gelebileceğinden günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir. Vitamin D eksikliği nedeniyle tedavi başlanan hastalarda 8 hafta sonra serum 25(OH) D düzeyi ölçülerek tedavi ihtiyacı veya idame dozuna geçilmesi yönünden karar verilmelidir. Tedavi hedefi serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml arasında tutmaktır (14).

SONUÇ

Vitamin D eksikliği ya da yetersizliği bir çok hastalıkla ilişkili olmasından dolayı global bir sağlık problemidir. Bu nedenle tanımlanması ve tedavi edilmesi büyük önem taşır. Besin gıdalarının yetersiz vitamin D içermesi ve güneş ışığından yeterince faydalanmadığı durumlarda vitamin D takviyesi yapılmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-81.
3. Kurt A, Kennel MD, Matthew T, et al. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. In Mayo Clinic Proceedings 2010; 85: 752-8.
4. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010; 340: b5664.
5. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health 2010; 10: 782.
6. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes 2008; 57: 298-305.
7. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutrition Reviews 2008; 66: 182-94.
8. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients 2013; 5: 111-48.
9. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995: 2214.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-30.
11. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağ Hast Derg 2011; 54: 99-119.
12. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc 2011; 86: 50-60.
13. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. Am J Clin Pathol 2013; 140: 550-60.
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
15. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. Ann Trop Pediatr 2006; 26: 1-16.
16. Lane NE. Metabolic Bone Disease. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergynt JS, editors. Textbook of Rheumatology Kelley's, Saunders Elsevier; 2009. p.1579-99.
17. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging 2007; 24: 1017-29.
18. Shea MK, Houston DK, Tooze JA, et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc 2011; 59: 1165-74.
19. Holick MF. Vitamin D and bone health. J Nutr 1996; 126: 1159-64.

20. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 53-8.
21. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis Int 2014; 25: 2359-81.

Akromegali

Acromegaly

● Bekir Uçan¹, ● Taner Demirci²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Akromegali aşırı büyüme hormonu (BH) salınımı sonucu ortaya çıkan klinik sendromdur. Akromegalinin en sık nedeni ön hipofizde BH salgılayan adenomdur. Akromegali başlangıcı sinsi ve genellikle yavaş seyirlidir. Hemen hemen tüm hastalarda akrall kemik ve yumuşak dokularda aşırı büyüme mevcuttur. Karakteristik bulgular alt çene çıkıklığı, el ve ayak büyümesidir. Akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalık, kolon kanseri, tiroid kanseri ve diğer tümörlerde risk artışı görülmektedir. Ölüm genellikle kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Akromegalinin temel tedavisi transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi sonrası kür sağlanmazsa uzun etkili somatostatin analogları, kabergolin, pegvisomant gibi medikal tedaviler kullanılır. Medikal tedaviye rağmen BH/IGF-1 veya adenom boyutunda artış olursa reoperasyon veya radyoterapi kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, tanı, tedavi

ABSTRACT

Acromegaly is the clinical syndrome that results from excessive secretion of growth hormone (GH). The most common cause of acromegaly is a GH secreting adenoma of the anterior pituitary. The onset of acromegaly is insidious, and its progression is usually very slow. Acrall osseous and soft tissue overgrowth is present in almost all patients with acromegaly. Prognathism and enlarged hands and feet are characteristic findings. Patients with acromegaly have an increased risk of cardiovascular disease, colon cancer, thyroid cancer, and other tumors. Death is generally caused by cardiovascular diseases. Transsfenoidal surgery is the main treatment option for patients with acromegaly. Medical treatment including long-acting somatostatin analog, cabergoline or pegvisomant is indicated in case of surgical failure. If adenoma size increases or GH/IGF-1 hypersecretion persists despite medical therapy, reoperation or radiotherapy would be treatment options.

Keywords: Acromegaly, diagnosis, treatment

Sorumlu Yazar: Bekir Uçan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: uzm.dr.bekir@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.11.2018 **Kabul Tarihi:** 09.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.485584

Cite this article as: Uçan B, Demirci T. Akromegali. J Health Sci Med 2019; 2(2): 62-67.

GİRİŞ

Akromegali büyüme hormonunun (BH) aşırı salınımı ile yavaş gelişen klinik bir hastalıktır. Ergenlik öncesi aşırı BH salgılanmasıyla jigantizm (hipofizer devlik) görülmektedir. Hastalığın başlangıcı ile tanısı arasında geçen süre yaklaşık 12 yıldır. Yıllık insidansı milyonda 6-8 yeni vaka olarak bildirilmiştir. Avrupa'da tahmini prevalansı milyonda 40-70'tir. Tanı alma yaşı ortalama 40 ile 45 arasındadır. Görülme oranı kadın ve erkeklerde benzerdir. Akromegalinin en sık nedeni BH salgılayan ön hipofiz adenomudur. BH salgılayan hipofiz adenomları prolaktinomadan sonra ikinci sıklıkta görülen fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Tanı konulduğunda bu adenomlar genellikle >1cm olarak saptanmaktadır. Bu tümörler ön hipofizin lateral kanatlarından kaynaklanır ve %10'undan azı mikroadenom olarak ortaya çıkar. BH salgılayan adenomlar seyrek ve yoğun granüllü histolojik tiplere ayrılır. Bu adenomların %15'i laktotroflar içerir ve BH ile prolaktin birlikte salgılanır. BH salgılayan adenomlarda Gs proteininde somatik bir mutasyon ile aşırı cAMP üretimi olur. Guanin nükleotid stimülatör proteinin alfa subuniti (Gs-alfa) geni'nin aktive edici mutasyonu somatotrof adenomların %40'ında saptanmıştır. Bu aktive edici mutasyonlar adenilsiklaz aktivasyonuna, bu durumda hem hücre bölünmesinde artışa hem de GH üretiminde artışa neden olur. "Pituitary tumor transforming gene" ise tümörlerin çoğunda gözlenmektedir ve genelde invazif gidişi işaret eder. Xq26.3 geninde mikrodüplikasyonlar çocuklarda jigantizm ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyon GPR101 (G protein-coupled receptor 101) proteini ile ilişkilidir ve oluşan jigantizm "X-linked acrogigantism [X-LAG]" olarak tanımlanır. Bu gen mutasyonu erişkin akromegaliye %4 olarak saptanmıştır. Hiperplazi nadir olarak görülür. Familial izole pituitary adenom (FIPA) tümör supresör olarak işlev yapan aril hidrokarbon reseptör protein (AIP) geninde defekt ile karakterizedir. Son dönemlerde tanımlanan X'e bağlı akrojigantizm (X-LAG), ektopik GHRH salınımı (GHRH salgılayan hipotalamik gangliositom, hamartom), BH salgılayan adacık hücreli tümörler, karsinoid tümörler ve akciğer tümörleri nadir Akromegali nedenleridir. Akromegali nadir olarak ailesel akromegali, Carney kompleksi, MEN 1, MEN-4, McCune Albright gibi sendromlar ile birlikte görülebilir (1,2).

Akromegalinin klinik özellikleri, BH ve buna bağlı sekrete edilen karaciğer kaynaklı insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) artışı ile meydana gelmektedir. Bazı hastalarda tümörün direk kitle etkisine bağlı baş ağrısı (%8), görme alanı defektleri (%3), kranial sinir felçleri ve hipofizer yetmezlik gibi klinik durumlar da görülebilir. Görme alanı kaybı genellikle bitemporal hemianopsidir. Hipofizer fonksiyonlardan genelde gonadotropin ile ilişkili

olanlar eksilir. Bu durum kadınlarda oligomenore (%15) ve amenore (%62) gibi menstrüel düzensizlikler ile vajinal kuruluk ve galaktore ile kendini gösterirken erkeklerde ise sakalda azalma, libido azalması, erektil disfonksiyon ve testis volümünde azalmaya neden olur. Akromegaliye BH salınımı artar ve BH'nin dinamik kontrolü bozulur. Salınımın süresi, sıklığı ve amplitüdü artması nedeniyle gün boyu BH yüksekliği meydana gelir. Karakteristik gece piki gözlenmez. Artan BH'ye bağlı IGF-1'in plazma düzeyleri yükselmektedir. IGF-1'e bağlı olarak kemik, kıkırdak, yumuşak doku ve diğer organlarda büyüme olmaktadır. İnsülin direnci ve karbonhidrat intoleransı gibi etkiler ise BH'nin direkt etkisine bağlıdır. Hemen hemen tüm hastalarda kemik ve yumuşak doku aşırı büyümesine bağlı olarak geniş ve çıkık alt çene (makrognati), makroglossi, diş aralıklarının açılması, frontal çıkıntının belirginleşmesi, burun büyümesi, büyük el ve ayaklar ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda hastaların ayakkabı numaraları artmakta ve daha geniş yüzük kullanma ihtiyacı doğmaktadır. Yüzdeki değişiklikler hastaların eski fotoğrafları ile karşılaştırıldığında daha net farkedilebilir. Epifiz kapandıktan sonra hastalık ortaya çıkarsa hastalar kesinlikle uzamaz. Sinovyal doku ve kıkırdağın genişlemesi hipertrofik artropatiye neden olur. Sırt ağrısı ve kifoz sıktır. Kemik ve yumuşak doku bulgularına ek olarak aşırı terleme, ciltte yağlanma, eklem ağrıları, devamlı baş ağrısı, halsizlik, horlama, seste kabalaşma gibi bulgulara da sık rastlanır. Bazen en belirgin semptomlar yorgunluk ve halsizlik olabilir (3).

