



TROIA MEDICAL JOURNAL

ISSN: 2630-6107
eISSN: 2667-7172

Yıl (Year): 2021

Cilt (Volume): 2

Sayı (Number): 3

Derginin tam adı ve kısaltması
(Name and abbreviation)

Troia Tıp Dergisi
(Troia Medical Journal)
Troia Med J

Sahibi (Owner)

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
(On behalf of Çanakkale Onsekiz
Mart University Medicine Faculty),
Prof. Dr. Muammer KARAAVVAZ
Dekan (Dean)

Yayın Türü
(Type of Publication)
Sürelî (Periodical)

Yayın Sıklığı
(Publication Frequency)
Yılda üç sayı
(Three issues annually)

Yayın Konusu
(Subject of Publication)
Genel tıp (General medicine)

Yayın dili
(Publication Language)
Türkçe ve İngilizce
(Turkish and English)

Adres (Address)
Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Terzioğlu Yerleşkesi, 17110,
Çanakkale.

E-posta: tip@comu.edu.tr
Telefon: 0 286 218 00 18
Faks: 0 286 218 37 38

Baskı (Press)
Tam Pozitif Reklamcılık ve
Matbaacılık İç ve Dış Ticaret Ltd.
Şti., Çamlıca Mah. 145. Cadde
10/11, Yenimahalle/Ankara.
Telefon: 0312 397 0031
GSM: 0532 475 3181

Yayın tarihi: Eylül 2021

Editör (Editor)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Mustafa EDREMİTLİOĞLU
(Çanakkale, Türkiye)

Sonay OĞUZ
(Çanakkale, Türkiye)

Erkan TOPKAN
(Adana, Türkiye)

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Basic Medical Sciences)
Alper AKÇALI
(Çanakkale, Türkiye)

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Internal Medical Sciences)
Coşkun ZATERİ
(Çanakkale, Türkiye)

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörü

(Section Editor of Surgical Medical Sciences)
Şükrü TAŞ
(Çanakkale, Türkiye)

Bölüm Editör Yardımcıları

(Associate Section Editors)

Nilüfer ULAŞ AYTÜRK
(Çanakkale, Türkiye)

Ercan AKŞİT

(Çanakkale, Türkiye)

İsmail Ertuğrul GEDİK
(Çanakkale, Türkiye)

Celal ACAR

(Çanakkale, Türkiye)

Ersen KARAKILIÇ
(Çanakkale, Türkiye)

Mehmet Akif OVALI
(Çanakkale, Türkiye)

Redaksiyon
(Redaction)

Mehmet Akif OVALI
(Çanakkale, Türkiye)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Mizanpaj
(Layout)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

İstatistik Editörü
(Statistics Editor)

Çetin TORAMAN
(Çanakkale, Türkiye)

Bilişim Editörü
(Web Editor)

Mehmet Ali ÇAN
(Çanakkale, Türkiye)

Sekreter
(Secretary)

H. Fatih AŞGÜN
(Çanakkale, Türkiye)

Tüm yayın hakları Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.
All right reserved by Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty.

Amaç ve Kapsam

Troia Tıp Dergisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından çıkarılan ve genel tıp alanında süreli yayın yapan bilimsel bir dergidir. Dergimizin amacı tıbbın tüm dallarında güncel konularda yazılmış, kaliteli, güvenilir, etik ilkelere uygun ve bilimsel bilgi birikimine etkin katkı sağlayan makaleleri ulusal ve uluslararası düzeyde okuyuculara ulaştırmak üzere yayınlamaktır. Bilimsel bağımsızlık ve ifade serbestliği çerçevesinde, etik ilkelere, yayın haklarına ve fikri mülkiyet kavramlarına saygı göstererek, önyargısız ve çift-kör hakem değerlendirmesi ile yayın yapmak temel amacımızdır.

Dergimiz hem internet üzerinden açık erişim hem de basılı olarak yılda üç kez yayınlanmaktadır. Yayın kurulunun belirlediği konularda ek sayılar çıkarılır. Yayın politikası ve süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) ve Committee on Publication Ethics (COPE) yönergeleri takip edilerek yürütülmektedir. Yayınlanacak makalelerde özgün bilimsel değer ve yüksek yazım kalitesi koşulu aranmaktadır. İçeriğinde temel, dahili ve cerrahi bilimlere ait orijinal araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup türünde yazılara yer verilmektedir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm makalelerde başlık ve editöre mektup dışındaki makalelerde özet iki dilde de yayımlanır. Dergimiz açık erişim olup yazarlardan değerlendirme, yayın, basım veya başka bir isim altında ücret talep edilmemektedir.

Dergimizin en önemli misyonu ülkemizin tüm dünyada tıp alanındaki gelişmelere sunacağı katkıyı arttırmaktır. Bu kapsamda, ülkemizdeki tıp bilim insanları için uygun, kolay ulaşılabilir, saygın ve güvenilir, iyi hakemlik uygulamalarını ilke edinmiş, güncel ve ilgi çekici konulara odaklanmış bir dergi oluşturmak temel amacımızdır. Derginin hedef kitlesi, tıbbın tüm uzmanlık alanlarında dünyada ve ülkemizde çalışan akademisyenler ve sağlık çalışanlarıdır. Dergimizin en önemli hedefi, uluslararası alanda etki değeri yüksek saygın veritabanlarında indekslenen, genel tıp konularında tüm dünyadaki ilgili bilim insanları tarafından ilgiyle izlenen öncü pozisyonda bir tıp dergisi olmaktır.

