

Değerli meslektaşlarım ve dergimizin okurları;

MEDICAL JOURNAL

Dergi yayın hayatına başlayalı 3 yıl oldu. Üç yıl önce, üç ayda bir sayı yayımlamak üzere başlattığımız akademik yayıncılıkta Mart 2018 sayımız ile 4. yılımıza başlamış olduk.

Uluslararası multidisipliner, hakemli bir Tıp Dergisi olup, akademik bilimsel yayın hayatında, pek çok araştırmacının ilk kez makalelerinin yayımlandığı, doçentlik dosyalarında yer almış, Google scholar ve Science Library Index gibi veri tabanları tarafından taranan bir bilimsel dergi olarak bu alanda önemli bir yer edinmiştir. İnsan vücudundaki bütün biyolojik süreçler, ritmik değişimler ve olaylar, mevsimlerin, gece-gündüz ve çevresel değişimlerin insan hayatındaki oluşturduğu değişimler, insan yaşamını içeren doğum öncesi dönemden doğum sonrası çocukluk, erişkin yaşam ve yaşlılık da dahil; insan ile ilgili her türlü tıbbi durum dergimizin kapsam alanına girmektedir.

2 yıldır Science Library Index ve Google scholar kapsamında olan dergimiz 2017 yılından itibaren de UNESCO, the Directory of Open Access scholarly Resources(ROAD) index tarama kapsamına alınmıştır.

Dergimiz tıbbin hemen hemen her alanından yayın kabul etmektedir. Ancak, Temel Tıp Bilimleri, Onkoloji, Kardiyoloji, Göz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları gibi alanlara ilaveten hemşirelik ve Sağlık Bilimleri alanlarındaki tüm araştırmalar dergimizin kapsama alanına girmektedir. Her sayıda en az 3 araştırma yazısı olmak üzere, olgu bildirimleri ve derleme yazıları düzenli olarak geçtiğimiz 3 yıl boyunca yalnızca elektronik ortamda yayımlanmıştır. Dergimizin bir diğer misyonu da akademik yaşama yeni başlayan yazar ve araştırmacılara ilk yazılarını değerlendirme imkanı sunmakta ve böylece her akademisyenin ilk yazılarının basıldığı bir platform olmaktır. Bu amaçla da dergimiz en başından bu yana tamamen ücretsiz bir şekilde araştırmacıların makalelerini basmaktadır.

Journal of Human Rhythm, önümüzdeki 5 yıl içinde Türk Tıp Dizini, Pub-Med, ESCI ve sci-expanded gibi indekslerde taranmayı hedeflemektedir. Bu süreçte yayın kalitesinde şu ana kadar koyduğu hedefleri daha da yükselterek 3 ayda bir yayınlanmaya, belli konulara odaklanmış özel sayılar çıkarmaya, belli kongrelerin bildiri özetlerini yayınlamaya devam edecektir.

Bundan sonraki süreçte editör ve danışma kurulunda yeni ve güçlü katılımlarla yayın hayatına devam edecek olan dergimiz, Haziran 2018 sayısından itibaren tamamen İngilizce yazıları basmayı amaçlamaktadır.

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR / Editör

Editorial Board:

Editor in Chief

Ramazan Akdemir, Sakarya, Turkey

Associate Editors:

Cemil Bilir, Rize, Turkey,
Mehmet Akif Çakar, Sakarya, Turkey
Ceyhun Varım, Sakarya, Turkey
Nursan Çınar, Sakarya, Turkey

Biostatistics:

Unal Erkorkmaz, Turkey

Language Editor:

Hakan Cinemre, Sakarya, Turkey,

Publication Deputy Editor:

Zübeyde Kaçal, Sakarya, Turkey

Graphics :

Selçuk Selanik, Sakarya, Turkey

Contact Us:

Editorial Office – Journal of Human Rhythm
Responsible Editor: Ramazan Akdemir – Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat: 4,
Korucuk, Adapazarı, Sakarya, 54290, Turkey.
E-mail: manuscriptjhr@gmail.com
ISSN: 2149-455X

Ali Tamer,
Oğuz Karabay,
Ersan Tatlı,
Mustafa Duran,
Murat Akçay,
Hüseyin Gündüz,
Mehmet Erdoğan,
Mustafa Tuncer,
Recep Demirbağ,
Murat Alper,
Ahmet Yıldız,
Bilgehan Atılğan Acar,
Ersan Tatlı,
Nurgül Keser,
Oner Ozdemir,
Enver Atalar,
Mustafa Altındış,
Mustafa Altunbaş,
Abidin Şehitoğulları,
Bulent Koekturk,
Sani Namık Murat,
Öner Özdemir,
Mustafa Kösecik,
Kazım Karaaslan,
Mehmet Özkan,
Yüksel Kaya,
Mesut Demir,
Musa Akoğlu,
Birol Bostancı,
Fehmi Çelebi,
Bilgehan Atılğan Acar,
Ali Teoman Telliöglü,

Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey,
Sakarya, Turkey
Ankara, Turkey
Ankara, Turkey
Sakarya, Turkey
İzmir, Turkey
Van, Turkey
Şanlıurfa, Turkey
Ankara, Turkey
İstanbul, Turkey
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey,
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey
Ankara, Turkey
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey
Köln, Germany
Ankara, Turkey
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey
İstanbul, Turkey
Kars, Turkey,
Van, Turkey
Adana, Turkey
Ankara, Turkey
Ankara, Turkey,
Sakarya, Turkey
Sakarya, Turkey
Ankara, turkey

Genel Bilgiler

Journal of Human Rhythm uluslararası bir dergidir. Gözlemsel çalışmalar, deneysel araştırmalar, klinik araştırmalar, vaka raporları, tıptaki simgeler, uzman konsültasyonları, editöre mektup ve incelemeler de dahil olmak üzere tıbbin tüm alanlarından orijinal, hakemli değerleri üç ayda bir yayımlanır. Journal of Human Rhythm'e gönderilen makaleler başka bir yere sunulmamaktadır.

Tüm yazıların yayınlanmadan önce ayrıntılı bir dil ve biçim kontrolü yapılmıştır. Eğer yazarlar yazılarına bilgi için uygun değilse ve aynı zamanda dil düzenlemeye ihtiyaç duyarsa, ilgili yazıya geri gönderilir. İnsan vücudu üzerindeki fizyolojik incelemeler, mevsimsel ve diğer ritmik değişikliklerin organ sistemlerine etkilerini içeren yazılar öncelikle kabul edilmektedir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, 6 haftada karara verilir.

Yeni ve düzeltilmiş yazılar ve yazı işleri bürosuna yazışmalar için adres:

Makale Ofisi - İnsan Ritim Dergisi
Editör Şef: Ramazan AKDEMİR - Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat: 4, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, 54290, Türkiye.

İletişim: manuscriptjhr@gmail.com
ISSN: - Ek. ISSN: 2149-455X

Etik

İnsanları ilgilendiren tüm çalışmalar, çalışmanın yapıldığı yerdeki etik kurulunun onayına ve tüm kişilerin bilgilendirilmiş onamına ihtiyaç duyar.

Dergi Makale Bölümleri

Editörden:

Editör 1.500 kelimeyle ve 20 referansla sınırlıdır ve yayınlanan verilere dayanarak yazının kararını verir.

Orijinal Araştırma Yazısı:

Orijinal veya klinik bilimsel bulguları bildiren makale 4.000 kelimeyi, altı şekil veya tabloyu geçmemeli ve 40'dan fazla referans içermemelidir. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Tüm özetler amaç, materyal ve method ve sonuç olarak yapılandırılmaktadır.

Uzman Danışmanlığı:

Bu, bir öğretim amacı ile yazılmış ve hastanın klinik karar verme ve tedavisi ile ilgili açık görüşler sunan vaka raporudur. Orijinal bilimsel makalelerin gerekliliklerine uymalıdır.

Görüş:

Yazının herhangi bir konu, prosedür veya tedavide speküle edileceği şekilde editörler kadar yer verilen görüşlerdir.

Vaka Raporları:

Klinik uygulamaya ilgili belirli noktaları gösteren ve tartışan vaka raporları yayınlanacaktır. Makaleler resim gibi herhangi bir kanıt içermeyen veya benzeri raporlar yayınlanmaz. Olgu sunumlarında en fazla üç yazar, 1.500 kelime, 10 referans ve 2 rakam ve / veya tablo bulunmalıdır. Bir özet (150 kelimeye kadar) sağlanmalıdır.

Makale İncelemeler:

Makaleleri, alanında uzman kişiler tarafından tartışılan genel tıbbi bir sorunla ilgilidir. Konu, geniş bir okuyucu kitlesine ilgi duymalı ve önemli tıbbi sonuçları içermelidir. Yazarlar konuyu tarihsel bir perspektiften ele almalı, ancak incelemenin kapsadığı alanda son gelişmelere öncelik vermemelidir.

Tıpta Görüntüleme:

Bu kategori, elektrokardiyogramlar, ekokardiyogramlar, x ışınları, taramalar veya patoloji örnekleri gibi açıklayıcı tıbbi görüntüleri içerir. Resim, en fazla 250 kelime olmalıdır.

Editöre Mektup:

Journal of Human Rhythm, son altı ay içerisindeki mektupları kabul eder. Mektupları çift aralıkla yazılmalı ve 600 kelimeyi ve altı referans uzunluğunu geçmemelidir. Bütün yazarlar mektubu imzalamalıdır.

Kitap Eleştirileri:

Journal of Human Rhythm tıp alanındaki seçili kitap-

ları inceleyen yazar tarafından Journal of Human Rhythm Editorial Office'e gönderilmelidir.

Makale Hazırlama

Tüm yazılar, <http://www.icmje.org/> adresinde (Ekim 2004'de güncellenen) bulunan Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Kurulu tarafından "Biomedikal Dergilere Sunulan Yazıların Tekdüzen Gereksinimleri"nde açıklanan şekilde hazırlanmalı ve sunulmalıdır. Buna ek olarak, yazarlar sistematik incelemeler ve meta-analiz raporlarını hazırlarken PRISMA Beyanına (<http://www.prisma-statement.org>) danışmalıdırlar ve CONSORT Bildirgesi (<http://www.consort-statement.org>) randomize kontrollü çalışmaların raporlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır.

Metin, referanslar, figürler, görüntüler ve tablolar dahil olmak üzere tüm yazılar İngilizce / Türkçe olarak 1 kopyasını e-posta adresine gönderilmelidir. İngilizce yazılar için Türkçe özet ve Türkçe yazılar için İngilizce özet gerekmektedir. Makale, iki taraflı, her iki tarafa en az 2.5 cm kenar boşluğu ile klavye ile yazılmış olmalıdır.

Makaleler, (1) başlık sayfası, (2) özet (veya vaka raporları için özet), (3) metin, (4) uygun alıntılar alındığında, (5) tartışılan konular, (6) referanslar, (7) başlıklar ve şekiller olan tablolar ve rakamlar.

Yazarlık ve Telif Hakkı:

Yazarlar, yazar olarak listelenen tüm kişilerin yazıyı hazırlamaya katkıda bulunduğunu ve listelenen yazarlardan başka hiçbir kişi veya kişinin hazırlanmasında önemli katkıda bulunmadığını şart koşan, tüm yazarlar tarafından imzalanmış ayrı bir kapsam mektubu sunmalıdır. Yazarlar, yayına kabul edilen makalelerin telif hakkı Canadian Society for Clinical Investigation'a aktarılmalıdır. Yayınlanan makalelerin giriş mektubu önceden basılmış materyal veya konuyu açıklayan örnekleri tanımlama izin veren kelimeleri içermelidir.

Giriş yazısı, basım masraflarının kabul edildiğini kabul etmeli, üç (3) yorumsuz önermeli ve telif hakkının CIM'e imzalandığına dair anlayışa sahip olduğunu kabul etmelidir.

Klinik Araştırmalar Etik kurula uygun olmayan insanlar üzerinde yapılacak olan klinik çalışma yayına kabul edilemeyecektir. Hayvanlar üzerinde yapılacak olan çalışmalar hayvan etik kurulundan geçmeden yayınlanamaz.

Özerklik ve gizlilik:

Hastaların onamı alınmadan özelii ifşa edilmemelidir. Hastanın adı ve dosya numarası gibi kimlik bilgileri yazılmamalı, fotoğraf ve soy ağacı gibi bilgiler tıbbi gereklilik olsa dahi hasta veya velisinin onamı olmadıkça basılmamalıdır. Aydınlatılmış onamda hasta ile ilgili bilgilerin basılmasının onayı yer almalıdır.

Başlık Sayfası (Sayfa 1, ancak numara verme)

Başlık sayfası 50 karakterden daha kısa bir kısa başlık, yazarların tam ve soyadları, ünvanları, çalıştıkları hastaneler ve akademik ünvanları içermelidir. Yazışmalar için adres değişikliği olmuşsa son adreste yazının tam adı, adresi, telefon, faks numarası ve e-posta adresi yeniden yazışma adresine gönderilmelidir.

Sonraki Başlıklar

Sonraki başlıklar 2-6 kelime arasında ilk sayfada olmalıdır.

ÖZET (Sayfa 2)

Orijinal bilimsel makalelerin yazarları, aşağıdaki başlıklar altında en fazla 250 kelimedenden oluşan bir özet sunmalıdır: Amaç (çalışma gereğini açıklayın), Yöntemler ve Sonuçlar (yöntemlerin kısa açıklaması ve önemli sonuçların sunulması), Tartışma (konu ile ilgili bilgileri destekleyen iddialar).

Abstract (Page 2)

Olgu sunumları, ana noktaları 150 kelimeyle özetleyen bir özet oluşturmaktadır. Özetle referans kullanmayın ve kısaltmalar fazla sayıda kullanmayın.

Anahtar Kelimeler

En fazla 6 anahtar kelime olmalıdır.

Metin

Metin yeni bir sayfada başlamalı ve bölümler halinde düzenlenmelidir: Giriş, Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma.

Kalın, küçük harf ve italik başlıklar kullanarak uygun başlıklar ve alt başlıklar yapılmalıdır. Metinde ilk kez belirtildiği üzere şekil ve tablolar sayılarıyla gösteriniz (Şekil 1, Şekil 2, Tablo 1). İlaçlar için jenerik ismi kullanılmamalıdır. Hastalara baş harfleri ile değil numaralandırma (örneğin hasta 4) ile adlandırılmamalıdır. Kısaltmalar SI üniteleri ile tanımlanmalıdır. Kan basıncı mm Hg olarak verilmelidir. Makale sonuna referansın önce ilaç, ödenek, ekipman desteklerinin ayrıntıları yazılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında fikir ayrılığı varsa belirtilmeli yoksun "çıkar çatışması yoktur" yazısı eklenmelidir.

Referanslar

Metin içindeki referanslar

Kaynaklar metinde göründükleri gibi sıralı olarak numaralandırılmamalıdır. Metindeki referans numaraları üst yazı olarak (parantez içermez) verilmelidir.

Referans listesindeki referanslar

Index Medicus'un Ulusal Tıp Kütüphanesi stiline göre sürekli yayınları başlıklarını kısaltın. Her referansta her yazının belirtilmesi gerekir. Yazının baş harflerinden sonra periyodları kullanmayın.

Dergi Makaleleri - Örnek

Soyadı RS, Soyadı FW, Soyadı GR, Soyadı AJ. Makale başlığı. Kısaltılmış gazete başlığı 2008; 52: 228-34. Et al.'ı kullanın. referans dörtten fazla ada sahiptir.

Kitapta Bölüm - Örnek

Soyad SY. Bölüm başlığı. In: Soyadı MM, ed. Kitap başlığı. Yayınevi, Şehir, 2008: 228-34.

Özet / tamamlayıcı - Örnek

Soyadı R, Soyadı F. Makale başlığı (soyut). Kısaltılmış gazete başlığı 1996; 52 yardımcı 3-48.

Şekiller

Şekil açıklanmalı, ayrı sayfalarda çift aralıklarla yazılmalıdır. Rakamlarda görünen kısaltmalar her şeklin sonunda yazılmalıdır. Daha önce basılan herhangi bir materyal için yayıncılardan yazılı izin alınmalıdır.

Figure

Figürler netlik için gerekli sayıda sınırlandırılmamalıdır. Resimler, tablolarda veya metinde verilen verileri taklit etmemelidir. Renkli olarak sunulan resimler renkli olarak basılacaktır.

Tablolar

Tablolar açıklayıcı olmalıdır ve veriler metni tekrar etmeyecek şekilde eklenmelidir. Tablolar, tablonun numarası ve başlığı tablonun üstünde ve açıklayıcı notlarla birlikte ayrı sayfalara çift aralıklarla yazılmalıdır. Tablonun numaraları Arapça olmalı ve metinde sırayla numaralandırılmamalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar dipnot edilmelidir ve alfabetik olarak açıklanmalıdır.

Bütçe

Renkli yazdırma maliyetinin bir kısmı yazardan tahsil edilecektir. Yazının maliyetleri, renk rakamlarının maliyeti ve yeniden yazdırma maliyetini içerir (asgari miktar elli tekrar baskıdır). Tekrarlayan basımlar için yazarlara fatura gönderilecektir. Sayfa ücreti yok.

Basım Mektubu

Makale sunumunun bir parçası olarak, eşlik eden bir mektupta şunları belirtmelidir:

1. Çalışmanın tasarımı ve yürütülmesi tüm yazarlar tarafından gerçekleştirilmeli,
2. Makale tüm yazarlar tarafından yazılmış, okunmuş ve onaylanmış olmalı,
3. Bu materyal daha önce veya kısmen yayınlanmamış olması ve başka yerlerde yayınlanması düşünülmüştüğü,
4. Sayfa ücretlerinin kabul edildiğini kabul edildiği,
5. Üç (3) yorumsuz önerilmesi,
6. Telif hakkının CIM'e imzalandığına dair bir anlayış olduğunun beyan edilmesi.
7. Çalışma ve olası çıkar çatışmaları için maddi destek açıklanması gerekmektedir.

Scope

Journal of Human Rhythm is an international journal. It publishes three months original, peer-reviewed articles from all areas of medicine Health Sciences including observational studies, experimental investigations, clinical trials, case reports, Images in Medicine, expert consults, letter to the editors and reviews. Papers submitted to Journal of Human Rhythm should not be submitted elsewhere.

All manuscripts underwent a detailed language and format check before. If manuscript does not suitable for information for authors and also needs the language editing, sent back to the corresponding author.

The manuscripts dealing with the biological rhythms in human body, effects of seasonal and other rhythmic changes on organs systems are preferentially accepted. All manuscripts submitted to the journal reach the final decision within 6 weeks.