Akromegali tedavi edilmezse mortalite ve morbiditeye neden olabilen ilerleyici bir hastalıktır. Çok nadir olarak spontan iyileşme de görülebilir. Mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ancak son dönemlerde tedavide gelişmeler sayesinde ölüm oranları azalmaya başlamıştır. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler hastalıklar görülebilir. Tiroid, karaciğer, kalp, akciğerler ve böbrekler büyür. Olguların %87'sinde MNG ya da diffüz guatr vardır. Genellikle ötiroid ya da subklinik hipertiroidiktirler. Hastaların %4'ünde tiroid kanseri gözlenir. Erkekler hipogonad olsa bile prostat büyümesi sıktır. Kardiyomiyopati aritmi ve diastolik disfonksiyonla karakterizedir. Sistolik disfonksiyon son dönemde izlenir ve hastalığın çok ileri olduğuna işaret edebilir. Kardiyomiyopatinin nedeni hem HT hem de hormon fazlalığıdır. Tedavi ile bir miktar düzelme olabilir. Kalp yetmezliği olguların %3-10'unda izlenir ve olmayanlarla karşılaştırıldığında kardiyak indeks yüksek, EF düşüktür. Aortik (%30) ve mitral (%5) regurjitasyon gibi kapak hastalıkları sıktır. Bununla birlikte aktif akromegali hiperinsülinizm, insülin direnci, %10-15 hastada aşikar diyabet ve %50 oranında bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir. Diyabe-

tik ketoasidoz nadirdir. PPAR gen ekspresyonunun azalması ve IGF-1'in epitel hücre üzerine etkileri ile ortaya çıktığı düşünülür. Adenomatöz polip riski %22, divertikül riski %39'dur. Erkek cinsiyet, cildinde >3 skin tag (et ben) olması, >50 yaş ve ailede kolon ca öyküsü prediktif faktörlerdir. Kolon Ca riski 2-14 kat artmıştır. Ayrıca mide, özofagus ve tiroid kanseri ile melanom sıklığı da artmıştır. Tanıda tüm akromegali hastalarına kolonoskopi tavsiye edilir. Takipte >50 yaş grubu için eğer BH/IGF-1 kontrolü tam olarak sağlanamamışsa 3-4 yılda bir takip önerilir. Aksi durumda kolonoskopi için belirlenen kılavuzlara göre hareket edilir. Tümörün büyümesi ile gonadotropin salınımının azalması, eşlik eden hiperprolaktinemi ve aşırı BH salınımının prolaktin-benzeri etkisi nedeniyle erkeklerde %46 kadınlarda yaklaşık %60 oranında hipogonadizm görülmektedir. Uyku apnesi %40-50 oranında izlenir. GH yüksekliğinin ciddiyeti, hastalık süresinin uzunluğu, obezite, ileri yaş ve erkek cinsiyet belirleyici kriterlerdir. Tedavi ile hastaların bazılarında düzelme olur. BH artışına bağlı hiperkalsüriye ikincil olarak %11 oranında böbrek taşı görülmektedir. IGF-1'in renal tübüler fosfat reabsorpsiyonunu artırıcı etkisinden dolayı, düzeyi genelde 5,5mg/dL'yi geçmeyen hipofosfatemi siktir (4).

TANI

El ve ayaklarda büyüme nedeniyle eldiven ve ayakkabı numarası artan, daha geniş yüzük kullanma ihtiyacı doğan, makrognati, diş aralıklarının açılması, frontal çıkıntının belirginleşmesi gibi tipik kaba yüz görünümü olan hastalar akromegali açısından taranmalıdır. Tipik fenotipik bulguları olmayan fakat uyku apnesi, kontrolsüz diyabet, karpal tünel sendromu, kolon polipleri, hipertansiyon ile birlikte kalp yetmezliği, artrit ve aşırı terlemesi olan hastalarda da tarama önerilir. Özellikle zayıf bir bireyde yeni başlamış şiddetli horlama durumunda mutlaka akromegali akla gelmelidir

Akromegali genellikle aşikar klinik tabloyla gelir ve bu dönemde bakılan bazal açlık BH düzeyi(normal düzeyi: 1-5 ng/mL) %90'dan fazla hastada > 10 ng/mL olarak saptanmaktadır. Bu aralık 5-50 ng/mL kadar değişebilir. BH'nin kendine özgü bir salınım ritmi ve paterni olması, açlık, egzersiz, stres, uyku, kontrolsüz DM, malnütrisyon, KC ve böbrek hastalığı gibi durumlardan etkilenmesi, gün içinde 0,5-1 ng/mL gibi değerler ile 20-30 ng/mL (uyku öncesi ve/veya ciddi egzersiz sonrası) gibi değerler arasında dalgalanma göstermesi tanıda sadece BH bakmayı kısıtlayan nedenlerdir.

Tanı için en iyi tarama yöntemi IGF-1 bakmaktır. IGF-1 yaş ve cinsiyet persentillerine göre yüksek ise 75 gram oral glukoz tolerans testi ile 30 dakı-

ka arayla 2 saat boyunca radioimmünassay (RIA) yöntemiyle BH bakılarak doğrulama yapılır. Test sonucunda BH 1 ng/mL altına inmez ise akromegali tanısı konulur. 100 gram glukoz ile 60. dakikada BH düzeyi < 1 ng/mL olduğunda da tanı ekarte edilebilir. Eğer büyüme hormonu IRMA (immunoradiometric assay) veya ICA (immunochemiluminometric assay) gibi daha hassas yöntemle ölçülüyorsa cut-off değer 0,4 ng/mL olarak alınması daha doğrudur. Son dönemde kullanılmaya başlayan Süpersensitif BH kitleri ile BH 0,1 ng/mL altına suprese olması beklenir. Malnutrisyon, kronik böbrek yetmezliği, östrojen kullanımı, kötü kontrollü diyabet gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle bu gibi durumlarda eğer hastalıktan şüpheleniliyorsa GH-OGTT testi mutlaka yapılmalıdır. Akromegali tanısında rastgele bakılan BH düzeylerinin önemi yoktur. BH salınımı aralıklı olması ve bazı durumların (böbrek veya karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, akut hastalık, östrojen kullanımı, anksiyete, egzersiz, anoreksiya nervoza, tip 1 diyabet) BH artışı yapabildiği nedeniyle tek BH ölçümü yeterli olmaz. Testosteron kullanımı, medroksiprogesteron içeren kontraseptiflerin kullanımı da ılımlı IGF-1 yüksekliğine neden olabilir. Bununla birlikte rastgele bakılan BH < 0.4ng/ml ve IGF-1 normal (yaş-cinsiyete göre) ise akromegali tanısını ekarte eder. Klinik olarak akromegali düşünülen ama IGF-1 ile OGTT-GH testi negatif olan hastalarda dinamik testler kullanılır. Bu testler:

TRH stimülasyon testi: 500 mcg TRH ampul kullanılır. Akromegali olan hastaların %50'sinde GH 20-30 dk içinde pik değere yükselirken normal olgularda yükselme izlenmez.

L-Dopa supresyon testi: 500 mg oral L-Dopa kullanılır. TRH testinin tam tersi olarak akromegali hastalarının %50'sinde GH suprese olurken (1 ng/mL) normal olgularda GH yükselir.