Aim and Scope

Troia Medical Journal is a scientific journal published by Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty. It publishes articles with double-blind peer review process in the field of general medicine. The aim of our journal is to publish high quality and reliable articles contributing to scientific knowledge, and written on current topics in all branches of medicine in accordance with ethical principles to reach readers at national and international level. Within the framework of scientific independence and freedom of expression, our main goal is to publish without prejudice, and respecting ethical principles, publishing rights and intellectual property concepts.

Our journal is published three times a year, both in open access and in print. Supplements are issued on the subjects determined by the editorial board. Publication policy and processes are carried out by following International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) and Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. Original scientific value and high writing quality conditions are sought for the articles to be published. Issues include original research articles, case reports, reviews and letters to the editor in the fields of basic, internal and surgical sciences. The language of the journal is Turkish and English. In all articles, the title and abstract (except in letters to the editor) are published in both languages. Our journal is open access, and the authors are not charged for evaluation, publication, publication or any other process.

The most important mission of our journal is to increase the contribution of our country to the developments in the field of medicine all over the world. In this context, our main goal is to create a journal that is suitable for medical scientists in our country, easily accessible, respected and reliable, adopting good refereeing practices as a principle, and focusing on current and interesting topics. The target audience of the journal is academicians and healthcare professionals working in all fields of medicine in the world and in our country. The most important goal of our journal is to be a pioneering medical journal indexed in reputable databases with high impact value in the international arena, and followed with interest by relevant scientists all over the world.

Etik İlkeler ve Yayın Politikası

1. Genel Etik İlkeler

- Troia Tıp Dergisi yayın süreci, bilimsel yöntemlere dayanan bilginin tarafsız bir biçimde üretilmesi, geliştirilmesi, sunulması ve uluslararası düzeyde paylaşılmasını esas alır. Dergimiz yansız olarak bilimsel yöntemlerin uygulanmasını esas alan yayın politikası gereğince hakemli dergi özelliğinde yapılandırılmış açık erişimli bir dergidir. Editörler, hakemler, yazarlar ve tüm paydaşları tarafından etik ilkelere uygun bilimsel üretimin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.
- Etik görev ve sorumluluklar oluşturulurken açık erişim olarak Committee on Publication Ethics (COPE) tarafından yayınlanan rehberler ve politikalar dikkate alınarak hazırlanmıştır. Yine COPE Dergi Editörleri için İyi Uygulama Kılavuzları ve Davranış Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) tüm editörler ve bilimsel kurul tarafından benimsenmiştir. Dergimizin editöryel ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Derginin editöryel ve yayın süreçleri, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.
- Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir. Eğer makalede daha önce yayınlanan makalelerden alıntı varsa, makalenin yazarı yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı onay almak ve bunu makalesinde belirtmek zorundadır. Alınan onay belgesi makaleyle beraber editörlüğümüze gönderilmelidir.
- Makaleler, intihal ve etik olmayan durumların belirlenmesi için iThenticate programı kullanılarak dergi tarafından taranır. İntihallere yol açan makaleler derhal reddedilecektir.
- Dergi sahibi, yayıncı ve diğer hiçbir politik ve ticari unsur, editörlerin bağımsız karar almalarını etkilemez.
- Yazarlar, dergi editörleriyle iletişime geçerek makalesini geri çekmek istediğini belirten bir dilekçe ile hakem süreci başlatılmamış makalelerini geri çekebilirler. Yayın kurulu tarafından çalışmaların geri çekme isteği onaylanmadığı sürece yazarlar makalelerini başka bir dergiye değerlendirmek üzere gönderemezler.
- Derginin yayın sürecinin herhangi bir aşamasında veya makale yayımlandıktan sonra hiçbir yazardan değerlendirme ve basım ücreti veya bağış talep edilemez.

2. Yayıncının Etik Sorumlulukları

- Bağımsız editör kararı oluşturulmasını taahhüt eder.
- Troia Tıp Dergisi'nde yayınlanmış her makalenin mülkiyet ve telif hakkını korur ve yayınlanmış her kopyanın kaydını saklama yükümlüğünü üstlenir.
- Editörlere ilişkin her türlü bilimsel suiistimal, atıf çeteciliği ve intihalle ilgili önlemleri alma sorumluluğuna sahiptir.
- Makalelerde düzeltme veya dizgi hatalarının düzeltilmesini gerektiren durumlar varsa düzeltmeler numaralanmış bir sayfada ve içindekiler sayfasında yer alır. Orijinal alıntılar içerir; orijinal makale ile bağıntılı (çevrimiçi ise benzer şekilde) olur.
- Yayınlanmış bir makalede bilimsel dolandırıcılık varsa dergi bir geri çekme yazısı yayımlamalıdır. Geri çekmeye alternatif olarak editör, çalışmanın oluşumu ve bütünlüğünün görünümü hakkında kaygı ifadesi yayımlamayı tercih edebilir. Geri çekme veya kaygı ifadesi, çevrimiçi sürümünün yanı sıra derginin belirgin bir bölümünde numaralanmış bir sayfada yer alır, içindekiler sayfasında sıralanır ve girişinde orijinal makalenin başlığını içerir. Geri çekme metninde, makalenin geri çekilme nedeni açıklanır.
- Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin gözden geçirmeleri basılamaz ve açıklanamaz.
- Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

