

ANADOLU

GÜNCEL TIP DERGİSİ



ANATOLIAN CURRENT MEDICAL JOURNAL

CİLT: 1 SAYI: 3 YIL: 2019



EDİTÖR KURULLARI

ONURSAL EDİTÖR

Şenay DURMAZ CEYLAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kırıkkale

EDİTÖR

İrfan KARAHAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İNGİLİZCE DİL DANIŞMANI

Şadiye Visal BUTURAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Kırıkkale

BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

YARDIMCI EDİTÖR

Ercan YUVANÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet ZENGİN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

EDİTÖR KURULU

Neşet AKAY

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı, Bolu

Çağlar ALP

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Nilgün ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle EAH, Neonatoloji Bilim Dalı,
Ankara

Mehmet BAŞTEMİR

SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Nuray BAYAR MULUK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Nesrin BÜYÜKTORTOP GÖKÇINAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Salih CESUR

Ankara EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara

Kenan ÇADIRCI

Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

Abdullah ÇAĞLAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği
Bölümü, Afyon

Aylin ÇAPRAZ

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya

Atilla ÇİFCİ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle EAH, Sosyal Pediatri Bilim
Dalı, Ankara

Mehmet Emin DEMİR

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Özlem ER

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Süleyman GÖKMEN

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda
Mühendisliği Bölümü, Karaman

Yeşim GÜZEYARAS

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya

Nihal HATİPOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kayseri

Birgül KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mahmut KALEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Dalı, Ankara

Selma KARAAHMETOĞLU

Ankara Numune EAH, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Muhammed KARADENİZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Murat KEKİLLİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Bülent KILIÇOĞLU

Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kastamonu

Ebru OLGUN

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim
Dalı, Kırıkkale

Mustafa ÖĞDEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim
Dalı, Kırıkkale

Adnan ÖZDEMİR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Faruk PEHLİVANLI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İbrahim Ethem PİŞKİN

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Zonguldak

Ünsal SAVCI

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik
Mikrobiyoloji Bölümü, Çorum

Bahar SAY

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Murat SONGÜR

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı, Zonguldak

Mehmet ŞAHİN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı,
Isparta

Ziya ŞENCAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Gökçe ŞİMŞEK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Fatih TEKİN

Keçiören EAH, Plastik, Rekonstrüktif, Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara

Yaşar TOPAL

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Kevser TÖRE ONBAŞI

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kütahya

Ayça Törel ERGÜR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,
Ankara

Engin TUTKUN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yozgat

Halil İbrahim YAKUT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ankara Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

Selim YALÇIN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Mahmut İlkin YERAL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Kırıkkale

Kadri YILDIZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Dalı, Kars

Ercan YUVANÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Bülent Cavit YÜKSEL

Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

YAYIN KURULU

Harun AKAR

Tepecik EAH, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Ayşegül ALTUNKESER

Konya EAH, Radyoloji Kliniği, Konya

Fevzi ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Ayşe BAÇÇIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Fatih BATTAL

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Mustafa CESUR

Ankara Güven Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara

Ela CÖMERT

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mustafa ÇAPRAZ

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya

Ayşe ÇARLIOĞLU

Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Kliniği, Erzurum

Murat DOĞAN

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

Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

Serdar GÜL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Aşkın GÜNGÜNEŞ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Meltem HENDEK

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mustafa KAPLAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi EAH, Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir

Fatma NİŞANCI KILIÇ

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale

Muhammed KIZILGÜL

Kilis Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü

Ömer KURTİPEK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Turgut KÜLTÜR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale

Adem ÖZKARA

Ankara Numune EAH, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara

Gülnur TARHAN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

Hatice TOPAL

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Alpaslan TUZCU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Mehmet Akif TÜRKÖĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenterolojik Cerrahi Biim Dalı, Ankara

Özge VERGİLİ

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Bölümü, Kırıkkale

Erdal YILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Deniz YÜKSEL

Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, Ankara

Yücel YILMAZ

Kayseri EAH, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Michele CASSANO

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Foggia, İTALYA

Can CEDİDİ

Estetik, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Bremen, ALMANYA

Bahadır CELEP

Genel Cerrahi ve Gastroenterolojik Cerrahi Kliniği, Viyana, AVUSTURYA

Roger CHEN

Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Sidney, AVUSTRALYA

Demetrios DEMETRIADES

Genel Cerrahi, Travma ve Kritik Bakım Cerrahisi Kliniği, Los Angeles, ABD

Zaim JATIC

Aile Hekimliği Kliniği, Sarayevu, BOSNA HERSEK

Hakan KAYA

İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Hematoloji Kliniği, Spokane, ABD

Ranko MLADINA

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Zagreb, HIRVATİSTAN

Neven SKITARELIC

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Zadar, HIRVATİSTAN

Vedat TOPSAKAL

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antwerp, BELÇİKA

Emre VURAL

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Arkansas, ABD

İMTİYAZ SAHİBİ

İrfan KARAHAN

TASARIM

İbrahim YIKILMAZ

YAZIŞMA ADRESİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com, irfan_karahan@yahoo.com

Tel: +90 318 333 50 00 / 52 09

MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start>

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Anadolu Güncel Tıp Dergisi adlı dergimizin 1. cilt, 3. sayısını çıkartmış olmanın gururunu yaşamaktayız. Bu sayımızda, geniş okuyucu kitlesine hitap eden ve ülkemizdeki güncel konulardan biri olan ateroskleroz ve vasküler sertliğin akromegali hastalarındaki etkisi, acil servise travma ile gelen hastalarda yatak başı ultrasonun etkinliği, antibiyotik direncinin giderek arttığı ve buna bağlı olarak ta mortalitenin giderek arttığı, yatan hastalarda en önemli mortalite nedenlerinden biri olan *Pseudomonas aeruginosa*'nın direnç oranları ile ilgili olmak üzere üç tane araştırma makalesi bulunmaktadır. Ayrıca bu sayımızda popülerliği giderek artan mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotiklerle ilgili bir derleme, ayrıca birinci basmakta hekimlerin diyabetten sonra en sık karşılaştıkları endokrin problemlerden olan tiroid disfonksiyonları tanı-tedavisi ile ilgili bir derleme ve halen ülkemizde görülen ve mortaliteye yol açan Kırım Kongo kanamalı ateşi ile ilgili dikkate değer bir olgu aldık. Bu makalelerimiz dahiliye, endokrinoloji ve metabolizma, acil servis, enfeksiyon hastalıkları bölümleri yanında, pratisyenler ve aile hekimlerine yönelik detaylı bilgi ve yorumlar içermektedir. Dergimizin bilimsel kalitesini her sayıda daha da yukarıya taşımak için tüm editör kurulundakiler dahil olmak üzere yoğun çaba sarfetmekteyiz. Dergimiz araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup vb. gibi makaleleri yayımlamaktadır. Dergimiz tıp mensupları, tıp ile ilgili sağlığın diğer alanlarından olan hemşireler, ebeler, sağlık yönetimi, çocuk gelişimi, fizyoterapi ve rehabilitasyon, beslenme ve diyetetik bölümü, veterinerlik, eczacılık, diş hekimliği vs. gibi sağlık ile ilgili tüm bölümlere veya diğer bölümlerin sağlık ile ilişkili makalelerine (ör. hukukla ilgili sağlık hukuku, sağlık çalışanlarının hakları, mühendislikle ilgili üç boyutlu medikal cihaz üretme çalışmaları, yapay zeka, veri madenciliği çalışmaları vb. gibi) de hitap etmektedir. Bu sayının okuyucularımıza faydalı olması, en kısa sürede **TR Dizin-ULAKBİM** indeksine girebilme ümidiyle, esen kalın.

Saygılarımla

Dr. Öğretim Üyesi İrfan KARAHAN

Editör

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma makalesi / Research article

Remisyonda akromegali hastalarında aortik stiffness (sertliğin) değerlendirilmesi..... 51

Evaluation of aortic stiffness in the acromegaly patients with remission

Acil servise travma ile gelen dispneli hastaların tanısında yatak başı ultrasonografinin etkinliği..... 58

Effectiveness of bedside ultrasound in the patients which admitted to emergency room with trauma and dyspnea

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci 63

*Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates which were obtained from various clinical samples*

Derleme / Review

Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler 68

Microbiota, probiotic and prebiotics

Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama 72

Screening and approach to thyroid dysfunction in primary care

Olgu Sunumu / Case Report

Kış mevsiminde görülen ve mortal seyreden bir Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu..... 77

A mortal Crimean-Congo haemorrhagic fever case in the season of winter

Remisyonda akromegali hastalarında aortik stiffness (sertliğin) değerlendirilmesi

Evaluation of aortic stiffness in the acromegaly patients with remission

¹Eylem Karatay¹, ²Erman Çakal², ¹Gülsüm Gönülalan¹, ²Nujen Çolak Bozkurt², ¹Mustafa Özbek², ¹Göksal Keskin¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Aortun sertliğin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir. Çalışmamızda retrospektif olarak remisyondaki akromegali olgularında aortik elastisite özelliklerini değerlendirmeyi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya merkezimize başvuran remisyondaki 20 akromegali hastası yine herhangi bir nedenle ekokardiyografisi yapılmış 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Aort elastisite parametreleri olarak; aortik strain, aortik distensibilite ve beta indeksi alındı. Bu parametrelerin hesaplanmasında transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen aort çapları kullanıldı. Standart formüller kullanılarak parametreler hesaplandı.

Bulgular: Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermedi (13,1±7,0 vs 16,6±4,1 ve p=0.064). Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulundu [ortanca 4,0 (1,2–12,3), ortanca 2,6 (1,4–5,8), p=0,009; ortanca 0,5 (0,2–1,9), ortanca 0,8 (0,4–1,5), p=0,006]. Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gösterdi. Aortik sertliği değerlendirmede kullanılan parametreler üzerine en etkili bağımsız değişkenler sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diyastol ve sistoldeki aort çapı ölçümleri olarak çıktı. Bunların yanı sıra distensibilite üzerine cinsiyet, total ve LDL kolesterol düzeyleri de diğer etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç: Yukarıda belirtilen parametreler ile aortik sertliğin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi remisyondaki akromegali hastalarında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiyovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan remisyonda da devam ettiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, aort sertliği, aortik strain, beta indeksi, aortik distensibilite

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality in acromegaly patients. Noninvasive assessment of aortic stiffness which can be used as a predictor of atherosclerosis, may be of benefit in acromegaly patients for early diagnosis of cardiovascular diseases. We retrospectively evaluated the aortic elasticity parameters of acromegalic patients in remission and compared with healthy controls.

Material and Method: Study subjects consisted of 20 patients with acromegaly in remission and 20 age-matched controls. Parameters of aortic elasticity such as aortic strain, aortic distensibility and stiffness index beta were measured by echocardiography and calculated by using standard formulas.

Results: Although aortic strain rate was lower in acromegaly group than control subjects it was not statistically different (13.1±7.0 vs 16.6±4.1, p=0.064). However it was found that aortic stiffness beta index was significantly higher and distensibility was significantly lower in acromegaly patients compared to control subjects (respectively; 4.0 (1.2–12.3) vs 2.6 (1.4–5.8), p=0.009 and 0.5 (0.2–1.9) vs 0.8 (0.4–1.5), p=0.006). Systolic and diastolic blood pressure, diameters of aort measured in systole and diastole, total and LDL cholesterol levels were found to be effective independent variants contributing to aortic stiffness.

Conclusion: The assessment of aortic stiffness by echocardiography in terms of parameters mentioned above, were found to be statistically different in patients with acromegaly who were in remission. According to these results conducting to increased aortic stiffness, it can be suggested that cardiovascular risk increased in acromegaly patients and ongoing even in remission period.

Keywords: Acromegaly, aortic stiffness, aortic strain, beta index, aortic distensibility

Sorumlu Yazar: Eylem Karatay, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Karayolları Mah., Osmanbey Cad., 621. Sok., 34255, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

E-posta: eylemabay@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.02.2019 **Kabul Tarihi:** 01.04.2019 **Makale ID:** 532897

Cite this article as: Karatay E, Çakal E, Gönülalan G, Çolak Bozkurt N, Özbek M. Remisyonda akromegali hastalarında aortik stiffness (sertliğin) değerlendirilmesi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 51-57.

GİRİŞ

Akromegali erişkinde büyüme hormonu (GH)'nin fazla salgılanması sonucu gelişen bir hastalıktır. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta bulunur. Genellikle 40–50 yaş arasında ortaya çıkar. Etiyolojide %99 hipofizer adenom yer almaktadır. Nadir olarak karsinoid, gastrointestinal ve küçük hücreli tümörlerden, adrenal adenomlardan, hipotalamik veya hipofizer gangliositomalardan, ektoptik büyüme hormonu salgılatıcı faktör salınımına bağlı gelişir (1).

Büyüme hormonu diğer sistemler üzerindeki etkilerini direkt olarak veya indirekt olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile göstermektedir. IGF-1 en fazla karaciğerde olmak üzere birçok dokuda sentezlenmektedir. Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-1'in metabolik ve kalp üzerine olan etkileri ile olmaktadır (2).

Hastaların %29-45'inde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteriyel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4). Ancak remisyonundaki akromegali olgularında arteriyel sertlik ilişkini gösteren sadece bir çalışma vardır (5).

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır (6). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmanın amacı remisyonundaki akromegali olgularının aortik elastisite özelliklerinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2006 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında merkezimize başvuran remisyonundaki 20 akromegali hastası (12 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması 43,7±11,5 yıl) ve herhangi bir nedenle ekokardiyografisi yapılmış 20 sağlıklı kontrol grubu (12 kadın, 8 erkek yaş ortalaması 38,7±6,4 yıl) dahil edildi. Akromegali olgularının hepsi primer cerrahi tedaviden sonra klinik ve biyokimyasal olarak remisyonunda takipli olan hastalardı. Hastalarda cerrahi sonrası tam kür sağlanmış medikal tedavi verilmeyen hastalardı. Daha önce bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar, morbid obezitesi olanlar, ağır dislipidemisi olan hastalar, diyabeti ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, karaciğer ve renal fonksiyonları bozuk

olan hastalar, klinik ve biyokimyasal olarak remisyonunda olmayan akromegali hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak akral büyümenin gerilemesi veya durması, terlemenin azalması gibi diğer sistemik şikayetlerin azalması veya gerilemesi klinik remisyon olarak kabul edilmişti. Remisyon kriteri olarak güncel kılavuz kriterleri kullanılmıştır.

Biyokimyasal olarak, bazal büyüme hormonu değerlerinin 2,5 µg / L den küçük olması (GH <2,5 µg/L), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) değerlerinin yaş ve cinsiyete uygun olarak normal olması (IGF-1 normal), rastgele ölçülen GH değeri <1 µg /L altında olması ve post operatif 12. haftada yapılan görüntülemelerde rezidü kitle saptanmaması remisyon kriteri olarak kabul edilmiştir.

Aort elastisite parametreleri olarak; aortik “strain”, “beta indeksi”, “distensibilite” alındı (8-10). Bu parametrelerin hesaplanmasında transtorasik olarak yapılmış ekokardiyografi (TTE) ile elde edilen aort çapları kullanıldı. Aşağıdaki formüller kullanılarak parametreler hesaplandı (11).

$Aortik\ Strain\ (\%) = \frac{(sistolik\ \text{\textit{çap}} - diastolik\ \text{çap})}{diastolik\ \text{çap}} \times 100$

$Aortik\ stiffness\ Beta\ Indeksi = \ln \left(\frac{sistolik\ basınca/diastolik\ basınç}{aortik\ strain} \right)$ doğal logaritma.

$Distensibilite\ (cm^2/dyn-1) = 2 \times (aortik\ strain) / (sistolik\ basınç - diastolik\ basınç)$

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi için Student's t testi ile incelenirken ortanca değerleri yönünden anlamlı farkın olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testi ile değerlendirildi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki ve aortik sertlik parametreleri üzerine etkileri ise çoklu değişken doğrusal regresyon analizi ile incelendi (aortik stiffness Beta indeksi ve distensibilite bağımlı değişken olarak), p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Durum: Retrospektif çalışmada kurum onayı alınmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, hiperlipidemi sıklığı ve vücut kitle indek-

si açısından istatistiksel olarak benzerdi. Akromegali hasta grubunun sistolik kan basıncı ($p=0,025$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0,046$) ölçümleri kontrol grubundan anlamlı yüksekti (Tablo 1).