Address for new and revised manuscripts and correspondence to the editorial office:

Editorial Office – Journal of Human Rhythm

Editor-in Chief: Ramazan AKDEMİR – Tip Fakültesi Morfoloji Binası, Kat:4, Korucuk, Adapazan, Sakarya, 54290, Turkey.

Contact: manuscriptjhr@gmail.com
ISSN: - Suppl. ISSN: 2149-455X

Ethics

All Studies involving human subjects need their written local ethical committee approval where the study is performed and informed consent from the all subjects.

Journal Article Categories

Editorials:

Editorials are limited to 1,500 words and 20 references and give the judgment of the writer based on published data.

Original Scientific Manuscripts:

Manuscripts reporting original basic or clinical scientific findings should not exceed 4,000 words, six figures or tables, and have no more than 40 references. Authors should also provide Turkish and English abstract of up to 250 words. All abstracts must be structured as aim, material and methods, results and conclusion.

Expert Consults:

It is a structured case report which was written a teaching purpose and make clear standpoints with regard to clinical decision-making and treatment of the patient. It should conform to the requirements of original scientific papers.

Viewpoints:

Viewpoints are of the same length as editorials but are designed to let the author speculate on the value of any subject, procedure or treatment.

Case Reports:

Case reports will be published which illustrate and discuss particular points that are relevant to clinical practice. Manuscripts do not include any proof such as image or similar reports will not be published. Case reports should have no more than three authors, 1,500 words, 10 references and 2 figures and/or tables. A summary (up to 150 words) should be supplied.

Review Articles:

Review articles concern a general medical problem, which is discussed by experts in the field. The topic should be of interest to a large readership and have important medical implications. The authors should consider the subject from a historical perspective but give priority to recent developments in the field covered by the review.

Images In Medicine:

This category is intended for illustrative Medical images such as electrocardiograms, echocardiograms, x rays, scans or pathology specimens. The picture may be emphasized in a 250-word legend.

Letters To The Editor:

Journal of Human Rhythm welcomes letters commenting on papers published in the journal in the previous six months. Letters should be typed in double spacing and not exceed more than 600 words and six references in length. All authors should sign the letter.

Book Reviews:

Journal of Human Rhythm will review selected books in medicine. Authors interested in having a book reviewed should send a copy to the Journal of Human Rhythm Editorial Office.

Manuscript preparation

All manuscripts must be prepared and submitted in the manner described in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" by the International Committee of Medical Journal Editors available at <http://www.icmje.org/> (updated October 2004). In addition, authors should consult the PRISMA Statement

(<http://www.prisma-statement.org>) when preparing reports of systematic reviews and meta-analyses and the CONSORT Statement (<http://www.consort-statement.org>) when preparing reports of randomized controlled trials.

Submit 1 copy in English/Turkish of the entire manuscript including text, references, figures, legends and tables via e-mail. English manuscripts must contain a Turkish abstract and Turkish manuscript should contain an English structured abstract. The manuscript should be typewritten, double-spaced, with at least 2.5 cm margin on all sides.

Articles should be arranged as follows (1) title page, (2) abstract (or summary for case reports), (3) text, (4) when appropriate acknowledgment, (5) conflict of interest, (6) references, (7) tables and figures with titles and legends.

Authorship and Copyright:

Authors must submit a separate Covering Letter, signed by all authors, stipulating that all persons listed as authors have contributed to preparing the manuscript, and that no person or persons other than the authors listed have contributed significantly in its preparation. Authors will be asked to transfer copyright of articles accepted for publication to the Canadian Society for Clinical Investigation. The Cover Letter of submitted manuscripts should be accompanied by letters granting permission to reproduce previously published materials or to use illustrations that may identify subjects. The cover letter must acknowledge acceptance of page charges, suggest three (3) reviewers, and acknowledge the understanding that copyright is being signed over to CIM.

Manuscripts describing investigations carried out in humans will not be accepted for publication unless the text states, at the beginning of the Methods section, that the study has been approved by, and carried out according to the instructions of the author's institutional Human Investigations or Ethics Committee. Reports of investigations in animals will not be accepted for publication unless the text states that the author's institutional Animal Investigation Committee approved the study.

Privacy and Confidentiality:

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information, including patients' names, initial, or hospital numbers should not be published in written description, photographs and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that a patient who is identifiable be shown the manuscript to be published.

Title Page (Page 1, but do not number)

The title page should include a short title of less than 50 characters, the authors' full first and last names, degree(s), hospital and academic affiliations. Under the heading, "Address for correspondence", give the full name, address, telephone, fax number and E-mail address of the corresponding author, and address for reprints if different from address for correspondence.

Running Title

A running head consisting of 2 to 6 words should be added on the first page.

Abstract (Page 2)

Authors of original scientific papers must supply a structured abstract of no more than 250 words under the following headings: Aim (describe justification of the study), Methods and Results (brief description of methods and presentation of significant results), Conclusions (make only claims that are supported by data in the paper).

For case reports provide an unstructured abstract summarizing the main points in 150 words. Do not cite references in the abstract and limit the use of acronyms and abbreviations.

Keywords (Page 2)

Supply up to 6 keywords.

Text

The text should begin on a new page and should be organized into sections: Introduction, Methods, Results, Discussion and

Conclusion.

Provide appropriate headings and subheadings using the hierarchy of headings bold, small caps, and italic. Cite illustrations and tables in numerical order (Fig. 1, Fig. 2, Table 1) as they are first mentioned in the text. For drugs use the generic name. Patients must be identified by numbers (for example, patient 4), not by their initials. Abbreviations should be defined when they first appear. Measurements must be given in SI units. Blood pressure should be given in mm Hg. Put acknowledgments and details of support in the form of grants, equipment, or drugs at the end of the text, before the references.

Conflict Of Interest

All authors must explicitly mention any potential conflict of interest. If there are no conflicts of interest, please insert 'none declared'.

References

References in the text

References must be numbered sequentially as they appear in the text. Reference numbers in the text must be given as superscripts (without brackets).

References in the reference list

Abbreviate titles of periodicals according to the style of Index Medicus, National Library of Medicine. All authors should be cited in each reference. Do not use periods after the author's initials.

Journal Articles – Example

Surname RS, Surname FW, Surname GR, Surname AJ. Article title. Abbreviated journal title 2008; 52: 228-34. Use et.al. if reference has more than four names.

Chapter in book – Example

Surname SY. Chapter title. In: Surname MM, ed. Book title. Publisher, City, 2008: 228-34.

Abstract/supplement – Example

Surname R, Surname F. Article title (abstract). Abbreviated journal title 1996; 52 suppl 3:48.

Illustrations

Legends

Figure legends should be typed double spaced on separate sheets. Abbreviations appearing on the figures must be spelled out at the end of each legend.

Written permission from publishers for any material previously published must be submitted with the initial manuscript.

Figures

Limit figures to the number necessary for clarity. Figures should not duplicate data given in tables or in the text. Figures submitted in colour will be printed in colour. See 'charges'.

Tables

Tables should be self-explanatory, and the data should supplement not duplicate the text. Tables should be typed double spaced on separate sheets with the table number and title above the table and explanatory notes below. The table numbers should be Arabic and should be numbered consecutively in order of appearance in the text. Abbreviations used in the table should be footnoted and explained in alphabetical order.

Charges

Part of the cost of colour printing will be charged to the author. Author costs include cost of colour figures and cost of reprints (minimum quantity is fifty reprints). A price list for reprints will be sent with the authors' proof. There are no page charges.

Submission letter

• As part of manuscript submission, an accompanying covering letter should state that:

1. The design and conduct of the work was performed by all the authors,
2. The manuscript has been written, read, and approved by all the authors,
3. The material has not been previously published, in whole or in part, and it also is not under consideration for publication elsewhere,
4. Acknowledge acceptance of page charges,
5. Suggest three (3) reviewers, and
6. Acknowledge an understanding that copyright is being signed over to CIM,
7. Financial support for the work and potential conflicts of interest must be disclosed.

İÇİNDEKİLER

- 165 **Afiliasyonun Tıpta Uzmanlık Öğrenci Eğitimine Etkisi**
Effect of Affiliation an Residends Medical Education
Filiz Bilir
- 169 **3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon Uygulamasında Ventrogluteal Bölgenin Kullanılması Güvenli midir?**
Is It Safe To Use The Ventrogluteal Site For Injection In Children Under 3 Years Of Age?
Özlem Doğu Kökcü, Nursan Çınar
- 175 **Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı (Mpv/Plt) Oranı İle Koroner Yavaş Akım Arasındaki İlişki**
Relationship Between Coronary Slow Flow And Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio
Ramazan Asoğlu, Emin Asoğlu, Hakim Çelik, Serdar Türkmən, Erdal Aktürk
- 183 **OX-LDL İle Nötrofil Aktivasyonu Srasında Oluşan DNA Hasarının Comet Assay İle Değerlendirilmesi**
Evulation of DNA Damage with Comet Assoy During Neutrophil Activation with OX-LDL
Fatma Behice Serinkan-Cinemre, Leyla Sevinc, Birsen Aydemir, Hakan Cinemre
- 190 **The Relationship Between Maximal Atrial Septal Excurtion and Left Atrial Appendix Flow in Cryptogenic Stroke Patients Without Patent Foramen Ovale**
Veciha Özlem Bozkaya, Ramazan Akdemir
- 197 **Acute Neonatal Parotitis in A Newborn: A Case Report**
Yenidoğan Döneminde Akut Parotid Vakası: Olgu Sunumu
Yesim Coskun, Husrev Tancer, Ipek Akman

ISSN: 2149-455X



Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 4

Sayı / Issue: 2

Haziran / June: 2018

Afiliasyonun Tıpta Uzmanlık Öğrenci Eğitimine Etkisi

Effect of Affiliation an Resendnts Medical Education

Filiz Bilir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Filiz Bilir

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Sakarya

T: +90 505 703 68 01 E-mail: drfilizldz@hotmail.com

Öz

Bu derlemede ülkemizde afiliye tıp fakülteleri ve üniversitelere bağlı olan tıp fakültelerinin öğretim eleman sayıları, TUS başarı puanları ve asistan sayıları gibi özellikler araştırılmış, farklılıklar tartışılmaya çalışılmıştır.

Afiliye olmayan tıp fakültelerinde öğretim üyesi sayısı afiliasyon olan hastanelere göre fazla olmasına rağmen asistan başına düşen, öğrenci başına ve yatak başına düşen öğretim üyesi sayılarında daha iyi oranlar afiliye hastaneler lehine görülmektedir. Bu doğrudan veya dolaylı olarak tıp eğitimine ve uzmanlık eğitimine etki eden faktörlerden biridir.

Anahtar Kelimeler: afiliasyon, tıp eğitimi, asistan doktor

Abstract

In this review; we investigated characteristics of non-affiliated medical faculty and affiliated medical faculties like number of faculty members, TUS exam scores and number of resident.

There was more faculty members in non-affiliated medical faculties but number of faculty member per resident, number of faculty member per medical student and number of faculty member per patient bed are more in affiliated medical faculteis. This is directly or indirectly one of the factors affecting medical education and specialist training.

Keywords: affiliation, medical education, resident



Giriş

Afiliasyon birden çok bağımsız işletmenin öz varlıklarının tamamını göreceli olarak eşit koşulda birleştirmeleri ile yeni bir yapılanma ile tek bir bağımsız işletme olarak faaliyetlerini devam ettirmelerini sağlamaktadır. Sağlık alanında ise afiliasyon yıllardan beri farklı anlamlarda ve amaçlarda uygulanmaktadır.

Cumhuriyet Dönemimize ait tıp eğitimi ile ilgili hükümler Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanun 14 Nisan 1928 tarihinde yayınlanmıştır ve sonrasında birçok kez değişikliğe uğrayarak günümüze kadar gelmiştir. Ülkemizde tıp eğitimi üniversiteler ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde verilmektedir.

2000'li yıllara kadar ülkemizde tıp eğitimi veren yerlerin, altyapısının ve imkanlarının yetersizliği gibi birçok sebeple hekim sayısı yetersiz olmuş ve yaklaşık 80.000 civarındaki hekim sayısı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 100.000 kişiye düşen hekim sayısında ülkemizin oldukça gerilerde olmasına sebep olmuştur . 2000 ve sonrasında ise sağlık politikalarındaki değişimler bu farkın kapanmasına ve mezun olan ve yetişen asistan hekim sayısında ciddi artışlara sebep olmuştur.

Metod

Bu derlemede ülkemizde afiliye tıp fakülteleri ve üniversitelere bağlı olan tıp fakültelerinin öğretim eleman sayıları, TUS başarı puanları ve asistan sayıları gibi özellikler araştırılmış, her iki kurumlarda ki farklılıklar tartışılmaya çalışılmıştır. Kaynak olarak ÖSYM verileri, üniversite veya kurumların kendi resmi sitelerindeki veriler temel alınmıştır. Toplam 40 kamu üniversite tıp fakültesi ile 17 afiliye tıp fakültesi verisi incelenmiştir.

Ülkemizde Tıp Fakültelerinde Afiliasyon

Ülkemizde ilk afiliasyon çalışmaları 2010'dan sonra başlamış ve 18 Şubat 2011 tarihli ve 27850 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Sağlık Bakanlığına Bağlı Sağlık Tesisleri ve Üniversitelere Ait İlgili Birimlerin Birlikte Kullanımı ve İşbirliği Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik" yayınlanmıştır. Afiliasyon çeşitli şekillerde olabilmektedir, ancak bu derlemede tartışacağımız afiliasyon çeşidi Sağlık Bakanlığı'na bağlı bir hastane ile Kamu üniversiteleri arasında yapılanları içermektedir. Ülkemizde yapılan afiliasyon birliktelikler ise aşağıda sıralanmıştır.

- Kamu üniversitesi ile Özel hastaneler arasında,
- Kamu üniversiteleri ile Kamu hastaneleri arasında,
- Özel üniversiteler ile Özel hastaneler arasında,
- Özel üniversiteler ile Kamu hastaneleri arasında,
- Sağlık bakanlığı hastaneleri ile Kamu üniversiteleri arasında,
- Sağlık Bakanlığı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi arasında,
- Şehir hastaneleri ile Üniversite veya Özel kurumlar arasında,
- Kamu üniversiteleri veya Bakanlık Hastaneleri ile Kişi bazlı (özellikli hizmet satın alımı) anlaşmalar şeklinde olabilmekte veya yakın gelecekte olacak olan afiliasyon çeşitlerine yasal zemin hazırlanmıştır.

Bulgular

Kamu Tıp fakültelerinde toplam (profesör ve doçent) öğretim üyesi sayısı yaklaşık 7200 iken, afiliye hastanelerde ise 1200 olarak bulunmuştur. Doktor öğretim üyesi sayısı için bu rakamlar ise 2000'e

karşın 990 olarak bulundu. Üniversite hastanelerinde öğretim üyesi ve doktor öğretim sayısı başına düşen asistan hekim sayısı 1.1 iken afiliye hastanelerde 0.73, öğrenci sayısı üniversite hastanelerinde 5.8 iken afiliye hastanelerde 3.3 ve yatak sayısı 3.2 ye karşın 4.1 olarak bulunmuştur.

Tartışma

Ülkemiz tıp eğitimi 6 yıllık lisans dönemi ve sonrasında 4-6 yıllık süreleri bulan uzmanlık ihtisasından oluşmaktadır. Bazı bölümlerde de üst ihtisas (uzmanlık yan dalı) ilave 2-3 yıl ile tamamlanabilmektedir. Ülkemiz yasalarına göre tıp eğitimi tıp fakülteleri ve eğitim ve araştırma hastanelerinde verilmektedir. 2000'li yıllardan sonra özellikle ülkemizin doktor açığını azaltma için tıp eğitiminde köklü değişikliklere gidilmiş ve eğitim ve sağlık yönetiminde birlikteliklerin önü açılmıştır. Bu birlikteliklerden en yaygın olanı Sağlık Bakanlığı hastaneleri ile tıp fakülteleri arasında olmaktadır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi ile eğitim ve araştırma hastaneleri arasında yapılan afiliasyonlar arasında en başarılı sayılabilecek 2 örneğini oluşturmuştur. Burada tıp fakültesindeki öğretim üyesi doktorlar Bakanlık hastanelerinde görev yaparak hem tıp eğitimine hem de hasta hasta bakım hizmetlerinde görev almaktadırlar.

Afiliasyon olan hastaneler ile afiliye olmayan tıp fakülteleri arasında öğretim üyesi bakımından fark olsa da asistan başına düşen, öğrenci başına ve yatak başına düşen öğretim üyesi sayılarında daha iyi oranlar afiliye hastaneler lehine görülmektedir. Bu doğrudan veya dolaylı olarak tıp eğitimine ve uzmanlık eğitimine etki eden faktörlerden biridir. Eğitim kalitesi ve memnuniyet ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte bu iki grup hastanelerin tıpta uzmanlık sınavı (TUS) başarı puanlarına baktığımızda temel bilim başarı ortalaması afiliye hastanelerde 48.2 iken afiliye olmayan tıp fakültelerinde 49.8 ve klinik puan ortalamaları da 48.1'e karşın 49.5 olup her iki puan türleri arasında anlamlı fark yoktu ($P=0.39$ ve 0.58 , sırası ile).

Afiliye olmayan tıp fakültelerinin daha köklü üniveristeler olması, kıdemli öğretim üyelerinin daha fazla olması ve eğitim anlayışlarının bir ekol oluşturabilecek potansiyele ulaşmaları onların avantajları iken, daha fazla hasta profilinin olması, tam zamanlı öğretim üyesi sayısının çok daha fazla olması ve her iki kurumun olanaklarından da faydalanabilme imkanları da afiliye hastanelerin avantajları olarak sıralanabilir.

Sonuç:

Afiliasyon olan hastaneler ile afiliye olmayan tıp fakülteleri arasında öğretim üyesi bakımından fark olsa da asistan başına düşen, öğrenci başına ve yatak başına düşen öğretim üyesi sayısı oranları afiliye hastaneler de daha yüksekti ve TUS başarı puan türleri arasında anlamlı fark yoktu. Yetiştirilen hekim kalitesi ve ülkemizde ki hekim sayısı eksikliğini düşündüğümüzde; afiliasyon, Türkiye şartlarına uygun bir modeldir.