-
- Troia Tıp Dergisi içeriğinde editör, hakemler, yazarlar ile ilgili etik ilkelere uymayan bir durum veya içerikle karşılaşılması durumunda, bu durum derginin e-posta adresine bildirilmelidir.

3. Editörlerin Etik Sorumlulukları

Yayın Kurulu'nu, dergi için herhangi bir çıkar gözetmeksizin çalışmayı taahhüt etmiş olan bilimsel rüştünü ispat etmiş akademisyenler oluşturur. Yayın Kurulu üyeleri, sağlık bilimlerinin bilim dalları gözetilerek süre gözetmeksizin görevlendirilir. Baş Editör veya Yayın Kurulu makalenin alanına göre, gerekli olduğunda Yayın Kurulu üyesi olmayan akademisyenlere de alan editörü veya yardımcı editör olarak incelemesi için makale gönderebilir.

3.1. Genel görev ve sorumluluklar

Editörler Troia Tıp Dergisi'nde yayınlanan her yayından sorumlu olmaları bağlamında aşağıdaki rol ve yükümlülükleri taşımaktadır:

- Okuyucuların ve yazarların bilgi ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik çaba sarf etme,
- Sürekli olarak derginin gelişimini sağlama,
- Dergide yayınlanan çalışmaların kalitesini geliştirmeye yönelik süreçleri yürütme,
- Düşünce özgürlüğünü destekleme,
- Akademik açıdan bütünlüğü sağlanma,
- Fikri mülkiyet hakları ve etik standartlardan taviz vermeden iş süreçlerini devam ettirme,
- Düzeltme, açıklama gerektiren konularda yayın açısından açıklık ve şeffaflık gösterme.

Bu ilkeler altında:

- Editörler, Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmaların tüm süreçlerinden sorumludur. Bu çerçevede ekonomik ya da politik kazançlar göz önüne alınmaksızın karar verici kişiler editörlerdir.
- Editörler; yazarlar, hakemler ve diğer editörler arasındaki çıkar çatışmalarını göz önünde bulundurarak, çalışmaların yayın sürecinin bağımsız ve tarafsız bir şekilde tamamlanmasını garanti eder.
- Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği, gözden geçirme sürecinin durumu, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz.
- Editörler kör hakemlik ve değerlendirme süreci politikalarını uygulamakla yükümlüdür. Bu bağlamda editörler her çalışmanın adil, tarafsız ve zamanında değerlendirme sürecinin tamamlanmasını sağlar.
- Editörler her makalenin dergi yayın politikaları ve uluslararası standartlara uygun olarak yayınlanmasından sorumludur.
- Editörler değerlendirilen çalışmalarda yer alan deneklere veya görsellere ilişkin kişisel verilerin korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmalarda kullanılan bireylerin açık rızası belgeli olmadığı sürece çalışmayı reddetmekle görevlidir. Ayrıca editörler yazar, hakem ve okuyucuların bireysel verilerini korumaktan sorumludur.
- Editörler değerlendirilen çalışmalarda insan ve hayvan haklarının korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmalarda kullanılan deneklere ilişkin etik kurul onayı, deneysel araştırmalara ilişkin izinlerin olmadığı durumlarda çalışmayı reddetmekle sorumludur.
- Editörler olası suiistimal ve görevi kötüye kullanma işlemlerine karşı önlem almakla yükümlüdür. Bu duruma yönelik şikâyetlerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi konusunda titiz ve nesnel bir soruşturma yapmanın yanı sıra, konuyla ilgili bulguların paylaşılması editörün sorumlulukları arasında yer almaktadır.
- Editörler çalışmalarda yer alan hata, tutarsızlık ya da yanlış yönlendirme içeren yargıların hızlı bir şekilde düzeltilmesini sağlamalıdır.
- Editörler yayınlanan tüm makalelerin fikri mülkiyet hakkını korumakla, olası ihlallerde derginin ve yazarların haklarını savunmakla yükümlüdür. Ayrıca editörler yayınlanan tüm makalelerdeki içeriklerin başka yayınların fikri mülkiyet haklarını ihlal etmemesi adına gerekli önlemleri almakla yükümlüdür.
- Dergide yayınlanan eserlere ilişkin ikna edici eleştirileri dikkate almalı ve bu eleştirilere yönelik yapıcı bir tutum sergilemelidir.
- Eleştirilen çalışmaların yazarlarına cevap hakkı tanınmalıdır.
- Olumsuz sonuçlar içeren çalışmaları göz ardı etmemeli ya da dışlamamalıdır.
- Editörler yazar, hakem veya okuyuculardan gelen şikâyetleri dikkatlice inceleyerek aydınlatıcı ve açıklayıcı bir şekilde yanıt vermekle yükümlüdür.