IGFBP-3 ne tanıda ne de takipte kullanılması tavsiye edilmez. Akromegalide aynen IGF-1 gibi yükselir ama %25 normal popülasyonda da yüksek bulunabilir. Klinik olarak aktif akromegalide IGF-1 ve BH değerleri genellikle uyumludur. Bazı durumlarda uyumsuzluk olabilir. Bu durumlarda yaşa göre IGF-1 değerleri ile doğrulama yapılır. Bazı çalışmalarda bu tip durumlarda IGFBP'nin de kullanışlı olabileceğini bildirmektedir. BH baskılı iken IGF-1 yüksekliği olması hafif hastalık, erken postoperatif dönem, radyoterapi sonrası ve hipertiroidizmde görülebilir. BH baskılı değilken IGF-1'in normal veya düşük olması ise cerrahi sonrası erken rekürrens, somatostatin analog tedavisi, dopamin agonist ve pegvisomant tedavisi nedeniyle olabilmektedir. Tanının doğrulanmasından sonra nedene yönelik hipofiz MR incelemesi yapılır. Olguların %90'ından fazlasında hipofiz makroadenomu saptanır. Hipofiz MR en sık tercih

edilen yöntemdir. 2 mm gibi küçük çaplı hipofizer lezyonları bile saptayabilir. Bazen mikroadenomlu olgular aynı zamanda “empty sella” ile birlikte görülür. Bu gibi durumda mikroadenom normal hipofiz dokusu içinde ve sella turcica’da lineer tarzda bulunur. Bunun nedeni GH üreten makroadenomun apopleksiye uğraması nedeniyle ani küçülüp empty sellaya neden olması, empty sella nedeniyle yüksek basınca maruz kalmış adenomun hipofiz dokusuyla birlikte itilerek çevre dokulara yapışması olabilir. Bu gibi durumlarda cerrahi öncesi kemik yapıların daha iyi görünmesi ve hipofizer adenomun çevre dokuyla ilişkisinin daha iyi anlaşılması için ilaveten hipofiz BT çekilmelidir. Eğer hipofiz MR görüntülemesi normal ise büyüme hormonu ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) salgılayan hipofiz dışı ektopik tümör odağı akla gelmelidir. Ektopik akromegali çok nadir görülür ve odak genellikle bronşial karsinoid tümördür. Ektopik odak saptamak için önce kranial ve eğer normalse sonra da abdominal ve toraks görüntüleme yapılmalıdır. Ektopik GHRH üretimi tüm akromegali olgularının %0,5’ini oluşturur. Bu hastalıkta kullanılan tek belirteç GHRH’nın kendisidir. Bu olgularda hipofiz boyutu bazen büyümüş olarak saptanabilir. Ancak GHRH ölçümü rutin olarak kullanılmaz. Sadece MR’da kesin sınırlı bir adenom görülmez ya da hipofiz cerrahisi yapıldıktan sonra somatotrof hücre hiperplazisi saptanırsa GHRH ölçümü önerilir. Kliniği şüpheli bazı hastalarda direkt ayak grafisinde topuk kalınlığının 22 mm üstü olması tanıda yardımcı olabilir (5-7).

TEDAVİ

Akromegalide tedavi hedefleri; serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması, BH düzeylerinin glukoz yüklemesi sonrası $<1,0$ ng/ml altında tutulması, hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir basısı gibi), hipofiz fonksiyonlarının korunması, doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi ile birlikte mortalite artışını engellemek olarak sıralanabilir. Akromegalide cerrahi, medikal ve radyoterapi olmak üzere üç tedavi yöntemi mevcuttur. Akromegalinin başarılı tedavisi ile kemik değişiklikleri dışında çoğu semptom ve bulgularda gerileme olmaktadır. Akromegali tedavisinde temel tedavi tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan transnazal transsfenoidal hipofiz (TN/TS) cerrahisidir. Bu cerrahi yöntemi BH düzeyinde hızlı düşme, yüksek başarı oranı, postoperatif hipofiz yetmezliği oranının az olması ve düşük cerrahi morbiditesi nedeniyle tercih edilmektedir. Mikroadenomlarda ve görme fonksiyonlarında azalma gibi bası semptomları olan makroadenomlarda ilk tedavi seçeneğidir. Optik kiazma ile komşuluğu olan vakalarda da sonrasında

yapılacak olan medikal tedavinin etkinliğini arttırmak amacıyla debulking cerrahi önerilir. Mortalite %1’den azdır. Cerrahi sonrası potansiyel komplikasyonlarından biri en az 1 hormon eksikliğidir (%70’lere varan oranlarda). BOS kaçağı (%2), diabetes insipidus (%2) ve menenjit (%2) görülebilir. Tüm komplikasyonlar makroadenomlarda daha fazladır. Makroadenomlarda cerrahi başarı oranı %40-50 iken mikroadenomlarda %80-90’dır. Yaşlı olmak, tümör boyutunun küçük olması, ameliyat öncesi MR bulgularına göre düşük KNOSP evre skoru, T2 ağırlıklı serilerde hipointensite, preop hafif-ıımlı BH ve IGF-1 yüksekliği cerrahi öncesi remisyonu öngören belirteçlerdir. Bazal BH düzeyi > 50 ng/ml, tümör boyutu >2 cm ve ekstrasellar uzanımı olması cerrahi kür şansını azaltan faktörlerdir. Nüks tümörün çevre hayati dokulara bası yapması veya rezektabl olan intrasellar tümör varlığında tekrar cerrahi yapılabilir. Suprasellar uzanım gösteren büyük tümörlerde nadir olarak kraniotomi yapılmaktadır. Başarılı sonuçların elde edilmesinde başlıca belirleyici, hipofiz cerrahi ve ekibinin tecrübesidir. Deneyimli cerrahların bulunduğu referans merkezlerde operasyonun yapılması uygundur. Bu merkezlerde endokrinoloji, beyin cerrahisi başta olmak üzere multidisipliner yaklaşımı olan bir ekipten oluşmalıdır. Deneyimli bir cerrahın mikro ve makroadenomlar için cerrahi girişim sayısı tartışmalı olmakla birlikte yılda 50 olarak bildirilmektedir. Transsfenoidal cerrahi sonrası IGF-1 düzeyleri normal düzeye ulaşırsa ek tedaviye gerek yoktur. Fakat hastalar nüks açısından düzenli aralıklarla BH ve IGF-1 düzeyleri ile izlenmelidir. Postoperatif erken dönemde hipofizer fonksiyonlar açısından değerlendirilir. Postoperatif değerlendirmede esas olarak 12. Haftada BH ve IGF-1 bakılır. BH > 1 ng/ml ise glukoz ile BH baskılama testi yapılır. Baskılama sonrası en düşük BH değeri >1 ng/mL ise hastalığın devam ettiği yorumu yapılır. Böyle bir durumda uzun etkili somatostatin analogları (SSA) tedavide kullanılabilir. Baskılama testinin somatostatin analoglarıyla tedavi alan hastaların takibi/tedavilerinin değerlendirmesinde yeri yoktur. Eğer IGF-1 normalize olmamışsa, hastada halen rezidüel BH fazlalığı semptomu mevcutsa ve tekrar cerrahi yapılması endikasyonu yoksa medikal tedavi başlanması tavsiye edilir. İlk tedavi seçeneği hem BH düzeylerini azaltan hem de tümör boyutunu küçülten uzun etkili somatostatin analoglarıdır. Eğer uzun etkili somatostatin analogu ile kontrol sağlanamamışsa; eğer klinik iyi ve hormon yüksekliği hafif düzeyde ise tedaviye dopamin agonisti, eğer klinik kötü ve hormon fazlalığı ciddiye tedaviye pegvisomant eklenir. Tümörün cerrahi olarak kür olma ihtimali düşüğe veya hasta opere olmak istemiyorsa uzun etkili somatostatin analogları primer tedavide kullanılabilir. Uzun etkili somatostatin analogları (oktreotid LAR, lanreotid otojel, pasireotid LAR)

iyi tolere edilebilir ve olguların %70'inde IGF-1 düzeylerinin normale gelmesini sağlar. SSA'lar ön hipofizden BH sekresyonunun inhibisyonunu, hipotalamik hormon olan Somatotrof salınımı inhibitör faktörü (SRIF) aracılığıyla yaparlar. Somatostatin analogları BH'den hem etkinlik hem de yarı ömür olarak üstündürler. Tümör hücresi yüzeyindeki SS reseptör sayısı ne kadar çoksa o kadar etkilidirler. Bu ilaçlara desensitizasyon gelişmez. Bu ilaçlar bilinmeyen bir mekanizma ile tümör boyutunu küçültürler. Tümör üzerinde antiproliferatif etkileri gösterilmiş ancak apoptotik indeks üzerine etkileri gösterilememiştir. Oktreotid ayda 1 defa 20 mg olarak (derin i.m.) başlanır ve IGF-1 düzeyine göre ihtiyaç olursa önce 30 ve sonra 40 mg'a yükseltilebilir. İlk uygulamadan sonra 2 ay IGF-1 bakılması tavsiye edilmez. Lanreotid 4-6 haftada 1 defa 60 mg başlanır ve 120- 180 mg'a kadar yükseltilebilir. Lanreotid için 120 mg/4hafta ile 180 mg/6hafta arasında etkinlik benzerdir (IGF-1 normalizasyonu ortalama %30). Yan etkiler de benzerdir. Yoğun granüllü tümörler daha küçük, daha fazla BH üretme potansiyeli olan ve tedaviye daha iyi yanıt verme potansiyeli olan tümörlerdir. Oysa seyrek granüllü olanlar daha büyük, daha invaziv, tedaviye yanıtı daha kötü olma eğiliminde olup daha çok kadınlarda ve gençlerde görülür. T2 seride hipointens olan tümörler cerrahiden önce ya da sonra olsun, SS analoglarına daha iyi yanıt verme eğilimindedirler. Özellikle horlama, karpal tünel sendromu ve yumuşak doku şişliği, sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonu, uyku apne gibi klinik durumlarda 1 yıl içinde daha çok iyileşme sağlarlar. SS analogları %30 hastada tümör boyutunda %20-50 arasında küçülme sağlayabilirler. Hastaların 1/3'ünde bulantı, abdominal rahatsızlık, şişkinlik, gevşek dışkılama, yağ malabsorbsiyonu görülebilir. Zamanla bu şikayetler azalır. Tedavi alan hastalarda takip eden ilk 18 ayda %56 oranında asemptomatik safra taşı ya da çamuru gelişir. Ancak rutin USG takibi önerilmemektedir. Semptomatik olduğunda yapılması önerilir. Daha az sıklıkta saç dökülmesi, konstipasyon ve bradikardi olur. İnsülin direncini geçici olarak kısmen yükseltirler ama DM ya da OGTT'de belirgin bozukluk oluşturmazlar. Pasireotid, bir diğer SS analogudur. Etkinlik oktreotidten kısmen fazla gibi görünmektedir ancak belirgin oranda DM (%57)'e neden olmaktadır. Oktreotid'in oral formu da vardır. 2 doz halinde toplam 40 mg/gün başlanır ve 80mg/gün'e yükseltilebilir. FDA onayı henüz almamıştır. Yan etki profili enjeksiyon formları ile benzerdir. Daha çok baş ağrısı kontrolünde ve/veya gebe akromegalide kullanılması önerilmektedir. Pasireotid somatostatin 4 ve 5 reseptör alt tiplerine daha yüksek afinite gösterir ve oktreotidten daha etkindir. Bunlara ek olarak transdermal, transmukozal oktreotid, nazal oktreotid, oktreotid implant, BHRH'yı hedefleyen botuli-