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):165-168

BİLİR

Afiliasyonun Tıpta Uzmanlık
Öğrenci Eğitimine Etkisi



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):165-168

BİLİR

Afiliasyonun Tıpta Uzmanlık
Öğrenci Eğitimine Etkisi

1. Ülgen, H. Ve Mirze, S.K. (2010) "İşletmelerde Stratejik Yönetim", Beşinci Baskı, İstanbul: Beta Yayıncılık.
2. İzgi C, Çoban M. Tıpta uzmanlık dallarının cumhuriyet dönemindeki değişimi. Lokman Hekim Journal 2014; 4:26-37.
3. Gülbahar Genel, Muhammet Kaçmaz. Sosyal ve Kültürel Araştırmalar Dergisi (The Journal of Social and Cultural Studies) Cilt/Volume:II, Sayı/ Issue:4, Yıl/year:2016, ss. 197-211
4. <http://www.osym.gov.tr/TR,8854/hakkında.html>

3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon Uygulamasında Ventrogluteal Bölgenin Kullanılması Güvenli midir?

Is It Safe To Use The Ventrogluteal Site For Injection In Children Under 3 Years Of Age?

Özlem Doğu Kökcü, Nursan Çınar

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özlem Doğu Kökcü

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Esentepe Kampüsü, Serdivan, Sakarya/Türkiye

T: +90 505 679 20 63 E-mail: doguozlem@hotmail.com

Öz

Parantral bir uygulama olan intramüsküler enjeksiyon hemşirenin sorumluluğundadır. Intramüsküler uygulamada yetişkin bireylerde ventrogluteal bölge önerilirken, 3 yaş altı çocuklarda deltoid bölge ve öncelikli olarak anterolateral bölge olarak adlandırılan vastus lateralis kullanımı önerilmektedir. Çocuklarda sıklıkla aşı uygulamalarında kullanılmakla birlikte ilaç uygulamalarında çocuğun yaşı, ilacın dozu, miktarı ve uygulama sıklığı uygulama bölgesinin seçimini etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar intramüsküler uygulamalarda 3 yaş altı çocuklarda da ventrogluteal bölgenin kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu derleme; çocuklarda intramüsküler uygulamada ventrogluteal bölgenin kullanımını ile ilgili güncel literatür incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3 Yaş altı çocuk, enjeksiyon uygulaması, ventrogluteal

Abstract

Intramuscular injection, which is a parantral application, is the responsibility of the nurse. In intramuscular practice, ventrogluteal site is recommended in adults, while the use of vastus lateralis, also called deltoid muscle and anterolateral area, is suggested in children under 3 years of age. Intramuscular applications which are frequently used for vaccination in children vary according to age, dose, quantity and application status. In recent years, studies have shown that intramuscular applications can be performed of ventrogluteal area under 3 years of age and infants aged 0-36 months. Updated literature has been investigated regarding to intramuscular applications in children's ventrogluteal area in this review.

Keywords: Children under 3 years of age, injection application, ventrogluteal



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):169-174

DOĞU ve Ark.

3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon
Uygulamasında Ventrogluteal
Bölgenin Kullanılması
Güvenli midir?

Giriş

Parantral ilaç uygulamaları, hemşirenin destekleyici/yarı bağımlı rol ve işlevleri kapsamında olan, bilgi ve beceri gerektiren önemli sorumluluklarından biridir¹⁻². Damar yatağı açısından zengin olması nedeniyle ilaç emiliminin subkutan bölgeye kıyasla daha hızlı olduğu intramüsküler uygulama, kas yoğunluğu fazla olduğu için tahriş edici etkisi yüksek, yoğun olan ilaçların verilmesinde güvenli bir uygulama olup, damar ve sinir yatağı açısından zengin olması nedeniyle de uygulama yapılan bölgeye göre riskleride bulunmaktadır¹⁻³. İntramüsküler enjeksiyon bölgeleri; deltoid, rektus femoris, anterolateral (AL-vastus lateralis), dorsagluteal (DG) ve ventrogluteal (VG) bölgeler olup, en sık tercih edilen çocuklar için AL, yetişkinler için DG'dir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, IM enjeksiyon uygulama bölgelerinden biri olan VG bölgenin en güvenli uygulama bölgesi olarak kullanılabileceği vurgulanmakta, kliniklerde kullanımı yaygınlaşmaktadır^{1,3-4}.

Ventrogluteal bölge belirlenmesinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birincisi "V yöntemi" olup büyük trokanter ve anterior superior iliyak çıkıntı merkez alınarak belirlenir. Uygulayıcı aktif elinin ayası bireyin büyük trokanteri üzerine ve baş parmak pubisi işaret ederken, işaret parmağı anterior superior iliyak çıkıntıya yerleştirilir. Bölgenin belirlenmesinde uygulayıcı bireyin sağ yan kalçasında ise sol elini, sol yan kalçasında ise sağ elini kullanarak bölgeyi belirler⁴⁻⁵.

Diğer bir yöntem olan "Geometrik yöntem (G yöntemi)" kullanılarak yapılan ventrogluteal bölgenin tespit yönteminde ise, benzer şekilde kemik çıkıntıları referans alınır ve büyük trokanterden iliak tubercule kristanın iliyaka ve oradan anterior süperior iliyak spinaya, daha sonra büyük torakanterden antero süperior iliyak spinaya hayali bir çizgi çizilir ve üçgen yapı oluşturulur. Daha sonra üçgenin her köşesi için üçgenin merkezine, ağırlık merkezine uzanan çizgiler belirlenir ve enjeksiyon bölgesi ise çizilen bu medyan çizgilerin merkezidir^{1,3,5}. Bölgenin belirlenmesinde sağladığı kolaylık nedeniyle "V" yöntemi tercih edilmekle birlikte, son yıllarda iki bölgenin karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalarda "G" yönteminin daha güvenli olduğu vurgulanmaktadır⁵.

Çocuklar için sıklıkla intramüsküler enjeksiyonda deltoid, ALve VG kullanılmakta olup bölge seçiminde çocuğun yaşı (ay/yıl) en önemli belirleyicidir⁶⁻⁸. 12 ay ve üstü bebeklerde 2 ml'den az olan ilaçlarda ve aşı uygulamasında deltoid kasi, 3 ml ve daha fazla olan ilaçların uygulamasında ise ventrogluteal bölgenin kullanımı tavsiye edilmektedir⁹. Ancak son yıllarda çalışmalarda 0-12 ay arası bebeklerde de ventrogluteal bölgenin kullanılabileceği vurgulanmaktadır^{6,10-12}.

Ventrogluteal Bölge; Gluteus medius kasının oluşturduğu bölge, büyük sinir ve kan damarlarından uzak olması, siyatik sinir hasarının düşük olması, bölgenin tesbitinde kemik yapıların palpe edilerek belirlenmesine olanak tanınması ve müsküler tabakanın kalın, subkutan tabakasının ise az olması nedeniyle güvenli bir uygulama bölgesi olduğu bilinmektedir^{1,4-5}. Ventrogluteal bölgenin yetişkinlerde kullanımı konusunda çok sayıda kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü araştırma sonuçları mevcuttur.

Son yıllarda ise deltoid ve AL bölgenin infant ve çocuklarda da kullanımı konusunda öneriler bulunmakta ancak kanıt düzeyi yüksek daha çok araştırma sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır^{10-11,13}.

3 Yaş Altı Çocuklarda İntramüsküler Uygulamalarda Ventrogluteal Bölge Önerileri

Literatürde, hemşirelikte kanıta dayalı uygulamaların sınırlı olduğu, güncel araştırmaların takip edilmediği ve eğitim sürecinde alınan bilgi ile uygulamalara devam edildiği belirtilmektedir^{4,14}. (Doğu 2016; Yılmaz Çoşkun ve Karabacak 2015). Ancak yeni araştırmaların sonuçları birçok uygulamada olduğu gibi IM enjeksiyon gibi temel bir beceride bile önemli değişiklikler ve öneriler bildirmektedir^{1,5}.

Örneğin; kanıtlar 1996 yılında IM enjeksiyon uygulamasında yenidoğan için hemşirelerin en iyi bölge olarak rektus femoris seçmesi gerektiği vurgulanırken, 2007 yılında vastus lateralis kasının IM enjeksiyon uygulamasında tercih edilmesi önerilmekte, günümüze geldiğimizde ise sınırlı sayıda ki çalışmalar doğrultusunda ventrogluteal bölgenin 0-36 ay arasında dahi kullanılması vurgulanmaktadır^{6,10-11}. Çocuklarda yaş durumuna göre intramüsküler uygulama bölgeleri değişmekle birlikte intramüsküler enjeksiyon yaparken uygulanacak kas grubu, ilaç yoğunluğu ve miktarı, tekrarlı uygulama olması durumu da bölgeye karar vermede göz önüne alınmaktadır. Bu doğrultuda uygulamalarını ve dolayısıyla bakım kalitesinin geliştirilmesi için hemşirelerinin kanıta dayalı uygulamaları takip etmesi ve uygulamalarına bu doğrultuda yön vermesi önemli hale gelmektedir^{7,15}. Arter ve venlerin inerve olduğu, siyatik sinirin bulunmadığı, yürüme kasının etkilenmediği yoğun kas grubuna sahip olan ventrogluteal bölge yetişkinler için önerilmekte ancak, çocuklarda kanıta dayalı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır⁷.

Gray ve Miller (2008)¹⁶ ile Tuğrul ve Denat (2014)¹³ çalışmalarında ventrogluteal bölgedeki gluteus medius kasının süt çocuklarında yeterince gelişmiş olduğu ve çocuklarda yedinci aydan sonra da kullanılabileceğini belirtilmiştir. Benzer şekilde Güneş ve ark. (2016)¹¹ ise 12-36 ay arası çocuklarda ve 12 aydan daha küçük çocuklarda ventrogluteal bölgede ki kas grubunun geliştiği ve kullanılabileceğini göstermişlerdir. Güneş çalışmasında 1-12 ay, 13-24 ay ve 25-36 ay arasında olan toplam 142 çocuğu ultrasonografi (USG) ile anterolateral, deltoid and ventrogluteal bölge kas ve subkutan dokuları değerlendirmiş. Ölçümler sonucunda 1-12 ay arasında ventrogluteal bölgede kas yapısının deltoid bölgeden fazla, AL bölgeye yakın kalınlıkta olduğunu ve çocuk büyüdükçe kas kalınlığının arttığını, 25-36 ay arasında AL bölgeden daha kalın kas yapısının olduğunu belirtmişlerdir.

Cook ve Murtagh 2006 yılında, dorsagluteal, deltoid, AL ve VG bölgelerinden yapılan penisilin uygulamaları sonrası nörovasküler komplikasyonların sık yaşandığını belirtmiştir. Çalışmada 2,4,6 ve 18 aylık çocuklarda VG bölge ve AL bölgenin kas ve subkutan doku karşılaştırmasını USG yapmış ve dokuların aylara göre çok fazla değişim göstermediği, AL bölge ile benzer değerlerde olduğunu belirtmiştir. Ayrıca Cook ve Murtagh AL bölge aşı ve enjeksiyon uygulamasında çocuğun pozisyonuna bağlı olarak uygulamayı gördüğü ve daha çok anksiyete yaşadığını ve bölge tespitinin çocuğun hareketi nedeniyle zor olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda, VG dokularının 2 aylıktan itibaren intramüsküler uygulamalar için uygun olduğunu, çocuğun pozisyonu nedeniyle uygulamayı görmediği ve dolayısıyla anksiyetesinin daha az olduğunu ortaya koymuşlardır⁶.

36 ay ve altı çocuklarda ventrogluteal bölge uygunluğunu araştıran Atay ve arkadaşları (2017)¹⁰ yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmiştir. Persentil eğrisinde ayına göre yeterli büyüme ve gelişme gösteren, miyadında doğum, pelvis, femur ve kas yapısında deformite olmayan 0-12 ay, 13-24 ve 25-36 ay arasında toplam 120 çocuğu USG ile değerlendirmiştir. Değerlendirmede



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):169-174

DOĞU ve Ark.

3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon Uygulamasında Ventrogluteal Bölgenin Kullanılması Güvenli midir?



VG, deltoid ve AL bölgelerin subkutan ve kas yapısı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda VG bölgede subkutan ve kas kalınlığının 0-12 aydan itibaren AL ve deltoid bölgelerine kıyasla daha kalın olduğunu göstermişlerdir.

Junqueira ve arkadaşları 2010 yılında Randomize kontrol gruplu çalışmalarında hepatit B aşısının uygulanacağı 0,1 ve 6 aylık 580 bebeği çalışmaya dahil etmişler, vaka grubuna VG bölge, kontrol grubuna AL bölgeden uygulama yapmışlardır. Çalışmada anti-HBs titre ve aşıya bağlı reaksiyonlar takip edilmiştir. Çalışma sonucunda hepatit B aşısı için VG bölgenin güvenli ve etkili olduğunu belirtmişlerdir¹².



Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers For Disease Control and Prevention-CDC) tarafından yayınlanan ve Aşılamada En İyi Uygulama Rehberi (General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices -ACIP) olarak hazırlanan klavuzda 12 ay altı çocuklarda AL bölgesinin deltoid bölgesine göre daha geniş kas yapısına sahip olduğu için tercih edilmesini ancak, ikili uygulamalar veya bölge sınırlılıkları varsa VG bölgenin uygulanabileceğini belirtmektedir⁸. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 12 aya kadar deltoid bölgeyi, 12-18 ay için ve hatta 3 yaşa kadar deltoid bölgenin kullanılabilirliğini belirtirken, VG uygulaması hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır¹⁷.

Dolan ve arkadaşları tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen “Çok Merkezli Kanıtların Özeti Yenidogan Aşılari: Güvenli Aşılama ve Aşı Yönetimi Uygulamaları” raporunda ülkelerin aşı uygulama bölgelerinin birbirinden farklı olduğu vurgulamaktadır. Raporda, Brezilya ve Avusturya’da 12 aydan küçük çocuklarda AL ve VG bölgelerinin uygulama bölgesi olarak kullanılmasını önerirken, USA ve Canada da AL ve deltoid bölgelerine uygulamaların yapıldığı belirtilmektedir¹⁷.

Ülkemizde 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan “ Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi” kapsamında “12 aya kadar bebeklerde intramuskuler uygulama için uyluğun orta veya üst 1/3 kısmında vastus lateralis kasının ön yan bölümü kullanılır.” ifadesi yer almaktadır¹⁸.

Sonuç ve Öneriler

Çocuklarda sıklıkla aşı amaçlı, küçük dozlar halinde ve kas içine uygulanması gereken enjeksiyonlarda; 0-12 ay arası infantil grupta AL bölge tercih edilmektedir. 12 ay- 2 yaş arası bebeklerde benzer şekilde AL bölge kas grubunun tercih edilirken, iki enjeksiyon uygulamasının olduğu veya AL bölge kas problemi yaşanan çocuklarda deltoid bölge tercih edilebilmektedir. 3 yaş üstü çocuklarda ise kas gelişimine paralel olarak ventrogluteal bölge kullanılması önerilmektedir^{7,9}. Ancak son yıllar-

da çalışmalar yetişkinlerde olduğu gibi 0-36 ay bebeklerde de VG 'in ilk tercih olarak kullanılmasını ve bölgede ki kas dokusunun gelişmiş olduğunu, komplikasyon riskinin diğer bölgelere kıyasla az olduğunu göstermektedir^{6,10,11,12}. Ancak mevcut çalışmaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle uygulama yaygın olarak kabul görmemektedir. Bu nedenle daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):169-174

DOğU ve Ark.

3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon
Uygulamasında Ventrogluteal
Bölgenin Kullanılması
Güvenli midir?

DOĞU ve Ark.

3 Yaş Altı Çocuklarda Enjeksiyon Uygulamasında Ventrogluteal Bölgenin Kullanılması Güvenli midir?

- Potter PA, Perry AG. Fundamentals of Nursing. 8th Ed. Mosby Inc, St. Louis Missouri; 2013: 750–754.
- Craven RF, Hirnle CJ. Fundamentals of Nursing. Human Health and Function. 6th Edition. Lippincott. Williams and Wilkins. Philadelphia, 2009: 526–530.
- Taylor C, Lillis C, LeMone P, Lynn P. Fundamentals of Nursing: The Art and Science of Nursing Care. Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2011:1-100.
- Doğu Ö. The invisible tip of the iceberg; how often is the ventrogluteal area used? Nursing Education and Research Journal 2016; 13(1): 7-10. <http://dx.doi.org/10.5222/HEAD.2016.239>
- Kaya N, Salmasloğlu A, Terzi B, Turan N, Acunaş B. The reliability of site determination methods in ventrogluteal area injection: A cross-sectional study. International Journal of Nursing Studies 2015; 52: 355–360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.07.002>
- Cook IF, and Murtagh J. Ventrogluteal area—a suitable site for intramuscular vaccination of infants and toddlers. Vaccine 24 2006: 2403–2408. doi:10.1016/j.vaccine.2005.11.065
- Barron C, and Cocoman A. Administering intramuscular injections to children: what does the evidence say? Journal of Children's and Young People's Nursing 2007; 01(01): 1-7.
- Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. CDC Recommendations and Reports, 2011 General Best Practice Guidelines for Immunization, Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2011:1-22.
- Atay S, Yılmaz Kurt F, Akkaya G, Karatag G, İlhan Demir Ş, Çalıdağ U. Investigation of suitability of ventrogluteal site for intramuscular injections in children aged 36 months and under. J Spec Pediatr Nurs. 2017;22:e12187. DOI: 10.1111/jspn.12187
- Güneş ÜY, Ceylan B, Bayındır P. Is the ventrogluteal site suitable for intramuscular injections in children under the age of three? Journal of Advanced Nursing 2016; 72: 127–134. <https://doi.org/10.1111/jan.12813>
- Junqueira AL, Tavares VR, Martins RBM, Frauzino KV, Costa Minamisava R, Teles SA. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into ventrogluteal vs. anterolateral thigh sites in infants: A randomised controlled trial. International Journal of Nursing Studies 2010; 47: 1074–1079.
- Tugrul E, Denat Y. Nurses' Knowledge, Opinion and Practices Regarding to Injection Practices in Ventrogluteal Site. DEUHYO ED. 2014; 7: 275-284.
- Yılmaz Coşkun E, Karabacak Ü. Ventrogluteal Bölgeye Uygulanan İntromusküler Enjeksiyonda Ağrı: Sistematik Derleme. Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics 2015;1(3): 30-4.
- Yıldız D, Kıziler E, Eren Fidancı B, Suluhan D. Çocuklara İntromusküler Enjeksiyon Uygulamasında Doğrular Nelerdir?. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci 2017; 9(2):144-52
- Gray T, Miller H. Injection technique. The Foundation Years 2008; 6 (4): 252- 255.
- Dolan S,Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J,Patel M, HamptonL, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety immunogenicity and vaccine administration practices. Prepared for the April 2015 SAGE Meeting.
- Sağlık Bakanlığı (SB) Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 17/10/2011

Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı (Mpv/Plt) Oranı İle Koroner Yavaş Akım Arasındaki İlişki.