Akromegali ve kontrol grubu hastalarına ait lipit profili ve AKŞ düzeylerine ilişkin başlıca değişkenlerin dağılımı görülmektedir (Tablo 2). HDL ve LDL kolesterol ile trigliserit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermezken, AKŞ ve total kolesterol akromegali grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,014$, $p=0,042$).

Akromegali hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar verilmiştir (Tablo 3).

Ekokardiyografik ölçümler ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve aortik sistolik çap her iki grup arasında fark-

lılık göstermezken, aortik diyastolik çap ölçümü akromegali grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla; ortanca 2,6 (min 2,2-max 3,9) vs ortanca 2,4 (min 2,1-max 2,9), $p=0,024$). Aort sertlik göstergesi parametrelerden, aortik strain akromegali grubunda daha düşük olarak bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla; $13,1\pm 7,0$ vs $16,6\pm 4,1$, $p=0,064$). Diğer aortik sertlik parametreleri olan aortik stiffness beta indeksi akromegali grubunda anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,009$), distensibilite ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla; ortanca 0,5 (min 0,2-max 1,9) vs ortanca 0,8 (min 0,4-max 1,5), $p=0,024$).

Akromegali ve kontrol grubu aort sistolik ve diyastolik çap ölçümlerine ilişkin grafikler görülmektedir (Şekil 1). Aortik sertlik göstergesi olan aortik stiff-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=20)	Hasta Grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	38,7±6,4	43,7±11,5	0,093a
Cinsiyet K/E	12/8	12/8	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	113,7±12,5	125,5±18,8	0,025a
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,0±7,7	78,7±8,9	0,046a
Sigara (%)	6 (%30)	5 (%25)	0,723b
Hiperlipidemi (%)	3 (%15)	4 (%20)	0,677c
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,1±3,5	27,4±3,8	0,809a

a. Student's t testi b. Pearson'un Ki-Kare testi c. Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi.

Tablo 2. Gruplara göre lipit profili ve açlık kan şekeri düzeyleri

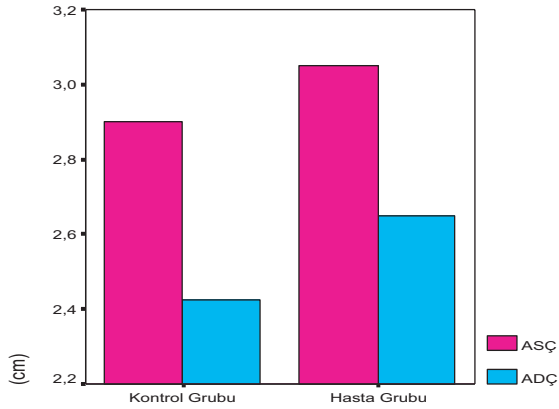
Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
AKŞ (mg/dl)	84,0±7,3	90,6±10,3	0,025^a
Total kolesterol (mg/dl)	175,7±31,5	195,1±26,4	0,042^a
HDL (mg/dl)	41,7±7,7	43,5±11,7	0,564 ^a
LDL (mg/dl)	107,5±27,3	120,0±19,2	0,101 ^b
Trigliserit (mg/dl)	127 (86-187)	138 (80-205)	0,398 ^b

a. Student's t testi b. Mann Whitney U testi

Tablo 3. Gruplara göre ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar

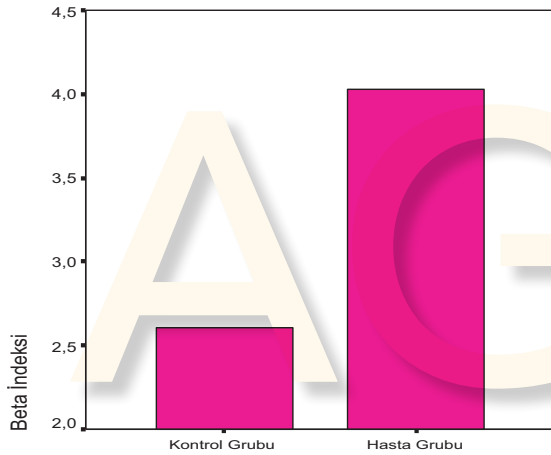
Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Aort sistolik çapı (cm)	2,9 (2,5-3,4)	3,1 (2,7-4,1)	0,081a
Aort diyastolik çapı (cm)	2,4 (2,1-2,9)	2,6 (2,2-3,9)	0,024a
Aortik strain	16,6±4,1	13,1±7,0	0,064b
Beta indeksi	2,6 (1,4-5,8)	4,0 (1,2-12,3)	0,009a
Distensibilite	0,8 (0,4-1,5)	0,5 (0,2-1,9)	0,006a
EF (%)	70,7±4,7	68,4±4,6	0,121b

a. Mann Whitney U testi b. Student's t testi

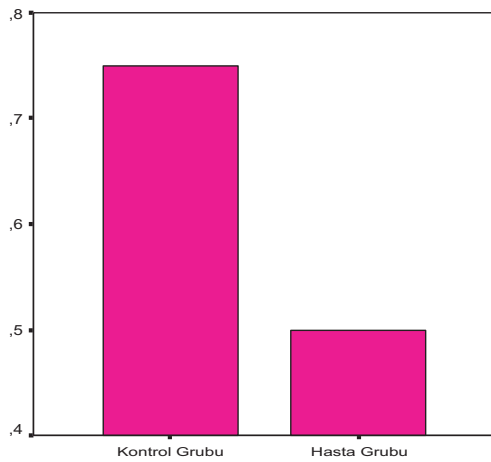


Şekil 1. Gruplara göre aort sistolik ve aort diyastolik çap değerleri

ness beta indeksi ve distensibilite hesaplamalarına ait gruplar arası farklılığı gösteren grafikler ise sırasıyla görülmektedir (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Gruplara göre aortik stiffness beta indeksi değerleri



Şekil 3. Gruplara göre distensibilite değerleri

Değişkenler arasındaki ilişki ve aortik sertlik parametreleri üzerine etkileri çoklu değişken doğrusal regresyon analizi ile incelendiğinde, aortik stiffness Beta indeksi üzerine sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, aort sistolik ve diyastolik çapları en etkili bağımsız değişkenler olarak gözükülmektedir (Tablo 4).

Distensibilite üzerine en etkili değişkenler; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, aort sistolik ve aort diyastolik çapı ile cinsiyet, total ve LDL kolesterol olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 4. Beta indeksi bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0,881$)

Değişkenler	β	t değeri	p
Yaş (yıl)	-,069	-,681	,501
Cinsiyet	-,046	-,542	,592
Sistolik kan basıncı (mmHg)	,653	5,154	< 0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-,614	-5,528	< 0,001
AKŞ (mg/dl)	,068	,817	,421
Total kolesterol (mg/dl)	,269	1,353	,187
HDL (mg/dl)	-,178	-2,116	,043
LDL (mg/dl)	-,179	-,940	,355
Trigliserit (mg/dl)	-,001	-,015	,988
Aort sistolik çapı (cm)	-1,239	-5,338	< 0,001
Aort diyastolik çapı (cm)	1,743	7,997	< 0,001

Tablo 5. Distensibilite bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0,899$)

Değişkenler	β	t değeri	p
Yaş (yıl)	,062	,661	,514
Cinsiyet	-,178	-2,297	,029
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-,702	-6,017	< 0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	,378	3,693	< 0,001
AKŞ (mg/dl)	,127	1,661	,108
Total kolesterol (mg/dl)	-,433	-2,366	,025
HDL (mg/dl)	,014	,186	,854
LDL (mg/dl)	,389	2,215	,035
Trigliserit (mg/dl)	,060	,802	,429
Aort sistolik çapı (cm)	1,637	7,660	< 0,001
Aort diyastolik çapı (cm)	-1,950	-9,717	< 0,001

TARTIŞMA

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-1'in metabolik ve kalp ile vasküler sistem üzerine olan direkt ve dolaylı etkileri ile olmaktadır (2). Kontraktıl protein üretiminde ve miyosit genişliğinde artışa bağlı olarak kalp duvarlarında kalınlaşmaya neden olurlar (12). Yaşlanma ve yaşam süresinin uzunluğuna bağlı olarak uzun süreli GH ve IGF-1 düzeyinde yükseklik kalpteki etkileri artırır. Uzun süreli hastalıkta kardiyak hipertrofi hastaların %90'ında saptanmaktadır (13,14). Diğer taraftan kısa süreli GH hipersekresyonunun da normotansif akromegalik hastalarda %20 oranında kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (15). Karakteristik olarak akromegalideki kardiyak hipertrofi hipertansiyon yokluğunda meydana gelir ve hastaların 1/3'ünde gözlenir. Diğer kalp hastalıklarının olmadığı durumlarda kalpte, akromegaliye bağlı oluşan değişikliklere "akromegalik kardiyomiyopati" denmektedir (16). Hipertansiyon ve glukoz anormalliği olduğu takdirde bu durum artmaktadır (17). Koroner perfüzyon çalışmaları henüz yeterli olmadığından akromegalide koroner hastalık sıklığı üzerine görüş birliği yoktur ancak çeşitli serilerde akromegalili hastalarda %3-37 civarında koroner hastalık rapor edilmiştir (18).

Akromegali tanısı alan 70 erkek ve 90 kadın hastada yapılan bir çalışmada mortalite oranında erkeklerde 4,8; kadınlarda ise 2,4 kat artış bulmuşlardır (19). Mortalite çalışmaları analiz edildiğinde akromegalik hastaların %60'ının kardiyovasküler hastalıklardan, %25'inin solunumsal hastalıklardan ve %15'inin ise malignitelerden kaynaklandığı gösterilmiştir (20,21). Hastaların %29-45'inde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Akromegalili hastalarda damarsal değişiklikler de oluşmaktadır. Bazı çalışmalar kapiller sayısında ve uzunluğunda anlamlı düzeyde azalma ve tortioze damar sayısında artma bildirmişlerdir (22). Colao ve ark. (23) çalışmasında akromegalili hastalarda karotis damarlarında intima-media kalınlığında kontrol grubuna göre artış olduğunu ancak aterosklerotik plak sıklığında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlarda ki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştu (24,25). Aortun me-

kanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı olabilir ve aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (6). Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde aortik stiffness (sertliğin) artmış olduğu ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (26). İnsanlardaki *in vivo* çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi aortik kompliyans ve sertliği değerlendirmede kullanılmıştır. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfıgmomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite ise bunun noninvaziv olarak değerlendirilmesinde önerilen yöntemdir (6). Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (27).

Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteriyel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4,5). Ancak remisyon-daki akromegali olgularında arteriyel sertlik ilişkisini gösteren sadece bir çalışma vardır (5). Topaloğlu ve ark. (28) yaptığı çalışmada yine remisyon-daki olgular ve aktif akromegali hastaları birlikte değerlendirilmiştir. bu çalışmada da remisyon-daki ve aktif hastalık grubunda arteriyel sertlik artmış olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda remisyon-daki akromegali olgularında aortik stiffness (aort sertliği) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile çıkan aortadan alınan çap ve kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik strain, aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite ile değerlendirilmiştir. Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermemiştir. Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Smith ve ark. (5) yaptıkları çalışmada aortik sertleşmeyi hem aktif hem de remisyon-daki akromegali olgularında değerlendirmişlerdir. Remisyon akromegali grubunda aortik sertleşme parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise halen yüksek olmasına rağmen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı raporlanmıştır. Sonuç olarak aortik sertleşmenin tedavi ve remisyon ile kısmen düzeldiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmadan çıkan sonuç çalışmamız sonuçları ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebi birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi burada aort sertliğini değerlendirmede kullanılan yöntem çalışmamızdakinden farklıdır. İkincisi de vaka sayılarındaki farklılıktır. Bir diğer sebep de çalışmamızda remisyon akromegali hastalarımızı karşılaştırabileceğimiz aktif hasta grubu yoktur. Belki de bu nedenle

aortik sertleşmede ki benzer kısmi bir düzelmeyi tespit edememiş olabiliriz. Colao ve ark. (23) çalışmasında akromegalili hastalarda hem aktif hem de remisyon döneminde karotis intima media kalınlıkları benzer ve kontrol grubundan artmış olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada lipit profili birleşenleri, glukoz toleransındaki değişiklikler, hipertansiyon ve fibrinojen düzeyi gibi bilinen bazı kardiyovasküler risk faktörleri de remisyon grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre hafifçe yüksek saptanmıştır (23). Bu da bize bu ve benzeri risk faktörlerindeki düzelmeye GH ve IGF-1'deki düşmenin paralel gitmediğini, olumsuz dolaylı etkilerin remisyon sürecinde de bir süre daha devam ettiğini gösterebilir.

Nemes ve ark. (4) yapmış oldukları çalışmada aortik sertlik akromegalili hastalarda transtorasik eko-kardiyografi (TTE) ile aortik stiffness beta indeks kullanılarak değerlendirilmiştir. Aortik sertleşme sadece akromegalili hastalarda değerlendirilmemiş sağlıklı kontrol grubu ve koroner anjiyografiyle önemli koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış 20 bireyle de karşılaştırılmıştır. Sonuçta akromegalili hastalarda beta indeksi KAH grubu ile benzer ve sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde aortik sertlik değerlendirilmesinde TTE ile elde edilen aortik stiffness beta indeksi kullanılmıştır ve akromegali grubunda sağlıklı kontrollerden beta indeksi anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat çalışmamızla önemli farklılığı çalışma grubunu oluşturan akromegali hastaları remisyon ya da aktif hastalık olarak nitelenmemiştir. Çalışmalarının sonucunda artmış aortik sertlik tanı ve tedavi öncesi dönemde uzun süreli yüksek GH düzeylerine maruz kalmaya bağlı kalpteki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler yanı sıra mikro ve makro dolaşımdaki (vasküler sistem) etkilere bağlamışlardır (4).

Çalışmamızda kardiyovasküler sistem performansını belirlemede önemli ve KAH için bağımsız bir belirleyici olan aortik stiffness (sertlik) remisyonunda akromegali olgularında; TTE ile belirlenen aortik stiffness beta indeks ve distensibilite ile değerlendirildi. Remisyonunda akromegali olgularımızda yukarıda belirtilen aortik sertlik değerlendirme parametreleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel remisyonunda da devam ettiği ve remisyon sürecini değerlendirmede ve takipte GH ve IGF-1 düzeyleri kadar kan basıncı ve lipit profili gibi iyi bilinen risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği ileri sürülebilir. Aortik sertlik değerlendirme parametreleri üzerine etkili olan başlıca bağımsız değişkenler ise; sistolik ve diyastolik kan basıncı, sistol ve diastolde ölçülen aort çapları ile total ve LDL kolesterol olarak bulundu. **SONUÇ**

Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiyovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan re-

misyonunda da devam ettiğini göstermiştir. Daha kesin sonuçlar için aktif ve remisyonunda akromegali hastalarının birlikte değerlendirildiği hasta sayısının ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

Teşekkür: Çalışmamızın oluşum aşamasında kardiyoloji kliniği hekimlerine desteklerinden dolayı teşekkürü borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D. The anterior pituitary. Williams Textbook of Endocrinology 2003; 177-279.
2. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-73.
3. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 193-9.
4. Nemes A, Gavallér H, Csajbók E, Julesz J, Forster T, Csanády M. Aortic stiffness is increased in acromegaly-A transthoracic echocardiographic study. Int J Cardiol 2008; 124: 121-3.
5. Smith JC, Lane H, Davies N, et al. The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2556-61.
6. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. Eur Heart J 1992; 13: 1040-5.
7. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. Stroke 2001; 32: 454-60.
8. Mulvany M. J. A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? Hypertension 1992; 20: 7-9.
9. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 59: 1300-04.
10. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation. J. Cardiol 1988, 18: 78-82.
11. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OI, Ten Cate FJ, Csanády M. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relationship. Clin Cardiol 2008; 31: 304-9.
12. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 1999; 341: 1276-83.
13. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR: Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. Ann Intern Med 1951; 34: 1445-56.
14. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. Am Heart J 1980; 100: 41-52.

15. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 101
16. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3196-201.
17. Lopez-Velaseo R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047-53.
18. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 137-54.
19. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 71-9.
20. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
21. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
22. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3151-5.
23. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 515-2.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
25. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390-6.
26. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3: 395-401.
27. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
28. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 726-34.