num nörotoksini, BH reseptörünü (mRNA) hedefleyen moleküller gibi yeni tedavi modaliteleri üzerine çalışmalar sürmektedir. IGF-1 düzeyleri normale dönmezse uzun etkili SSA tedavisine ek olarak dopamin agonisti (kabergolin) veya BH reseptör antagonisti (pegvisomant) kullanılabilir. Kabergolin haftada 1-2 mg eklenmesi %30 akromegali hastasında IGF-1 normalleşmesi sağlar. Bu dozdan sonra GH düşürücü etkisi sınırlıdır. Tavsiye edilmez. Kabergolin genellikle tek başına kullanılmaz. Oral olarak kullanılması avantajdır. Etkinliği düşüktür. SSA ile hedef IGF-1 düzeyine yaklaşılan ama tutturulamayan hasta grubunda kullanım endikasyonudur. Bu grup hastaya SSA'ya ilave edilerek kombine edilir. Hiperprolaktinemi varlığı tedaviye yanıtı öngörmede tutarlı değildir. Kabergolin yan etkileri; baş dönmesi, bulantı, zihinsel değişikliklerdir. Daha az sıklıkla nasal konjesyon, kabızlık ve depresyon izlenir. Çok yüksek dozda kullanıldığında kalp kapak hastalığına neden olabilir. Bu endikasyondaki dozlar bu etkiye neden olmaz. Somatostatin ve kabergolin tedavisi etkili olmazsa pegvisomant eklenebilir. Pegvisomant 10-20 mg günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Genellikle ilaca 10 mg/gün s.c enjeksiyon şeklinde başlanır ve 4-6 haftada 1 defa IGF-1 ölçümü yapılarak lüzum görülürse doz 5'er 5'er olmak üzere arttırılarak 30mg/gün'ü aşmayacak şekilde kullanılır. Hastaların %90'ında IGF-1 düzeylerini normalleştirir. Pahalı ve günlük enjeksiyon gerektirmesi kullanımını kısıtlayabilmektedir. Pegvisomant tek başına da tedavide kullanılabilir. Etkisi IGF-1 ve seri MR ölçümleri ile değerlendirilir. Takipte BH kullanılmaz. Bu tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri takip edilmeli ve %2-3 oranında tümör büyümesine neden olduğundan MR inceleme ile takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarının takibi için; ilk 6 ay ayda 1 defa, sonra 4-6 ayda 1 olacak şekilde sürekli KC enzimleri değerlendirilmelidir. Üst sınırın 3 katı aşırsa ilaç kesilmelidir. 1 yılda %90, 3 yılda %56 dolayında IGF-1 kontrolü sağlayabilir. Ayrıca terleme, halsizlik, yüzük boyutunda azalma ve yumuşak doku şişliğinde düzelmeye neden olur. Hastaların %2,5'ünde KC enzimleri üst sınırın 3 katını aşmıştır. İlaç kesilince normale dönmüştür. KC yetmezliği izlenmemiştir. Pegvisomant kullanımı ile 2,1 yıllık takipte hastaların %3'ünde tümörde büyüme izlenmektedir. Eğer bu tedaviler altında BH ve IGF-1 aşırı salınımı devam ediyorsa veya adenom boyutu artıyorsa cerrahi tekrarı veya radyoterapi düşünülmelidir. Eğer medikal tedavi başarısızsa veya tolere edilememişse stereotaktik radyocerrahi tercih edilir. Medikal tedaviye rağmen tümör büyüyorsa, agresif ya da atipik adenom varsa, hasta medikal tedavinin maliyetinden kaçınıyorsa bu tedavi uygulanabilir. Konvansiyonel radyoterapi 4500-5000 cGy dozunda %60-80 hastada başarılı olmakla birlikte 10-15

yıl gibi uzun bir sürede BH normale dönmesi nedeniyle pek kullanılmamaktadır. RT ile BH ve IGF-1 düzeyleri yılda ortalama %20 oranında düşer. Hipofizer yetmezlik büyük oranda görülmektedir. Gama-knife radyocerrahisi ile 2 yıllık remisyon oranı %50-70 olarak bildirilmiştir. Cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. Etkisinin gelişmesi yıllar alır. Optik sinire 3 mm'den daha yakın komşuluğu olan tümörlerde optik sinirin 8 Gy gibi zarar verici dozda ışına maruz kalma ihtimali yüzünden stereotaktik radyocerrahi yerine fraksiyone konvansiyonel RT tercih edilir. Bu yöntemde 5-6 hafta boyunca 5 kez/hafta bölünmüş dozlarda ışınlama yapılır. RT sırasında SS analoglarının kesilmesi tavsiye edilir. Takipte IGF-1 normalize olunca medikal tedavi kesilebilir. Takipte ön hipofiz paneli yetmezlik yönünden takip edilmeli ve serebrovasküler olaylar ve kranial sinir patolojileri açısından da uyanık olunmalıdır. Konvansiyonel RT alanlara SVO profilaksisi için ömür boyu düşük doz ASA önerilir (7-9).

TAKİP

Her 3 ayda bir klinik ve IGF-1 düzeyi takip edilmelidir. Takiplerde random GH ya da OGTT-GH testi ek yarar sağlamaz. Endocrine Society random GH<1mcg/L ve normal IGF-1 düzeylerini tedavi hedefleri olarak göstermektedir. Eğer medikal tedavi ile kontrol sağlanmışsa takip aralıkları 6 aya çıkarılabilir. Cerrahiden sonraki 12. hafta ve sonra ilk birkaç yıl, yılda 1 defa MR çekilmelidir. Eğer optik kiazma basısı varsa tümörün her görüntülemeye görme alanı testi de yapılmalıdır. Tam cerrahi rezeksiyondan saatler sonra GH normal değerlere düşer. IGF-1 değeri ise 7-10 gün ile aylar içerisinde normalleşir. Deneyimli cerrah tarafından opere edilmelidir (toplamda en az 100, yılda en az 20 TN/TS cerrahi yapan). Tam rezeksiyondan sonra ilk düzelen bulgular karpal tünel sendromu ve terleme artışıdır. Yumuşak doku şişlikleri-ödemler ve hiperglisemi birkaç gün içinde azalmaya başlar. Yaşam kalitesi düzelir. Artralji, baş ağrısı %70 oranında düzelir. Uyku-apne ve kıkırdak değişiklikleri bazen iyileşebilir ama sıklıkla devam eder. İskelet, eklem ve çene değişiklikleri geri dönmez. GH eksikliği gelişen hastalarda rutin GH tedavisi tavsiye edilmez. Ancak bu hasta grubunda hayat kalitesi düştüğü için tedavi konusu yine de tartışmalıdır (6).