Relationship Between Coronary Slow Flow And Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio

Ramazan Asoğlu¹, Emin Asoğlu², Hakim Çelik³, Serdar Türkmen¹, Erdal Aktürk¹

¹ Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bolumu, Adiyaman, Türkiye

² Mardin Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bolumu, Mardin, Türkiye

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bolumu, Şanlıurfa, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ramazan Asoğlu

Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bolumu, Adiyaman, Türkiye

T: +90 530 776 37 12 E-mail: dr.asoglu@yahoo.com

Öz

| | |
|-------------------|--|
| Amaç | Koroner yavaş akım (KYA) koroner anatomik yapının normal olmasına rağmen anjiyografi sırasında verilen opak maddenin yavaş ilerlediğinin gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda olumsuz kardiyovasküler olay gelişimi ile trombosit arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada amacımız koroner yavaş akımı varlığı ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. |
| Metod ve Bulgular | Çalışmamıza 200 hasta dahil edildi. Koroner yavaş akım grubunda MPV, MPV/PLT ve Trombosit değerlerinde KYA olmayan gruba göre anlamlı derecede fark izlendi (8.42±1.64, 7.77±1.51 p=0.04; 0.046±0.022, 0.03±0.01 p=0.01; 256.08±65.45, 236.38±59.28, p=0.02). Korelasyon analizinde KYA ile MPV, MPV/PLT ve Trombosit değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (r=0.21 p=0.002; r=0.20, p=0.03; r=0.15, p=0.02) |
| Sonuç | Çalışmamızda MPV, trombosit ve MPV/PLT ile KYA arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu trombosit parametrelerinin ölçümü ucuz ve yaygın olarak kullanılmaktadır ve KYA tanısında belirteç olarak kullanılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. |
| Anahtar Kelimeler | Koroner yavaş akım, trombosit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi |

Abstract

| | |
|---------------------|---|
| Aim | Coronary Slow Flow (CSF) was defined with slow progression of the opaque substance against normal coronary anatomy during angiography. Studies with acute coronary syndrome showed that there is a relationship between adverse cardiovascular events and platelet. The goal of this study was to investigate the relationship between CSF and Mean Trombosit Volume/Trombosit count (MPV/PLT) ratio in patients with coronary slow flow. |
| Material and Method | 200 patients were included in our study. There was a significant difference in MPV, MPV / PLT and Trombosit values in the CSF group according to non-CSF group (8.42±1.64, 7.77±1.51 p=0.04; 0.046±0.022, 0.03±0.01 p=0.01; 256.08±65.45, 236.38±59.28, p=0.02). There was a positive and significant relationship between CSF and MPV, MPV / PLT ratio and platelet count in correlation analyze (r=0.21 p=0.002; r=0.20, p=0.03; r=0.15, p=0.02, respectively). |
| Conclusion | MPV, platelet count, and MPV / PLT ratio were significantly related to CSF in our study. The measurement of these platelet parameters is cheap and widely used. In order to use as a marker of these parameters in the diagnosis of CSF, prospective studies are needed. |
| Keywords | Coronary slow flow, Trombosit, Trombosit count, Mean Trombosit Volume |



GİRİŞ

Koroner yavaş akım (KYA) koroner anatomik yapının normal olmasına rağmen anjiyografi sırasında verilen opak maddenin yavaş ilerlediğinin gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır¹. Patofizyolojisinde mikrovasküler, endotelial, vasomotor disfonksiyon gösterilmiştir².

KYA'lı hastalar efor anjinası³, unstabil anjina pectoris ve non ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü şeklinde klinik patoloji gösterebilmektedir⁴. Trombosit aktivasyonu ve trombosit sayısı kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır⁵.

Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda olumsuz kardiyovasküler olay gelişimi ile trombosit arasında ilişki saptanmıştır⁶.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit aktivitesini gösteren parametrelerden biridir⁷. MPV düzeyi miyokart enfarktüsünde, unstabil anjinada ve stroke durumunda arttığı güncel çalışmalar ile gösterilmiştir⁸.

Bu çalışmada amacımız koroner yavaş akımı varlığı ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Materyal Metod

Çalışmamıza, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine Eylül 2017-Nisan 2018 göğüs ağrısı ile başvuran, efor stres testi veya miyokart perfüzyon sintigrafisi pozitif olan ve koroner anjiyografide koroner yavaş akım tespit edilen 30-65 yaş arası 100 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak aynı demografik özelliklere sahip normal koroner akımı olan 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtlardan toplandı. Aydınlatılmış onam belgesi tüm hastalardan alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; KYA tanısı konulan, koroner arterlerinde %50 den az darlığı olan ve normal koroner anatomi tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlanma kriterleri; Diabetes mellitus, Sol ventrikül konsantrik hipertrofi (LVKH), %50 den fazla Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH), Orta ve Ciddi kalp kapak hastalığı, Karaciğer, renal ve tiroit fonksiyon bozukluğu, Kardiyomiyopati, Düşük ejeksiyon fraksiyonu (LVEF: <0%40), Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar olarak belirlendi.

Koroner Anjiyografi; Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapıldı ve kontrast madde olarak Iopromide (Ultravist 300/100 ml) kullanıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranial ve kaudal açılarda 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmiştir. Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanılmıştır⁹. Tüm anjiyografik görüntüler iki kardiyoloji uzmanı tarafından körlemesine değerlendirildi.

Ekokardiyografik inceleme; Tüm ekokardiyografik incelemeler Vivid-5 Image Point ekokardiyografik cihazı ile 1.7 MHz harmonik kardiyak transducer kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda uygulandı. Ejeksiyon fraksiyonları (EF) apikal 4 boşluk kesitlerde modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Koroner Yavaş akım; TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) frame sayısı yöntemi ile koroner dolaşım bozukluğu sayısal olarak derecelendirilebilmektedir⁹. Koroner yavaş akımının değerlendirilmesinde sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaşması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (TIMI frame count) olarak kabul edildi. Kontrast maddenin koroner artere girdiği frame, ilk frame, Sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaştığı frame, son frame olarak kabul edildi. TIMI frame sayısı son ve ilk frame arasındaki fark alınarak hesaplandı¹⁰.

Intravenöz peripher kan örnekleri anjiyografi öncesi dipotasyum etilen-diamin-tetra-asetik asit (EDTA) içeren standart tüplere alındı. Otomatik kan sayımı cihazı (Beckman Coulter, Miami, FL) bütün kan örneklerinin sayımında kullanıldı. Dipotasyum EDTA MPV de yükselmeye sebep olabileceğinden optimal MPV ölçümü için analizler 30 dakika içinde yapıldı.

Etik komite kurulu çalışma protokolünü onayladı. Helsinki Deklerasyonu'nun ilkeleri çalışma boyunca takip edilmiş ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 20.0 paket programında yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) ve kategorik veriler yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli değişkenler için Student-t ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyonu kullanıldı. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi eğri altında kalan alanı hesaplamada ve kesim değerini belirlemede kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya anjiyografik olarak belirtilen koroner yavaş akım kriterlerine uyan 100 koroner yavaş akım (KYA) grubu olmak üzere toplam 100 olgu ve normal koroner anatomi tespit edilen 100 kontrol grubu alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterildi. Hastalar Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içme ve ejeksiyon fraksiyonu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Koroner yavaş akımı mevcut olan ve olmayan hastalar sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, kalp hızı, elektrolit değerleri, hemoglobin ve beyaz küre açısından benzer olarak gözlemlendi.

Koroner yavaş akım grubunda MPV, MPV/PLT ve Trombosit değerlerinde KYA olmayan gruba göre anlamlı derecede fark izlendi (8.42 ± 1.64 , 7.77 ± 1.51 $p=0.04$; 0.046 ± 0.022 , 0.03 ± 0.01 $p=0.01$; 256.08 ± 65.45 , 236.38 ± 59.28 , $p=0.02$). Gruplar TIMI frame sayısına göre değerlendirildiğinde LAD, cLAD, CX ve RCA için TIMI frame sayısı KYA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti izlendi ($p < 0.0001$) (Tablo-1).

Korelasyon analizinde KYA ile MPV, MPV/PLT ve Trombosit değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($r=0.21$ $p=0.002$; $r=0.20$, $p=0.03$; $r=0.15$, $p=0.02$) (Tablo-2). MPV/PLT değeri ile ortalama TIMI frame sayısı arasındaki ilişki korelasyon analizinde pozitif yönde ve anlamlı olarak izlendi ($r=0.202$ $p=0.004$) (Sekil-1). ROC (Receiver-operating characteristics)



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):175-182

ASOĞLU ve Ark.
Koroner Yavaş Akımda
Trombosit Göstergeleri



analizinde KYA için MPV/PLT değerinin kesme değeri 0.034 fL olarak gözlemlendi. Bu kesme değeri için seçicilik %60, özgünlük %42, EAA(Eğri altındaki alan) 0.625; 95% CI, 0.548-0.702; $p < .002$ dir. (Şekil-2).

Tablo-1 Hastaların genel özellikleri

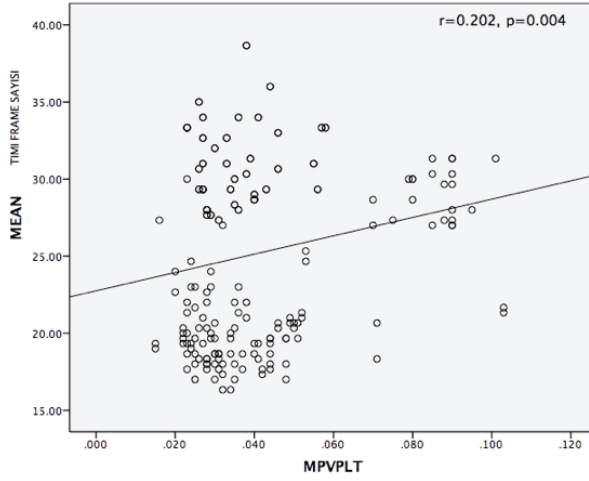
| | KYA VAR Mean±SD | KYA YOK Mean±SD | p |
|-------------------|--------------------|--------------------|-------|
| YAŞ | 52.98±8.57 | 49.92±7.98 | 0.10 |
| ERKEK (n,%) | 60(%60) | 52 (%52) | 0.56 |
| HT (n,%) | 22(22) | 12(12) | 0.27 |
| DM (n,%) | 22(22) | 24(24) | 0.51 |
| SİGARA (n,%) | 26(26) | 30(30) | 0.35 |
| ASA (n,%) | 26(26) | 22(22) | 0.87 |
| BB (n,%) | 10(10) | 2(%2) | 0.28 |
| EF | 57.54±2.89 | 58.52±2.11 | 0.52 |
| NA | 139.08±2.31 | 138.62±1.80 | 0.11 |
| K | 4.36±0.39 | 4.31±0.40 | 0.39 |
| KREATİN | 0.76±0.20 | 0.75±0.12 | 0.75 |
| GLUKOZ | 107.35±28.05 | 112.24±21.46 | 0.16 |
| HGB | 14.63±1.59 | 14.04±1.74 | 0.38 |
| HTC | 44.23±6.21 | 43.06±4.52 | 0.13 |
| WBC | 8.72±2.72 | 8.47±1.69 | 0.43 |
| SBP (median, IQR) | 120 (120-130) | 125 (120-130) | 0.03 |
| DBP (median, IQR) | 85 (70-90) | 80 (75-85) | 0.56 |
| HR (median, IQR) | 75 (70-80) | 72 (70-80) | 0.46 |
| PLT | 256.08±65.45 | 236.38±59.28 | 0.02 |
| MPV | 8.42±1.64 | 7.77±1.51 | 0.04 |
| MPV/PLT | 0.04±0.02 | 0.03±0.01 | 0.01 |
| PCT | 0.18±0.03 | 0.17±0.04 | 0.10 |
| TFC-LAD | 47.24±3.57 | 27.00±1.93 | 0.001 |
| TFCC-LAD | 27.75±2.14 | 15.87±1.14 | 0.001 |
| TFC-CX | 22.81±3.08 | 17.51±2.30 | 0.001 |
| TFC-RCA | 21.44±4.01 | 15.02±2.21 | 0.001 |
| TFC-MEAN | 30.53±2.57 | 19.84±2.05 | 0.001 |

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, ASA: Asetil salisilik asit, BB: Betabloker, EF: Ejeksiyon Fraksiyon, HGB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Beyaz Kan Hücreleri, SBP: Sistolik Kan Basıncı, DBP: Diastolik Kan Basıncı, HR: Kalp Hızı, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platekrit, TFC: TIMI frame sayısı, TFCC: Düzeltilmiş TIMI frame sayısı, LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkümler arter, RCA: Sağ koroner arter, IQR: Çeyrekler arası aralık. Anlamlılık değeri $p < 0.05$.

TABLO-2 KYA varlığında trombosit parametreleri ve TFC arasındaki korelasyon tablosu

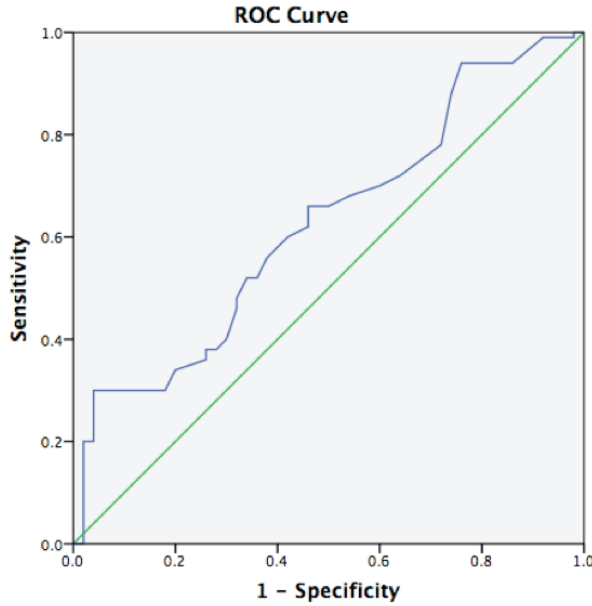
| | r | p |
|-----------|-------|-------|
| MPV/PLT | 0.217 | 0.002 |
| PLATELET | 0.15 | 0.02 |
| MPV | 0.209 | 0.03 |
| PCT | 0.123 | 0.08 |
| MEAN(TFC) | 0.202 | 0.004 |

KYA: Koroner yavaş akım, TFC: TIMI frame sayısı, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platekrit



Şekil-1 MPV/PLT ve Ortalama TFC arasındaki korelasyon

PLT: Trombosit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, TFC: TIMI Frame sayısı



Şekil-2 MPV/PLT değerinin KYA varlığını öngörmeye ROC analizi

ROC (Receiver-operating characteristics) analizinde KYA için MPV/PLT değerinin kesme değeri 0.034 fL olarak gözlemlendi. (Bu kesme değeri için seçicilik %60, özgünlük %42, EAA(Eğri altındaki alan) 0.625; 95% CI, 0.548-0.702; $p < .002$).





Tartışma

Çalışmamızda gruplar arasında MPV, trombosit sayısı ile MPV/PLT oranı arasında anlamlı fark izlendi. Ayrıca korelasyon analizinde MPV, trombosit sayısı ve MPV/PLT oranı ile KYA arasında anlamlı korelasyon izlendi. TIMI frame sayısı bakımından gruplar karşılaştırıldı ve KYA grubunda anlamlı fark izlendi. MPV/PLT ile TFC arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve anlamlı korelasyon izlendi. Bu anlamlı ilişki KYA tanısında MPV/PLT değerinin önemine katkı sağladı.

Yavaş koroner akım koroner arterlerdeki mikrovasküler bir patolojidir ve kesin mekanizması bilinmemektedir. KYA etiyojisinde endotel disfonksiyonu, trombosit fonksiyon bozukluğu, diffüz ateroskleroz gibi nedenler öne sürülmüştür. KYA anjiyografide ciddi daralma olmaksızın damar distalinin geç opaklanması ile karakterize bir durumdur². KYA anjiyografide %1-7 oranında görülmektedir. Ayrıca KYA akut koroner sendrom, ölümcül aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili kotu prognostik belirticidir¹¹. Yapılan bazı çalışmalarda KYA varlığını öngörmeye erkek cinsiyet 4ve vücut kitle indeksi belirlemiştir¹². Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon Diabetes mellitus ve dislipidemi yapılan diğer bir çalışmada KYA ile ilişkili bulunmamıştır¹³. Bizim çalışmamızda değerlendirilen Hipertansiyon ve Diabetes mellitus KYA varlığı ile ilişkili bulunmamıştır.

Artmış trombosit aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bilinmektedir. Trombosit fonksiyon bozukluğunun KYA gelişiminde rolü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir¹⁴. Trombosit agregasyonunun analiz edildiği bir çalışmada KYA grubunda kontrol grubuna göre trombosit agregasyonunun artmış olduğu bulundu¹⁵. Ayrıca trombositler koroner trombus gelişiminde bir risk faktörüdür ve miyokart enfarktüsüne yol açabilmektedir¹⁶. Tatlı ve arkadaşları koroner yavaş akımın iskemiye neden olduğunu çalışmalarında göstermiştir¹⁷. Trombositlerin sayısı, trombositlerin dağılım hacmi ve ortalama trombosit hacmi bazı çalışmalarda trombojeniteye eğilimi arttırdığı saptanmıştır^{8,18}. Daha önceki çalışmalarda artmış MPV değerinin akut¹⁸, unstabil anjina pektoris¹⁹, ve koroner ektazide 20 arttığı gösterilmiştir. Nurkelam ve arkadaşlarının 21 yaptığı çalışmada KYA hastalarında MPV ile klinik prezantasyon karşılaştırıldı. Bu çalışmada KYA grubundaki stabil anjina pektoris ve unstabil anjina pektoris subgruplarında MPV değeri yüksek olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde koroner yavaş akım ile kontrol grubunu MPV açısından karşılaştırdığımızda KYA lehine anlamlı fark bulduk.