Araştırma makalesi / Research article

Acil servise travma ile gelen dispneli hastaların tanısında yatak başı ultrasonografinin etkinliği*

Effectiveness of bedside ultrasound in the patients which admitted to emergency room with trauma and dyspnea

Emine Doğan¹, A. Sadık Girişgin²

¹Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, travmaya bağlı gelişen dispne tanısında kullanışlı olabilecek bir ultrasonografi bulgusu olan kayan akciğer işaretinin değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 2009-2010 yılı içerisinde, akut dispne şikayeti ile başvuran, 30 göğüs travmalı ve 30 travma dışı akut dispneli hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmadır. İlk olarak supin pozisyonda akciğer grafisi çekildi. Bulgular acil servis asistan hekimleri tarafından kaydedildi. Ardından tüm hastalara toraks bilgisayarlı tomografisi çekildi ve hastanın bulgularından habersiz bir radyolog tarafından yorumlandı. Son olarak da tüm hastalara torasik ultrasonografi uygulandı. Değerlendirme sürecinde, bu konuda eğitilmiş acil servis hekimlerince, hasta başı ultrasonografi tetkiki ile kayan akciğer işaretinin varlığı arandı. Her iki grubun altın standart olarak kabul edilen bilgisayarlı tomografi bulguları, ultrasonografi ve akciğer grafisi bulguları ile karşılaştırıldı. Verilerin istatistiklerinde SPSS 13.0 programı ve ki kare testi kullanıldı (p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi).

Bulgular: Travma grubunun bilgisayarlı tomografi sonuçlarında 14 pnömotoraks ve 11 hastada hemotoraks vardı. Nontravmatik grupta ise 3 hastada pnömotoraks bulundu. Ultrasonografi ile bu hastaların tamamı yakalanırken; akciğer grafisi ile sadece toplam 9 hasta tespit edildi. Toraks ultrasonografisinin tanıdaki sensitivitesi %84, spesifitesi %97, pozitif prediktif değeri %97, negatif prediktif değeri %83 olarak hesaplandı. Akciğer grafisinin tanıdaki sensitivitesi %64, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %69 olarak tespit edildi.

Sonuç: Akciğer ultrasonografisi, akut dispneli hastaların tanınmasında geleneksel olarak kullanılan akciğer grafisinden daha fazla ve toraks bilgisayarlı tomografisi ile aynı sayıda patolojiyi tespit etmiştir. Bu hastalara ultrasonografi yaklaşımı, hızlı tanı koymayı kolaylaştırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Travma, ultrasonografi, pnömotoraks, hemotoraks

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to investigate the value of 'sliding lung sign', an ultrasonography finding, which may be useful in the diagnosis of patients with dyspnea in the emergency department.

Material and Method: This is a prospective study involving 30 patients with chest trauma and 30 non-traumatic patients with acute dyspnea, who had presented to the Department of Emergency Medicine at Selçuk University Meram Medical School in 2009-2010. First, a chest X-ray was performed in the supine position and the findings were recorded by emergency department physicians. Then, all patients underwent thoracic computerized tomography scanning, which were interpreted by a radiologist unaware of the patient's findings. Thoracic ultrasonography was performed in all patients. During the diagnostic process, the presence of sliding lung sign was identified by the emergency department physicians through bedside ultrasonography examination. The findings of both groups were compared with the chest X-ray findings and the computerized tomography images, which are accepted as the gold standard. The SPSS 13.0 program and chi-square test were used for statistical analysis (A p value of <0.05 was accepted as statistically significant).

Results: According to the computerized tomography results of the trauma group, 14 patients had pneumothorax and 11 patients had hemotorax. In the non-traumatic group, 3 patients had pneumothorax. All patients were accurately diagnosed with ultrasonography, whereas only 9 patients were identified by chest X-ray. The sensitivity, specificity, PPV, and the NPV of thoracic ultrasonography were 84%, 97%, 97% and 83%, respectively. The sensitivity of the chest X-ray was 64%, the specificity was 100%, the PPV was 100% and NPV was 69%.

Conclusion: Thoracic ultrasonography revealed all the pathologies that had been detected with thoracic computerized tomography and more pathologies than the conventional chest X-ray in the diagnosis of patients presenting with acute dyspnea. The use of ultrasonography in the emergency department in these patients facilitated rapid diagnosis.

Keywords: Trauma, ultrasonography, pneumothorax, hemothorax

Sorumlu Yazar: Emine Doğan, Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Konya, Türkiye

E-posta: dredogan42@hotmail.com

Geliş Tarihi: 15.02.2019 **Kabul Tarihi:** 15.04.2019 **Makale ID:** 527896

* 6. Ulusal Acil Tıp Kongresi (06 - 09 Mayıs 2010, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Cite this article as: Doğan E, Girişgin AS. Acil servise travma ile gelen dispneli hastaların tanısında yatak başı ultrasonografinin etkinliği. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 58-62.

GİRİŞ

Acil servislere hastaların genel durumu itibariyle direk grafi tetkiki çoğunlukla yatak başında yapılmakta (portabl cihazlar ile) ve yetersiz görüntü kalitesi tanı koymayı güçleştirmektedir. “Acaba invaziv olmayan ve kolayca uygulanabilen ultrasonografi (USG)’nin herhangi bir kullanımı olabilir mi?” sorusunun cevabı özellikle acil servis çalışanları tarafından merakla beklenmekteydi. Çünkü eskiden kardiyolojide kullanılan ekokardiyografi, jinekolojide kullanılan sonografi ve radyologlarca uygulanan genel USG dışında özellikle de acil servislere akciğer USG kullanımının uygun bir görüntüleme tetkiki olduğu düşünülmezdi (1).

Hava ile dolu akciğer ile göğüs duvarı ve plevranın yarattığı akustik impedans farkı, ses dalgalarının tümünün yansımaya sebep olur ve normal akciğer parankiminin ultrasonografik olarak görüntülenmesine izin vermez. Sadece plevral yüzeyin hemen altında yer alan havalı akciğerin yüzeyel kısmı ultrasonografik olarak görüntülenebilir. Ancak akciğerin hava içeriği azalır ve/veya sıvı içeriğinde artış olursa, akustik impedans farkı azalır ve ses dalgaları akciğerin daha derin bölgelerine ulaşabilir. (2) Bu yüzden çok yakın zamana kadar akciğerin, USG kullanımı için uygunsuz olduğu düşünüldü. (3) Ama son yıllarda, literatürde pnömotoraks (PNX) veya alveolar konsolidasyon tanılarında da kullanılabilirliği belirtildi (4).

Pariyetal plevra hareket etmezken, viseral plevra solunum ile hareket eder. Sağlıklı bir insanda, solunum sırasında yapılan dinamik incelemede akciğerin hareketi ultrasonografik olarak plevra yapraklarının birbiri üzerinde aksine ve üzerine doğru kayması şeklinde görülür (sliding sign veya kayan akciğer işareti). Eğer kayan akciğer işareti (KAİ) negatif ise plevral yapraklar normalde yaptıkları gibi birbirlerine karşıt şekilde hareket etmemektedirler (PNX’de olduğu gibi) (2). Patolojik durumlarda periferal akciğer parankiminde hava bulunmadığında, gerçek kalınlığıyla viseral plevraya ulaşmak mümkün olur. Gündelik USG kullanımında bahsettiğimiz kalın yansıma, viseral plevra olarak kabul edilir (5).

Supin pozisyonundaki bir hastada, PNX’de olduğu gibi plevral boşluktaki hava ön göğüs bölgesine doğru yükselecektir ve AG ile tanısını koymak zorlaşacaktır. Oysa KAİ kullanılarak, ön göğüs duvarına konulan USG probu ile bu bulgunun varlığı tespit edilebilecektir. Bu da bize hızlı ve yatak başı tanı koyabilme avantajı sağlayacaktır (6). Hemotoraks, plevrada biriken sıvı olduğu için, plevral efüzyonun USG özelliklerini gösterir. Plevral sıvının zengin protein ve hücreli içeriği, ekojenik görünüme neden olmaktadır. Sıvıya eşlik eden hava varlığında ise, solunumla hareket eden hava-sıvı hattı USG ile

izlenebilir. Ayrıca hava-sıvı seviyesinin yukarısında KAİ izlenmez (7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı’na 2009-2010 yılı içerisinde, akut dispne şikayeti ile başvuran, 30 göğüs travmalı ve 30 travma dışı akut dispneli hasta dahil edilip prospektif olarak gerçekleştirildi.

Kronik dispne şikayetiyle başvuran hastalar, DM ve HT tanıları dışında herhangi bir kronik hastalığı olanlar, 18 yaş altındaki hastalar, gebeler, dış merkezde tanı ve tedaviye yönelik girişim yapılmış ve muayeneleri tamamlanamayan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara “Bilgilendirilmiş Onam Formu” imzalatılmıştır.

Ultrasonografi uygulaması, hastalar supin pozisyonda iken anterior ve lateral duvarların bilateral incelenmesi esasına dayanır. İnceleme inspirasyon ve ekspirasyon boyunca, gerektiği durumlarda solunumsal hareketler yaptırarak (öksürmek gibi) ve ventralden dorsale doğru gerçekleştirildi. Çalışmamızda; yüksek frekanslı lineer transdüser prob (7,5-10 mHz) kullanıldı. Derinlik ayarı 4-5 cm’den daha düşük seviyede tutuldu. Probe işaretçisi, hastanın başının tam aksi istikamette ve dik ekseninde tutuldu.

Çalışmaya alınan hastalara, ilk olarak supin pozisyonda akciğer grafisi (AP/AG) çekildi. Bulgular en az 4 yıllık acil servis asistan doktorları tarafından kaydedildi. İkincil olarak toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve hastanın bulgularından habersiz bir radyolog tarafından yorumlandı. Son olarak, tüm hastalara bu konuda eğitim almış olan acil servis asistan doktorları tarafından supin pozisyonda torasik USG tetkiki yapıldı. KAİ bulgusunun; tarama yapılan alanın herhangi bir noktasında negatifliği, patolojik kabul edildi. Her iki hasta grubundaki altın standart olarak kabul edilen BT sonuçları, USG ve AG bulguları ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 13 programı kullanılarak analiz edildi. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. Hassasiyet ve seçiciliği incelemek için, iki kategorik değişken arasında çapraz tablolar kullanıldı. Her iki grubun AG ve USG sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV) hesaplandı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik durum: Çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylan-

mış ve Helsinki Deklerasyonu'nun etik ilkelerine uygun şekilde yürütülmüştür.

BULGULAR

Travma grubundaki hastaların; 26 (%86,7)'sı erkek, ortalama yaş 46,1±18,5 (minimum 19, maksimum 76), dispne (nontravmatik) grubunda; 16 (%53,3)'sı erkek, ortalama yaş 56,4±20,9 (minimum 17, maksimum 83) idi.

Travmaya bağlı gelişen dispne grubunda; BT ile tespit edilen PNX vakalarının 14 ünde, USG bulgusu da pozitif. Ayrıca AG'de normal olarak değerlendirilen 10 hastada USG ve BT ile PNX tanısı konuldu. Aynı grupta; BT ile tespit edilen hemotoraks vakalarının 11 inde, USG bulgusu da pozitif. Ayrıca AG'de normal olarak değerlendirilen 9 hastada USG ve BT ile hemotoraks tanısı konuldu. (Tablo 1) Travma dışı gelişen dispne grubunda; BT ile tespit edilen PNX vakalarının 3 ünde AG ve USG bulgusu da pozitif idi (Tablo 2).

Tablo 1. Travmaya bağlı gelişen dispne grubunda BT ile AG ve USG bulgularının karşılaştırılması

	Toraks BT		Akciğer Grafisi		Toraks USG	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pnömotoraks	14	16	4	26	14	16
Hemotoraks	11	19	2	28	15	15

Tablo 2. Travma dışı gelişen dispne grubunda BT ile AG ve USG bulgularının karşılaştırılması

	Toraks BT		Akciğer Grafisi		Toraks USG	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pnömotoraks	3	27	3	27	3	27

Toraks USG nin tanıdaki sensitivitesi %84, spesifitesi %97, PPV %97, NPV %83 olarak hesaplandı. AG'nin tanıdaki sensitivitesi %64, spesifitesi %100, PPV %100, NPV %69 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Pnömotoraks, plevral boşluk içinde hava birikmesidir. Klinik belirtileri çok değişkendir. Küçük PNX'ler asemptomatik olabilir fakat büyük PNX'ler hipoventilasyona, hipoksemiye ve /veya hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Bu tür PNX'ler acilen tedavi edilmezse, arrest ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir (8). PNX'ler kendiliğinden oluşabileceği gibi daha çok travmaya ve özellikle de göğüs travmasına sekonder meydana gelir (9). PNX'lerin göğüs travmasına bağlı görülme prevalansı 15-50% dir (10). Bizim çalışmamızda da travma grubundaki hastaların %46,7 (14) ve nontravmatik dispne grubundaki hastaların %10 (3) da PNX tespit edilmiştir. Ayrıca travma grubunda %36,6 (11) hastada hemotoraks bulunmuştur. Tespit ettiğimiz bu oranlarda hemotoraks ve PNX'in daha çok travmaya bağlı oluştuğunu desteklemektedir.

Pnömotoraksı tanımlamak için kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemi AG'dir. Hasta ayakta dururken çekilen AG, PNX'in saptanmasında daha elverişlidir. Bununla birlikte, bazı durumlarda (stabil olmayan hastalar, travma hastaları, hemodinamik

bozukluk, immobilizasyon gibi) hastaların ayakta durması sakıncalıdır (11). PNX'de supin pozisyon-
daki bir hastada, plevral havanın çoğu subpulmonik bölgede birikir. Bu pozisyonda PNX kesin tanısı için yaklaşık 500 mL plevral hava gereklidir (12). Gizli pnömotoraks (GP) terimi, klinik muayene veya AG'de şüphesi olmayan, ancak BT ile saptanan PNX'i tanımlamaktadır. Bu oran travma hastalarında yaklaşık % 5'tir ve BT, AG'ye kıyasla en az iki kat daha fazla PNX tanısı koydurmaktadır (13). Travma hastasında USG bulgusu olarak, diyaframın üzerindeki hipoekoik görünüm hemotoraksa işaret eder (2). Hemotoraks tanısında USG ile AG'nin kıyaslandığı bir çalışmada, USG için sensitivite ve spesifite sırasıyla %97,5 ve %99,7, AG için ise sırasıyla %92,5 ve %99,7 olarak bulunmuştur. Fakat bu çalışmada, işlem süresinin USG için 1,3 dakika ve AG için 14 dakika olduğu belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da travma grubunda AG'de normal olarak değerlendirilen 10 hastada BT ve USG ile PNX ve yine AG'de normal olarak değerlendirilen 9 hastada BT ve USG ile hemotoraks tanısı konuldu. Sadece AG çekilerek değerlendirilen hastaların yaklaşık %33'nün tanınamaması anlamına gelen bu durum, BT olmayan ünitelerde veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda toraks USG yapmanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Pnömotoraksın tespiti için en doğru ve altın standart görüntüleme yöntemi BT dir. BT sayesinde az mik-

tarda intraplevral hava, atipik plevral hava koleksiyonları ve lokalize PNX'ler bile tanımlanabilir. Ek olarak, kompleks plevral patolojiler (örneğin, plevral efüzyon, adezyonlar) en iyi şekilde görüntülenebilir (14). Ancak stabil olmayan hastanın radyoloji ünitesine mobilizasyonuna olan gereklilik, yüksek radyasyon maruziyeti, tekrarlanabilirlik gücü ve yüksek maliyeti dezavantajları arasındadır (15). Son zamanlarda, USG'nin AG'den daha iyi performans gösterdiği ve kritik bakım ortamında akciğer patolojilerinin (interstisyel sendrom, akciğer konsolidasyonu, plevral efüzyon ve pnömotoraks) tanısı için toraks BT'ye makul bir alternatif olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca USG'nin avantajları, hasta mobilizasyonuna ihtiyaç duymadan kolayca yatak başında yapılabilmesi, noninvasif olması, radyasyon kullanılmaması ve kolayca tekrarlanabilmesidir (16).