AKROMEĞALİ VE GEBELİK

Rezidü tümör kitlesinin görülmediği ve BH/IGF-1 düzeyleri kontrol altına alınana kadar gebelik mümkünse ertelenmelidir. Gebelik öncesi BH ve IGF-1'in mümkün olduğunca sıkı kontrol altına alınması gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon

gelişimi riskini en aza indirebilir. Konsepsiyondan önce somatostatin analogu en az 2 ay, pegvisomant ise 1 ay önce kesilmelidir. Konsepsiyona kadar kısa etkili somatostatin analogu kullanılabilir. Gebelerde plasental kaynaklı BH üretimi vardır. Enzim assayler bunu da ölçer. Normal ve plasental kaynaklı BH'ları IGF-1 düzeylerini artırır. Bu nedenle gebelikte hastalık şiddetini bu hormonların ölçümü ile belirlemek zordur ve tavsiye edilmez. Gebe akromegalide kısa etkili somatostatin analogu kullanılabilir ancak bu sadece kontrol altına alınamayan baş ağrısı ve tümör büyümesi ile sınırlandırılmalıdır. İlaç tedavisinin devamı gestasyonel yaş düşük bebek ile sonuçlanabilir. Olguların çoğunda gebelik olaysız geçmektedir. Major neonatal malformasyon izlenmemektedir. Adenomların çoğunda gebelik süresince büyüme görülmez. Makroadenomu olan gebelerde ilk trimester sonunda ve sonrasında 6 haftada bir görme alanı değerlendirilmelidir. Eğer görme alanı testleri optik kiazmaya bası yapan bir lezyona işaret ederse kontrastsız MR görüntülemesi yapılabilir. Eğer görme bozukluğu kiazmal lezyondan olduğu kanıtlanırsa cerrahi gerekebilir (10).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558.
2. Ribeiro-Oliveira A jr, Barkan A. The changing face of acromegaly-advances in diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 605.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2009; 119: 3189.
4. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Tenth Edition. McGraw-Hill Education; 2017.
5. Yashpal Gogate , Anil Bhansali. Clinical rounds in endocrinology: Volume I—adult endocrinology. Springer, India. 1st ed. 2016.
6. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933.
7. Shlomo Melmed, Laurence Katznelson. Acromegaly. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Jan 18, 2018.)
8. Biermasz NR. New medical therapies on the horizon: oral octreotide. Pituitary 2017 Feb; 20: 149-53.
9. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. Expert Opin Pharmacother 2016 Aug; 17: 1631-42.
10. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4518.

Humerus metastazı ile tanı konulan metastatik renal hücreli karsinom: olgu sunumu

Metastatic renal cell carcinoma diagnosed by humerus metastasis: case report

Engin Kölükçü¹, Murat Beyhan², Murat Aşçı³, Akül Arıcı⁴, Velid Unsal⁵, Doğan Atılğan⁶, Yahya Doğanay¹

¹ Tokat Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Tokat, Türkiye

² Tokat Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Tokat, Türkiye

³ Acıbadem Eskişehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

⁴ Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁵ Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu ve Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Mardin, Türkiye

⁶ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZ

Renal hücreli karsinom (RHK) teşhisi konulan hastaların üçte biri tanı anında metastatik evrededir. Erişkin yaş grubunda en sık karşılaşılan böbrek kanseri olan RHK oldukça yüksek mortalite oranlarına sahiptir. RHK'nın kemik metastazları çoğunlukla geç dönemde bulgu vermekle birlikte osteolitik ve agresif seyirlidir. Bu çalışmada humerus metastazı ile tanı alan 73 yaşındaki RHK olgusu; kliniği, görüntüleme teknikleri ve uygulanan tedavi modaliteleri ile birlikte literatür bilgileri ışığında ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Humerus, metastaz, renal hücreli karsinom

ABSTRACT

One-third of patients diagnosed with renal cell carcinoma (RCC) are metastatic at the time of diagnosis. RCC, the most common kidney cancer in adulthood, has a very high mortality rate. Bone metastases of the RCC usually present in the late period. Metastasis of RCC is osteolytic and aggressive. In this study, a 73-year-old RCC case diagnosed with humerus metastasis; clinic, imaging techniques and treatment methods are discussed in the light of literature.

Keywords: Humerus, metastasis, renal cell carcinoma

Sorumlu Yazar: Engin Kölükçü, Tokat Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Gültekin Topçam Bulvarı, Yeni Cadde, Tokat, Türkiye

E-posta: drenginkolukcu@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.12.2018 **Kabul Tarihi:** 12.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.499989

Cite this article as: Kölükçü E, Etikan İ, Unsal V, Uluocak N. Humerus metastazı ile tanı konulan metastatik renal hücreli karsinom: olgu sunumu. J Health Sci Med 2019; 2(2); 68-71.

GİRİŞ

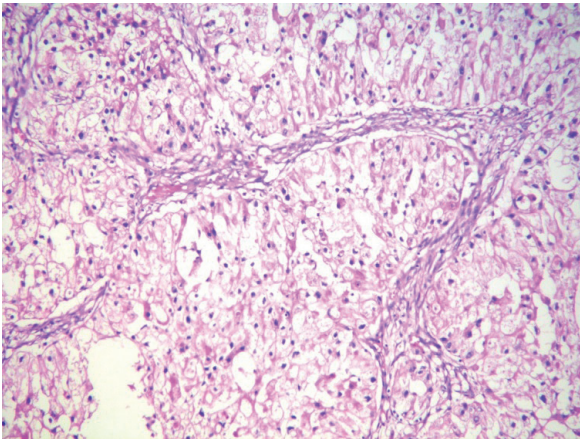
Renal hücreli karsinom (RHK); erişkin yaş grubunda en sık karşılaşılan renal tümördür. Bütün erişkin tümörleri ele alındığında yaklaşık olarak %3'ünü oluşturmaktadır. Erkek cinsiyette daha sık karşımıza çıkan bu tümörlerin ağırlıklı olarak yaşamın 5. ve 6. dekadlarında izlendiği bilinmektedir (1,2). Bununla birlikte yaşadığımız yüzyılda her evrede RHK görülme sıklığında ve mortalite oranlarında artış izlenmektedir. RHK; en mortal ürolojik malignensi olarak bilinmekte olup hastaların 1/3'ü tanı anında metastatiktir. Öte yandan 1/3 hastada ise tedavi sonrası metastaz gelişebilmektedir (2).

Akciğer, kemik ve karaciğer en sık metastaz yaptığı organlardır. Böbrek kanseri tanısı alan hastalarda kemik metastazları yaklaşık olarak %14 oranında izlenmektedir (3). Öte yandan bu hastalarda kemik metastazları bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Hastaların ortalama yaşam beklentisinin 1 ile 2 yıl arasında değiştiği düşünülmektedir (4). Bu çalışmada kemik metastazı ile tanı alan RHK olgusunun literatür bilgilerimiz ışında tartışılması amaçlanmıştır.

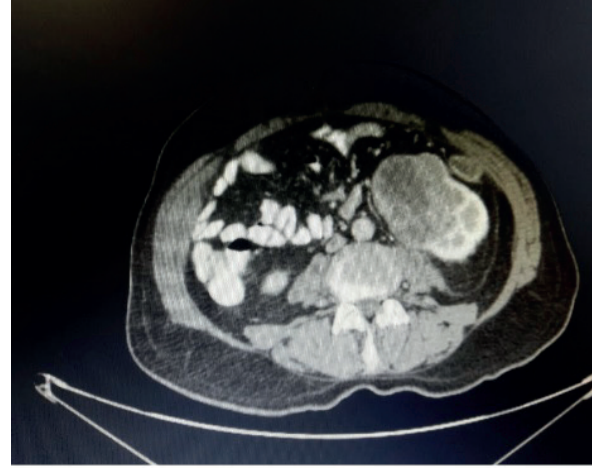
OLGU

Yetmiş üç yaşında erkek hasta yaklaşık 5 aydır devam eden ve günlük aktivitelerini son derece olumsuz etkileyen sağ dirseğinde ağırlıklı olmak üzere tüm kolunda hissettiği ağrı yakınması ile başvurdu. Ortopedi bölümü tarafından değerlendirilen hastanın görüntülemelerinde sağ humerus distal-metafizer kesim düzeyinde 44,9x21,9 mm büyüklüğünde kitle izlendi (Resim 1).

Yapılan klinik ve histopatolojik inceleme sonrası hasta renal hücreli karsinom metastazı ön tanısı ile kliniğimize yönlendirildi. Alınan ayrıntılı anamnezinde 41 yıl günde 2 paket sigara tüketimi olduğu,



Resim 1. Sağ humerus distal- metafizer kesim düzeyinde izlenen metastatik kitle



Resim 2. Sol böbrekte saptanan tümöral kitle

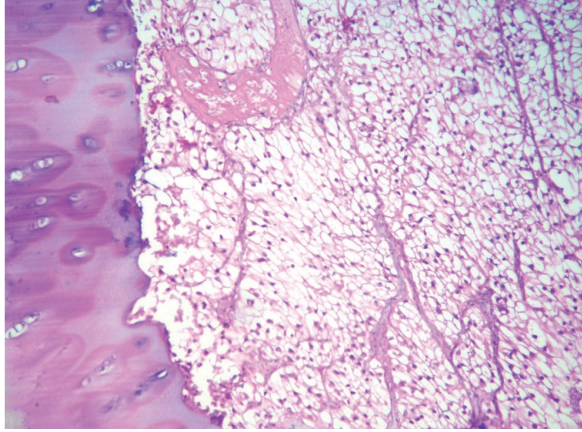
yaklaşık 19 yıl boya alanında çalıştığı ve 5 yıl önce dış merkezde safra kesesi taşı sebebi ile kolesistektomi uygulandığı ve takiplerine gitmediği öğrenildi. Hastanın geçirdiği operasyona yönelik patoloji sonuçlarına erişilemedi. Bunun dışında geçirilmiş cerrahi öyküsü veya sistemik bir hastalığı mevcut değildi. Fizik muayenesinde sağ dirsekte omuza doğru yayılan yoğun ödem ve ekstansiyon kısıtlılığı tespit edildi. Genitoüriner sistem muayenesinde ise patolojik bulgu izlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin: 1,13 mg/dl, üre: 40,12 mg/dl, hemoglobün değeri 18,10 g/dl olarak ölçüldü. Tüm batin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde sol böbrek orta kesim-alt pol anteriorundan ekspansil uzanımı bulunan 75x65 mm boyutlarında kontrast tutulumu bulunan heterojen hipodens kitle izlendi (Resim 2).