-
- Editör değerlendirilmek üzere gönderilen bir makalenin öncelikle yayın etiğe uygunluğunu değerlendirir ve yazının bilimsel önemini, özgünlüğünü, bilimsel geçerliliğini ve konunun derginin alanına uygunluğunu inceleyerek, yazıyı alan editörlerine veya hakemlere iletir.
 - Yazı hakkında olumsuz bir durum varlığında, değerlendirmeye almadan yazıyı ret etme veya yazara geri gönderme hakkını kullanabilir.
 - Editör, konuya hâkim akademisyenler arasından hakem seçilmesinden, hakemlerin yazarlara ve yazarların kurumlarına kör kalmasından, hakem özellikle talep etmediği müddetçe yazarların hakemlere kör kalmasından sorumludur.
 - Hakemlerin talep ettiği düzeltmelerin yazara açıklayıcı ve kibar bir dil ile sunulmasından sorumludur.
 - Hakemlerin makale değerlendirme formu kapsamında hakem değerlendirmelerini veya özel (istatistiksel inceleme vb.) değerlendirilmelerin etik bir şekilde sürdürülmesinden ve makalelerin bilimsel olarak üst seviyelerde hazırlanmasında yazarlara katkı sağlamaktan sorumludur.
 - Editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar.

3.2. Dergi sahibi ve yayıncı ile ilişkiler

Editörler ve yayıncı arasındaki ilişki editöryel bağımsızlık ilkesine dayanmaktadır. Editörlerin alacağı tüm kararlar yayıncı ve dergi sahibinden bağımsızdır.

3.3. Yayın kurulu ile ilişkiler

- Editörler, tüm yayın kurulu üyelerinin süreçleri yayın politikaları ve yönergelere uygun ilerletmesini sağlamalıdır.
- Yayın kurulu üyelerini yayın politikaları hakkında bilgilendirmeli ve gelişmelerden haberdar etmelidir.
- Yayın kurulu üyelerinin çalışmaları tarafsız ve bağımsız olarak değerlendirmelerini sağlamalıdır.
- Yeni yayın kurulu üyelerini, katkı sağlayabilir ve uygun nitelikte belirlemelidir.
- Yayın kurulu üyelerinin uzmanlık alanına uygun çalışmaları değerlendirme için göndermelidir.
- Yayın kurulu ile düzenli olarak etkileşim içerisinde olmalıdır.
- Yayın kurulu ile belirli aralıklarla yayın politikalarının ve derginin gelişimi için toplantılar düzenlemelidir.

3.4. Hakemler ile ilişkiler

Editörlerin hakemlere karşı görev ve sorumlulukları aşağıdaki şekildedir:

- Hakemleri çalışmanın konusuna uygun olarak belirlemelidir.
- Hakemlerin değerlendirme aşamasında ihtiyaç duyacakları bilgi ve rehberleri sağlamakla yükümlüdür.
- Yazarlar ve hakemler arasından çıkar çatışması olup olmadığını gözetmek durumundadır.
- Körleme hakemlik bağlamında hakemlerin kimlik bilgilerini gizli tutmalıdır.
- Hakemleri tarafsız, bilimsel ve nesnel bir dille çalışmayı değerlendirmeleri için teşvik etmelidir.
- Hakemlerin performansını artırıcı uygulama ve politikalar belirlemelidir.
- Hakem havuzunun dinamik şekilde güncellenmesi konusunda gerekli adımları atmalıdır.
- Nezaketsiz ve bilimsel olmayan değerlendirmeleri engellemelidir.
- Hakem havuzunun geniş bir yelpazeden oluşması için adımlar atmalıdır.

3.5. Yazarlar ile ilişkiler

Editörlerin yazarlara karşı görev ve sorumlulukları aşağıdaki şekildedir:

- Editörler, çalışmaların önemi, özgün değeri, geçerliliği, anlatımın açıklığı ve derginin amaç ve hedeflerine dayanarak olumlu ya da olumsuz karar vermelidir.
- Yayın kapsamına uygun olan çalışmaların ciddi problemi olmadığı sürece hakem değerlendirmesi aşamasına almalıdır.
- Editörler, çalışma ile ilgili ciddi bir sorun olmadıkça, olumlu yöndeki hakem önerilerini göz ardı etmemelidir.
- Yeni editörler, çalışmalara yönelik olarak önceki editör(ler) tarafından verilen kararları ciddi bir sorun olmadıkça değiştirmemelidir.
- Kör hakemlik ve değerlendirme süreci mutlaka yayınlanmalı ve editörler tanımlanan süreçlerde yaşanabilecek sapmaların önüne geçmelidir.

-
- Yazarlara açıklayıcı ve bilgilendirici şekilde bildirim ve dönüş sağlanmalıdır.