Pnömotoraks varlığında, plevral boşluktaki statik hava nedeniyle akciğerin solunum hareketi olan KAI kaybolur. Toraks USG'de KAI'nin varlığı, PNX'i ekarte ettirmek için yeterlidir ancak yokluğu PNX tanısı koydurmaz. Çünkü pnömonektomi, tek akciğer entübasyonu, plöroperankimal yapışıklıklar veya subplevral bül varlığında da KAI izlenemez (17). Lichtenstain ve ark. (18), 43 PNX'li hastanın hepsinde, PNX olmayanların ise %8,8'inde KAI'nin kaybolduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda kullandığımız KAI ile BT'de saptanan PNX'lerin tümünü tespit ettik. Bu durum yeterli tecrübeye sahip olduğunda, özellikle acil durumlarda tanı koyma oranı çok yüksek olan bu teknikten bizimde ümitli olmamıza neden olmuştur.

Birçok çalışma USG'nin PNX'i saptamada AG'den daha yüksek sensitivite ve selektiviteye sahip olduğunu göstermiştir (19). Sırtüstü yatar pozisyonda AG'nin PNX'i saptamadaki duyarlılığı %35-74 iken, USG ile öne yerleşimli PNX'ler için duyarlılık %86-100 olarak bildirilmektedir (20). Literatürde acil servislerde toraks USG uygulanıp, AG ve toraks BT ile karşılaştırılan az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Wongwaisayawan ve ark. (17) USG'nin PNX'i saptamadaki sensitivite ve spesifitesini %78,6-100 ve %96,5-100, portable AG'nin sensitivite %19,8-31,8 ve spesifitesini ise %99,3-100 olarak bulmuştur. Kaya ve ark. (21) da PNX'de toraks USG'yi AG ve BT ile kıyasladıkları çalışmalarında toraks USG'nin sensitivite: %88, spesifite: %99,5, PPV: %95,7 ve NPV: %98,4 bulmuşlardır. Ayrıca toraks USG'nin, henüz pek çok sağlık merkezinde PNX tanısı için sırt üstü ya da ayakta çekilen AG yerine kullanılmadığını, ancak acil servislerde PNX'in erken teşhisi için etkili ve önemli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (21). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak USG'nin tanıdaki sensitivite %84, spesifite %97, PPV %97, NPV %83 olarak hesaplandı. AG'nin tanıdaki sensitivite %64, spesifite

%100, PPV %100 ve NPV %69 olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; tek merkezli ve hasta sayısının çok az olduğu bir çalışmadır. Ayrıca çalışmada sadece kayan akciğer işareti değerlendirilmiş olup tanıyı destekleyecek olan diğer toraks USG bulguları (akciğer kenar bulgusu, kuyruklu yıldız artefaktı gibi) dikkate alınmamıştır. Toraks USG her iki gruptaki (yarısı travmaya maruz kalan) tüm hastalara supin pozisyonda yapılmış olup akciğer posterior kısmındaki lezyonları tanımak zor olmuştur.

SONUÇ

Acil servise dispne şikayetiyle başvuran hastalara toraks USG uygulandıktan sonra AG ve altın standart olarak kullanılan BT ile kıyasladığımız çalışmamızda USG, AG'den daha fazla ve toraks BT ile aynı sayıda patolojiyi tespit etmiştir. Bu hastalara USG yaklaşımı, hızlı tanı koymayı kolaylaştırmıştır. Bu yüzden acil servislerde toraks USG daha sık kullanılmalıdır. Bu veriler ışığında, acilde tanı konulması zaman alan ve gecikmelerin hayati olduğu dispneli hastalar için en uygun tanı aracının yatak başı USG olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu konuda acil servislerde yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ihtiyacı vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015; 147: 1659-70.
2. Cömert S.Ş. Emergency Thoracic Ultrasonography. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6: 202-12
3. Shrestha GS, Weeratunga D, Baker K. Point-of-Care Lung Ultrasound in Critically ill Patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018; 13: 15-26.
4. Mandavia DP, Joseph A. Bedside echocardiography in chest trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 601-19.
5. Bekgoz B, Kilicaslan I, Bildik F, et al. BLUE protocol ultrasonography in Emergency Department patients presenting with acute dyspnea. *Am J Emerg Med* 2019; 20: S0735-6757(19)30112-3.
6. Yürüktümen A, Yeşilaras M. Newer ultrasound applications in Emergency Department. *Turk J Emerg Med* 2010; 10: 91-9.
7. Fidan A. Toraks Travması In: Çağlayan B (ed). *Klinik Uygulamada Toraks Ultrasonografisi*. İstanbul: Probiz, 2010: 73-7.
8. Sur B, Wandtke JC, Hobbs SK. Pneumothorax: How to recognize subtle signs and avoid pitfalls. *Contemporary Diagnostic Radiol* 2015; 4: 1.
9. Dulchavsky SA, Schwarz KL, Kirkpatrick AW, et al. Prospective evaluation of thoracic ultrasound in the detection of pneumothorax. *J Trauma* 2001; 50: 201-5
10. Özçelik C. Penetran göğüs yaralanmaları. Yüksel M, Kalaycı G, editörler. *Göğüs Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul:

- Bilmedya Grup; 2001. s. 465–80.
11. Rowan KR, Kirkpatrick AW, Liu D, Forkheim KE, Mayo JR, Nicolaou S. Traumatic pneumothorax detection with thoracic US: correlation with chest radiography and CT-initial experience. *Radiology* 2002; 225: 210–4.
 12. Carr JJ, Reed JC, Choplin RH, Pope TL Jr, Case LD. Plain and computed radiography for detecting experimentally induced pneumothorax in cadavers: implications for detection in patients. *Radiology* 1992; 183: 193.
 13. Ball CG, Hameed SM, Evans D, Kortbeek JB, Kirkpatrick AW. Occult pneumothorax in the mechanically ventilated trauma patient. *Can J Surg* 2003; 46: 373-9.
 14. Jalli R, Sefidbakht S, Jafari SH. Value of ultrasound in diagnosis of pneumothorax: a prospective study. *Emerg Radiol* 2013; 20: 131-4.
 15. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care* 2007; 11: 205.
 16. Dexheimer Neto FL, Dalcin Pde T, Teixeira C, Beltrami FG. Lung ultrasound in critically ill patients: A new diagnostic tool. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 246-56.
 17. Wongwaisayawan S, Suwannanon R, Sawatmongkornkul S, Kaewlai R. Emergency Thoracic US. *The Essentials. RadioGraphics* 2016: 640-59.
 18. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest* 1995; 108: 1345-8.
 19. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural Ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: 20.
 20. Zhang M, Liu ZH, Yang JX, et al. Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care* 2006; 10: R112.
 21. Kaya Ş, Çevik AA, Acar N, Döner E, Sivrikoz C, Özkan R. A study on the evaluation of pneu mothorax by imaging methods in patients presenting to the emergency department for blunt thoracic trauma. *Ulusal Travma Acil Cerr Derg* 2015; 21: 366-72.

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci*

*Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates which were obtained from various clinical samples**

Enes Altunay, Esra Akkan Kuzucu, Duygu Nilüfer Öcal, Gül Erdem

S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), hastanede, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ve bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ciddi sonuçlar doğuran enfeksiyon etkenlerinden biridir. Bu çalışmada amaç, *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik duyarlılığının belirlenmesidir.

Yöntem: Ocak-Aralık 2015 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 470 *P. aeruginosa* suşunun antimikrobiyal direnç oranları ve kliniklere göre dağılımı retrospektif olarak araştırılmıştır. Tanımlama işlemleri için konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri; BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ve EUCAST önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: *P. aeruginosa* izolatlarından 194'ü idrar, 93'ü yara, 67'si trakeal aspirat, 61'i balgam, 43'ü kan ve 12'si de diğer materyallerden izole edilmiştir. Bu izolatlarda; kolistine % 2, amikasin % 8, gentamisin % 20, seftazidim % 19, sefepim % 24, siprofloksasin % 26, imipenem % 27, meropenem % 24 ve piperasilin-tazobaktam % 19 oranında direnç saptanmıştır. Tüm örnekler göz önünde bulundurulduğunda (n=470), kolistin (% 2) en duyarlı antimikrobiyal olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu sonuçlarla izole edilen *P. aeruginosa* direnç oranlarının diğer merkezler gibi yükseldiği saptanmıştır. Saptanan etkenlerin direnç paternlerinin belirlenmesi uygun ampirik tedavinin başlanması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, antimikrobiyal direnci, ampirik tedavi

ABSTRACT

Aim: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) is one of the infectious agents that cause serious consequences in hospitalized and immunocompromised patients, especially in intensive care units. The aim of this study was to determine antibiotic susceptibility in *P. aeruginosa* isolates.

Material and Method: Between January-December 2015, 470 *P. aeruginosa* strains isolated from samples sent from various clinics were investigated retrospectively. Conventional methods for identification and BD Phoenix automated system (Becton-Dickinson, USA) were used. Antimicrobial susceptibility testing; BD Phoenix automated system (Becton-Dickinson, USA) and EUCAST recommendations Kirby-Bauer disk diffusion method) was performed.

Results: *P. aeruginosa* isolates were counted as 470; 194 were isolated from urine, 93 from wound, 67 from tracheal aspirate, 61 from sputum, 43 from blood, and 12 from other materials. In these isolates; colistin resistance was 2%, amikacin resistance was 8%, gentamicin resistance was 20%, ceftazidime resistance was 19%, cefepime resistance was 24%, ciprofloxacin resistance was 26%, imipenem resistance was 27%, meropenem resistance was 24% and piperacillin-tazobactam resistance was 19%. Considering all samples (n=470), colistin (2%) was found to be the most sensitive antimicrobial.

Conclusion: The resistance rates of *P. aeruginosa* isolated with these results were found to be similar to other centers. Determination of the resistance patterns of the detected factors is important in terms of initiating appropriate empirical treatment.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial susceptibility, empirical treatment

Sorumlu Yazar: Enes Altunay, S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 06110, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: enes_altunay@hotmail.com

*Bu makale 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri (01-03 Nisan 2016, İstanbul)'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 23.03.2019

Kabul Tarihi: 17.05.2019

Makale ID: 543714

Cite this article as: Altunay E, Akkan Kuzucu E, Öcal DN, Erdem G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2019; 1(3): 63-67.

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, (*P. aeruginosa*), dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan oranlarda enfeksiyonlara neden olan, yetersiz besin ve yüksek sıcaklık gibi çevre şartlarına dayanıklı olmasından dolayı, doğada ve hastanelerde sıklıkla izole edilen Gram negatif non-fermenter bir basildir. *P. aeruginosa*, sağlıklı insanlarda kommensal olarak bulunduğu, immun sistemin zayıfladığı durumlarda, özellikle üriner sistem, solunum sistemi, yara, yanık, dış kulak yolu ve gözde enfeksiyon oluşturabilen, bununla birlikte hastanelerde yatan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir mikroorganizmadır. *P. aeruginosa*'nın birçok antibiyotiğe intrinsek dirençli olması ve tedavide kullanılan beta-laktam, aminoglikozid ve florokinolon grubu gibi antibiyotiklere kolay direnç kazanması, tedavisinde her geçen gün daha da artan güçlükler neden olmaktadır.

Pseudomonas aeruginosa'nın direnç profili hastaneler ve hatta aynı hastanedeki klinikler arasında değişiklik göstermektedir. Uygun ampirik tedavinin uygulanmasında bakterinin duyarlılık profilinin iyi bilinmesi ve düzenli izlenmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının, antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi, ampirik yaklaşımda ve akılcı ilaç kullanımında klinisyenlere yardımcı olacak ve tedavi sürecinde olası gelişecek direnç profillerinin de önüne geçilmesi sağlanacaktır (1-4,7).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda sıklıkla izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyallere direnç oranının saptanması, direnç oranı ile gönderildiği bölüm arasındaki ilişkisinin incelenmesi ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda ampirik tedaviye yol göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak-Aralık 2015 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden 470 *P. aeruginosa* suşunun antimikrobiyallere direnç oranları retrospektif olarak araştırılmıştır. Aynı hastadan farklı zamanlarda gönderilen örnekler antimikrobiyal duyarlılıkları farklı ise çalışmaya dâhil edilmiştir.

Tanımlama; oksidaz, katalaz, laktoz negatifliği, yeşil-mavi pigment üretme gibi biyokimyasal tanımlama yöntemleriyle başlayıp; BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ile sonuçlandırılmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen izolatların; kolistin, amikasin, gentamisin, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve piperasilin-ta-

zobaktama karşı duyarlılıkları araştırılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Antibiyotik diskleri ((BBL Sensi-Disc, BD, USA); amikasin (30 mcg), gentamisin (10 mcg), sefepim (30 mcg), siprofloksasin (5 mcg), imipenem (10 mcg), meropenem (10 mcg)) ve kolistin MİK (E test, bioMerieux, France); bakteri süspansiyonunun (0.5 McFarland) steril eküvyon çubuğu ile ekimi yapılmış Mueller – Hinton agara yerleştirilmiş ve 37°C de 24 saat inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. Kalite kontrol olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Etik durum: Veri kullanımı için kurum onayı alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada izole edilen 470 *P. aeruginosa* suşlarının klinik örneklere göre dağılımı incelendiğinde; 194'ünün idrar, 93'ünün yara, 67'sinin trakeal aspirat, 61'inin balgam, 43'ünün kan ve 12 örneğin de diğer materyallerden izole edildiği saptanmıştır. Buna göre *P. aeruginosa* suşları en fazla idrardan (%41,3), ikinci sıklıkta yara (% 19,8) ve üçüncü sıklıkta trakeal aspirat (% 14,2) örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 1).

Pseudomonas aeruginosa izolatları en sık polikliniklerden (%33), ikinci sıklıkta da yoğun bakım ünitelerinden (%28) gelen örneklerden izole edilmiştir.

EUCAST önerileri doğrultusunda *P. aeruginosa* için A grubu antimikrobiyaller seftazidim, gentamisin ve piperasilin tazobaktamdır. A grubu antimikrobiyallerin bölümlere göre direnç oranları incelendiğinde; seftazidime yoğun bakım ünitelerinde % 21, cerrahi servislerde % 23, dahili servislerde % 20, polikliniklerden gelen örneklerde % 16, toplamda % 19 oranında direnç saptanırken; gentamisine yoğun bakım ünitelerinde % 17, cerrahi servislerde % 23, dahili servislerde % 20, polikliniklerden gelen örneklerde

Tablo 1. *P. aeruginosa* izolatlarının materyallere göre dağılımı

Klinik Örnek	Sayı	%
İdrar	194	41,3
Yara	93	19,8
Trakeal aspirat	67	14,2
Balgam	61	13
Kan	43	9,1
Diğer	12	2,6
Toplam	470	

% 20, toplamda % 20, piperasilin–tazobaktama yoğun bakım ünitelerinde % 25, cerrahi servislerde % 21, dahili servislerde % 17, polikliniklerden gelen örneklerde % 14, toplamda % 19 direnç saptanmıştır. Bu çalışmada imipenem %27 ve siprofloksasin

%26 direnç oranlarıyla en dirençli antibiyotikler olarak öne çıkmaktadır. Tüm örnekler göz önünde bulundurulduğunda kolistin en duyarlı antimikrobiyal olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Bölmeler	AN	FEP	CAZ	CİP	CO	GN	İMP	MEM	TZP	Toplam
Yoğun Bakım Üniteleri	13 (%10)	38 (%28)	28 (%21)	34 (%25)	5 (%4)	23 (%17)	59 (%44)	55 (%41)	34 (%25)	135
Cerrahi Servisler	2 (%4)	13 (%25)	12 (%23)	15 (%28)	1 (%2)	12 (%23)	17 (%32)	10 (%19)	11 (%21)	53
Dahili Servisler	7 (%6)	29 (%24)	24 (%20)	28 (%21)	3 (%2)	25 (%20)	26 (%21)	23 (%19)	21 (%17)	123
Poliklinikler	12 (%8)	31 (%19)	26 (%16)	45 (%28)	2 (%1)	32 (%20)	27 (%17)	26 (%16)	23 (%14)	159
Toplam	36 (%8)	111 (%24)	90 (%19)	122 (%26)	11 (%2)	92 (%20)	129 (%27)	114 (%24)	89 (%19)	470

AN: Amikasin, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, CİP: siproloksasin, CO: kolistin, GN: gentamisin, İMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin - tazobaktam

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa tüm dünyada hastane enfeksiyonlarının en sık ve en önde gelen nedenlerinden biridir (1,5,10,18). Uygun olmayan şartlara dayanıklı olması ve antibiyotiklere hızlı direnç kazanmasından dolayı hastanede yatan, özellikle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda ve immun sistemi zayıflamış kişilerde ciddi seyirli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hastane ortamında sık ve geniş çapta antibiyotik kullanımı, çoklu dirençli suşların yayılımını kolaylaştırmış ve tedaviyi güçleştirmiştir (6,8).