Diğer laboratuvar analizlerinde ve yapılan görüntülemelerde ek patolojik bulgu gözlemlenmedi. Hastaya sol laparoskopik radikal nefrektomi uygulandı. Patoloji sonucu kapsül invazyonu gösteren renal hücreli karsinom, berrak hücreli varyant olarak geldi (Resim 3).

Postoperatif 3. gün operasyona bağlı komplikasyon ile karşılaşılardan sorunsuz olarak taburculuk işlemleri gerçekleştirilen hasta ortopedi ve onkoloji



Resim 3. Renal dokuda izlenen şeffaf sitoplazmalı, küçük hiperkromatik nükleuslu tümör hücreleri



Resim 4. Kemik dokuyu infiltre etmiş tümör hücreleri

bölmelerine konsulte edildi. Sintigrafik incelemesi sağ humerus bölgesi dışında metastatik hastalık bulgusu tespit edilmeyen hasta radikal nefrektomiden 21 gün sonra ortopedi kliniği tarafından operasyona alındı. İlgili klinik tarafından total dirsek artroplastisi uygulandı. Patoloji bölümü renal hücreli karsinom metastazı olarak raporlandı (Resim 4).

Onkoloji bölümü tarafından hedefe yönelik tedavi amacı ile Sunitinib 50 mg/gün başlanarak takibe alındı. Hastanın 3 aylık klinik izleminde nüks izlenmemiş olup takiplerine devam edilmektedir. Olgu sunumumuz Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirilmiş olup hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Kanser konusunda bilgilerimiz M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Bu durum dünya genelinde büyük halk sağlığı sorunu teşkil etmekte olup insidansı yıllar içerisinde belirgin artış göstermektedir. Görülme sıklığı kanserin histopatolojisine, yaşanan coğrafyaya, olguların cinsiyet ve yaşlarına göre çok ciddi farklılıklar göstermekle birlikte toplumda ortalama yüz binde 85 ile 350 arasında değişen oranlarda gözlemlenmektedir. Böbrek kanseri tanısı alan hastalar ele alındığında benzer şekilde geçtiğimiz yüzyıla oranla olgu sayılarında belirgin artış olduğu görülmektedir. RHK; böbrek tümörlerinin ortalama %85'ini oluşturmaktadır. 2008 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde 271.000 yeni olgu tanı almaktadır. Mortalite hızlarına bakıldığında ise erkeklerde 100.000'de 6,5 kadınlarda ise 2,7 oranında olduğu gözlemlenmektedir (5).

Kemik; insan vücudunda akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaza maruz kalan bölgedir. Prostat, mesane, böbrek gibi ürogenital sistemin tümöral oluşumları kemik metastazları yapmaya eğilimlidir. Kemik metastazlarının erken tanı konulması hastaların maruz kalacağı yoğun ağrı, patolojik kırıklar

ve metabolik bozuklukların önüne geçilmesi adına oldukça önemlidir. Bununla birlikte böbrek kanserine bağlı kemik tutulumları çoğunlukla geç dönemde bulgu vermektedir ve bu sebepten ötürü hastalar kemik lezyonlarına bağlı hayati tehdit eden durumlar ile karşı karşıya kalabilmektedirler (7). Kemik metastazları tespit edilen hastaların sadece %3-4'ünde biyopsi yapılmaktadır. Doku örnekleri alınmasına rağmen primer odak tespit edilemeyebilir. Öte yandan ayrıntılı tıbbi öykü, kusursuz yapılan fizik muayene, direkt grafiler, sintigrafik değerlendirmeler, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile birlikte tanı koyma oranları %85'e kadar çıkmaktadır (4). Radyografilerde kemik destrüksiyonunun görülebilmesi için %40-50 oranında trabeküler kemik yıkımı olması gerekmektedir (8). Radyografilerde sınırları net seçilemeyen, yumuşak dokuya uzanımı olan kalsifikasyonlar içeren litik destrüktif, damardan zengin, ekspansil lezyon şeklinde görülmürler (9). BT ise kemik yıkımının, kalsifiye tümör matrisinin ve kortikal erozyonun gösterilmesinde en iyi tarama araçları arasında gösterilmektedir (10). MRG kemik iliği ve tümörün muhtemel yumuşak doku uzanımını göstermede yararlıdır. Bu görüntüleme yönteminde skip (atlamalı/aralıklı) lezyonların varlığının gösterilmesi, ödem miktarının ölçülmesi, nörovasküler ve medüller tutulumun gösterilmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Kemik lezyonları MRG'de, T1A sekanslarda fokal veya diffüz hipointens alanlar şeklinde, STIR sekanslarda hiperintens olarak görülmürler (4,9). Olgumuzda ise tanı aracı olarak tıbbi öykü ve fizik muayenenin yanısıra histopatolojik doku örnekleri, direkt grafiler (akciğer ve sağ kol iki yönlü), tüm batın BT ve sağ kol MRG yöntemlerinden faydalanılmıştır.

Metastatik kemik lezyonlarında kan kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve asit fostataz değerlerinin çoğunlukla yüksek seyretmesi beklenmekle birlikte hiçbir hastalığa özgü değildir. Öte yandan olgu sunumumuzda da olduğu gibi hastalarda tamamen normal değerlerde seyredilmektedir. Renal tümör hücreleri çoğunlukla interlökin-6 sekrete etmektedirler. Bu sitokinler osteoklastları stimüle etmekte olup malign hücrelerin apoptozisini engellemektedirler (9). Bu durum böbrek kanserlerinin kemik metastazlarını çoğunlukla osteolitik ve agresif seyirli kılmaktadır. Öte yandan bu metastatik oluşumlar büyük oranda yumuşak dokuya uzanım göstermekle birlikte yüksek kanlanma potansiyeline sahiptirler (7).

RHK'nın kemik metastazları kemoterapi ve radyoterapi rejimlerine oldukça dirençlidir. Hastalarının klinik durumlarında göz önünde bulundurularak klinisyenlerin çoğunlukla metastatik kemik lezyonlarına cerrahi yaklaşımları tercih ettiği görülmektedir. Interlökin-2 ve interferon alfa kombinasyonları cer-

rahi uygulanamayan hastalarda gündeme gelen tedavi yaklaşımları olup başarı oranları sınırlıdır. Öte yandan bifosfonat tedavileri interlokin-6 salınımını azaltırken radyoterapi uygulamaları ağrı kontrolünde olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir. Radyoterapi uygulamalarını cerrahi öncesi dönemde tümör dokularının kanlamasını azaltmak amaçlı uygulayan klinik yaklaşımlarda mevcuttur (11). Distal humerusu tutan tümörlerin cerrahi tedavi seçeneklerine bakıldığında amputasyon, allograft ile rekonstrüksiyon, artrodez, rezeksiyon artroplastisi ve endoprotez ile rekonstrüksiyon gibi çok farklı klinik uygulamaların olduğu görülmektedir (12). Biz olgumuzda primer odağın ortadan kaldırılmasına yönelik laparoskopik radikal nefrektomi uygulandı. Cerrahi sınırları ile kusursuz onkolojik cerrahi uygulanan hastada intra ve postoperatif komplikasyon ile karşılaşmadı. Taburculuk sonrası ortopedi kliniği tarafından dirsek eklemine modüler tümör rezeksiyon protezi uygulanarak ağrısız bir dirsek eklemi ve fonksiyonel bir ön kol ve el bileği elde edildi. Bunun yanında hastada hızlı şekilde fonksiyonel kazanım elde edilerek erken dönemde günlük yaşamına geri dönmesi sağlandı gözlemlendi.