MPV kardiyovasküler hastalıklarda trombosit aktivitesinin göstergesi olarak açıklanmıştır²². Artmış MPV değeri artmış trombosit aktivitesi anlamına gelmektedir. MPV nin trombosit aktivitesini göstermesinin nedeni büyük trombositlerin daha aktif olmaları ve protrombotik etkilerinin daha fazla olmasından dolayıdır²³. MPV/PLT oranı akut koroner sendromları prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır. Bu oran ayrı ayrı MPV ve PLT değerlerine göre Akut koroner sendromda kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngörmeye daha anlamlıdır. Azab ve arkadaşlarının²⁴ yaptığı çalışmada NSTEMI hastalarında dört yıllık mortalite ile MPV/PLT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bu araştırmalara karşın Özyurtlu ve arkadaşlarının²⁵ stabil anjina pektorisli hastalarda yaptığı çalışmada KYA grubunda PDW ve HGB değerlerinde KYA olmayan gruba göre anlamlı fark gözlenmişken MPV değerinde anlamlı fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda koroner arterler koroner anjiyografi ile değerlendirildi. Intravenöz ultrasonografi (IVUS) koroner arterleri değerlendirmede daha fazla bilgi sağlamaktadır. Çalışmamızda IVUS uygu-

lanmamıştır. Ayrıca obstrüktif olmayan koroner arter darlıkları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan uzun dönem klinik sonuçları yansıtmayabilir.

Sonuç

Çalışmamızda MPV, trombosit ve MPV/PLT ile KYA arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu trombosit parametrelerinin ölçümü ucuz ve yaygın olarak kullanılmaktadır ve KYA tanısında belirteç olarak kullanılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapılacak çalışmalar KYA etyopatogenizini öğrenmemize katkı sağlayacaktır.

Potansiyel Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansman Kaynakları

Bu makale finansal olarak herhangi bir kurum tarafından desteklenmedi.



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):175-182

ASOĞLU ve Ark.

Koroner Yavaş Akımda
Trombosit Göstergeleri



1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J.* 1972 Jul;84(1):66-71.
2. Sezgin AT, Sgrc A, Barutcu I, Topal E, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2003;14(2):155-161.
3. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Çiçek D, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J.* 2003 Nov;44(6):907-19.
4. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002;97(4):197-202.
5. Yazici HU, Poyraz F, Sen N, Tavil Y, et al. Relationship between mean thrombosit volume and left ventricular systolic function in patients with metabolic syndrome and ST-elevation myocardial infarction. *Clin Invest Med.* 2011;34(6):330-335.
6. Fagher B, Sjögren A, Sjögren U. Trombosit counts in myocardial infarction, angina pectoris and peripheral artery disease. *Acta Med Scand.* 1985;217(1):21-6.
7. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of trombosit activity? *Clin Appl Thromb.* 2003;9(3):177-190.
8. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, et al. Mean trombosit volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148-56.
9. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):879-88.
10. Gibson C, Cannon C, Piana R, Maher K, et al. Relationship of coronary flow to myocardial infarction size: use of new simple methods to subclassify TIMI 2 and 3 flows. *Circulation.* 1992;86.
11. Pekdemir H, Cin VG, Çiçek D, Çamsari A, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol.* 2004;59(2):127-33.
12. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol.* 2008;63(5):579-84.
13. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, et al. Coronary slow flow. *Circ J.* 2012;76(4):936-42.
14. Cay S, Biyikoglu F, Cihan G, Korkmaz S. Mean trombosit volume in the patients with cardiac syndrome X. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20(3):175-8.
15. Gökçe M, Kaplan S, Tekelio lu Y, Erdo an T, et al. Trombosit function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol Int Index Peer Reviewed J Adv Treat Cardiovasc Dis.* 2005;28(3):145-8.
16. Şenaran H, Ileri M, Altınbaş A, Koşar A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001;24(5):405-8.
17. Tatlı E, Yildirim T, Aktöz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *Int J Cardiol.* 2009;131(3):e101-2.
18. Endler G, Klimesch A, Sunder Plassmann H, Schillinger M, et al. Mean trombosit volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404.
19. Martin J, Shaw T, Heggie J, Penington D. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol.* 1983;54(3):337-52.
20. Bitigen A, Tanalp AC, Elonu OH, Karavelioglu Y, et al. Mean trombosit volume in patients with isolated coronary artery ectasia. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(2):99-103.
21. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, et al. Mean trombosit volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(6):363-7.
22. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns I, Grossmann V, et al. Sex specific differences in genetic and non-genetic determinants of mean trombosit volume: results from the Gutenberg Health Study. *Blood.* 2015;blood-2015.
23. Khandekar M, Khurana A, Deshmukh S, Kakrani A, et al. Trombosit volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol.* 2006;59(2):146-9.
24. Azab B, Torbey E, Singh J, Akerman M, et al. Mean trombosit volume/ trombosit count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2011;22(8):557-66.
25. Ozyurtlu F, Yavuz V, Cetin N, Acet H, et al. The association between coronary slow flow and trombosit distribution width among patients with stable angina pectoris. *Post py W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol.* 2014;10(3):161-5.

OX-LDL ile Nötrofil Aktivasyonu Sırasında Oluşan DNA Hasarının Kometa Assay ile Değerlendirilmesi

Evaluation of DNA Damage with Comet Assay During Neutrophil Activation with OX-LDL

Fatma Behice Serinkan-Cinemre^{1*}, Leyla Sevinc¹, Birsen Aydemir², Hakan Cinemre³

¹ Department of Biochemistry, Sakarya University School of Medicine

² Department of Biophysics, Sakarya University School of Medicine

³ Department of Internal Medicine, Sakarya University School of Medicine

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Behice Serinkan Cinemre

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Sakarya, Türkiye

T: +90 537 891 99 96 E-mail: cinemreb@gmail.com

Öz

Amaç İnsan vücudunda normal metabolizma ürünü olarak ya da ekzojen kaynaklarla oluşturulan reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer serbest radikallerin, çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda yer aldığı bilinmektedir. Bu reaktif türler eşleşmemiş elektrona sahip oldukları için, hücrenin pek çok bileşeni, DNA, protein ve lipid içerikleriyle kolaylıkla reaksiyona girerek, normal hücre fonksiyonlarını bozabilme yeteneğindedir. Bu çalışmada, oksidan stres modeli olarak seçilen nötrofillerin okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (ox-LDL) ile aktive edilmesi sonucu oluşan hasarın Kometa Assay ile göstermeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler Bu çalışmada LDL, "short-run ultracentrifugation" yöntemiyle izole edildikten sonra CuCl₂ ile okside edildi. Ficoll-Hypaque gradient-centrifugation" yöntemi ile de tam kandan izole edilen nötrofiller ox-LDL ile sitümlü edildi. %1 LMP-agaroz içinde yatay elektroforezde yürütüldü ve propidyum iyodide boyanarak, floresan mikroskopu (Leica-DMLB) ile değerlendirildi. Sonuçlar, sayılan 100 hücreden kometa oluşturmuş hücrelerin yüzdesi olarak bildirildi.

Bulgular Kometa yöntemi ile Ox-LDL ile muamele edilen hücrelerde Kometa oluşumu %30,0 ± 4,6 olarak tespit edildi. Aynı oran kontrol hücre grubunda %5,2 ± 1,9 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre ox-LDL ile indüklenen oksidatif stres durumunda Kometa oluşturan hücrelerin yüzdesinin belirgin olarak arttığı gözlemlendi (p<0.001). Aynı hücre gruplarında tripan mavisi ile tespit edilen hücre canlılığı %53,4 ± 3,9 (oksidan stres durumunda); %84,7 ± 3,2 (kontrol grubunda) olarak belirlendi (p<0.001).

Sonuç Nötrofillerin ox-LDL ile muameleyle aktivasyonla yanıt verdiği ve bunun sonucu DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu Kometa yöntemi ile göstermek mümkün olmuştur. Bu DNA hasarının nötrofillerin doğal immünitedeki koruyucu fonksiyonlarının aksine kronik inflammatuar hastalıklar, kanser oluşumu gibi pek çok hastalığın etyopatogenezindeki rollerini açıklamada önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler ox-LDL; nötrofiller; DNA hasarı; Kometa Assay

Abstract

Aim As a product of normal metabolism in the human body or produced from exogenous sources, reactive oxygen species (ROS) and other free radicals involved in a large number of physiological and pathological events in human body. Because of their unmatched electrons, these reactive species can easily react with many components of the cell such as DNA, proteins and lipids, and disrupt normal cell functions. In this study, the neutrophils activated by oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) were selected as the model of oxidant stress. We aimed to show the DNA damage after neutrophil activation by using Comet Assay

Material and Methods In this study, LDL was oxidized with CuCl₂ after isolation by short-run ultracentrifugation. Neutrophils were isolated from whole blood by "Ficoll-Hypaque gradient-centrifugation" method and activated with ox-LDL. After activation they applied into LMP-agarose (% 1) for electrophoresis. After staining with propidium iodide they evaluated for Comet formation under the fluorescence microscopy (Leica-DMLB). The results were reported as a percentage of cells in the form of comet.

Results Comet formation were %30,0 ± 4,6 and %5,2 ± 1,9 in cells treated with Ox-LDL and control, respectively. According to these results, the percentage of Comet-forming cells in the case of oxidative stress induced by ox-LDL was significantly increased (p<0.001). Cell viability detected by trypan blue in the same cell groups were %53,4 ± 3,9 (in the case of oxidant stress); %84,7 ± 3,2 (in the control group) (p<0.001).

Conclusion By using Comet Assay, it was possible to demonstrate that neutrophils responded to activation by treatment with ox-LDL, which resulted in a statistically significant increase in DNA damage. This DNA damage will be important in explaining the role of neutrophils in the etiopathogenesis of many diseases, such as chronic inflammatory diseases, cancer formation, as opposed to their protective functions in natural immunity.

Keywords ox-LDL; neutrophils; DNA damage; Comet Assay



CİNEMRE ve Ark.

Ox-Ldl İle Nötrofil Aktivasyonu
Sırasında Oluşan DNA Hasarının
Komet Assay ile Değerlendirilmesi

Giriş

LDL, kolesterol esteri ve trigliserit ihtiva eden bir lipoproteindir. Biyolojik membranların major yapısını oluşturur. Bu lipoproteinin etrafı kolesterol ve fosfolipit molekülü ile çevrilmiştir. Dış tabakasında gömülü halde 4536 aminoasit içeren apo B-100 bulunmaktadır. LDL molekülünde bulunan yağ asitlerinin yarısını poliinsatüre yağ asitleri oluşturmaktadır. Bu poliinsatüre yağ asitleri serbest radikal hasarı ve oksidasyona karşı çeşitli antioksidanlarla korunmaktadır. Ox-LDL oluşumunun en erken safhası içeriğindeki poliinsatüre yağ asitlerinin peroksidasyonudur^{1,2,3}. LDL oksidasyonu monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerindeki etkileri ile ateroskleroz, kronik inflamasyon gibi durumlarla önemli rol oynar⁴.

Polimorf nüveli lökositler (PNL), sistemik dolaşımında önemli koruma hattı oluşturan hücre grubudur ve mikroorganizmalara, ekzojen ve endojen zararlı partiküllere karşı aktif, motil fagosit sisteminin önemli bir parçasıdır. Bu hücreler, özellikle dış sitümüslara aktive olarak yanıt verirler. Bu aktivasyon esnasında, fosfolipidlerden araşidonik asit metabolitleri oluştururlar; degranülasyon, lizozomal enzimlerin sekresyonu ve solunumsal patlama ile büyük miktarda Süperoksit (O₂), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve diğer ROT salınır^{5,6,7}. Fagositoz, vücutta serbest radikallerin yararlı bir amaç için kullanılmasının en iyi örneklerinden biridir. PNL'ler tarafından yabancı partikülün tanınması ve hücre içine alınması, fagositik vakuolun oluşumu ve bu materyalin öldürülmesi ya da parçalanması gibi basamakları içerir⁸. Fagositozun son basamağında, yani mikroorganizmaların öldürülmesi basamağında serbest radikallerin özellikle etkisi olduğu bilinmektedir. Lökosit aktivasyonunu karakterize eden olaylar, oksijen (O₂), kullanımının hızla artışı, glikojenoliz ve glukoz oksidasyonundaki artış, ROT'nin hızla oluşumudur. Oksijen metabolitlerinin oluşumu, lökosit NADPH oksidazının aktive olmasına bağlıdır. NADPH hızla okside olur ve bu proses O₂'i oluşturur. Dismutasyon reaksiyonlarıyla bu O₂, hızla H₂O₂'ye çevrilir. Ancak bu radikaller mikroorganizmayı öldürmek için yeterli değildir^{9,10,11}. Nötrofillerdeki azurofilik granüller myeloperoksidaz (MPO) enzimini içerir ve aktivasyon sırasında bu enzimler salınır⁸. Özellikle nötrofiller ve monositler H₂O₂-MPO-Halid sistemini kullanarak oldukça reaktif oksidanları oluşturur. Klorid, bromid, iyodid ve tiyosiyanat bu sistemde substrat olarak kullanılabilir ancak, in vivo konsantrasyonları gereği, klorür (Cl⁻) en çok tercih edilen halid olarak görünmektedir^{12,13}.

Bu sistemde hipokloroz asid (HOCl) oldukça reaktiftir ve hem proteinleri, porfirinler, tioller, aminler, gibi pek çok biyolojik molekülle hızla reaksiyona girer. Sonuç olarak halojenasyon, protein ve lipid peroksidasyonu gibi reaksiyonlarla mikroorganizmalar öldürülür. H₂O₂ - MPO - Cl sistemi, mikropların öldürülmesi dışında, inflamasyondaki doku hasarında ve tümör hücrelerine karşı sitotoksitede de oldukça önemli görünmektedir^{14,15}.

İnsan hastalıkları ve toksikolojide serbest radikallerle oluşan lipid peroksidasyonunun önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Lipid dışında DNA, protein gibi diğer biyomoleküllerin de hasarlanmasıyla birlikte, hücre fonksiyonlarında önemli bozukluklar oluşur. Membranlarda lipid peroksidasyonunun oluşumu, membran fonksiyonunun bozulmasına, akışkanlığının azalmasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktivasyonuna, kalsiyum (Ca⁺⁺) gibi iyonlara geçirgenliğinin artmasına neden olur^{16,17}.

Nedeni ya da sonucu olarak pek çok hastalıkta ox-LDL'nin yeri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁸. Bunların arasında özellikle ateroskleroz önemli bir yer tutar. Kompleks bir hastalık olan aterosk-

leroz kan damarlarının intima tabakalarında aterom plakları olarak bilinene birikimlere yol açar¹⁹. Lokal hemodinamik ve inflamatuvar mekanizmalarla subendotelial lipid birikimi endotelial disfonksiyon, monositlerin endotelde birikimi, intimaya düz kas hücrelerin göçü gibi olayların sonucunda aterom plağınının oluşumu ile karakterizedir¹⁸. Aterosklerozun, etyopatolojisinde lipid oksidasyonu önemli yer tutar²⁰. Tüm bu reaksiyonlar zincirinde önemli bir olay, makrofajların, oksidasyon başta olmak üzere değişik şekillerde modifiye olmuş LDL'yi negatif "feed-back" mekanizması olmaksızın hücre içine alması ve köpük hücrelerini oluşturmasıdır^{21,22}.

Organizmada değişik kaynaklarla oluşturulan reaktif türler, diğer hücre komponentleri gibi DNA'da da oksidatif hasar oluştururlar. DNA'da oksidanlar ve serbest radikallerle oluşturulan hasar, DNA'nın baz veya şeker yansında olabilir ya da DNA - protein veya iplikler arası çapraz bağlanmaları oluşturabilir^{23,24,25}. Son yıllara kadar, DNA oksidasyonunda kabul gören görüşün temelinde, Fenton Kimyası yatmaktaydı²⁶. Fenton reaksiyonları sonucunda oluşan hidroksil radikali, DNA oksidasyonundan sorumlu görülen nihai radikal olarak kabul edilmekteydi. Ancak, yeni bilgilerin ışığında, DNA oksidasyonundaki nüanslar çok daha karmaşık ve ilginç hale gelmiştir ve çok sayıda oksidan sınıfı ile ilişkili görünmektedir^{27,28,29}. DNA'nın oksidatif hasarının insan hastalıklarına katkısı, bütün genetik bilgiyi taşıyan molekül olması nedeniyle sürpriz değildir. DNA oksidasyonunun, insan hastalıklarında, yaşlanmada, gelişimsel anormalliklerdeki rolü üzerinde literatürde pek çok çalışma vardır ancak, henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Bir mikroelektroforez yöntemi olan Komet Assay, oksidatif DNA hasarlarının daha kolay, daha kısa sürede ve non-invaziv olarak incelenmesine olanak sağlar. Oluşan hasar nedeniyle küçük parçalara ayrılmış DNA kısımlarının elektrik alanında daha hızlı hareket ederek floresan boyamayla hücre çekirdeğinin çevresinde kuyruklu yıldız görünümü oluşturmalarına dayanır. Bu şekilde kalitatif bir değerlendirme sağlayabileceği gibi, görüntü analiz eden sistemlerle kuyruk kısmının floresan yoğunluğu ve uzunluğuna göre kantitatif analiz olanağı da sağlar. Bizim çalışmamızda sonuçlar, elektroforez ve boyama sonrasında floresan mikroskopunda sayılan hücrelerin komet oluşturmuş hücre yüzdeleri olarak ifade edildi.

Literatürde ox-LDL'nin insan endotel hücrelerinde proaterosklerotik NAD(P)H oksidaz ekspresyonunu ve süperoksit anyon oluşumunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır³⁰. Proaterojenik sitümlüslere yanıt olarak (Ox-LDL'e maruz kalmak gibi), endotel hücreleri, makrofaj, düz kas hücreleri gibi hücrelerde eksprese edilen esas Ox-LDL reseptörü olan "Lectin-like oxidized low-densitylipoprotein receptor-1 (LOX-1)" ekspresyonunun arttığı çalışmalarda gösterilmiştir^{31,32}. Bu çalışmada biz Ox-LDL ile indüklenen nötrofillerde ortaya çıkan oksidan stres ile ilişkili DNA hasarını Komet yöntemi ile göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

LDL izolasyonu

LDL "short-run ultracentrifugation" yöntemiyle izole edildi^{18,33}. Sağlıklı normolipidemik kişilerden bir gecelik açlığı takiben alınan EDTA'lı tam kan örnekleri 10 dak. 1000 x g'de çevrildikten sonra, ayrılan plazmaya LDL agregasyonunu engellemek için 10 mg/ml olmak üzere süroz eklendi. Plazmanın dansitesi 0,297 gr/ml KBr eklenerek 1,225 kg/L'e ayarlandı. 1 ml plazmanın üzerine 2,50 ml izotonik salin tabakalandırıldıktan sonra 120.000 x g de 15 0C de 4 saat santrifüj edildi. Tüpün ortasında toplanan LDL içeren fraksiyon aspire edildikten sonra, daha ileri saflaştırma için ikinci



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):183-189

CİNEMRE ve Ark.