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatları sırasıyla en fazla idrar, yara ve trakeal aspirat örneklerinden izole edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Uludağ ve ark. (12) da benzer sonuçlara (idrar: %47, deri ve yumuşak doku: %30, solunum sistemi: %15) ulaşmışlardır.

Yurtdışında yapılan çalışmalardan ise Golshani ve ark. (21) çalışmamıza benzer olarak en sık idrarda (%36), sonrasında ise yara yeri (%34) ve trakeal aspirat örneklerinde (%18) *P. aureginosa*’yı izole etmişlerdir.

Bu çalışmada *P. aureginosa* izolatları en sık % 34 ile polikliniklerden, ikinci sıklıkta % 29 ile yoğun bakımlardan gelen örneklerden izole edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*’nın en sık izole edildiği bölümler farklılık göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda *P. aeruginosa*, en sık yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilmiştir, bu çalışmalar incelendiğinde bizim çalışmamızdan farklı olarak polikliniklerden gelen örneklerin dâhil edilmediği görülmüştür (7,9,11,15,16). Bizim çalışmamız gibi polikliniklerin de dâhil edildiği Tunçoğlu ve ark.(17)’nin çalışmasında % 45 ile en sık polikliniklerden, % 27 ile dâhili servislerden

gelen örneklerden; Öztürk ve ark. (20)’nin çalışmasında ise, %49 ile en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği saptanmıştır. Üstün (13)’ün çalışmasında ise en sık yanık ünitesinden ikinci sıklıkta yoğun bakımlardan gelen örneklerden izole edilmiştir. Yanık ünitelerinin seçili hastanelerde olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmadaki örnek dağılımının da benzer şekilde sonuçlandığı görülmektedir.

Son yıllarda kolistin tedavide kullanılan etkin bir antibiyotik olarak ön plana çıkmıştır çünkü sadece kolistine duyarlı *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*’nin etken olduğu enfeksiyonlar gündeme gelmeye başlamıştır (11). Bizim çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarına karşı direnç oranı en az ve en etkin antibiyotikler kolistin (%2) ve amikasin (%8) olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların çıktığı kaydedilmiştir (7,8,11,15,16).

Kolistin duyarlılığının araştırılmadığı çalışmalarda ise en duyarlı antimikrobiyal olarak amikasin saptanmıştır (9,12-14,17,19,20). Yurt dışında yapılan çalışmalardan Karlowsky ve ark. (22)’nin ABD’de 1998 ile 2001 yılları arasında yaptığı surveyans çalışmasında yoğun bakımda %4,7; diğer hastalarda %3,7 direnç oranı ile ve Prakash ve ark. (23)’nin Hindistan’da 486 örnek ile yaptığı çalışmada tüm materyallerde en duyarlı antibiyotik olarak amikasin bulunmuştur.

Çalışmamızda *P. aeruginosa*’ya karşı en dirençli antibiyotikler; imipenem (%27) ve siprofloksasin (%26) olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar incelendiğinde; imipeneme direnç %7,8–%48, siprofloksasine direnç ise %7,2–%47 olarak saptanmıştır (8-12,14-17,19,20). Fakat yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda imipenem ve siprofloksasin direnç oranları, bizim çalışmamızla ve ülkemizdeki çalışmaların ak-

sine ziyadesiyle duyarlı saptanmıştır. Örneğin Anil ve ark. (24)'nin Nepal'de yaptığı çalışmada imipenem tüm izolatlarda duyarlı bulunmuştur. Golshani ve ark. (21)'nin çalışmasında ise en duyarlı antibiyotikler sırasıyla imipenem, gentamisin ve imipenem bulunmuştur. Diğer yandan Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise en dirençli antibiyotik bizim çalışmamızdaki gibi siprofloksasin olarak saptanmıştır (23). Bu farklılıklar hekimlerin akılcı ilaç kullanımındaki eksikliği ve toplumların antibiyotiklere ulaşımının, tehlikeli bir biçimde, kolaylığı ile açıklanabilir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda sefepime karşı direnç %10,4 ile %60, seftazidime ise %8,5 ile %60,6 arasında direnç oranı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sefepim ve seftazidime direnç oranları sırasıyla %24 ve %19 olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza hastanemizdeki tüm bölümlerden elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarının dahil edilmesi antimikrobiyal direnç profilinin belirlenmesi açısından önemlidir. Polikliniklerden gelen örneklerde, siprofloksasin ve gentamisine karşı direncin fazla olmasının nedeni olarak; bu antimikrobisyonların polikliniklerde çok sık olarak tercih edilmesine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilenlerde antimikrobiyal direnç oranlarının servis ve polikliniklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilen suşlarda; antimikrobiyal direnç oranları daha yüksek saptanmaktadır (8). Bu hastalarda uzun süreli ve fazla oranda antimikrobiyal kullanım oranı; bu yüksekliğin önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Direnç oranlarının azaltılması için enfeksiyon gelişen olguların ampirik tedavisinde hastanenin direnç profili dikkate alınarak ilaç seçilmesi ve tedavinin devamında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının dikkate alınması sonucunda izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının insidansını ve giderek artan direnç oranları azaltılabilir (13).

Bu çalışma, örnek sayısının, türünün ve gönderilen klinik çeşitliliğinin fazla olması yönüyle genel direnç profilini göstermesi açısından güçlü bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

Çalışmanın kısıtlı yanları; kolistin için mikrodilüsyon yöntemi kullanılmamış olması, retrospektif tasarımda ve tek merkez olması olarak sayılabilir.

SONUÇ

Pseudomonas aeruginosa birçok antimikrobiyal ajana karşı içsel dirençli olmakla birlikte tedavide kullanılan birçok ajana da hızla direnç geliştirmektedir ve günümüzde *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek daha zor hale gelmektedir. Antimikrobiyal duyarlılığının hastaneler hatta ser-

visler arasında farklı olabileceği akılda tutulmalı ve direnç gelişimi ayrıntılı şekilde takip edilmelidir. Her hastanenin antibiyotik direnç profillerini belirlemesi enfeksiyon kontrolü ve akılcı antibiyotik kullanımı açısından çok önemlidir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı destekleyen kurum/kuruluş yoktur ve yazarlar arasında çıkar ilişkisi yoktur

KAYNAKLAR

1. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol 2009; 58: 1133-48.
2. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Invest Drugs 2002; 3: 218-24.
3. Fidan I, Gürelik FÇ, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2005; 19: 68-70.
4. Montero M, Dominguez M, Orozco-Levi M, Salvado M, Knobel H. Mortality of COPD patients infected with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case and control study. Infection 2009; 37: 16-19.
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. Am J Infect Control 2004; 32: 470-85.
6. Bonfiglio G, Laksai Y, Franchino L, Amicosante G, Nicoletti G. Mechanisms of β -lactam resistance amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolated in an Italian survey. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 697-702.
7. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2014; 28: 100-4.
8. Durmaz S, Toka Özer T. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Abant Medical J 2015; 4: 239-42.
9. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: Kesitsel bir çalışma. İnönü Üniversitesi Sağlık Bil Derg 2012; 1: 41-5.
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 1995; 274: 639-44.
11. Dağı HT, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Derg 2011; 25: 107-10.
12. Uludağ, Altun H, Ak S. İkinci basamak bir hastanede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ege Tıp Derg 2012; 51: 249-52.
13. Üstün C. Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Derg 2010; 24: 1-6.
14. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardıç N, Bektöre B. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2010; 24: 124-9.
15. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz Ş, Danış A. Hastane

Derleme / Review

Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler

Microbiota, probiotic and prebiotics

İD Eylem Karatay

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan bakterilerin çeşitli hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde rol aldığı son yıllarda ortaya çıkmış. Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyota", insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genoma "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan vücudunun sağlıklı bir yaşam sürdürülebilmesi için sağlıklı bir gastrointestinal sisteme sahip olması gerekmektedir. Bunun sağlanması da intestinal mikroflora ile olmaktadır. Bağırsağın yararlı mikroflorasını güçlendirmek için probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler gibi gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır. Mikrobiyotadaki bakteriler belirli bir oranda yararlı ve zararlı bakterileri içerir. Yararlı /zararlı bakteri oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Mikrobiyal disbiyozis süreci ile gastrointestinal hastalıklardan enflamatuvar bağırsak hastalığı, kolon-gastrik kanser, çölyak hastalığı ile ilişkilendirilirken, extraintestinal hastalıklardan da alerji, obezite, Parkinson hastalığı, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık da ilişkilidir. Mikrobiyota manipülasyonuna dayanan müdahalelerin sindirim sistemi içinde ve dışında birçok kronik durum için kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve gelecek için umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, probiyotik, prebiyotik

ABSTRACT

It has emerged in recent years that bacteria in the human gastrointestinal tract have been involved in the pathogenesis and treatment of various diseases. Microbiota includes all special species while microbiome includes genes of microorganisms which live commensally with human. The human body must have a healthy gastrointestinal system to maintain a healthy life. This is achieved by intestinal microflora. Food additives such as probiotics, prebiotics and synbiotics are used to strengthen the beneficial microflora of the intestine. Microbial dysbiosis, described as the decrease of useful bacteria and the increase of harmful bacteria, has been associated with colon –gastric cancer, celiac disease and many extraintestinal diseases such as allergy, obesity, Parkinson disease, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Differences in intestinal microbiota composition are detected in many cases like diabetes, allergy, autism, obesity, gastric cancer, hypertension and autoimmune diseases. Healthy diet recommendations, including prebiotic and probiotic foods and the use of probiotic agents, look promising for future treatment of gastrointestinal and extraintestinal diseases. Interventions based on microbiota manipulation are becoming increasingly widespread for many chronic conditions and are promising for the future.

Keywords: Microbiota, probiotic, prebiotic

GİRİŞ

Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyota", insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genoma "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan, kabaca %10'u insan hücresi, %90'ı bu makroskopik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (1). İnsan mikrobiyotası başta bakteriler olmak üzere,

virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır.

İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP) insan mikrobiyomu ve mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların dağılımını ve evrimini etkileyen faktörlerin özelliklerini belirlemek için 2008 yılında başlatılan çalışma projesidir. İnsan beslenme gereksinimlerini daha iyi anlamak ve besin-

Sorumlu Yazar: Eylem Karatay, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karayolları, Osmanbey Caddesi, 621 Sokak, 34255, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

E-posta: eylemakbay@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.02.2019 **Kabul Tarihi:** 30.03.2019 **Makale ID:** 529392

Cite this article as: Karatay E. Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 68-71.

lerin üretimi, tüketimi ve dağıtımı için mikrobiyom kaynaklı hedefleri belirlemek projenin diğer amaçlarıdır. Günümüze dek, insanlarda 10.000'den fazla bakteri ve mantar, 3000'i aşkın virüs türü saptanmıştır (2).

Mikrobiyotanın insanda, hastalık ve sağlık durumlarında önemli rolü mevcuttur. Sindirim sistemi, çok geniş yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle mikrobiyotanın büyük kısmını başta kolon olmak üzere içerir. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (3). Ayrıca deri, genitoüriner sistem ve solunum sistemi de kolonizasyon için uygun ortam sunmaktadır. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası intrauterin dönemde oluşmaya başlar.

MİKROBIYOTA

Sindirim Sistemi Mikrobiyotasındaki Mikroorganizmaların Fizyolojik İşlevleri

Mikrobiyota, bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insanda vücudunda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlayarak, sindirilmemiş karbonhidratları adsorbe ederek, fermentasyon yaparak ve birçok karmaşık diğer mekanizmayı kontrol eder (4). Mikrobiyotadaki bakteriler belirli bir oranda yararlı ve zararlı bakterileri içerir. Yararlı /zararlı bakteri oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiği-miz patolojik bir süreç başlar. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir (3). Mikrobiyotadaki yararlı bakteriler vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, aminoasid sentezi, safra asitlerinin biyo-transformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol alırlar.

İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

Bağırsak mikrobiyotası, her bireyde kendine özgüdür. Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişir. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğum ile birlikte oluşmaya başlar (5). Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilmektedir (6). Ancak yeni çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri olabileceğini gösterilmiştir. Bu kolonizasyon mekonyum kaynaklı olabilir. Doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın çeşitliğinde çok önemlidir. Vajinal doğum ile doğan bebekler, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşır, bebeğin intestinal mikrobiyotası

oluşur. Sezaryen ile doğanlarda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota çeşitliliği deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluşur (5). İlk kolonize olan türler, fakültatif anaeroplardır (*Escherichia coli*, *Streptococcus sp*). Bağırsaktaki oksijen oranı düştükçe, zorunlu anaeroplardan kolonize olur (7). Doğumdan sonraki erken kolonizasyon döneminde mikrobiyotanın şekillenmesinde diyet (anne sütü, formül mama), infantil dönemdeki antibiyotik kullanımı ve hijyen şartları oldukça etkilidir (6). Çalışmalar göstermiştir ki; anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu *Bifidobakteri*'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar daha baskındır (8). Bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota, erişkin sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Üç yaşına doğru değişiklik göstererek modifiye olmaya devam eder. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturur (9,10). Mikrobiyota üzerine diyetin de önemli rolü vardır. Diyet ile alınan besinler enzimlerce parçalanır ve bağırsaktan emilir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının, diyet içeriğindeki enzimlerce parçalanamayan liflerin metabolizmasında önemli rolü vardır (11). Birçok araştırma ile kırmızı et ağırlıklı beslenenler ile sebze ağırlıklı beslenenlerde yapılan sekans analizleri ile mikrobiyota farklılıkları gösterilmiştir (12).

Antibiyotiklerin Mikrobiyotaya Etkileri

Bireylerin mikrobiyota içeriği genellikle sabittir. Bu sabitlik, birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Mikrobiyota bileşimini değiştiren temel faktörlerden biri antibiyotik kullanımıdır. Aşırı antibiyotik kullanımının, antibiyotiklere dirençli patojenleri artırır (13-15). Antibiyotik tedavisi sonucu mikrobiyotada etkilenen türler, bireyler arasında farklılık gösterir. Ayrıca bazı türlerin antibiyotik tedavisinden sonra tekrar toparlanması için aylar gerekirken, genellikle bakteriyel çeşitliliğin azalması çok uzun sürede gerçekleşir. Antibiyotik tedavisinden sonra intestinal mikrobiyota yeniden şekillenirken, kommensal yabancı bakterilerin ya da dirençli türlerin kolonizasyonuna izin verilebilir. Tüm bunlar mikrobiyotada kalıcı değişikliklere ve hastalıklara neden olabilecek durumlardır. Ayrıca antibiyotiklerin tekrar tekrar kullanımı, mikrobiyotayı antibiyotik dirençli genlerle rezervuar haline getirmektedir (16).

Mikrobiyota Kompozisyonu ve Hastalıklar ile İlişkisi

İnsan vücudunun sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı bir gastrointestinal sisteme sahip olması gerekmektedir. Bunun sağlanması da intestinal mikroflora ile olmaktadır. Bağırsağın yararlı mikroflorasını güçlendirmek için probiyotik, prebiyotik ve sin-

biyotikler gibi gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır. Günümüzde, intestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek tedavide yer bulan yöntemlerdir. Probiyotikler, konak için yararlı canlı mikroorganizmalardır, prebiyotikler ise *Bifidobacterium* gibi yararlı flora elemanlarının gelişmesini stimüle eden ve bağırsaktan emilmeyen karbonhidrat molekülleridir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik kombinasyonuna verilen addır (17,18).

İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları üzerine bağırsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok kilit noktadaki rolü ile etkilidir. Bunun dışında enflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir (19-21).