SONUÇ

Özellikle geç dönemde RHK tanısı alan hastalar sağlık kuruluşlarına oldukça farklı klinikler ile başvurabilmektedirler. Kemik ağrısı gibi son derece özgün olmayan bulguları olan ve görüntülemelerde kemik yapılarında kitle lezyonu izlenen olgularda RHK metastazlarının ayırıcı tanıda düşünülmesinin ortaya çıkabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltma adına oldukça önemli olduğu düşüncesindeyiz.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Kiroğlu AF, Yuca K, Çankaya H, Bayram İ, Harman M. Alt dudağa renal hücreli karsinom metastazı: olgu sunumu. Van Med J 2006; 13: 22-4.
2. İzol V, Soyupak B. Metastatik renal hücreli karsinomda cerrahi yaklaşım. Bull Urooncol 2011; 3: 36-40.
3. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, Han KR, Figlin R, Beldegrun A. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. J Urol 2004; 172: 867-70.
4. Demirci İ, Barut AY, Öztürk A, Aybar MD. Kalvaryum tutulumu ile ortaya çıkan renal hücreli karsinom. Türkiye Klinikleri J Nephrol 2011; 6: 35-8.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. 2002 Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman

- D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
7. Toğral G, Arkan M, Aktaş E, Öztürk R, Oğuz G, Eksioğlu F. Ürolojik malignitelerde kemik metastazlarının cerrahi tedavisi: 70 vaka analizi. Acta Orthop Traumatol Turc 2015; 49: 634-40.
8. Durr HR, Refior HJ. Prognosis of skeletal metastases. Orthopade 1998; 27: 294-300.
9. Paule B. Interleukin-6 and bone metastasis of renal cancer. Prog Urol 2001; 11: 368-75.
10. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2942-53.
11. Berkiten G, Kumral TL, Yıldırım G, et al. Metastasis of renal cell carcinoma to the head and neck region. Otolaryngology Online J 2016; 6: 133.
12. Kulkarni A, Fiorenza F, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. The results of endoprosthetic replacement for tumours of the distal humerus. J Bone Joint Surg Br 2003; 85: 240-3.

Pure Leydig cell tumor: a rare case report

Saf Leydig hücresi tümörü: nadir bir olgu sunumu

✉ Mehmet Zengin

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

ABSTRACT

Leydig cell tumors are rare tumors and constitute 1-3% of all testicular tumors. The pure form of these tumors, which are often found in mixed form with Sertoli cells, is extremely rare. It is very difficult to determine the malignancy potential in Leydig cell tumors most commonly manifested by a testicular mass or endocrine symptoms. In this study, clinical, histological and prognostic features of a pure form of Leydig cell tumors are presented in the light of literature information.

Keywords: Leydig cell tumor, testicular tumors, endocrine manifestation

ÖZ

Leydig hücre tümörleri nadir tümörler olup tüm testiküler tümörlerin% 1-3'ünü oluşturur. Sıklıkla Sertoli hücreleri ile karışık formda bulunan bu tümörlerin saf formu son derece nadirdir. Testiküler kitle veya endokrin semptomları ile en sık görülen Leydig hücresi tümörlerinde malignite potansiyelini belirlemek çok zordur. Bu çalışmada, saf Leydig hücre tümörleri formunun klinik, histolojik ve prognostik özellikleri literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Leydig hücre tümörü, testis tümörleri, endokrin tezahürü

INTRODUCTION

According to the different series, non-germ cell tumors are 5-6% of all testicular tumors. Mixed tumors, sex cord / stromal tumors (commonly Leydig / Stromal cell tumors), mesenchymal or hematopoietic neoplasias are found in this group (1). Leydig hücre tümörleri (LCT) is a rare neoplasm arising from the gonadal stroma. They are often found in mixed form with Sertoli cells (2). In the last few years, the incidence of LCT has risen far beyond estimates (approximately 14.7% of the testicular neoplasias). Increased use of imaging technology and

increased detection of small nodules are possible explanations for this finding (2,3). The aim of our study is to emphasize the clinical, histological and prognostic qualities of this rare tumor.

CASE REPORT

A male patient of 48-year-old presented to the urology polyclinic with painless, slowly enlarging left testicular mass. There was no anamnesis of scrotal pain, cryptorchidism, loss of weight, hereditary disease or trauma. On physical examination, unilateral testicle enlargement was observed. In the palpation,

Corresponding Author: Mehmet Zengin, Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Pathology Kırıkkale, Turkey

E-mail: mz1379@hotmail.com

Received: 2018.08.14 **Accepted:** 2018.09.16 **Doi:** 10.32322/jhsm.453515

Cite this article as: Zengin M. Pure leydig cell tumor: a rare case report. J Health Sci Med 2019; 2(2): 72-74.

an elastic-hard, well-defined, painless left testicular mass was detected and inguinal lymph nodes could not be palpated. Ultrasonography showed a well-defined, 2x1 cm solid tumor lesion with homogeneous echogenicity. Lactate dehydrogenase, alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin were in normal limits. No evidence of lymphadenopathy or metastasis favored in the upper and lower abdominal computerized tomography. Clinically preoperative diagnosis was probability of classical seminoma. The patient was accepted as first stage and left orchietomy was applied.

In the macroscopic investigation, left testis was a 7x4 cm size and there was significant swelling, no testis attachments were observed. The sections showed 2x1 cm sized, well-defined, pale gray-white colored tumoral lesion within the testis. Tunica vaginalis, tunica albuginea, skin and testis attachments were not invasive. Histological examination revealed that the tumor formed diffuse patterns or small asiner structures (**Figure a**). It was noted that the tumor consisted of large granular eosinophilic cytoplasm cells and occasionally nucleol-containing cells. In the cytoplasm of some cells, Reinke crystals were detected. Mitosis, necrosis, pleomorphism, atypia were not observed (**Figure b-c**). Immunohistochemically, it was shown that the inhibin alpha (**Figure d**), calretinin, vimentin positive and pancreatin, CD30, placenta-like alkaline phosphatase (PLAP) were negative. Immunohistochemical and histological findings revealed a case of Leydig cell tumor. Since no different component was observed in the sections, it was accepted as pure form. Patient was followed without further treatment and loco-regio-

nal metastasis was not occurred 18 months after the surgery.

LCT is characterized by the arrangement of cells, resembling normally leydig cells of testis, in layers and cords. **a.** LCT formed diffuse patterns or small asiner structures (H&Ex200) **b-c.** SS showing a characteristic mixture of cells with large granular eosinophilic cytoplasm and occasionally nucleol-containing cells (H&Ex200/400) **d.** Positivity of tumoral cells for Inhibin antibody (x400).

DISCUSSION

Most common non-germ cell testicular tumor is the LCT and %10 of the LCT cases are bilateral (1). Approximately quaternary cases appear in the pre-pubertal period although a majority of cases have been reported to develop from undescended testes between 20 and 60 years of age (2). LCTs are always good prognosis at children (2). Clinical presentation may be asymptomatic during testicular growth, gynecomastia, and sexual dysfunction, or asymptomatic during testicular ultrasonography (3). Increased estradiol levels and reduced testosterone levels are observed in adults with feminization and childhood masculinisation in % 20 of cases (3). Endocrinologic disorders are the most common presentation and palpable testicles precede the immune system and can lead to oligozoospermia, cryptoazoospermia or azoospermia. Most of these tumors are hypoechoic and hypervascularized on ultrasonography (4). MR may also detect small LCT cases not seen on ultrasonography. As with all intra-scrotal lesions, the ultimate diagnosis is based on histopathological findings. Clinical and hormonal manifestations after orchietomy are reduced by 90% . For follow-up to detect tumor recurrence, endocrinologic changes are useful (5).

Metastasis in LCT is very rare. Presence of necrosis, cytologic atypia, vascular invasion, infiltrative borders, increased mitotic activity and MIB-1 activity propose potential metastatic behavior in LCTs (6). At the same time, some immunohistochemical antibodies (bcl-2, Ki-67, p53) may be valuable in identifying malignant and borderline cases in LCT. Metastases are commonly seen in retroperitoneal lymph nodes, liver, bones and liver (6).

The molecular substructure of LCTs is less demonstrated and the etiology is unknown. In the etiology of this tumor, Some studies have reported a probable role of genetic elements. Curiously, the genetic mutations determined so far in children and adults are different from other cancers (7). The somatic mutation of Guanine nucleotide binding protein has reported by some authors, a gene which is thought to lead to tumor development in adult LCTs. This acti-

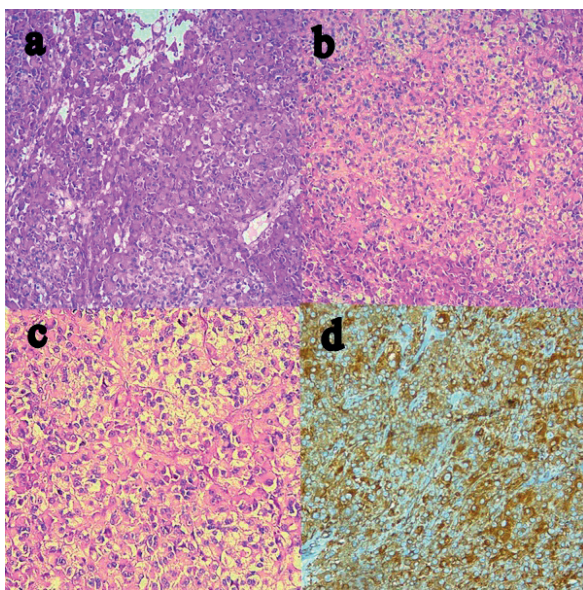


Figure. Representative examples of hematoxylin and eosin (H&E) and Inhibin with Leydig cell tumour (LCT).



vation also leads to hyperactivity of the testosterone pathway and overexpression of the inhibitory alpha subunit (8). In addition, hereditary fumarate hydratase mutation, which causes tumor growth through in adults, has also been reported. Changes in local stimuli such as müllerian channel inhibitor factor, temperature, growth factors have also been reported to be favorable conditions for tumor formation (8). Palazzo has proposed that most of LCTs are diploid and that the aneuploidy findings may be useful prognostic marker (9).