Ox-Ldl ile Nötrofil Aktivasyonu
Sırasında Oluşan DNA Hasarının
Komet Assay ile Değerlendirilmesi



CİNEMRE ve Ark.

Ox-Ldl İle Nötrofil Aktivasyonu
Sırasında Oluşan DNA Hasarının
Komet Assay ile Değerlendirilmesi

ultrasantrifüj basamağında LDL içeren fraksiyon dansitesi 0,134 gr/ml potasyum bromür (KBr) eklenerek 1.100 kg/L'e ayarlandıktan sonra izotonik salin tabakalandırıldı ve 120.000 x g. 15 0C de 18 saat santrifüj edildi ve en üstte toplanan LDL fraksiyonu aspire edilip azot geçirilerek oksijensiz hale getirilen fosfatla tamponlanmış saline (PBS) karşı 24 saat, karanlıkta 4°C de diyaliz edildi. Diyaliz işleminden sonra 0,45 µm filtreden geçirildi.

İzole edilen LDL protein içeriği, membran ve lipoproteinlere uyarlanmış Lowry yöntemiyle tayin edildi³⁴. LDL protein içeriği 1 mg/ml'e ayarlandı.

LDL oksidasyonu

Protein içeriği 1 mg/ml'e ayarlanmış olan LDL solüsyonu phosphate buffered saline (PBS) ile 1:5 seyreltilip CuC12 (15 µM final konsantrasyonu) ile 30°C su banyosunda 10 saat boyunca okside edildi^{18,19}.

LDL oksidasyon ürünlerinin tayini

Oksidasyon süresince belirli aralıklarla alınan numunede, EDTA ile (4 mM/L final konsantrasyonunda) ve buz banyosuna konularak oksidasyon durduruldu. Bu numunelerde TBARS, konjuge dien ve protein karbonil içeriği tayinleri yapıldı^{29,30,31,35}.

Hücre izolasyonu

Nötrofiller heparinize tam kandan "Ficoll-Hypaque" yöntemiyle izole edildi^{36,37}. Sağlıklı gönüllülerden alınan heparinli kan 30 dakika sedimantasyona bırakıldıktan sonra ayrılan plazma Histopaque-1077'nin üzerine yayıldı ve 30 dk 700 x g de çevrildi. Dipteki nötrofil ve eritrosit içeren fraksiyon 2 kez PBS ile yıkandıktan sonra eritrositler hipotonik salinle parçalandı. PBS ile yıkanan hücrelerin, yine PBS ile süspansiyonu yapıldı.

İnkübasyon koşulları

İzole edilen nötrofiller 106 konsantrasyonunda 2 tüpe ayrıldıktan sonra tüplerden birine 50 mg/ml protein final konsantrasyonunda ox-LDL eklenerek 2 sa. 37 °C de inkübe edildi.

Komet yöntemi ile DNA hasarının incelenmesi

Yukarıda sözü edilen inkübasyonlardan sonra her iki tüp 400 x g de 10 dk santrifüj edildikten sonra hücreler süpernatandan ayrıldı, PBS ile süspansiyonu yapıp, %1 NMP-agaroz içinde lam üzerine yayılarak +4 0C de 2 dk donduruldu ve yatay elektroforez cihazında 25 dk 0.6 V/ cm ile yürütüldü. Bu işlemin ardından propidyum iyodidle boyanan preparatlar, floresan mikroskopu (Leica-DMLB) ile değerlendirildi. Sonuçlar, sayılan 100 hücreden komet oluşturmuş hücrelerin yüzdesi olarak bildirildi.

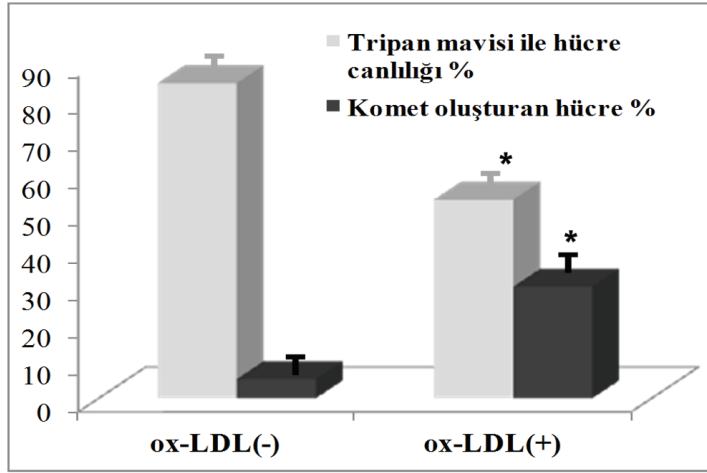
Sitotoksosite tayini

Ox-LDL ile inkübasyon sonrasında hücrelerin canlılıkları tripan mavisi kullanılarak tayin edildi. Bir volüm hücre süspansiyonu eşit volüm tripan mavisile karıştırıldıktan sonra 3 dk bekletildi ve "Thoma" lamına birer damla konularak tüm alanlardaki boyanmış ve boyanmamış hücreler ayrı ayrı sayıldı.

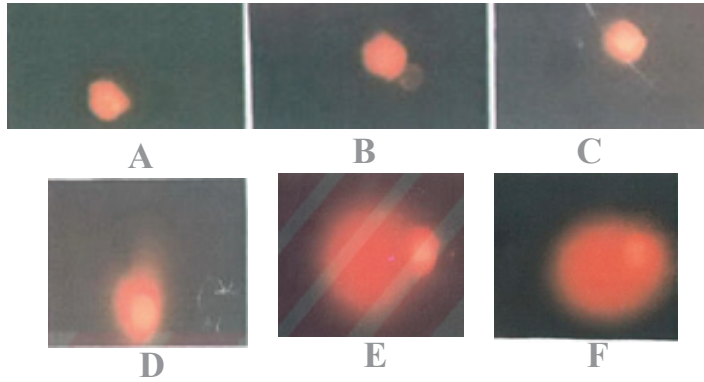
Sonuç

50 mg/ml protein final konsantrasyonunda ox-LDL eklenerek 2 sa. 37°C de inkübe edilen nötro-

fillerde öncelikle bu deneysel koşullarda hücre canlılığı test edildi. Tripan mavisi kullanılarak hücre canlılığı ox-LDL muamelesi ile oluşturulan oksidan stres durumunda $53,4 \pm 3,9$; kontrol grubunda ise $84,7 \pm 3,2$ olarak belirlendi ($P < 0.001$) (Figür 1). ox-LDL ile aktive edilen nötrofillerde oluşan DNA oksidatif hasarı, Komet yöntemi ile her grupta sayılan 100 hücrede komet oluşturmuş hücre yüzdesi ile değerlendirildi (Resim1). Ox-LDL ile muamele edilen nötrofillerde, komet oluşumu 30.0 ± 4.6 olarak tespit edildi (Figür 1). Komet oluşumu sadece PBS ile muamele edilen kontrol hücre grubunda 5.2 ± 1.9 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($P < 0.001$).



Grafik 1. Ox-LDL'ye maruz kalan nötrofillerde hücre canlılığı ve komet oluşturan hücre yüzdeleri. (* : $P < 0.001$, ox-LDL(+) vs. ox-LDL (-) nötrofiller)



RESİM 1: Mikroelektroforezde kometlerin flüoresan mikroskopuyla görünümü
A,B,C: Normal hücre çekirdekleri; D,E,F: Oksidan stres durumunda komet oluşturmuş hücre çekirdekleri (Leica-DMLB flüoresan mikroskopuyla x 40 büyültmede)

Tartışma

Lökositler, değişik uyaranlarla aktive olabilirler ve bu aktivasyon solunumsal patlamayla karakterizedir. Sonuçta oluşan reaktif türler nedeniyle oksidatif stres artar. Araujo ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lökositlerde ROT 'nin oluşumunun hiperlipidemiyeye pozitif bir kolerasyon gösterdiğini bildirmişlerdir³⁸. Bizim çalışmamızda da izole nötrofillerin ox-LDL ile muameleye aktivasyonla yanıt verdiği ve ortaya çıkan oksidan strese maruz bırakılan hücrelerde, DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu Komet assay ile gösterilmiştir.





Journal of Human Rhythm
2018;4(4):183-189

CİNEMRE ve Ark.

Ox-Ldl İle Nötrofil Aktivasyonu
Sırasında Oluşan DNA Hasarının
Komet Assay ile Değerlendirilmesi

Nötrofillerin aktivasyonu ile oluşan reaktif türlerin bazı hastalıkların etyopatolojisinde yer alan lipid oksidasyonuna neden olabildiği bilinmektedir³⁹. Ancak artmış lipid içeriğinin de özellikle oksidasyon gibi modifikasyonlarla nötrofil aktivasyonuna neden olabilmesi farklı bir bakış açısı sağlayacaktır. Kelley ve ark. ox-LDL'nin mast hücrelerini aktive ettiğini ve inflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-8 ekspresyonunu ve protein düzeylerini arttırdığını göstermiştir⁴⁰. Nötrofiller ve monositler için güçlü bir kemoatraktan olan IL-8 kronik inflamatuvar yanıt oluşturacaktır. Kopprasch ve ark. yaptıkları çalışmada hipoklorit ile modifiye olmuş-okside LDL'nin polimorf nüveli lökositlerde solunumsal patlamayı aktive ederek belirgin bir proinflamatuvar potansiyele sahip olduklarını göstermişlerdir⁴¹. Aynı zamanda "high-density lipoprotein" HDL'nin bu aktivasyon esnasında hem lipid ve protein bileşenleri hem de nötrofilleri bu aktivasyona karşı koruduğunu da ortaya koymuşlardır. Aynı etkiyi ox-LDL dışındaki aktive edici "zymosan" gibi ajanlarla aktivasyonda elde edememişlerdir. Ox-LDL ve fosfolipid bileşenlerinin lökositlerde lipid cisimcik oluşumunu indüklemedeki rolünü araştıran başka bir çalışmada sıçan peritoneal makrofajlarının ox-LDL (fakat natif-LDL değil) inkübasyonu ile kısa bir süre sonra lipid cisimciklerinin oluşumu gösterilmiştir⁴². Lipid cisimcik oluşumu ox-LDL'nin ateroskleroz gibi patolojilerdeki rolü ile uyumlu, önemli bir proinflamatuvar etkisidir. Bunların dışında ox-LDL'nin granülositlerin migrasyon ve degranülasyonunu aktive ettiğini gösteren çalışmalar vardır⁴³. Bunlar ve benzeri çalışmalar, bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak ox-LDL'nin nötrofillerde solunumsal patlamayı uyardığını; bunun sonucu oksidatif stresi arttırdığı ve gerek hücresel bileşenlerde oksidatif hasar gerekse proinflamatuvar mekanizmalarla yaygınlaşan bir hasar potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. van Tits ve ark ox-LDL (natif-LDL değil), nötrofillerde erken dönemde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığını ve bunu gecikmiş bir süperoksit oluşumunun takip ettiğini göstermişlerdir. Fosfolipaz C'ye bağlı hücre içi Ca²⁺ akışı ox-LDL ile nötrofil aktivasyonunda hücre içi sinyal ileti yollarını oluşturuyor olabilir⁴⁴.

Lipidlerden başka, oksidan moleküllerin önemli hedefleri proteinler ve DNA'dır^{45,46}. Nötrofiller, aktivasyon esnasında oluşturdukları reaktif oksijen türlerinin yanı sıra azurofilik granüllerden salınan MPO-MPO-H2O2 halid sistemiyle çok güçlü bir reaktif olan HOCl'yi oluşturur^{47,48}. Lökositik orijinli proteazlar değişik patolojik durumlarda doku hasarını artırıcı aktiviteleri, antiproteazlarla dengelenir. Lökositlerin oluşturduğu oksidanlar, özellikle HOCl hem kendi reaktiviteleriyle hem de bu antiproteazları inaktive ettiklerinden dolayı proteolitik yıkımı artırarak önemli bir hasar mekanizması oluşturur. Bizim çalışmamızda DNA oksidasyonu üzerindeki etkilerinin incelenebilmesi için yapılan Komet testinde, ox-LDL ile nötrofillerin inkübasyonunun komet oluşturan hücre yüzdesini belirgin olarak arttığı görülmüştür. Ancak bu sonuçlar kalitatif değerlendirmeye dayanan sonuçlardır. Kantitatif değerlendirme görüntü analiz eden sistemlerde, fragmente olmuş DNA'nın elektroforetik alanda daha hızlı hareket etmesiyle oluşan kuyruk kısmının boyanma yoğunluğu ve uzunluğunun (tail moment) ölçümü ile belirlenebilir. Literatürde, periferik kanda nötrofil aktivasyonu ve nötrofil DNA hasarı ile hastalık aktivitesi arasında ilişkiyi gösteren yayınlar vardır^{49,50}. Doğal immünitede çok önemli koruyucu fonksiyonlarının aksine nötrofillerin kronik inflamatuvar hastalıklardan kanser oluşumuna kadar pek çok hastalığın etyopatogeneziyle ilişkileri bilinmektedir. Nötrofil aktivasyonu, oluşan oksidanların ve proteolitik bileşiklerin hasarlayıcı etkileri, pro-antiinflamatuvar sitokin etkileşimlerinin sonuçları gibi pek çok kompleks moleküler mekanizma ile bu hastalıkların etyopatogeneziinde yer alabilirler. Biz bu çalışmada nötrofillerin ox-LDL gibi ajanlarla aktive olduklarında kendi DNA'larının da zarar gördüğünü gösterdik. Hem ox-LDL hem de nötrofillerin ateroskleroz gibi toplumu yaygın olarak etkileyen sağlık problemlerindeki rolleri göz önüne alındığında ox-LDL ile nötrofil DNA hasarının bu ve buna benzer hastalıkların etyopatogeneziinde rol oynaması kuvvetle muhtemeldir.

1. Jialal I, Deveraj S. Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clinical Chemistry*. 1996;42(4):498-506. PMID: 8605665
2. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease, Atherosclerosis. 2003;168(1):99-106. PMID: 12732392
3. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*. 2001;15(12):2073-84. PMID: 11641234
4. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:199-205; discussion 205-6. PMID: 11795267
5. Hari K, Katayama M, Sata N, Ishii K, Waga S, Yadai J. Neuroprotection by glial cells through adult T cell leukemia-derived factor/human thioredoxin (ADF/TRX). *Brain Res*. 1994;652(2):304-10. PMID: 7953744
6. Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest*. 1982;70(3):550-7. PMID: 7107894
7. Roos D, Weeig RS, Voetman AA, Schaik JV, Bot AAM, Meerhoff LJ, Loos JA. Protection of phagocytic leukocytes by endogenous glutathione: studies in a family with glutathione reductase deficiency. *Blood*. 1979;53(5):851-66. PMID: 435643
8. Vicentini FC, Gomes CM, Danilovic A., Chedid Neto EA, Mazzucchi E, Srougi M. Percutaneous nephrolithotomy: Current concepts. *Indian J Urol*. 2009; 25(1): 4-10. PMID: 19468422
9. Abdalla DSP, Compa A, Monteiro HP. Low density lipoprotein oxidation by stimulated neutrophils and ferritin. *Atherosclerosis*. 1992; 47:149-159. PMID: 1334654
10. Weiss SJ, Slivka A. Monocyte and granulocyte-mediated tumor cell destruction. A role for the hydrogen peroxide-myeloperoxidase-chloride system. *J Clin Invest*. 1982;69(2): 255-262. PMID: 6276438
11. Andrews PC, Krinsky M. The reductive cleavage of myeloperoxidase in half, producing enzymatically active hemi myeloperoxidase. *J Biol Chem*. 1981;256: 4211-4218. PMID: 6260790
12. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M. Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence for hypochlorous acid generation. *J Clin Invest*. 1982;70(3):598-607. PMID: 6286728
13. Clark RA, Stone PJ, Hag AE, Calore JD, Franzblau C. Myeloperoxidase-catalyzed inactivation of 1-protease inhibitor by human neutrophils. *J Biol Chem*. 1981;256:3348-3353. PMID: 6162845
14. Marion R, Stumpf DA, Michals K, Hart RD, Parks JK, Goodman SI. Lipoamide dehydrogenase deficiency with primary lactic acidosis: Favorable response to treatment with oral lipoic acid. *J Pediatrics*. 1984;104:65-69. PMID: 6418873
15. Yan LJ, Traber MG, Kobuchi H, Matsugo S, Tritschler HJ, Packer L. Efficacy of hypochlorous acid scavengers in the prevention of protein carbonyl formation. *Arch Biochem Biophys*. 1996;327(2):330-4. PMID: 8619623
16. Siminiak T, Flores Na, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury. *Eur Heart J*. 1995;16:160-70. PMID: 7744086
17. McCarron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck M. Adhesion Molecules on Normotensive and Hypertensive Rat Brain Endothelial Cells. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;205(3):257-62. PMID: 7909612
18. Kleinveld HA, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF, Demacker PN. Improved measurement of low-density-lipoprotein susceptibility to copper-induced oxidation: application of a short procedure for isolating low-density lipoprotein. *Clin Chem*. 1992;38(10):2066-72. PMID: 1394991
19. Scheek LM1, Wiseman SA, Tijburg LB, van Tol A. Dialysis of isolated low density lipoprotein induces a loss of lipophilic antioxidants and increases the susceptibility to oxidation in vitro. *Atherosclerosis*. 1995;117(1):139-44. PMID: 8546750
20. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990;186:1-85. PMID: 2172697
21. Graham A, Hogg N, Kalyanaraman B, O'Leary V, Darley-Usmar V, Moncada S. Peroxynitrite modification of low-density lipoprotein leads to recognition by the macrophage scavenger receptor. *FEBS Lett*. 1993;330(2):181-5. PMID: 8365489
22. Leake DS, Rankin SM, Collard S. Macrophage proteases can modify low density lipoproteins to increase their uptake by macrophages. *FEBS Lett*. 1990;269:209-212. PMID: 2201569
23. Henle ES, Linn S. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. *J Biol Chem*. 1997;272(31):19095-8. PMID: 9235895
24. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010 Jul-Dec; 4(8): 118-126. PMID: 22228951
25. Paap B, Wilson DM, Sutherland BM. Human abasic endonuclease action on multilesion abasic clusters: implications for radiation-induced biological damage. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(8): 2717-2727. PMID: 18353858
26. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science*. 1988;240(4852):640-2. PMID: 2834821
27. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem*. 1997;272(32):19633-6. PMID: 9289489
28. Guidarelli A, Cattabeni F, Cantoni O. Alternative mechanisms for hydroperoxide-induced DNA single strand breakage. *Free Radic Res*. 1997;26(6):537-47. PMID: 9212348
29. Cooper PK, Nouspikel T, Clarkson SG, Leadon SA. Defective transcription-coupled repair of oxidative base damage in Cockayne syndrome patients from XP group G. *Science*. 1997;275(5302):990-3. PMID: 9020084
30. Hazell LT, Berg JJM, Stocker R. Oxidation of low-density lipoprotein by hypochlorite causes aggregation that is mediated by modification of lysine residues rather than lipid oxidation. *Biochem J*. 1994; 302(Pt 1): 297-304. PMID: 8068018
31. Jacob S, Streeger RS, Fogt DL, Hokoma JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes*. 1996;45(8):1024-9. PMID: 8690147
32. Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem*. 1987;262(20):9895-901. PMID: 3036875
33. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. 2001; 54(5): 356-361. PMID: 11328833
34. Markwell MA, Haas SM, Bieber LL, Tolbert NE. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal Biochem*. 1978;87(1):206-10. PMID: 98070
35. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(4):341-90. PMID: 1398217
36. Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside. *Annals of Hepatology*. 2016;15(2):160-173. PMID: 26845593
37. J Renzi P, Ginns LC. Analysis of T cell subsets in normal adults. Comparison of whole blood lysis technique to Ficoll-Hypaque separation by flow cytometry. *J Immunol Methods*. 1987;98(1):53-6. PMID: 2951443
38. Araujo FB, Barbosa DS, Hsin CY, Maranhao RC, Abdalla DS. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1995;117(1):61-71. PMID: 8546756
39. Carr AC, Frei B. Human neutrophils oxidize low-density lipoprotein by a hypochlorous acid-dependent mechanism: the role of vitamin C. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):627-36. PMID: 12033452
40. Kelley J, Hemontolor G, Younis W, Li C, Krishnaswamy G, Chi DS. Mast cell activation by lipoproteins. *Methods Mol Biol*. 2006;315:341-8. PMID: 16110168
41. Kopprasch S, Pietzsch J, Graessler J. The protective effects of HDL and its constituents against neutrophil respiratory burst activation by hypochlorite-oxidized LDL. *Mol Cell Biochem*. 2004 Mar;258(1-2):121-7. PMID: 15030176
42. de Assis EF, Silva AR, Caiado LF, Marathe GK, Zimmerman GA, Prescott SM et al. Synergism between platelet-activating factor-like phospholipids and peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists generated during low density lipoprotein oxidation that induces lipid body formation in leukocytes. *J Immunol*. 2003 Aug 15;171(4):2090-8. PMID: 12902515
43. Sedgwick JB, Hwang YS, Gerbyshak HA, Kita H, Busse WW. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(6):702-9. PMID: 12777245
44. van Tits LJ, Hak-Lemmers HL, Demacker PN, Stalenhoef AF, Willems PH. Oxidized low-density lipoprotein induces calcium influx in polymorphonuclear leukocytes. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(8):747-55. PMID: 11053776
45. Djordjevic VB. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol*. 2004;237:57-89. PMID: 15380666
46. Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem*. 1987;262(20):9895-901. PMID: 3036875
47. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M. Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence for hypochlorous acid generation. *J Clin Invest*. 1982;70(3):598-607. PMID: 6286728
48. Lambert BM, Weiss SJ. The chlorinating potential of the human monocyte. *Blood* 1983;62:645-651. PMID:6882917
49. Martelli-Palomino G, Paoliello-Paschoalato AB, Crispim JC, Rassi DM, Oliveira RD, Louzada P, Lucisano-Valim YM, Donadi EA. DNA damage increase in peripheral neutrophils from patients with rheumatoid arthritis is associated with the disease activity and the presence of shared epitope. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(2):247-254. PMID: 27908303
50. Barrett CD, Hsu AT, Ellson CD, Y Miyazawa B, Kong YW, Greenwood JD. Blood clotting and traumatic injury with shock mediates complement-dependent neutrophil priming for extracellular ROS, ROS-dependent organ injury and coagulopathy. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(1):103-117. PMID: 30260475