PROBİYOTİKLER VE KULLANIM ALANLARI

Probiyotik Etki Mekanizmaları

Muhtemel etki mekanizmaları:

- Antimikrobiyel maddeler üreterek patojen bakterilerin inhibisyonu,
- Tutunma bölgelerinin bloke edilmesi,
- Besin maddeleri için rekabet,
- Toksin reseptörlerinin yıkımı,
- İmmün sistemin uyarılması, olarak tanımlanmaktadır (22).

Probiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri ve Tedavide Kullanıldığı Alanlar

Laktoz İntoleransı: Laktoz intoleransı yaygın olup ilerleyen yaş, sindirim sistemi hastalıkları ya da antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle bağırsak mukozasının bozulması sonucu, laktoz enzimin azalmasından kaynaklanmaktadır (23). Probiyotik bakterilerin ince bağırsakta safra tuzlarının etkisiyle parçalanması sonucu bakteriyel laktazı serbest bırakarak laktozu metabolize ettiği öne sürülmektedir (23,24). Bifidobakteriler ve diğer probiyotik bakterilerin içeren preperasyonlarının, laktoz intoleranslı hastalara uzun süre verilmesiyle hastalarda semptomların azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (25).

Diyare: Bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve/veya salgılanmanın artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Probiyotiklerin diyarenin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri; immün sistemin uyarılması ile bağırsakta IgA sekresyonu ve lokal interferon salınımını, intestinal epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanma ve besin öğeleri için patojenlerle yarışma, niasin gibi bakteriyosinlerin etkisi, luminal pH'daki düşme ve mukus üretiminin desteklenmesi olarak sıralanabilmektedir (26).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları: Tedavi, konak immün yanıtının modifiye edilmesiyle yürütülür. Etiyopatogeneşte intestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler son yıllarda ön planda tutulmaktadır. Yeni tedavi yöntemleri intestinal mikrofloraların düzenlenmesine yöneliktir. Probiyotiklerin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının hem adjuvan hem de idame tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (27).

Poşitis: Poşitis, intestinal floradaki düzensizliklerin tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı ileal-anal anastomosis sonrası, ileal bölgede meydana gelen enflamasyon ile tanımlanır. *Lactobacillus GG*'nin poş mukozasında endoskopik ve histolojik enflamasyon olan hastalar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, probiyotik kullanımının kese mikroflorasındaki değişimleri indüklediği görülmüştür (28).

Kanser: İnsanlarda görülen kanserlerin başlıca nedenlerinden biri, çevreden alınan kanserojen maddelerdir. İn vitro araştırma bulguları, probiyotik bakterilerin muhtemel mutajenik ve genotoksik etkileri önlemek suretiyle kanser riskini azalttığını göstermiştir (29).

İrritabl Bağırsak Hastalığı: Üzerindeki etkisi kontrollü bazı çalışmaların sonuçları irritable bağırsak sendromunda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında probiyotiklerin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir (30).

MİKROBİYOTANIN TERAPÖTİK MANİPÜLASYONU

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyota manipülasyonunun bu hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür (31). İntestinal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı vericiden alınan gaitanın süspanse hale getirilerek tedavi amacıyla alıcının sindirim sistemine nakledilmesi işlemidir (32). Fekal transplantasyon (FT), ilk kez 1958'de Eiseman ve ark. (31) tarafından tedavide kullanılmıştır ve *Clostridium difficile* ile enfekte hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda, başta irritable bağırsak sendromu, kronik konstipasyon ve diyare, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmakla beraber, diyabet ve obezitede gibi metabolik hastalıklarda da çalışmaların güncel konusu haline gelmiştir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın önemi daha iyi anlaşılmış, bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile çok ciddi sonuçlar ortaya çıkmıştır. İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle birçok hastalığın ilişkilendirilmesi,

patogenezi tam olarak açıklanamamış hastalıkların tedavisi için de umut vericidir. Mikrobiyotaya profillemesi, tıbbi muayenelerin rutin bir parçası olacak ve ardından diyet tavsiyesini, uygun farmasötik ve antibiyotik rejimlerinin, pre-probiyotik kullanımın seçilmesini ve kronik hastalık gelişimi için risk değerlendirilmelerinin kolaylaştıracağıdır. Mikrobiyotaya manipülasyonuna dayanan müdahaleler, sindirim sistemi içinde ve dışında birçok kronik durum için yaygın olarak kullanılabilir hale gelecektir. Mikrobiyotaya şekillenmesi erken bebeklik döneminde şansa bırakılmayacak doğum şekli, diyet modifikasyonu, antibiyotik kullanımının azaltılması ile kontrollü hale gelebilecektir. Tüm bu gelişmelerle birlikte yakın bir gelecekte mikrobiyotaya bir belirteç olarak tanıda veya tedavi yöntemi olarak kullanılabilir hale gelebilir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla ihtiyaç vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı destekleyen kurum/kuruluş yoktur ve yazarlar arasında çıkar ilişkisi yoktur

KAYNAKLAR

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-41.
2. Tuğ A, Hancı İH, Balseven A. İnsan genom projesi: Umud mu, kabus mu? *Sürekli Tıp Eğitimi Derg* 2002; 11: 56-7.
3. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 6578-83.
4. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010; 107: 243-74.
5. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota cross multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 11971-5.
6. Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45-54.
7. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7.
8. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
9. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
10. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 4586-91.
11. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
12. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970-4.
13. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *Plos Biol* 2008; 6: 280.
14. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66.
15. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
16. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 28: 1128-31.
17. Yıldırım AE, Altun R. Obezite ve mikrobiyotaya. *Güncel Gastroenterol Derg* 2014; 18: 106-11.
18. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 699-711.
19. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-13.
20. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
21. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 6-16.
22. Rastall R, Gibson GR, Gill HS, et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 52: 145-52.
23. Zubillaga M, Weill R, Postaire E, Goldman C, Car R, Boccio J. Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutr Res* 2001; 21: 569-78.
24. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int Dairy J* 1999; 9: 43-52.
25. Heyman M, Menard S. Probiotic microorganisms how they affect intestinal patophysiology. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1151.
26. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003; 52: 436-7.
27. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 232-4.
28. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-15.
29. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 10: 229-41.
30. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 104-6.
31. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-58.
32. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803.

Derleme / Review

Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama

Screening and approach to thyroid dysfunction in primary care

✉ Baki Derhem

Bağlarbaşı Aile Sağlığı Merkezi, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Fonksiyonel tiroid hastalıkları, birinci basamakta sıklıkla görülen endokrin hastalıklardır. Genellikle, hastaların ilk değerlendirmesini yapan ve biyokimyasal testlerini isteyen birinci basamak hekimidir. Birçok fizyolojik süreçte tiroid hormonları rol oynadığı için, tiroid disfonksiyonunda klinik bulgular ve belirtiler nonspesifiktir. Tanı için laboratuvar testleri (özellikle TSH) gereklidir. Primer hipotirodi tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır ve hasta hangi ilaçla tedaviye başlamışsa onunla devam etmesi gerektiği savunulmaktadır. Türkiye’de tiroid fonksiyon anomalilerinin erken tanısı amacıyla, ailesinde tiroid hastalığı bulunanlarda ilk karşılaşmada olmak üzere 35 yaşın üzerindeki bireylere beş yılda bir TSH bakılması önerilse de semptomsuz hastalar ve gebe olmayanlar için tarama hala tartışmalıdır. Bu derlemede, tedavi ayrıntılı olarak anlatılmamış olup, özellikle birinci basamak hekimleri için, tiroid hastalıklarının tanısı ve taraması için yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Birinci basamak, tiroid hastalıkları, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

Functional thyroid diseases are commonly seen endocrinopathies in primary care services. Generally, primary care providers are often the first to evaluate these patients and order biochemical testing. Because of thyroid hormones have a role in a lot of physiological processes, the signs and symptoms of thyroid dysfunctions are nonspecific. To diagnose, biochemical tests (especially TSH) are necessary. Levothyroxine is used for treating hypothyroidism and it is considered that, the patient must continue with the initial drug. For early diagnosis of thyroid dysfunctions, screening to asymptomatic patients above 35 years old every five years with TSH and the patient who have a family history of thyroid dysfunction at first encounter is recommended in Turkey; but in the other countries, it is still controversial. In this review, the treatment is not described in detail and it is intended to be a guide for primary care physicians about most common thyroid diseases’ diagnoses and screening.

Keywords: Primary care, thyroid diseases, thyroid function tests

GİRİŞ

Fonksiyonel tiroid hastalıkları (hipotiroidizm ve hipertiroidizm), birçok durumda birinci basamak hekimleri tarafından yönetilen ve yaygın görülen hastalıklardır. Genellikle hastaların ilk değerlendirmesini yapan ve biyokimyasal testleri isteyen birinci basamak hekimidir. Birleşik Devletler 2013 Raporuna göre, yıllık tiroid stimulan hormon (TSH) testi 59

milyon, serbest tiroksin (sT4) testi ise 18 milyon kez istenmiştir. Sadece bu iki testin yıllık maliyeti 1,6 milyar dolardır (1).

Tiroid hastalıklarının uygun tanısı için, laboratuvar testlerinin kullanımı gereklidir, çünkü tiroid hastalıklarının belirti ve bulguları çoğu hastada görülmez veya çok silik olarak görülebilir. Bu yüzden, tüm hekimlerin tiroid hastalıklarının doğru tanısı ve ma-

Sorumlu Yazar: Baki Derhem, Bağlarbaşı Aile Sağlığı Merkezi, 71400, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: dr.baki71@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.03.2019 **Kabul tarihi:** 05.04.2019 **Makale ID:** 542706

Cite this article as: Derhem B. Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 72-76.

liyet etkin yönetimi için, laboratuvar testlerini nasıl yorumlayacağını ve ne zaman isteyeceğini bilmesi gereklidir (2).

TIROİD FİZYOLOJİSİNE GENEL BAKIŞ

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından sıkı bir kontrol mekanizmasıyla düzenlenmektedir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofiz bezinden TSH salınmasını uyarır. TSH, iyot alımından tiroid hormonlarının üretimine kadar gerçekleşen enzimatik sürecin çeşitli basamaklarını düzenler. Bezden salgılanan tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %85) tiroksin (T4) olup, yaklaşık %15 kadarı triyodotironin (T3)' dir. Bu hormonlar yüksek oranda (%99,8) proteinlere bağlanır, geri kalan çok düşük miktardaki serbest T3 ve T4, özgül reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahiptir. Aktif tiroid hormonu T3' tür ve tüm dokularda deiyodinaz enzimi sayesinde T4-T3 dönüşümü düzenlenir. Burada, dokunun ihtiyacına göre dönüşüm olacak şekilde özelleşmiş doku düzenlemesi mevcuttur.

Serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyi ile hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde bir negatif geri bildirim mevcuttur. Bu tiroid hormonları ile TSH arasındaki ilişki lineer değil logaritmiktir. Serbest T3 ve T4 düzeyindeki çok küçük değişiklikler TSH düzeyinde büyük değişikliklere yol açar (3).

Nontiroidal Hastalık

Özellikle akut hastalıkların ve bazı kronik hastalıkların gerek tiroid hormonlarını gerekse TSH'yi etkilediği 1970'lerden beri bilinmekte ve bu duruma önceleri "Ötiroid Hasta Sendromu" denilmekteydi. Nontiroidal hastalığın fizyolojik (adaptif) ya da patolojik bir değişiklik olup olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur (4).

Akut hastalığın ilk 24 saatinde biyokimyasal değişiklikler başlar. En sık görülen anormallik sT3 düşüklüğü ise de, sT3 ve sT4 yüksek veya normal de olabilir. TSH, hastaların yaklaşık yarısında düşük ya da normal seyreder. Ancak, akut hastalığın iyileşme dönemlerinde hafifçe yükselme gösterebilir. Bu yükselme genellikle 10 mIU/L'den küçüktür (5). Sonuç olarak, özellikle birinci basamak hekimi, hastaneden henüz taburcu olmuş veya akut hastalığı olan bireylerle karşılaştığında, tiroid fonksiyonlarını değerlendirilmede kafa karışıklığı yaşayabilir. Bu hastaların tiroid fonksiyon testleri birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır.

HİPOTİROİDİZM

Birinci basamak hekimlerinin sıklıkla karşılaştığı bir hastalık olan hipotiroidi, vücudun metabolik

ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli miktarda tiroid hormonunun, bez tarafından üretilmemesi olarak tanımlanır. Hastalığın prevalansı yaş ile birlikte artar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Tedavi edilmemiş hipotiroidi; hipertansiyon, dislipidemi, infertilite, kognitif bozukluk ve nöromusküler disfonksiyon ile ilişkilidir.

Hipotiroidi, tiroid bezinin primer yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi hipotalamus ya da hipofiz bezinin yetersiz TSH uyarımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Primer tiroid bezi yetersizliğinin ana sebepleri; otoimmün yıkım (Hashimoto hastalığı), konjenital anomaliler, iyot eksikliği ve infiltratif hastalıklardır. Otoimmün tiroid hastalığı, bu nedenler arasında en sık görülendir. Primer hipotiroidi ayrıca tiroid cerrahisi, radyoiod tedavisi ve boyun radyoterapisi gibi iyatrojenik sebeplerle de gelişebilir (6).

Klinik Bulgular

Hipotiroidide belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve glukozaminoglikanların interstisyel dokuda birikmesi sonucu ortaya çıkar. Birçok fizyolojik süreçte önemli görevler üstlenen tiroid hormonlarının eksikliği, nonspesifik olarak pek çok belirti ile kendini gösterebilir (Tablo 1). Yaş ve cinsiyete göre semptomlar değişebilir. Yenidoğanlar ve çocuklar daha çok emme güçlüğü, letarji ve yorgunluk gibi semptomlar ile kendini gösterirken, kadınlar, menstrüel düzensizlik veya kısırlık şikayeti ile başvurabilirler. Yaşlı hastalarda ise bazen tek belirti kognitif fonksiyonlarda azalma olabilir. Tüm bu semptomların ciddiyeti, tiroid disfonksiyonunun derecesi ile orantılıdır.

Tablo 1. Hipotiroidinin Genel Semptomları

Artralji	Kuru Cilt	Kilo Artışı
Soğuk İntoleransı	Yorgunluk	Halsizlik
Kabızlık	Saç Dökülmesi	
Depresyon	Unutkanlık	
Konsantrasyon Güçlüğü	Menoraji	

Tanı ve Tedavi

Serum TSH düşüklüğü ile birlikte sT4 düşüklüğünün beraber olması, santral hipotiroidiyi akla getirmelidir. İzole TSH eksikliği çok nadir olduğundan, bu gibi olgularda diğer hipofiz hormonlarının da ölçülmesi uygun olur. Primer hipotiroidi tanısı düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyi ile konulabilir (7). Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra etiyolojik nedeni belirlemek için tiroid otoantikörlerine, özellikle anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) bakılmalıdır (8).

Biyolojik aktif form sT3 olmasına karşın, büyük çoğunluğu T4'ten dönüştüğü için ve aynı zamanda T3'ün yarılanma ömrü çok kısa olduğundan tedavide hemen daima T4 kullanılır. Yarılanma ömrü yaklaşık bir haftadır ve günde tek doz kullanımı yeterlidir. FDA tarafından sentetik levotiroksin preparatları, gerek orijinal gerekse markalı ürünler olarak onaylanmış ve bu preparatların da birbirlerinin yerine kullanılabilmesi onaylanmıştır. Buna rağmen, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), Endokrin Cemiyeti ve Amerikan Tiroid Birliği (ATA), FDA'nın bu kararını uygun görmediklerini, hastanın hangi ilaçla tedaviye başlamışsa onunla devam etmesi gerektiğini, eğer ilaç değişikliği yapılmışsa 6 hafta içinde tekrar TSH ve sT4 düzeyi bakılması gerektiğini belirtmiştir (9).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Serbest T4'ün normal, TSH'nin hafif yüksek olduğu durumlarda subklinik hipotiroididen söz edilir. TSH değeri genellikle 4,6-10 mIU/L arasındadır. Hipotiroidinin klinik bulguları nadiren eşlik edebilse de çoğu zaman tabloya eşlik etmez. Subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı %3,5-%8,5 arasında değişir.

En iyi başlangıç basamağı, derhal replasman tedavisi vermek yerine yeniden değerlendirmektir. Birçok araştırma göstermiştir ki, subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yıllık aşık hipotiroidi gelişme ihtimali %2,5 civarında iken, anti-TPO pozitif olan hastaların ihtimali yıllık %4,5 civarındadır (10,11). Dolayısıyla, özellikle yaşlı hastalar daha sık olmak üzere, subklinik hipotiroidi hastalarının, replasman tedavisi yerine düzenli TSH izlemi daha doğru bir yaklaşımdır.