Orchiectomy with or without lymphadenectomy is the first treatment for LCT. Nowadays, authors offer a conservative treatment and suggest that testicular surgeon is a best choice as first-line treatment for small tumors and young men (10). Surgery may be curative in about 90% of patients, while chemotherapy and radiotherapy resistant metastases may develop in the remaining patients (10). Metastatic forms of LCT have potential for lymph nodes (65%), lungs, liver and bone. Metastatic type LCTs are seen only in adults and often over 40 years of age patients. The malignancy risk in undescended testes was 4 to 10 times higher than general population (11). In our case, our clinical and histological findings were consistent with the literature and no malignant course or endocrine disorder was observed in 4 year follow-up.

CONCLUSION

Testicular LCTs are rare but interesting tumors due to their potential to cause endocrine disorders. All patients should be followed for a long time because of the difficulty of determining definitive malignant differentiation. The maintenance of these rare tumors, which we encounter more often with the development of imaging modalities, will contribute to our knowledge and approach to these tumors.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

1. Dilworth JP, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 1991; 37: 399–417.
2. Emerson RE, Ulbright TM: Morphological approach to tumours of the testis and paratestis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 866–80.
3. Cheville JC: Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 595–609.
4. Leonhartsberger N, Ramoner R, Aigner F, et al. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques. *BJU Int* 2011; 108:

1603–07.

5. Giacaglia LR, Kohek MB da F, Carvalho FM, Frago MC, Mendonca B, Latronico AC. No evidence of somatic activating mutations on gonadotropin receptor genes in sex cord stromal tumors. *Fertil Steril* 2000; 74: 992–5.
6. Libe R, Fratticci A, Lahlou N, et al. A rare cause of hypertestosteronemia in a 68-year-old patient: a Leydig cell tumor due to a somatic GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1)-activating mutation. *J Androl* 2012; 33: 578–84.
7. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, et al. Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3071–5.
8. Lejeune H, Habert R, Saez JM. Origin, proliferation and differentiation of Leydig cells. *J Mol Endocrinol* 1998; 20: 1–25.
9. Butruille C, Marcelli F, Ghoneim T, et al. Management of testicular lesions in a population of infertile patients. *Prog Urol* 2012; 22: 45–52.
10. Hekimgil M, Altay B, Yakut BD, Soydan S, Ozyurt C, Killi R. Leydig cell tumour of the testis: comparison of histopathological and immunohistochemical features of three azoospermic cases and one malignant case. *Pathol Int* 2001; 51: 792–6.
11. Kaufman E, Akiya F, Foucar E, Gambort F, Cartwright KC. Virilization due to Leydig cell tumor diagnosis by magnetic resonance imaging: case management report. *Clin Pediatr* 1990; 29: 414–7.
12. Maeda T, Itoh N, Kobayashi K, Takahashi A, Masumori N, Tsukamoto T. Elevated serum estradiol suggesting recurrence of Leydig cell tumor nine years after radical orchidectomy. *Int J Urol* 2002; 9: 659–61.
13. Ulbright TM, Srigley JR, Hatzianastassiou DK, Young RH. Leydig cell tumours of the testis with unusual features: adipose differentiation, calcification with ossification, and spindle-shaped tumour cells. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1424–33.
14. Palazzo JP, Petersen RO, Young RH, Scully RE. Deoxyribonucleic acid flow cytometry of testicular Leydig cell tumors. *J Urol* 1994; 152: 415–7.
15. Henderson CG, Ahmed AA, Sesterhenn I, Belman AB, Rushton HG. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. *J Urol* 2006; 176: 703–5.
16. Bertram KA, Bratloff B, Hodges GF, Davidson H. Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 1991; 68: 2324–9.
17. Hekimgil M, Altay B, Yakut BD, Soydan S, Ozyurt C, Killi R. Leydig cell tumor of the testis: comparison of histopathological and immunohistochemical features of three azoospermic cases and one malignant case. *Pathol Int* 2001; 51: 792–6.
18. Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 2013; 133: 1900–4.

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES 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 a 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 should 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

Checklist

The checklist must be complete.

Must to be in the article: Cover Letter, Title Page (Ethics, Conflict of Interest Statement, Orcid Number, Author Informations), **Main Text, Copyright Release Form**

1. Cover Letter (Must be written dedicated to editor by the responsible author. Phone number and E-mail must be added. It must be include the name of the submitted article and the declaration of conflict of interest. It must be include the article hasn't been previously published and hasn't been sent to any journal for consediration.)

2. Title Page (Article titles in Turkish and English / Short titles, Authors and Their Institutions, E-mail and phone number of the Responsible Author, **Orcid no** (this is mandatory since 2019) and the E-mails of the all Authors.

3. Main Text pages of the article (don't include Author names) (Article titles in Turkish and English / Short titles, Abstract in Turkish and English / Abstract and Keywords / Keywords, Text of the Article, References, Titles of the Tables and Figures, Tables. **It is mandatory to use lower cases in the title except proper names and first letters.**

4. Font must be “Times New Roman” and 12p in titles and 11p in the other fields, double spacing between lines and with 2,5 cm indentation in all areas.

5. Turkish abstract should start with “ÖZ”; it should be include “*Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç*” parts. English abstract should start with the title “**ABSTRACT**”, it should be include “*Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion*” parts.

6. Anahtar Kelimeler under the Turkish part ÖZ, **Keywords** under the English part **ABSTRACT** should be added. Keywords must be 3 words at least and 6 words at most, should be separated by commas and should be appropriate for MeSH.

7. Ethics: cIt must be indicated that the **Ethics Approval and Consent to Participate** (place, date, ethics committee no) has been taken, in the field **Material and Method**. In articles which do not require the approval of the Ethics Committee, the approval / authorization of the Authority must be taken (for the absence of Conflict of Interest). It should be noted that author(s) are not responsible for ethical problems.

8. The article can be reviewed in terms of statistics. Statistical terms (such as p,r, α) should not be used in the discussion.

9. “Funding / Conflicts of Interest” should be notified before references, “**Acknowledgements**” should be written before references if available.

10. References Representation; should be as detailed in the spelling rules. The serial number of the journal is not in our reference presentation in brackets like “(2)”. In articles with up to six authors, all author names should be written like (the first letter of Surname and Name), and the articles with up to seven or more authors, first three authors plus et al. Article should be in the form of sentence (proper names and lower case letters except the first letter). The short name of the journal should be given when referencing. There must be a gap between the punctuation marks after the name of the journal.

11. Tables, Figures, and Images should be placed under a separate title after the references. **Figure/Picture** (must be at least 300 dpi resolution, and **jpeg** format) and the **Tables** should be sent in separate, one or more files.

12. Copyright Release Form: Must be filled in the original language of the article. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Responsible Author** may sign the responsibility on behalf of all authors.

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

JHSM

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

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 bildirimlerin, 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. Yayıma 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). Bulunmaması 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 belirtilmeli 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 yayımlanması 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 Addiction 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 Psychiatrics, 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 özlere hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri 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

Kontrol listesindekiler eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler: Editöre Sunum Sayfası, Başlık Sayfası (Etik Durum, Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle, Orcid no, Yazar bilgileri), **Ana Metin, Telif Hakkı Devri Formu**

1. Editöre Sunum Sayfası: Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.

2. Başlık sayfası: Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları / Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**

3. Makalenin Ana Metin sayfaları: Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları / Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz / Abstract ve Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**

4. Yazı: Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.

5. Öz / Abstract: Türkçe özet ÖZ ile başlamalı; “*Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç*” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “*Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion*” kısımlarını içermelidir.

6. Anahtar Kelimeler / Keywords: Türkçe Öz kısmının altına **Anahtar Kelimeler**, İngilizce “Abstract” kısmının altında “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime / sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH’e uygun olmalıdır.

7. Etik Durum: Gereç ve Yöntem kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı / İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.

8. Makale istatistik yönünden gözden geçirilmelidir. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r, α gibi) kullanılmamalıdır.

9. “Maddi Destek/ Çıkar Çatışması Durumu” kaynakçadan önce belirtilmeli, “*Teşekkür Yazısı*” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.

10. Kaynak Gösterimi; yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır**. Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır) olmalıdır. Derginin kısa adı verilmelidir. Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.

11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil / Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.

12. Telif Hakkı Devri Formu: Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.**

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

JHSM