3.6. Okuyucu ile ilişkiler

- Editörler tüm okuyucu, araştırmacı ve uygulayıcıların ihtiyaç duydukları bilgi, beceri ve deneyim beklentilerini dikkate alarak karar vermelidir.
- Yayınlanan çalışmaların okuyucu, araştırmacı, uygulayıcı ve bilimsel literatüre katkı sağlamasına ve özgün nitelikte olmasına dikkat etmelidir.
- Editörler okuyuculardan gelebilecek geribildirimleri değerlendirmeye almalı ve açıklayıcı bilgilerle yanıt vermelidir.

4. Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Makale değerlendirme sürecinde kör hakemlik uygulaması gereğince hakemler yazarlar ile doğrudan iletişim kuramazlar.
- Değerlendirilen makale için önerilen düzeltme istemleri DergiPark yönetim sistemi üzerinden editörlere iletilir. Bu düzeltmeler makalenin olumlu ve olumsuz özelliklerini editöre sunacak şekilde hazırlanmalıdır.
- Hakemler atanmış olmalarına rağmen makale konusunda uzman değil iseler ilgili makaleyi değerlendirmeyi kabul etmemelidir.
- Hakemler değerlendirmeyi yansız ve gizlilik içinde yapmalıdır. Makale yayınlanmadan önce içeriğine yönelik olumlu veya olumsuz paylaşımlarda bulunmamalıdır.
- Eğer kendilerine gönderilen makalelerde yazar-yazar arasında veya yazar-hakem arasında bir çıkar çatışması olduğunu saptarlarsa bu durumu sadece editöre bildirmelidirler.
- Hakemler değerlendirmelerini yapıcı esaslar başta olmak üzere akademik görgü kuralları içerisinde yapmalıdırlar. Düşmanlık, iftira ve hakaret içeren aşağılayıcı kişisel yorumlar yapmamalıdır.
- Hakemler yazıyı belirtilen süre içerisinde değerlendirmelidirler. Eğer hakem herhangi bir nedenden dolayı değerlendirme sürecinde gecikme yaşayacak ise bu aksaklığı editöre bildirmelidir.
- Hakemlerin, mükerrer yayın, intihal vb. gibi olası araştırma ve yayın etiği ihlalleri konusunda yorumda bulunmaları beklenir.
- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır.
- Milliyet, cinsiyet, dini inançlar, siyasi inançlar ve ticari kaygıların değerlendirmeye etki etmesine izin vermemelidir.
- İnceledikleri çalışmaları değerlendirme sürecinden sonra imha etmeli ya da editöre göndermelidirler. İnceledikleri çalışmaların sadece nihai versiyonlarını ancak yayımlandıktan sonra kullanabilir.
- Hakemlerin kendileri için makalelerin kopyalarını çıkarmalarına izin verilmez ve editörün izni olmadan makaleleri başkasına veremezler.

5. Yazarların Etik Sorumlulukları

- Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.
- Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleler başka bir dergide yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Eğer özet metin olarak Kongre veya toplantılarda sunuldu ise bu durum makale başvurusu esnasında açıkça belirtilmelidir. Yazarlar çalışmalarını aynı anda birden fazla derginin başvuru sürecinde bulunduramaz. Her bir başvuru önceki başvurunun tamamlanmasını takiben başlatılabilir. Başka bir dergide yayınlanmış çalışma Troia Tıp Dergisi'ne gönderilemez.
- Yazarların gönderdikleri çalışmaların özgün olması beklenmektedir. Yazarların başka çalışmalardan yararlanmaları veya başka çalışmaları kullanmaları durumunda eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmaları ve/veya alıntı yapmaları gerekmektedir.
- Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile **Yayın Hakkı Devir Formu**'nda belirtilmesi gerekir.
- Makale yazarlarının tümü makalenin son halini okumuş olmalıdırlar. Yayın için gönderilmiş makalelerde Yayın Hakları Telif Formu'nu imzalamış olan her yazar etik ilkeler ile ilgili eşit sorumluluğa sahiptir.
- Yazarlar yapılan çalışmanın kendi çalışmaları olduğunu ve makalenin intihal içermediğini garanti etmelidirler.