HİPERTİROİDİZM VE TİROTOKSİKOZ

Dolaşımda artmış serbest tiroid hormonlarının varlığına tirotoksikoz denir. Tiroid bezinden fazla miktarda hormon sentez edilmesine bağlı durumlarda primer hipertiroididen veya gerçek hipertiroididen söz edilirken, tiroid bezi dışındaki patolojilerden kaynaklanan durumlarda hipertiroidisiz tirotoksikozdan söz edilir.

Yeterli iyot bulunan bölgelerde, hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığıdır. Graves hastalığının nedeni multifaktöriyeldir. TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid foliküler hücrelerini uyaran otoantikörlerin gelişimi ve immün toleransın azalması önemli rol oynar. Birçok çalışma, genetik yatkınlığa dair kanıtlar sunsa da, monozigot ikizlerde konkordansın %17-35 olduğu bildirilmiştir (12).

Graves hastalığı, hipertiroidinin yaklaşık %80 kadarını oluştursa da, iyot eksikliği olan bölgelerde yaklaşık %50 oranında toksik multinodüler guatr ve toksik

adenom görülebilir. Yaşlılarda bu daha sıktır. Otonom özellik kazanan nodüller, TSH bağımsız olarak tiroid hormonu üretirler.

Hipertiroidisiz tirotoksikoz daha az görülür ve genellikle radyoaktif iyot alımı (RAI-U) azalmıştır. Tirotoksikozun ve hipertiroidinin nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri

Hipertiroidili Tirotoksikoz (RAI-U normal ya da yüksek)
Graves hastalığı
TSH salgılatıcı hipofiz adenomu
Trofoblastik tümörler
Multinodüler Guatr
Hipertiroidisiz Tirotoksikoz (RAI-U azalmış)
Sessiz tiroidit
Postpartum tiroidit
Subakut tiroidit (De Quervain tiroiditi)
İlaça bağlı (Amiodoron, Lityum, İnterferon alfa)
Radyasyon tiroiditi
Fazla tiroksin alımı
Struma ovarii, tiroid kanser metastazları

TSH= Tiroid Stimulan Hormon; RAI-U= Radyoaktif İyot Uptake

Klinik Bulgular

Artmış tiroid hormonunun en sık sebep olduğu semptomlar; çarpıntı, yorgunluk, tremor, anksiyete, uyku bozukluğu, kilo kaybı, sıcak tahammülsüzlüğü, terleme ve su içme isteğinde artmadır (13).

Bazı özgül semptomlar, altta yatan duruma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Graves orbitopatisi olarak da bilinen oftalmopati, Graves hastalığı olan hastaların %25'inde görülür. Ana bulgusu propitozis, periorbital ödem ve diplopidir. Bu bulguların görüldüğü hastalar, bir göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir (14). Yine Graves hastalığında, tiroid dermopatisi ve akropati nadir olarak görülebilir.

Tanı ve Tedavi

Tiroid hastalıklarının tanısında, her zaman ilk yapılması gereken TSH ölçülmesidir. TSH baskılanmış durumlarda, sT4 ve/veya sT3 düzeylerinin artmış olması hipertiroidiyi gösterir. Artmış tiroid hormonlarıyla birlikte TSH düzeyinin normal ya da hafif artmış olarak ölçülmesi, TSH salgılayan hipofiz adenomu veya tiroid hormonlarına karşı gelişen periferik direnci gösterir (15). Etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı için, birçok ülkede farklı yaklaşımlar geliştirilmiş olup, ülkemizde eğer Graves hastalığını destekleyen özellikle göz bulguları ve sonografik bulgular yoksa ilk test RAI tutulumunun ölçülmesidir. Tiroid

reseptör antikorları (TRab), TBG, tiroid sintigrafisi gibi tanısal testler, ikinci ve üçüncü basamakta değerlendirilecek testlerdir. Birinci basamak hekiminin yapması gereken, TSH, sT4 ve/veya sT3 düzeyleri ile hipertiroidi tanısını koyup hastayı ileri tetkik ve değerlendirme için sevk etmektir.

Hipertiroidi tedavisinde üç seçenek mevcuttur: anti-tiroidal ilaç (propiltiourasil, metimazol), radyoaktif iyot ablasyonu ve tiroidektomi. Tedaviye yönelik ileri okumalar için numaralandırılmış kaynaklar incelenebilir (8,16). Ek olarak, tirotoksikoz semptomlarında iyileşme için beta blokajı yapan ilaçlar kullanılabilir.

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİZM

Subklinik hipertiroidi, normal sT4, normal serbest ya da total T3 ve düşük TSH düzeyleri ile karakterizedir. TSH düzeyi 0,1 mIU/L'nin altında ve 0,1-0,4 mIU/L arasında olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. İyot yetersizliği olan bölgelerde, 70 yaşın üzerinde prevalansı %15'lere ulaşabilir. Subklinik hipertiroidi, en sık tiroid replasman tedavisi alan hastalarda görülür. Bu hastalarda prevalans %20'lere ulaşmaktadır (17).

Subklinik hipertiroidinin aşikar hipertiroidiye dönüşme ihtimali çok düşüktür. Prospektif bir çalışma, 60 yaşın üzerindeki subklinik hipertiroidi tanılı ve başlangıç TSH düzeyi 0,1-0,4 mIU/L olan kadın hastaları, 41 aya kadar izlemiş ve sadece %3 kadarının aşikar hipertiroidiye ilerlediğini bulmuştur (18). Bundan ziyade bir diğer çalışmada TSH düzeyi 0,1 mIU/L altında olan kadın hastaların aşikar hipertiroidiye ilerleme oranı %27 bulunmuştur (19). TSH düzeyi ne kadar düşükse riskin de o denli yüksek olduğu belirgindir.

Subklinik hipertiroidi hastalarının, artmış kalp hızı, atriyal aritmiler, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylar açısından artmış bir riski bulunmaktadır. Ayrıca kemik mineral dansitesinin ve özellikle kalça kırığı olmak üzere, genel kemik kırık insidansının da arttığı gözlenmiştir (20).

Tedavi kararında, hastanın yaşı, kalp hastalığı, osteoporozu, menopoza girip girmediği önemlidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) yaş olarak 60'ın üzerini kabul etmekte, ATA ise 65 yaşın üzerinde TSH değeri önemli olmaksızın tedaviyi önermektedir. 65 yaşın altında ise, yukarıda sayılan durumların mevcudiyeti tedaviyi gerektirmektedir. 65 yaşın altında ek bir hastalığı veya risk faktörü olmayanlarda ise 6 ayda bir laboratuvar tetkikleri ile takip önerilmektedir (21).

GEBELERDE TİROİD HASTALIKLARI

Reproduktif çağıdaki kadınlarda tiroid hastalıkları, diabetes mellitustan sonra en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Tiroid hastalıklarının semptomları, gebeliğe bağlı semptomlarla benzediğinden tanımak

güç olabilir. Kontrolsüz tiroid hastalıklarının, gebeliğin sonucu üzerine olumsuz birçok etkisi vardır ve hem anne hem bebek için tedavisinin eksiksiz yapılması gereklidir (22).

Gebelikte artan östrojene bağlı olarak, TBG miktarında artış olur. Gebeliğin 4. haftasına kadar, vücudun tiroksin ihtiyacı yaklaşık %20-40 artış gösterir (23). Serbest T4 ölçümü yanıltıcı olabildiğinden, gebelerde TSH ölçümü daha doğru bir değerlendirme sağlar. İlk trimester TSH hedefi 2,5 mIU/L altı, ikinci ve üçüncü trimester hedefi ise 3 mIU/L altıdır.

Stabil dozda levotiroksin kullanan ve ötiroid durumda olan kadın hastaların, adet gecikmesi (bir adet dönemi kadar) veya evde pozitif gebelik testi sonucu ile karşılaşması durumunda, ilaçlarının dozunu haftada iki doz artırması gerekmektedir (24). TEMD bu artışı %25 olarak öngörmektedir.

Özellikle ilk trimesterde, kontrolsüz hipertiroidi, konjenital malformasyonlarda artışa neden olur. Bunun yanında bilinen hipertiroidisi olan ve anti-tiroid ilaç tedavisi alan hastaların gebe kalması durumunda da, metimazol ile ilişkili çok iyi bilinen teratojenite nedeniyle propiltiourasil, özellikle ilk trimesterde tercih edilir. Semptomatik tedavi için beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca, bilinen otoimmün hastalığı olan gebelerin, postpartum tiroidit açısından dikkatle izlenmesi gerekir.

TİROİD HASTALIKLARI TARAMASI NE ZAMAN? - YAPILMALI MI?

Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri Kılavuzu'nda tiroid fonksiyon anomalilerinin erken tanısı amacıyla ailesinde tiroid hastalığı öyküsü bulunanlara ilk muayenede olmak üzere ve 35 yaşın üzerindeki tüm erişkinlere beş yılda bir TSH bakılması önerilmiştir (25).

Amerikan Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ise, semptomsuz erişkinler ve gebe olmayanlarda, tiroid disfonksiyonu taraması için verilerin yetersiz olduğunu belirtmekte ve Amerikan Aile Hekimleri Akademisi (AAFP) de bu öneriyi desteklemektedir (26).

Semptomları olmayan olgularda rutin tarama yapılması tartışmalı bir konudur, ancak genellikle risk gurubu dışında önerilmemektedir. Hipotiroidi açısından risk taşıyan bazı semptomsuz hastalar, örneğin; otoimmün hastalığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, RAI tedavisi alan, guatrli, tiroid hastalığı aile öyküsü olan ve tiroid işlevini etkileyecek ilaçları kullanan olgular bu açıdan değerlendirilmelidir (8).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

- Thienpont LM, Uytendaele KV, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 689-700.
- Carvalho GAD, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57: 193-204.
- Sheenan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clinical Med Res* 2016, 14: 83-92.
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 816-25.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. “Hypothyroidism: an update.” *South African Fam Practice* 2012; 54: 384-90.
- Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyro-tropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63 12: 1214-22.
- <http://temd.org.tr/Kilavuzlar> (Erişim tarihi: 19.03.2019)
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-35.
- Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-987.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43: 55-68.
- Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves’ disease. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 283-94.
- Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 277-92.
- Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves’ disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691-700.
- Vaidya B, Pearce SH. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 2014; 349: g5128.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906-18.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arc Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 685-8.
- Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol* 2008, 68: 491-2.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055-65.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343-421.
- DeGroot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97: 2543-65.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234-41.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
- Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın No: 991, 2015, Ankara.
- LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Internal Med* 2015; 162: 641-50.

Olgu Sunumu / Case Report

Kış mevsiminde görülen ve mortal seyreden bir Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu

A mortal Crimean-Congo haemorrhagic fever case in the season of winter

✉ Kader Arslan¹, ✉ Esra Kaya Kılıç¹, ✉ Salih Cesur¹, ✉ Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, ✉ Cemal Bulut², ✉ Sami Kınıklı¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi sıklıkla ilkbahar-yaz dönemlerinde, nisan ile eylül ayları arasında görülen ve ülkemizde belirli coğrafyada endemik seyreden bir hastalıktır. Kırım-Kongo kanamalı ateşi, yüksek mortalite ile seyredabilen viral zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığa bağlı bildirilen ölüm oranları %3-30 arasında değişmektedir. Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsi içinde yer alır. İnsanlara infekte kenelerin tutunması, infekte hastaların veya viremik çiftlik hayvanlarının kan ve dokularıyla temas sonucu bulaşır. Bu yazıda Kırım-Kongo kanamalı ateşi tanısı ile kış mevsiminde, şubat ayında servisimizde izlenen ve mortal seyreden 61 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, mevsimsel özellikler, mortalite

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever is a disease that is usually seen in spring-summer and between april and september months and is endemic in certain geography in our country. Crimean-Congo hemorrhagic fever is a viral zoonotic infectious disease with a high mortality rate. The reported mortality rates due to disease range from 3% to 30%. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus is a member of the Nairovirus genus of the Bunyaviridae family. Infection is transmitted to humans by tick bite or by direct contact with the blood or tissues of infected humans or viraemic livestock. In this article, we present a 61-year-old male patient who was followed up in our clinic in february with a diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, seasonal features, mortality

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Bunyaviridea ailesinden Nairovirus cinsinin neden olduğu, ülkemizin bazı bölgelerinde endemik olarak görülebilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni olan virus Hyalomma cinsi kenelerin tutunması, enfekte hasta veya hayvanın kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucu bulaşabilir (1-3). Ülkemizden bildirilen olgular en çok Tokat, Sivas, Yozgat, Çankırı, Amasya ve Çorum olmak üzere, Karadeniz Bölgesi'nin iç

kesimlerinde ve İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzey kesimlerini kapsayan bölgelerde görülür. Sıklıkla ilkbahar ve yaz mevsimlerinde, nisan ile ağustos ayları arasındaki dönemlerde izlenir (2). KKKA etkeni Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsinde yer alan tek iplikli bir RNA virüsüdür. Hastalığa bağlı bildirilen ölüm oranları %3-30 arasında değişmektedir. Ülkemizde ilk kez 2002'de bildirilen olgudan sonra 2009 yılı Eylül ayına kadar toplam 4435 hasta ve 217 ölüm (mortalite oranı %5) bildirilmiştir (2,4). Bu yazıda KKKA tanısı ile kış mevsiminde, şubat

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya Mah, Ulucanlar Cad, No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 29.03.2019 **Kabul tarihi:** 12.05.2019 **Makale ID:** 546843

Cite this article as: Arslan K, Kaya Kılıç E, Cesur S, Ataman Hatipoğlu Ç, Bulut C, Kınıklı S. Kış mevsiminde görülen ve mortal seyreden bir Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 77-80.

ayında servismizde izlenen ve mortal seyreden 61 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

OLGU

Altmış bir yaşında erkek hasta şubat ayında KKKA ön tanısı ile Yozgat'tan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne sevkli kabul edildi. Hastanın anamnezinden kene temasının olmadığı, hayvancılıkla uğraştığı, 6 aydır çiftçilikle uğraşmadığı ve çevresinde benzer şikayetleri olan kişilerin olmadığı öğrenildi. Hasta şikayetlerinin şubat ayında gribal enfeksiyona benzer şekilde başladığını ifade etti. Şikayetlerinin başlamasına müteakip 3 gün boyunca yüksek ateşinin devam etmesi üzerine hasta doktora başvurmuş. İlk başvurusundaki tetkiklerinde; lökosit sayısı 1500/ μ L, trombosit (PLT) sayısı 9000/ μ L saptanmış. Hastanın yatışında yapılan fizik muayenesinde ateşi 38,6 °C, genel durumu orta-kötü, bilinci açık, oryantasyonu ve kooperasyonu tamdı. Vücudunda kene görülmedi ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın başlangıçta bakılan tetkiklerinden Hg 19,3 g/dL, Htc %58, lökosit sayısı 1500/ μ L, PLT 9000/ μ L, üre 81 mg/dL, kreatinin 1,5 mg/dL, ALT 411 U/L, AST 870 U/L, ALP U/L 87, GGT 59, CK 897 U/L, aPTT 70,4 sn idi. Hastadan Ankara Türk Halk Sağlığı Kurumu'na KKKA-polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi için serum örneği gönderildi. Hastanın takip süresindeki laboratuvar değerleri Tablo'da verilmiştir. Hastaya destek tedavisi ve ampirik olarak seftriakson 1x2 gr (IV) başlandı. Toplam 8 Ü random trombosit süpsansiyonu ve 6 Ü taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Replasman sonrası kontrol hemogramında PLT düzeyi 10,000/ μ L saptandı. PLT düzeyinde yeterli miktarda yükselme olmaması üzerine hasta refrakter trombositopeni olarak değerlendirildi. Bunun üzerine tedaviye steroid (prednol 1 mg/kg/gün) eklendi. Hastanın KKKA- PZR testi pozitif olarak sonuçlandı. Yatışının 3. gününde hastanın burun kanaması başladı. Çok hızlı bir şekilde hastada uykuya meyil ve ko-

nuşma bozukluğu gelişti. Fizik muayenesinde her iki kolunda geniş ekimotik alanlar, her iki bacakta yaygın peteşiler saptandı. Kranial BT çekilmesi planlanan hasta solunum arresti sonucu kaybedildi.