ÇİNEMRE ve Ark.
Ox-Ldl ile Nötrofil Aktivasyonu
Sırasında Oluşan DNA Hasarının
Komet Assay ile Değerlendirilmesi

The Relationship Between Maximal Atrial Septal Excurtion and Left Atrial Appendix Flow in Cryptogenic Stroke Patients Without Patent Foramen Ovale

Veciha Özlem Bozkaya¹, Ramazan Akdemir²

¹ SBÜ Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji A.D., Ankara

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat:4, Korucuk, Adapazarı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Veciha Özlem Bozkaya

SBÜ Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji A.D., Ankara

T: +90 532 542 68 81 E-mail: mdisay@hotmail.com

Abstract

- Object** to examine whether a correlation exists between LAA systolic flow velocity and maximal atrial septal excurtion(MASE)In Cryptogenic stroke patients without Patent foramen ovale
- Methods** This study includes 30 patients between 18-65 aged who took cryptogenic stroke diagnosis and applied for detailed cardiac examination to neurology and cardiology clinics. ..After providing a medical history and undergoing a physical examination,each patient underwent ECG and echocardiographical examination.Two dimensional echocardiography,M-mode and Doppler studies were performed using standart techniques..In the Subkostal imaging:Atrial septal excurtion was measured by putting M-mode cursor on midseptum.After TTE,patients underwent TEE. SAA systolic flow velocity was measured by putting pulse wave doppler cursor on SAA outflow.Associations between LAA systolic flow velocity and MASE were determined by using spearman correlation coefficient.
- Results** A negative correlation was observed between LAA systolic flow velocity and MASE. When relations among ecocardiographic parametres (LADD, LVEDD, E,A,E',A', Des Time) were examined one by one, no other significant correlation was observed
- Conclusion** According to our study's results; we think that the increase of MASE may be an indicator for the decrease of LAA systolic flow velocity. This result would keep light to the other future comprehensive studies which contain other parameters which may affect and may reflect LAA function .
- Key words:** LAA systolic flow velocity, MASE, cardioemboli, cryptogenic stroke.

Öz

- Amaç** Patent foramen ovale (PFO) saptanmayan,Kritojenik İnme hastalarında; Sol atriyal appendix (SAA) sistolik akım hızı ve Atriyal septal hareket amplitüdü (MASE) arasındaki ilişki olup olmadığının incelenmesi
- Metod** Çalışmaya 18-65 yaş arası ,nedeni bilinmeyen inme tanısı almış ve kardiyembolik kaynak araştırılması amacıyla detaylı kardiyak incelemeye tabi tutulan 30 hasta alındı.Hastaların öncelikle özgeçmiş,soygeçmiş sorgulandı.Sonrasında her hasta Elektrokardiyografi(EKG) ve Transtorasik Ekokardiyografi(TTE) incelemesine alındı.2boyutlu TTE'de,standart teknikler kullanılarak M-mode ve Doppler çalışmaları gerçekleştirildi. MASE subkostal görüntüleme penceresinde atrial mid-septuma M-mode cursoru koyarak ölçüldü TTE sonrası,hastalar Transözofageal Ekokardiyografi(TEE) e alındı ve SAA çıkış yolunda PW doppler konularak SAA sistolik akım hızı ölçüldü. Atriyal septal hareket amplitüdü (MASE) ile sol atriyal apendiks sistolik akım hızı (SAA Vel.) arasındaki ilişki spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak belirlendi
- Bulgular** SAA akım hızı ile atriyal septal hareket amplitüdü arasında anlamlı, negatif bir korelasyon vardır. SAA ve diğer ekokardiyografik parametreler (LVDC,LADÇ,E,A,E',A',Des.Zmn) arasındaki korelasyon tek tek incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Sonuç** Çalışmamızın sonucuna göre; MASE artışının, LAA sistolik akım hızındaki azalmanın bir belirteci olabileceğini düşünmekteyiz.Bu çalışma; LAA sistolik akım hızını etkileyen ve yansıtan diğer parametrelerin detaylı olarak inceleneceği daha kapsamlı çalışmalara ışık tutacaktır.
- Anahtar Kelimeler** LAA sistolik akım hızı,SAA, kardiyemboli , kriptojenik inme



BOZKAYA et al.

The Relationship Between
Maximal Atrial Septal Excurtion and
Left Atrial Appendix Flow in
Cryptogenic Stroke Patients
Without Patent Foramen Ovale

Introduction

The deaths caused by stroke are still among the most important causes of death in the world. Although detailed research, the reason of stroke can not be found in patients and it is called "cryptogenic stroke". It was understood that cardioemboli is usually underlying reason for the cryptogenic stroke. Cardioemboli is the most common reason especially among young people with cryptogenic stroke¹. LAA and inter atrial septum (IAS) are usually blamed as a potential source of these cardioembolic events.

Left atrial appendix (LAA) dysfunction is a risk factor for stroke and it is evaluated by transesophageal echocardiography (TEE)². Since TEE is an invasive procedure, it may be refused by some patients or its contraindications might prevent its usage. Therefore, there is a need for a noninvasive predictor for LAA dysfunction. However, there are limited number of studies in the literature about clinical and echocardiographic predictors for thrombosis formation in LAA. LAA systolic flow velocity is a predictor for LAA function and thrombosis formation.

Another potential source of cardioemboli associated with cryptogenic stroke is interatrial septal aneurysm (IASA)⁽³⁾. The objective diagnosis of IASA is defined with MASE measurement on TTE.^{4,5}

In this study, it is aimed to examine whether a correlation exists between LAA systolic flow velocity and maximal atrial septal excursion (MASE). At the result of study; MASE is found to be high for lower LAA systolic flow velocities. This finding may be useful to develop new strategies for patients who have contraindications for TEE (i.e. use of oral anticoagulant, esophageal varicosis, or serious lung disease) or refuse TEE. After the approval of the relation between echocardiographic parameters and LAA systolic flow velocity with large scale trials, it may also be used for healthy people who are at risk for ischemic stroke.

Methods

This study includes patients with cryptogenic stroke diagnosis who applied S.B. Dışkapı EAH Neurology and Cardiology Clinics for detailed cardiac examination. Patients with the following characteristics were excluded from the study; patients who refused TEE or have intolerance to TEE, severe valve disease, congenital heart disease, heart failure, over 65 years old and observed other reasons of stroke (organic brain diseases, hemoragic stroke). Patients in the study were aged between 18-65 years. The study was approved by the local ethic committee.

After the investigation of medical history and physical examination, each patient underwent ECG and echocardiographical examination. Two dimensional echocardiography, M-mode and Doppler studies were performed using standard techniques. Left Atrial Diameter (LADD), Left Ventricle End-Diastolic Diameter (LVEDD) and Left Ventricle End-Systolic Diameter (LVESD) and Maximal Atrial Septal Excurtion (MASE) were measured. In subcostal imaging; Atrial septal excursion was measured by putting M-mode cursor on midseptum (Figure 1). Measurements were performed using three consecutive heart beats and mean of three measurements was calculated. LVEF was calculated using Teicholz formula. Conventional and tissue-pulsed Doppler imaging included early (E) and atrial (A) peak velocities of the mitral valve, their ratio (E/A), E velocity deceleration time (Des.T), myocardial systolic velocity (Sm), early (Em) and atrial (Am) myocardial diastolic velocities obtained from the lateral mitral annulus. After TTE, patients underwent TEE. At the beginning of

TEE; orofarengal local anesthesia was applied to the patients. We examined LA and LAA morphology and existence of a thrombus or Spontaneous Echo Contrast (SEC) in standard visualization windows. LAA systolic flow velocity was measured by putting pulse wave doppler cursor on LAA outflow (Figure 2). At the end of TEE; IAS was examined with IV ajite saline injection to diagnose Patent Foramen Ovale (PFO). We diagnosed PFO when the bubbles were on the LA and LV in three beats after they reached right atrium.

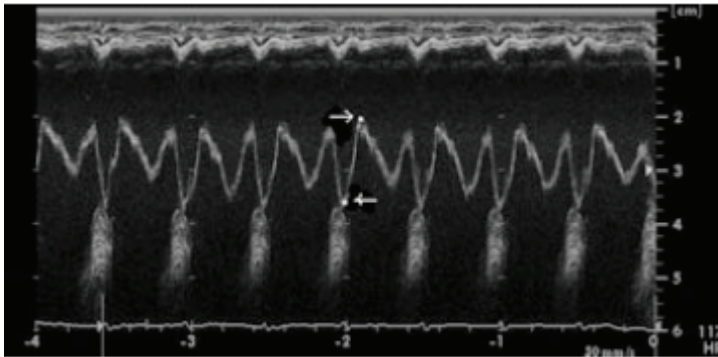


Figure 1: Measurement of Maximal Atrial septal Excursion by using M mode on TEE

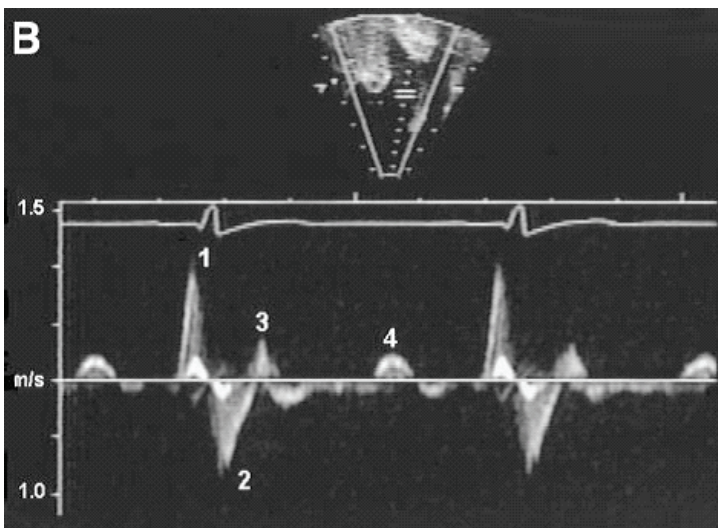


Figure 2 :LAA flow diagram on sinus rhythm . 1.LAA contraction ; 2. LAA filling; 3.systolic reflectionwaves (positive and negative); 4. early diastolic LAA outflow.

Statistics

Analysis were performed with SPSS version 17.0 . Continuous variables were expressed as mean \pm SD. Continuous variables were compared between groups using an unpaired t test (for normally distributed variables) or Mann-Whitney U test (for non-normally distributed variables). Chi square analysis was used to compare categorical variables. All reported probability values were two-tailed, and $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Correlation between LAA systolic flow velocity and MASE were determined by using spearman correlation coefficient.

Results

The study included 30 patients with cryptogenic stroke .They were 18-65 years old. The mean age of the participants was $52,7 \pm 8,09$ year. 21 of the patients were men (70%), 9 of the patients



BOZKAYA et al.

The Relationship Between
Maximal Atrial Septal Excursion and
Left Atrial Appendix Flow in
Cryptogenic Stroke Patients
Without Patent Foramen Ovale



were women (%30). Cardiovascular risk factors were common in the study group; hypertension (n=15 [50%]), hypercholesterolemia (n=6 [20%]), current or previous smoking (n=11 [36%]), diabetes (n=9[30%]) and Periferic Arterial Disease (n=3 [10%]). We observed atrial fibrillation on one of patients's basal EKG (%3.3) and other patients (n=29) had normal sinus rhythm on their basal EKG. The mean LV ejection fraction was $65,4 \pm 3,5 \%$, the mean LVEDD was $4,67 \pm 0,8$, the mean LA diameter was $3,7 \pm 0,5$, the mean LAA systolic flow velocity was $48,38 \pm 23,80$. The echocardiographic characteristics of the study patients are presented in Table 1.

Table 1: Ecocardiographic parameters in the study population

| Parameter | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum |
|----------------|---------|---------|---------|---------|
| LV EF [%] | 65.4667 | 3.55 | 58 | 75 |
| LVEDD [cm] | 4.6735 | 0.8359 | 1.5 | 6 |
| LA [cm] | 3.7685 | 0.5207 | 2.9 | 5.3 |
| Mitral E [m/s] | 0.7407 | 0.2424 | 0.4 | 1.4 |
| Mitral A [m/s] | 0.8917 | 0.2492 | 0.6 | 1.5 |
| IVRZ [ms] | 109.538 | 30.691 | 64 | 185 |
| E' | 7.2617 | 3.0491 | 3 | 15.9 |
| A' | 9.3143 | 2.2023 | 6 | 16 |
| S | 7.4833 | 1.6093 | 5 | 9.8 |
| DES. T. | 246.111 | 75.9356 | 68 | 371 |
| LAA Vel. S | 48.38 | 23.80 | 0.2 | 1.06 |
| LAA Vel. D | 0.478 | 0.2259 | 0.2 | 1.02 |

The correlation between LAA systolic flow velocity and MASE is shown in figure 3. A negative correlation was observed between LAA systolic flow velocity and MASE . No other significant correlation was observed among other echocardiographic parameters (LADD, LVEDD, E, A, E', A', Des.T.) when these parameters were examined one by one.

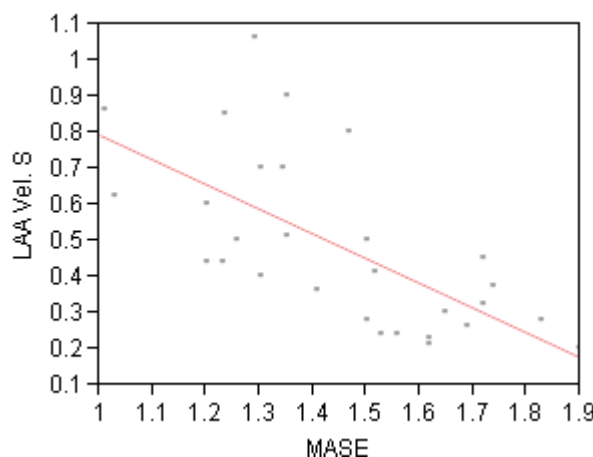


Figure 3. Relation between LAA flow velocity and MASE (Spearman $\rho = -0.7053$, $\text{Prob} > |r| = <.0001$)

Discussion

Since it has high mortality and it may be repeatable but also curable, It is very important to distinguish cardiac stroke from the other stroke etiologies⁶. When the reasons of cyriptogenic stroke in young people are examined in detail, generally cardioembolic sources are found to be the main

cause for the stroke. The more common high risk cardioembolic conditions are: impairment of LA/LAA function or interatrial septal anomalies such as PFO, increase of IAS mobility, IASA and ASD.^{7,8}

In this study, potential cardiac emboli sources were investigated with detailed cardiac examination of cryptogenic stroke patients and it was observed that there is a correlation between LAA flow velocity and MASE. The patients who have other cardioembolic sources (PFO, ASD, MVP, atrial mixoma, intracardiac thrombus) were excluded from the study. The study patients didn't have any other pathologies that may affect LAA flow velocity or other causes that may lead to stroke alone, such as mitral stenosis, atrial fibrillation, presence of SEC.