-
- Yazarlar makalelerini dergi yazım kurallarına göre düzenlemiş olmalıdırlar.
 - Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir.
 - Yazarlardan değerlendirme süreçleri çerçevesinde makalelerine ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir durumda yazarlar veri ve bilgileri yayın kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.
 - Yazarlar makalenin değerlendirme sürecinde katkı sağlayacaklarını umdukları hakemleri Editöre önerebilirler. Bu hakemlerin yazıya atanması editörlerin inisiyatifindedir. Önerilen hakemler ile herhangi bir iletişim veya çıkar ilişkisi içerisine girilmemelidir.
 - Troia Tıp Dergisi'ne gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacaktır. Troia Tıp Dergisi bu konuda sorumluluk kabul etmez.
 - İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda Gereç ve Yöntem bölümünde çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.
 - Tüm bilim dallarında insanlar ve hayvanlar ile yapılan (materyal ve veriler dahil) araştırmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede açıkça belirtilmelidir. İzinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır. Editörün talep etmesi durumunda ayrıca da belgelendirilmelidir. Etik kurul onayı olmayan makaleler değerlendirmeye kabul edilmeyecektir ve her ne aşamada olursa olsun süreçten çıkarılacaktır.
 - Çalışmaya dahil edilen tüm kişilere veya vasilerine **Bilgilendirilmiş Onam Formu** imzalatılmalı ve bu metin içinde belirtilmelidir.
 - Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan bilgilendirilmiş olur (rıza) alınmalıdır.
 - Olguların kimliklerini ifşa edecek bilgiler ve fotoğraflar bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça basılmazlar. Basılması gerektiğinde olgudan veya vasisinden yazılı onay alınmalıdır.
 - Hayvanlar üzerinde yürütülmüş olan çalışmaların biyomedikal araştırmalarda deney hayvanlarının kullanımı ile ilgili yönergeye uyması gereklidir (WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research). Çalışmada hayvan kullanılmış ise yazarlar, makalenin yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar.
 - Yazarlar makaleye bilimsel katkılarını açıkça beyan etmelidirler. Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Bu bağlamda yazar yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilmelidir.
 - Çok merkezli çalışmalarda grubun tüm üyelerinin yukarıda belirtilen şartları karşılaması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Yayın Hakları Telif Formu'nda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarların tümünün ismi başvuru belgelerinde yer almalıdır.
 - Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler Teşekkür kısmında sıralanmalıdır.
 - Çalışmanın içeriğine entelektüel katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.
 - Değerlendirme süreci başlamış bir çalışmanın yazar sorumluluklarının değiştirilmesi (Yazar ekleme, yazar sırası değiştirme, yazar çıkartma gibi) teklif edilemez.
 - Tüm çalışmalarda çıkar çatışması teşkil edebilecek durumlar ve ilişkiler açıklanmalıdır.
 - Finansal ve materyal destekleri belirtilmelidir.
 - Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticarî bağlantı veya çalışma için maddî destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticarî ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.
 - Yazarların yayınlanmış, erken görünüm veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörle iş birliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Ethical Principles and Publication Policy

1. General Ethical Principles

- Publication processes of Troia Medical Journal are based on producing, developing and sharing knowledge evenhandedly within scientific methods. On this basis, Troia Medical Journal is peer-reviewed open access scientific journal. It is aimed to carry out scientific production in accordance with ethical principles by editors, referees, authors and all stakeholders.
- The ethical task and responsibilities below, has been prepared considering the guidelines and policies, published by the Committee on Publication Ethics (COPE). COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors have been adopted by all editors and scientific board. The journal's publication processes are executed in accordance with the guides, International Medical Journals Editors Board (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), National Information Standards Organization (NISO) and DOAJ-Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.
- The compliance of the article with ethical rules is the responsibility of the authors. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. If there is a citation from the previously published articles, the author of the article must have the right to publish the article and have written consent from the authors and state it in the article. The consent document must be sent to the editorial board along with the article.
- The manuscripts are scanned by the journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Troia Medical Journal will immediately reject manuscripts with plagiarism.
- The owner of the journal, any other political or economic factors do not influence the independent decision-making mechanism of the editors.
- Authors can withdraw their manuscript before the beginning of peer-review process with a letter to the journal editors stating that they want to retract their manuscript. Unless the retraction request is approved by the editorial board, authors cannot send their articles to another journal for evaluation.
- At any stage of the journal's publishing process or after the article has been published, no fee or donation for evaluation, publication, printing, or disseminating processes can be requested from any author.

2. Ethical Responsibilities of the Publisher

- The publisher undertakes to have an independent editorial decision made.
- The publisher protects the intellectual property rights of all the articles published in Troia Medical Journal and holds the responsibility to keep a record of each unpublished article.
- The publisher bears all the responsibility to take the precautions against scientific abuse, fraud and plagiarism.
- If there are situations that require correction of errors in the articles, the corrections are presented in the contents page, have links to the original article.
- If there is scientific fraud in a published article, the journal publishes a retraction letter. As an alternative to retraction, the editor may choose to publish a statement of concern about the work. The retraction or concern statement appears on a numbered page in a particular section of the journal, and is listed on the table of contents, and includes the title of the original article in its introduction, as well as in its online version. The reason for the retraction of the article is explained in the retraction text.
- Reviews of referees cannot be published or disclosed without the permission of the author and editor.
- Care should be taken to keep the identity of the referees anonymous. In some cases, with the decision of the editor, the comments of the referees on the article can be sent to other referees who interpret the same article to clarify comments.
- In case of encountering a situation or content that does not comply with the ethical principles regarding the editors, referees, authors in the content of Troia Medical Journal, it should be reported to the e-mail address of the journal.

3. Ethical Responsibilities of Editors

The Editorial Board is formed by academicians who have proven their scientific competence, and who have committed to work for the journal without any interest. Members of the Editorial Board are appointed according to the disciplines of health sciences without time restriction. The Editor-in-Chief or Editorial Board may appoint non-editorial board members as field editor or assistant editor depending on the field of the article.