TARTIŞMA

Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da tanımlanmış, sıklıkla kene tutunması ile bulaşan, zoonotik viral bir enfeksiyondur (1). Ülkemizde bildirilen olgular en çok Tokat, Sivas, Yozgat, Çankırı, Amasya ve Çorum olmak üzere, Karadeniz Bölgesi'nin iç kesimlerinde ve İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzey kesimlerini kapsayan bölgelerde sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında görülür (2). Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Bunyaviridea ailesinde Nairovirus cinsinin neden olduğu zoonotik enfeksiyondur. Hastalığın etkeni olan virüs Hyalomma cinsi kenelerin tutunması, infekte hayvanın kan ve vücut sıvılarıyla veya infekte hastanın kan veya vücut sıvıları ile temasla bulaşabilir (2,3).

Kene tutunmasına bağlı KKKA olgularında inkübasyon süresi 1-3 gün, en fazla 12 gündür. Bu süre infekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokulara doğrudan temas yoluyla bulaşmada ise 5-13 gün arasında değişir (1,5). Sunduğumuz olguda inkübasyon süresi 4 gün idi.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının ortaya çıkışında havanın ıslığı, nem oranı gibi iklim göstergelerinin ve entomolojik göstergelerin rol oynatabileceği bildirilmiştir. KKKA olguları sıklıkla ilkbahar ile erken sonbahar mevsimleri arasında kene popülasyonunun zirve yaptığı bir zaman diliminde görülmektedir (2,6,7).

Bazı çalışmalar, iklim faktörleri ile vektörün yaşam döngüsü, ekolojik koşullar ve bunun sonucu olarak ortaya çıkması arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. İklim değişkenlerine ilaveten, hastalığın kontrolünde dikkate alınması gereken KKKA görülme sıklığını etkileyen hayvancılıkla uğraşma, endemik bölgeye seyahat etmek vb. başka epidemiyolojik faktörler de mevcuttur (6).

İran'da Ansari ve ark. (6) 647 KKKA olgusunda yaptıkları çalışmada olguların en fazla Mayıs-Ağustos aylarında görüldüğü, ortalama inkübasyon süresinin 4,4±2,6 gün olduğu bildirilmiştir. Hastalarda yorgunluk, ateş ve trombositopeni en sık görülen klinik bulgular olarak saptanmış ve hastaların% 46'sında hemorajik bulguların geliştiği bildirilmiştir. Çalışmada, sıcak yaz aylarında görülen vaka sayısının nispeten daha soğuk aylarda görülenlerden daha yüksek olduğu, aylık ortalama sıcaklık ve maksimum aylık bağıl nem oranı ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Türkiye, İran

Tablo. Hastanın takip süresindeki laboratuvar değerleri

Tetkik Adı	1. gün	2. gün	3. gün
Lökosit sayısı($10^3/\mu$ L)	1,5	1,2	5,3
Hg/Htc (g/dL/%)	19,3/58	14/41	12,6/35,4
PLT ($10^3/\mu$ L)	9	10	20
Üre/ kreatinin (mg/dL)	81/1,5	93/1,4	131/1,8
AST (U/L)	870	984	4080
ALT (U/L)	411	457	1405
CK (U/L)	897	1016	1195
aPTT (sn)	70,4	51	60

ve Bulgaristan'da yapılan çalışmalarda da hastalığın nisan ve ağustos ayları arasında sık görüldüğü, haziran ve temmuz aylarında ise pik yaptığı bildirilmiştir (6-8).

Kış aylarında olgu sayısının az olmasının nedeni; daha soğuk hava sıcaklıkları ve bu hava şartlarının kene gelişiminin aşamalarını sınırlandırması ile kene popülasyonunun ölmesine neden olması şeklinde açıklanmıştır (6).

Sunduğumuz olgu kış mevsiminde şubat ayında görülmesi ve mortal seyretmesi nedeniyle dikkat çekicidir. Literatürde inkübasyon süresi uzamış KKKA olgusu da bildirilmiştir. Meriç ve Willke (5), Kocaeli'nin bir köyünde 40 yaşında kadın hastada 30 günlük uzun bir inkübasyon dönemi sonrasında ortaya çıkan KKKA olgusunu sunmuşlardır.

Shariffard ve ark. (7) İran'da 17'si serolojik olarak doğrulanmış olgu olmak üzere, 42 hastada yaptıkları çalışmada hastaların % 95'inde ateş, kanama belirtileri ve trombositopeni saptamıştır. Kanama, olguların %5'inde görülmüş ve en sık burun kanaması şeklinde raporlanmıştır. Hastalığın prevalansı ilkbahar, yaz, sonbaharda ve kış aylarında sırasıyla; %45,2, %26,2, %14,3 ve %14,3 olarak belirlenmiş.

Ruhsar ve ark. (8) 2002-2007 yılları arasında yaptıkları çalışmada 1820 KKKA tanısı almış olguda kaba mortalite oranını %5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmada olguların 2/3'ünün Orta Batı Anadolu Bölgesi'nden olduğu, olguların %69'unda kene tutunması olduğu ve %84'ünün mayıs, haziran ve temmuz aylarında görüldüğü bildirilmiştir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisinde destek tedavisi olarak taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu ile erken başvuran olgularda ribavirin tedavisi uygulanabilir (2,3,9-12). Trombosit replasmanına rağmen trombositopenisi refrakter olgularda kortikosteroidler verilebilir (12).

Sunduğumuz olgu taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu (destek tedavisi) ve refrakter trombositopenisi olması nedeniyle başlanan kortikosteroid tedavisine rağmen mortal seyretmiştir.

Swanepoel ve ark. (9) KKKA olgularında mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini; hastalığın ilk beş gününde lökosit sayısının 10,000/mm³ ve üzeri olması veya PLT sayısının \leq 20,000 veya AST \geq 200 U/L veya ALT \geq 150 U/L veya aPTT \geq 60 sn veya fibrinojen \leq 110 mg/dl olarak bildirmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda KKKA olgularında prognozla ilişkili başlıca risk faktörleri; hastada somnolons ve ishal varlığı, şikayetlerin başlaması ile hastaneye müracaat arasında geçen sürenin uzamış olması, laboratuvar testlerinde; aPTT, üre değerlerinde yükseklik, AST, ALT, CPK, LDH düzeylerinde

artış, PT ve aPTT sürelerinde uzama, trombositopeni, fibrinojen düzeylerinde artış ve viral yükün yüksek olması olarak belirlenmiştir (10-13).

Sunduğumuz olgunun mortal seyretmesinin nedeni kötü prognostik kriterlere (AST, ALT düzeylerinde yükseklik ve PLT düzeylerinde düşüklük) sahip olması, refrakter trombositopenisinin ve kanama diyezinin (burun kanaması ve peteşi) ve şuur bulanıklığının olması idi (sırasıyla; 1. ve 3. günlerde PLT sayıları 9000/mm³ ve 20,000/mm³, AST değerleri; 870 IU/L ve 4080 IU/L, ALT değerleri; 411 IU/L ve 1405 IU/L).

Türkiye'den ve KKKA olgularının görüldüğü ülkelerden yapılan çalışmalarda KKKA olgularının mevsimsel özellik gösterdiği bildirilmiştir (6-8). KKKA ateşi olgularının ülkemizde en fazla nisan –eylül ayları arasında görüldüğü, mayıs ile ağustos ayları arasında olguların sayısında artış olduğu, eylül-kasım ayları arasında ise olgu sayısının en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (14).

Olguların bir kısmının kış mevsiminde görülmesinin nedenleri; ılımlı kış mevsiminde kene ile enfekte olmuş kuşların veya hayvanların ülkeler arası göçü ile ilişkilendirilmiştir. Bulgaristan, Arnavutluk, Kosova ve Türkiye'de KKKA olgularının ortaya çıkmasından hemen sonra Yunanistan'da KKKA olgularının ortaya çıkması, ülkeler arasındaki sınırların yakınlığı, kene ile enfekte kuş popülasyonu ve bu hayvanların göçüne bağlanmıştır (15).

SONUÇ

Sonuç olarak, sunduğumuz olguda olduğu gibi KKKA olgularının kış aylarında da görülebileceği ve gecikmiş olgular ve kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda mortal seyredebileceği akılda tutulmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

Etik durum: Veri kullanımı için kurum onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bölük G, Özvatan Şener T, Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Helvacı S. Güney Marmara'da Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *Klimik Derg* 2009; 22: 100-2.
2. Çevik FÇ, Naz H, Aykın N, Korkmaz P. Kırım-Kongo kanamalı ateşi: geç tanı konulan iki olgu. *Flora* 2011; 16: 180-3.
3. Ergönül Ö. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *ANKEM Derg* 2009; 23: 234-40.
4. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (erişim 25 Eylül 2009). <http://www.saglik.gov.tr/KKKA>.

5. Koç MM, Willke A. Kocaeli’de uzun inkübasyon süreli sporadik Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu. Mikrobiyol Bul 2012; 46: 129-33.
6. Ansari H, Shahbaz B, Izadi S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. J Infect Dev Ctries 2014; 8: 749-57.
7. Sharififard M, Alavi SM, Salmanzadeh S, Safdari F, Kamali A. Epidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), a Fatal infectious disease in Khuzestan Province, Southwest Iran, During 1999 – 2015. Jundishapur J Microbiol 2016; 9: e30883.
8. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. Int J Infect Dis 2009; 13: 380-6.
9. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Rev Infect Dis 1989; 11: 794-800.
10. Kazancıoğlu S, Akinci E, Baştuğ A, et al. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF. Turk J Med Sci 2016; 46: 328-34.
11. Gurbuz Y, Ozturk B, Tutuncu EE, Sencan I, Cicek Senturk G, Altay FA. Evaluation of prognostic values of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. Jundishapur J Microbiol 2015; 8: e26514.
12. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis 2013; 57: 1270-4.
13. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2016; 132: 233-43.
14. İnci A. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Prevalansı ve Coğrafi, İklimsel ve Kene Yoğunluğuyla İlgili Faktörlerin Önemi. Klimik Derg 2015; 28: 68-71.
15. Vorou RM. Crimean-Congo hemorrhagic fever in southeastern Europe Int J Infect Dis 2009; 13: 659-62.

ANADOLU GÜNCEL TIP DERGİSİ

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

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

Amac

Ocak 2019 itibariyle dergimiz **Anadolu Güncel Tıp Dergisi** ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. **Anadolu Güncel Tıp Dergisi** hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. Tüm sayılara web adresimizden ve **Dergipark** web sayfasından (<https://dergipark.org.tr/agtd>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşılabilir, **DergiPark** web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

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

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start> veya <http://dergipark.org.tr/agtd> üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinelebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Makalelerin "**full-text**" pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Derginin Yayın Sıklığı

Anadolu Güncel Tıp Dergisi yılda dört kez olmak (**Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim**) yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. **Anadolu Güncel Tıp Dergisi** duyurusu önceden yapılmak koşuluyla özel sayılar çıkarılabilir.

Açık Erişim Politikası

Anadolu Güncel Tıp Dergisi açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

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

Yazarlara Bilgi

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

Dergi Adının Kısaltması: Anadolu Güncel Tıp Derg / AGTD

Yazışma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start> veya <https://dergipark.org.tr/agtd> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

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

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayımlanmamıştır” İbaresini

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

Değerlendirme

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

Yayıma Kabul Edilmesi

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

Yayın Hakkı Devir Formu

Telif Hakkı Devir Formu, makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start> veya <https://dergipark.org.tr/agtd> adresi üzerinden **on-line** olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale Genel Yazım Kuralları

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve **başlık yazıları** (makale adı, öz, abstract, giriş, materyal metot, bulgular, tartışma, kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçe’de ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

Anadolu Güncel Tıp Dergisi'nde yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi** durumu belirtmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Başlık sayfasında her yazarın Orcid no bilgisi olmalıdır. Bu sayfada **Sorumlu Yazar** belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği Ad- res bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan **Sözlü veya Poster bildirilerin**, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale Dosyası

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

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

Editöre Mektup yazımında **Öz / Abstract** olmamalı, kaynak sayısı 10'u, mektup 500 kelimeyi geçmemelidir.

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

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

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

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. Olmaması durumunda da "**Çalış-**

mayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur” şeklinde yazılmalıdır.

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

4. Şekil ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

DOI numarası vermek;

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

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

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Kabul edilen bir makalenin yayımlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

1. Deneyle ilgili konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması
2. Analizi ya da ifade edilmesi
3. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi
4. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

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

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

Kontrol Listesi

Kontrol listesindekiler eksiksiz yapılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye **Tel:** +90 318 333 50 00 / 53 33

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

Dr. Öğretim Üyesi İrfan Karahan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Tel: +90 318 333 50 00 / 52 09

E-posta: irfan_karahan@yahoo.com

ANATOLIAN CURRENT MEDICAL JOURNAL

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

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

Aim

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

Scope

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

On-line Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through the link below, <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start>. More information about sending texts can be found on this internet address. A unique number will be given for each article and it will be confirmed via **e-mail**. The "**full-text**" pdf form of the articles can be accessed from this page.

Journal Publication

Anatolian Current Medical Journal national refereed journal is published every three months, four times in a year (**January, April, July, October**). **Anatolian Current Medical Journal** can publish special issues after prior announcement.

Open Access Policy

Anatolian Current Medical Journal is a open access journal. Users can access the full text of the articles and all the articles can be used in scientific studies by showing the source.

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

Information to Authors

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

Abbreviation for the Name of the Journal

Anatolian Curr Med J / ACMJ

Correspondence Address

Articles should be sent by e-mail by the responsible author after entering <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start> or <https://dergipark.org.tr/agtd> link at DergiPark and registering.

Article Language

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

The Article is not Published Elsewhere

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

Evaluation

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

Acceptance of Edition

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

Copyright Release Form

Copyright Transfer Form must be filled in the primary language of the article (if the language of the article is English, must be English, if the language of the article is Turkish, must be Turkish). It must be sent on-line via <https://dergipark.org.tr/journal/2384/submission/start> or https://dergipark.org.tr/agtd_address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

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

Sections of the article

1. Presentation page

It is a letter to the editor of the magazine written by the author responsible for the article, which states that it is requested to be evaluated for publication in **Anatolian Current Medical Journal**. In this section, it must be told that a section or whole of the article should not be published elsewhere and should not be in the process of being evaluated at the same time, also financial support and relationship based on self-interest status.

2. Title page

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

3. Article File

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

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

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

Letter to the editor should not be Abstract / Öz, the number of references should not exceed 10, the letter should not exceed 500 words.

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

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

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

their institutions in line with the principles of the article in the Materials and Methods section of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).

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

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

References: References should be written according to the order of arrival on the article. All authors should be listed if the number of authors in the reference is 6 or less, and the first 3 names if 7 or more and should be added “**et al**”. The format used for reference writing should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The reference list should include only works that have been published or accepted to be published or have received a DOI number. Magazine abbreviations should follow the style used in “**Cumulated Index Medicus**”. It should be taken to limit the number of references to 40 in research and 60 in review articles, 20 in case presentations and 10 in editorials. References should be specified in parentheses immediately before the dot mark at the end of the sentence in the text. For example (4,5). The author (s) are responsible for the correctness of the sources. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Form and Table Headings

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

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

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

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

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

Excerpt from the books having only editor or writer;

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

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

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

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

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

Excerpt from Doctoral / Bachelor Thesis

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

Excerpt from a website;

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

Given DOI number;

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

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

Scientific Responsibility Statement

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

1. Creation of concepts and designs of works, or collection of data
2. Analysis or expression
3. Preparing the draft of the article or reviewing its scientific content
4. Approving the final version of the article's print ready.

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

Sponsorship Statement

Authors should declare the role of sponsors in the following areas, if any:

1. Design of the work
2. Data collection, analysis and interpretation of the results
3. Writing of the report

Control List silinecek yerine Checklist başlık olarak yazılacak.....

Checklist

The checklist must be completed.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Correspondence Address

Assoc. Prof. Dr. Aydın Çifci

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

Phone: +90 318 333 50 00 / 53 33

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

Assist. Prof. Dr. İrfan Karahan

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

Phone: +90 318 333 50 00 / 52 09

E-mail: irfan_karahan@yahoo.com