Many studies showed that TTE is insufficient to evaluate morphology and functions of LAA and to find out the potential cardioembolic sources^{9,10}. TEE is thought to be gold standard to evaluate LAA for the people with cardioembolic stroke¹¹. On the other hand, this examination is uncomfortable, expensive and semi-invasive¹². Because of these disadvantages, some of patients refuse TEE. For this reason, it becomes important at least to find out the predictor parameter for LAA dysfunction which has critical importance in terms of stroke.

In the literature, there are limited number of studies about the prediction of LAA dysfunction. Agmon at all showed that there is a weak relation between LAA discharge speed and many left atrial variables in a big patient population but TTE and TEE were performed in the different hemodynamic states in this study¹³. Nakatani at all; introduced an index in their study. It was LA dp/dtmax ($r=0,78$ $p<0,001$) which was known as a LA contraction's strong predictor and was correlated with median transmitral A wave¹⁴. In an other study, it is claimed that LA EF and Mitral flow A wave Acceleration Slope (Acc-S) were the best parameters which were correlated with LAA discharge speed and A wave Acceleration Slope (Acc-S <900 cm/sec²) shows the decrease of LAA discharge speed. There is not any study in the literature that investigates the relation between maximal inter atrial septum excursion and LAA systolic flow velocity. In our study; we investigated whether a correlation between LAA flow velocity measured by TEE and MASE measured by TTE exists or not.

As recommended usually, we measured MASE on interatrial septum by using M mode at TTE. Protrusion of interatrial septum more than 15mm into the right or left atrium with an at least 15mm diameter base of interatrial septum confirmed the diagnosis of atrial septal aneurysm.

In our study, we observed low LAA systolic flow velocities in the presence of high MASE. This relation may be caused by the increase of atrial septal excursion that may affect the mechanical functions of LA and LAA flow velocities by creating turbulent flow in left atrium. According to our study; we claimed that the increase of maximal atrial septal excursion may be an indicator for the decrease of LAA systolic flow velocity.

We expect that; this study would keep light to future comprehensive studies which include other parameters related with LAA functions. There are few studies about prescriptive indicators of LAA flow and LAA flow's contribution to thromboembolic risk. Result of our study would help to develop new strategies for the stroke patients who refuse TEE or have contraindication for TEE (osopagheal varicose veins, serious lung disease, using oral anticoagulan). Observing the etiology of stroke would be a guide for the treatment and to develop new treatment strategies.



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):190-196

BOZKAYA et al.

The Relationship Between
Maximal Atrial Septal Excursion and
Left Atrial Appendix Flow in
Cryptogenic Stroke Patients
Without Patent Foramen Ovale



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):190-196

BOZKAYA et al.

The Relationship Between
Maximal Atrial Septal Excursion and
Left Atrial Appendix Flow in
Cryptogenic Stroke Patients
Without Patent Foramen Ovale

With future comprehensive studies, relation between ecocardiographic parameters with LAA systolic flow velocity may be proved clearly and can be used among healthy people to distinguish people with high cardioembolic risk.

Our study has some limitations: since the study didn't include a control group. Measurements for normal people could not be examined. Only the correlation between LAA flow velocity and MASE is examined, but detailed examination of relations between other parameters may be performed in future comprehensive studies with larger sample sizes.

Conclusions

In this study, it is aimed to examine whether a correlation exists between LAA systolic flow velocity and maximal atrial septal excursion (MASE) and MASE is found to be high for lower LAA systolic flow velocities. This finding may be useful to develop new strategies for patients who have contraindications for TEE (i.e. use of oral anticoagulan, esophageal varicosis, or serious lung disease) or refuse TEE. After the detection and prove of the correlation between clinical and echocardiographic parameters and LAA systolic flow velocity by large scale trials, it may also be used for healthy people who are at risk for ischemic stroke.

1. Segmen H, Kaym Ö, Bolayır E. Echocardiographic Findings in Stroke in Young Adults. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (3): 109-112, 2007
2. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, ve ark. Role and indication of two-dimensional echocardiography in young adults with cerebral ischemia: prospective study in 125 patients. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 14-21
3. Wolf PA: An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 1990; 21(suppl II):II-4-II-6
4. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al: Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: Report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1370-1382.
5. Observer Variation in the Echocardiographic Measurement of Maximum Atrial Septal Excursion: A Comparison of M-Mode with Two-Dimensional or Transesophageal Echocardiography ; Rajeev Garg M.D.1, Azam Khaja M.D.1, et al.: *Echocardiography*, Volume 26, Issue 10, pages 1122-1126, November 2009
6. Gilroy J. Karabudak R (çev. Editörü). *Temel Nöroloji. Güneş Kitabevi.* 200
7. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I ve ark. Frequency of Atrial Septal Aneurysms in Patients With Cerebral Ischemic Events. *Circulation*. 1999; 99:1942-1944
8. Lechat P, Mas JL, Lascault G ve ark. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988 May 5; 318(18):1148-52.
9. Chen EW, Redberg RF. Echocardiographic evaluation of the patient with a systemic embolic event. In *The practice of clinical echocardiography*, C.M. Otto. *The practice of clinical echocardiography 2th ed 2002* WB Saunders Co Philadelphia, eds C.M. Otto. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. p. 806-808.
10. Shrestha NK, Moreno SL, Narciso FV, Torres L, Calleja HB. Twodimensional echocardiographic detection of intra-atrial masses. *Am J Cardiol* 1981; 48:954-960
11. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatini S, Comez CR. Superiority of transe-sophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72.
12. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR. Safety of transesophageal echocardiography: a multicenter survey of 10419 examinations. *Circulation* 1991; 83:817-821.
13. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Petterson TM, O'Fallon WM, Wiebers DO, Seward JB. Are left atrial appendage flow velocities adequate surrogates of global left atrial function? A population-based transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 May; 15(5):433-40.
14. Nakatani S, Garcia MJ, Firstenberg MS, Rodriguez L, Grimm RA, Gre-enberg NL, et al. Noninvasive assessment of left atrial maximum dP/dt by a combination of transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Coll*



Journal of Human Rhythm
2018;4(4):190-196

BOZKAYA et al.

The Relationship Between
Maximal Atrial Septal Excursion and
Left Atrial Appendix Flow in
Cryptogenic Stroke Patients
Without Patent Foramen Ovale

Acute Neonatal Parotitis in A Newborn: A Case Report

Yenidoğan Döneminde Akut Parotid Vakası: Olgu Sunumu

Yesim Coskun*¹, Husrev Tancer², Ipek Akman¹

¹ Department of Pediatrics, Goztepe Medicalpark Hospital, Bahcesehir University School of Medicine, Istanbul, Turkey

² Bahcesehir University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yesim Coskun

Department of Pediatrics, Goztepe Medicalpark Hospital, Bahcesehir University School of Medicine,

E5 uzeri 23 Nisan sokak N0:17 34732 Merdivenkoy/Goztepe, Istanbul, Turkey

T: +90 264 255 21 06 E-mail: yesim.coskun@medicalpark.com.tr

Abstract

Acute neonatal parotitis is a rare entity in neonates. It is often characterised by the enlargement of the parotid gland. Although the main agent is *Staphylococcus aureus*, other bacterial agents may be isolated as well. Prematurity, low birth weight, dehydration, immun suppression, oral trauma, and septicæmia are the major risk factors for acute neonatal parotitis. In this article, we report a previously healthy 18-day-old term newborn presented with irritability and inconsolable cry who was diagnosed as acute neonatal parotitis. Laboratory evaluation showed increased CRP and procalcitonin levels with normal amylase concentration. USG and MRI findings confirmed acute parotitis. The patient received cefazolin and amikacin for 10 days. The only risk factor for our patient was oral trauma. Early diagnosis and treatment can prevent complications.

Key words newborn, oral trauma, parotid gland enlargement

Öz

Akut neonatal parotid yenidoğan döneminde nadir görülür. Parotis bezinde şişme ile karakterizedir. En sık saptanan etken *Staphylococcus aureus* olmakla birlikte başka etkenler de izole edilebilir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, dehidratasyon, immün süpresyon, oral travma ve septisemi başlıca risk faktörleridir. Bu sunumda öncesinde sağlıklı olan, huzursuzluk ve sakinleştirilemeyen ağlaması olup akut neonatal parotid tanısı konan bir olgu sunulmuştur. Hastamızın CRP ve prokalsitonin düzeylerinde yükselme olup amilaz düzeyi normaldi. Ultrasonografi ve Manyetik rezonans görüntülemeleri ile akut parotid tanısı doğrulandı. On gün boyunca sefazolin ve amikasin tedavisi aldı. Hastamızdaki tek risk faktörü oral travmaydı. Erken tanı ve tedavi komplikasyon gelişimini önlemektedir.

Anahtar Kelimeler yenidoğan, oral travma, parotis bezinde büyüme



Introduction

Acute neonatal parotitis (ANP) is a rare entity in neonatal age group, which is characterized by swelling and tenderness of the parotid gland with or without purulent discharge from the Stensen's duct^{1,2}. Acute neonatal parotitis can cause non-specific symptoms as well as fever, irritability or inconsolable cry. It is estimated that ANP occurs 13.8 in 10,000 newborn admissions to the hospital^{3,4}. Although the most causative agent is known as *Staphylococcus aureus*, other bacterial agents may be isolated including streptococci and gram negative bacilli². Low birth weight, immune suppression, Stensen duct obstruction, dehydration and oral trauma are the risk factors for the development of ANP³.

Here, we describe an 18-day-old term newborn presented with irritability and inconsolable cry due to community acquired ANP and discussed clinical findings and differential diagnosis.

Case Report

An 18-day-old male was admitted to the pediatrics department for irritability and inconsolable cry for the last 2 days. The baby was born full term by vaginal delivery. He was the second child of a 30-year-old mother who had an uncomplicated pregnancy with no perinatal risk factors. Family history did not indicate any risk for congenital anomalies and there was no consanguinity.

On admission, the newborn's body temperature was 38.2 °C, with brachial arterial blood pressure 74/41 mmHg, heart rate of 155 beats per minute and the respiratory rate 38 per minute. Physical examination was unremarkable except for swollen parotid gland (Figure 1).



Figure 1. Picture of the patient with preauricular swelling

Initial laboratory tests showed a total white cell count of 17.550 cell/ μ L with 62.4% neutrophils, hemoglobin level of 12.7 gm/dl and platelet count of 499.000 cell/ μ L. Serum procalcitonin level was 0.15 ng/ml (N: 0-0.12 ng/ml) and C-reactive protein was 26.01 mg/L (N: 0-8.2 mg/L). Blood and urine cultures were negative for bacterial growth. Ultrasonographic (USG) evaluation of the pre-auricular area and neck demonstrated relatively enlarged, hypoechoic left parotid gland with

paranchymal echogenity, subcutaneous edema at the left parotid site and multiple small submandibular lymphadenopathies (Figure 2).

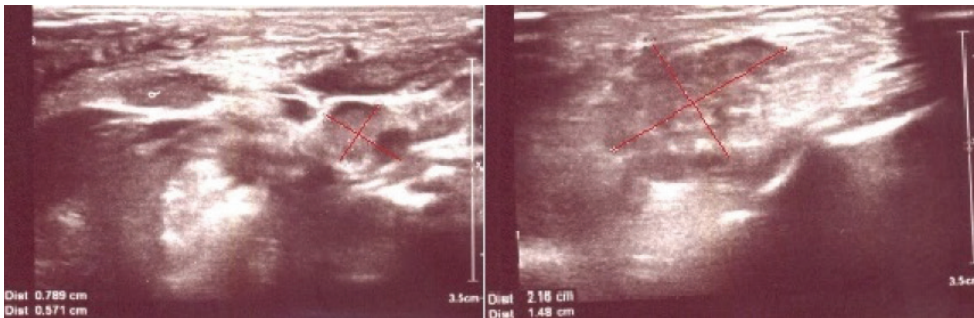


Figure 2. Parotid and submandibular USG findings. (a) show small submandibular lymphadenopathy (b) show relatively enlarged, hypoechoic left parotid gland with paranchymal echogenity, subcutaneous edema at the left parotid site.

The first two days of the treatment, he was febrile with axillary temperature of 38.2-38.5 °C. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed and it was remarkable for diffuse parotid gland enlargement. There was no tumoral mass or abscess formation (Figure 3)..

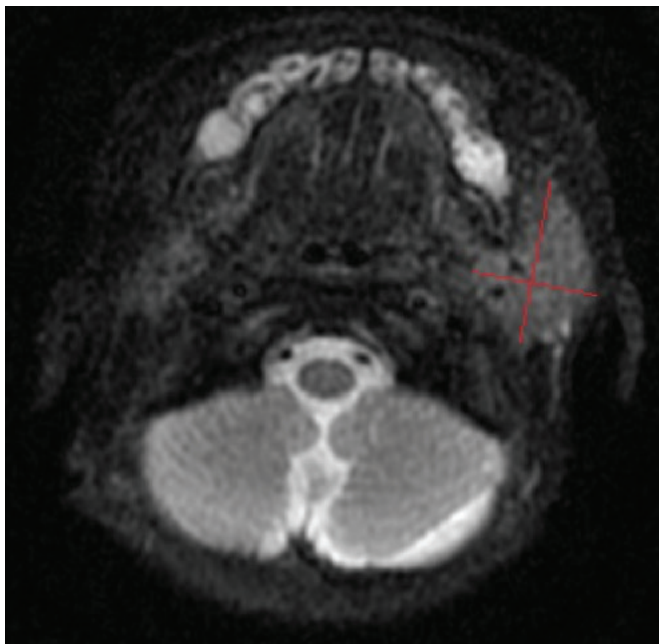


Figure 3. Maxillo-facial MRI findings. Axial T1W show diffuse parotid gland enlargement

Based on the clinical presentation, a diagnosis of ANP was considered and the patient was started on cefazolin and amikacin. After admission to hospital with the diagnosis of ANP, his mother told that his 3 years old sister made the baby suck her finger which might have caused oral trauma and infection. Antibiotic treatment with cefazolin and amikacin was continued for 10 days. During the follow-up recurrence of the parotitis was not seen.

The oral informed consent was obtained from the parent of the patient.





Discussion

Acute neonatal parotitis can occur in a healthy newborn after oral trauma. Other risk factors of ANP are prematurity, low birth weight, immune suppression, Stensen duct obstruction, dehydration, oral trauma, and septicaemia³⁻⁵. The most common causative organism is *Staphylococcus aureus* (55% of cases), however *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, and other gram positive cocci (22%). Gram negative bacilli (16%) can be isolated from the cultures as well^{2,4,5}.

The main presentation of ANP is swelling and erythema in the pre-auricular area and fever. Sometimes the initial presentation of ANP may be incessant cry in a healthy newborn as presented in our case. Laboratory findings in ANP are usually nonspecific that of leukocytosis with neutrophil predominance and increased inflammatory markers such as CRP. Elevated serum amylase levels are seen in 45% of newborns². Our patient's serum amylase level was within the normal range.

The diagnosis of ANP is generally based on clinical signs and findings. Other causes of focal swelling include infections, congenital disorders such as hemangioma or venolymphatic malformation and tumors. USG findings usually confirm the diagnosis however advanced imaging studies may be considered when there is a doubt^{3,6}. Mumps, human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis should be detected in susceptible populations. Sialolithiasis, tumor and autoimmune diseases such as Sjögren syndrome are very rare among neonates^{3,7}. Our patient had no risk for HIV, tuberculosis, mumps and according to USG and MRI, the diagnosis of infection was confirmed.

Since the most common agent is *Staphylococcus aureus*, penicillinase-resistant penicillins or first-generation cephalosporin and amikacin are the good initial choices for the treatment. The average duration for the treatment is ten days⁸.

The most common complications of ANP are intraparotid abscess, salivary fistula, facial palsy, mediastinitis and extension to external ear. If there is persistence of fever and swelling of the parotid gland increases progressively or fluctuation presents, intraparotid abscess should be considered and surgical intervention is required^{9,10}. Our patient didn't have any complications and he was discharged in a good condition.

All in all, although ANP is rare, it should be suspected in infants having inconsolable cry and facial swelling. In this article, we emphasize the importance of prompt diagnosis and early antibiotic therapy which are essential for a good outcome and prevention of complications.

1. Costa FD, Andrade DR, Cunha FI, Fernandes A. Group B streptococcal neonatal parotitis. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun 10;2015. pii: bcr2014209115. doi: 10.1136/bcr-2014-209115.
2. Ozdemir H, Karbuz A, Çiftçi E, İnce E, et al. Acute neonatal suppurative parotitis: a case report and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2011 Jul;15(7):e500-2. doi: 10.1016/j.ijid.2011.04.002. Epub 2011 May 28.
3. D'Souza JN, Geary C, Mukerji S. Neonatal parotid gland enlargement: Is it suppurative parotitis? A case report. *AM J Case Rep.* 2012;13:41-3. doi: 10.12659/AJCR.882598. Epub 2012 Mar 19.
4. Banerjee M, Ghosh TN, De S, Balla D. Incessant cry-rare presentation of neonatal parotitis. *J Pak Med Assoc.* 2014 Aug;64(8):974-5.
5. Spiegel R, Miron D, Sakran W, Horovitz Y. Acute neonatal suppurative parotitis: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jan;23(1):76-8.
6. Decembrino L, Ruffinazzi G, Russo F, Manzoni P, et al. Monolateral suppurative parotitis in a neonate and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Jul;76(7):930-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.04.003. Epub 2012 May 8.
7. Stiller M, Golder W, Döring E, Biedermann T: Primary and secondary Sjögren's Syndrome in children-a comparative study. *Clin Oral Investig.* 2000 Sep;4(3):176-82.
8. Todoroki Y, Tsukahara H, Kawatani M, et al. Neonatal suppurative parotitis possibly associated with congenital cytomegalovirus infection and maternal methyl dopa administration. *Pediatr Int.* 2006 Apr;48(2):185-6.
9. Mohyud-Din M, Haider S, Hameed A. Bilateral suppurative parotitis in a newborn. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 Apr;16(4):301-2.
10. Aletayeb SMH, Sepehran A, Javaherizadeh H. Suppurative parotitis in a girl: a case report from Ahvaz, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Sep;7(9):e12309. doi: 10.5812/jjm.12309. Epub 2014 Sep 1.

**COSKUN et al.**

Acute Neonatal Parotitis
In A Newborn: A Case Report