3.1. General duties and responsibilities

Editors are responsible for each study published in Troia Medical Journal. In this respect, the editors have the following roles and responsibilities:

- Making efforts to meet the demand for knowledge from readers and authors,
- Ensuring the continuous development of the journal,
- Managing the procedures aimed to improve the quality of the studies published in the journal,
- Supporting freedom of expression,
- Ensuring academic integrity,
- Following the procedures without making concessions on intellectual property rights and ethical standards,
- Being transparent and clear in issues that require correction or explanation.

Under these principles:

- Editors are responsible for all the processes that the manuscripts submitted to Troia Medical Journal will go through. Within this framework, ignoring the economic or political interests, the decision-makers are the editors.
- Editors, considering that there may be conflicting interests between reviewers and other editors, guarantee that the publication process of the manuscripts will be completed in an independent and unbiased manner.
- Editors does not share information about the articles (receipt of the article, its content, the status of the review process, the criticism of the referees or the conclusion) with anyone other than the authors or referees.
- Editors are obliged to comply with the policies of blind peer-review process. Therefore, the editors ensure that each manuscript is reviewed in an unbiased, fair and timely manner.
- Editors are responsible for publishing each article in accordance with journal publishing policies and international standards.
- Editors are supposed to protect the personal information related with the subjects or images in the studies being reviewed, and to reject the study if there is no documentation of the subjects' consent. Furthermore, editors are supposed to protect the personal information of the authors, reviewers and readers.
- Editors are supposed to protect human and animal rights in the studies being reviewed, and must reject the experimental studies which do not have ethical and related committee's approval.
- Editors are supposed to take measures against possible abuse and malpractice. They must conduct investigations meticulously and objectively in determining and evaluating complaints about such situations. They must also share the results of the investigation.
- Editors must make sure that the mistakes, inconsistencies or misdirection in studies are corrected quickly.
- Editors are responsible for protecting the intellectual property rights of all articles published in the journal, and the rights of the journal and authors in cases where these rights are violated. Also, editors must take measures to prevent the content of all published articles from violating the intellectual property rights of other publications.
- Editors must:
 - Pay attention to the convincing criticism about studies published in the journal and must have a constructive attitude towards such criticism.
 - Grant the right of reply to the authors of the criticized study.
 - Not ignore or exclude the study that include negative results.
 - Examine the complaints from authors, reviewers or readers and respond to them in an explanatory and enlightening manner.

-
- The editor-in-chief first evaluates the publication ethics of an article submitted for evaluation, then examines the scientific importance, originality, scientific validity and relevance to the journal's scope, and submits the article to the field editor or referees.
 - Editors can reject the article or send it back to the author in case of any negative situation.
 - Editors are responsible for the selection of referees from among academicians who are experts in the field of the manuscript, and for keeping blind the referees to the authors and their institutions, and for keeping blind the authors to the referees unless the referee specifically requests otherwise.
 - Editors are responsible for submitting the corrections requested by the referees to the author in an explanatory and polite language.
 - Editors are responsible for the ethical and scientific maintenance of referee evaluations including special evaluations (statistical analysis, etc.) within the scope of the Article Evaluation Form, and to contribute to the authors in the preparation of the articles.
 - Editors should make it clear that the articles submitted to reviewers for their peer-review are the private property of the authors, and that this is a privileged communication. Referees and editorial board members cannot discuss articles open to the public.

3.2. Relationships with the Journal's owner and publisher

The relationship between the editors and publisher is based on the principle of the independency of editors. All the decisions made by the editors are independent of the publisher and the owner of the journal as required by the agreement made between editors and publisher.

3.3. Relationships with the editorial board

Editors must:

- Make sure that the members of the editorial board follow the procedures in accordance with the publication policies and guidelines.
- Inform the members about the publication policies and developments.
- Ensure that the members of the editorial board review the manuscripts in an unbiased and independent manner.
- Select the new members of the editorial board from those who can contribute to the journal and are qualified enough.
- Send manuscripts for review based on the subject of expertise of the editorial board members.
- Regularly communicate with the editorial board.
- Arrange regular meetings with the editorial board for the development of publication policies and the journal.

3.4. Relationships with reviewers

Editors have the following duties and responsibilities in their relations with reviewers:

Editors must:

- Choose reviewers according to the subject of the study.
- Provide the information and guidance to reviewers that they may need during the review process.
- Observe whether there are conflicting interests between reviewers and authors.
- Keep the identities of reviewers confidential in blind review.
- Encourage the reviewers to review the manuscript in an unbiased, scientific and objective tone.
- Develop practices and policies that increase the performance of reviewers.
- Take necessary steps to update the reviewer pool dynamically.
- Prevent unkind and unscientific reviews.
- Make effort to ensure the reviewer pool has a wide range.

3.5. Relationships with authors

Editors have the following duties and responsibilities in their relations with authors:

- Editors must make positive or negative decisions about the studies' importance, originality, validity, clarity in wording and suitability with the journal's aims and objectives.
- Editors must accept the studies that are within the scope of publication into pre-review process unless there are serious problems with the study.
- Editors must not ignore positive suggestions made by reviewers unless there are serious problems with the study.
- New editors, unless there are serious issues, must not change the previous editor's decisions about the studies.

-
- Blind review process must be published and editors must prevent possible diversions in the defined processes.
 - Authors should be provided with explanatory and informative feedback.

3.6. Relationships with readers

- Editors must make decisions taking into consideration the knowledge, skills and expectations of all readers, researchers and practitioners need.
- They must also ensure that the published studies contribute to literature, and must be original.
- They must take notice of the feedback received from researchers and practitioners, and provide explanatory and informative feedback.

4. Ethical Responsibilities of Reviewers

- Because all manuscripts are reviewed through blind review process, reviewers do not contact with the authors directly.
- Correction suggestions for the reviewed article should be submitted to the editor through the DergiPark management system. These corrections should be prepared in a way to present the positive and negative features of the article to the editor.
- Reviewers must:
 - Agree to review only in their subject of expertise.
 - Review in an unbiased and confidential manner, and should not share positive or negative opinions about the content of the article before it is published.
 - Inform the editor if they think that there is a conflict of interest between the author and author or between the author and referee in the article.
 - Review the manuscript in a constructive and kind tone, avoid making personal comments including hostility, slander and insult.
 - Review the manuscript within the specified time. If the referee will delay the evaluation process for any reason, she/he should report this failure to the editor.
 - Comment on potential research or publication misconduct such as unethical research design, duplication, plagiarism, etc.
 - Review the manuscript objectively and only in terms of its content.
 - Ensure that nationality, gender, religious and political beliefs, and economic apprehension do not influence the review.
- Dispose the manuscripts they have reviewed after the review process. Reviewers can use the final versions of the manuscripts they have reviewed only after publication.
- Reviewers are not permitted to make copies of articles for themselves, and cannot hand over articles without the editor's permission.

5. Ethical Responsibilities of Authors

- The compliance of the article with ethical rules is the responsibility of the authors.
- Articles sent to Troia Medical Journal should not have been published in another journal or sent for publication. If the abstract is presented in a congress or meeting, this should be clearly stated during the submission of the article. Authors cannot submit their studies to multiple journals simultaneously. Each submission can be made only after the previous one is completed. A study published in another journal cannot be submitted to Troia Medical Journal.
- Authors must submit original studies to the journal. If they utilize or use other studies, they must make the in-text and end-text references accurately and completely.
- All the authors will be asked to sign **Copyright Transfer Form** which states the following: This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee. All authors should agree to the conditions outlined in the form.
- All authors must have read the final version of the article. In the articles submitted for publication, each author who has signed the Copyright Transfer Form has equal responsibility regarding ethical principles.
- Authors must assure that the article is their own production, and does not contain plagiarism.
- Authors should organize their articles according to the journal's writing rules.
- The manuscript should be submitted to a plagiarism prevention program by the authors.
- During the review process of their manuscripts, authors may be asked to supply raw data. In such a case, authors should be ready to submit such data and information to the editorial board.

-
- Authors can recommend referees to editors who they hope will contribute to the evaluation process of the article. The appointment of these referees to the article is under the initiative of editors. There should be no communication or interest relationship with the proposed referees.
 - The articles submitted to the Troia Medical Journal will be deemed to have been conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Principles, and to have received ethical and legal permissions. Troia Medical Journal accepts no liability for this.
 - In all studies conducted on humans, there should be a sentence stating that the study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) in the Materials and Methods section.
 - Ethics committee approval should be obtained for all researches on humans and animals (including material and data), and this approval should be clearly stated in the article. The name of the ethics committee giving the approval, the date of authorization and the issue number must be clearly presented. If requested by the editors, it should also be documented. Articles without ethical approval will not be accepted for evaluation, and will be removed from the process at any stage.
 - An **Informed Consent Form** must be signed by all persons or their guardians included in the study, and must be stated in this text.
 - In case reports, informed consent should be obtained from patients regardless of whether the identity of the patient is revealed or not.
 - Information and photographs that will reveal the identity of the cases are not published unless it is absolutely necessary for scientific purposes. If it will be printed, written informed consent should be obtained from the case or its guardian.
 - Studies conducted on animals must comply with the guidelines for the use of experimental animals in biomedical research (WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research). If the animal item was used in the study, the authors must state in the Material and Method section of the article that they protect the animal rights in their studies in accordance with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions.
 - Authors must clearly declare their contribution to the article. All authors should have academic and scientific direct contribution to the submitted article. In this context, the author is someone who makes a significant contribution to the conceptualization of the research, obtaining, analyzing or interpreting the data, writing the article or critically reviewing it. Funding, data collection alone, or general supervision of the research group do not provide authorship rights. All individuals cited as authors must meet all listed criteria, and each individual meeting the above criteria should be cited as an author.
 - In multi-center studies, all members of the group must meet the conditions stated above. The name order of the authors should be a joint decision. All authors must approve the author list by signing the Copyright Transfer Form. The names of all authors must be included in the application documents.
 - All individuals who do not meet the criteria for authorship but contributed to the study should be listed in the Acknowledgement section.
 - People who have not provide intellectual contribution to the study should not be indicated as author.
 - Changing the author responsibilities of a study whose evaluation process has started (ie, adding an author, changing the order of the author, removing the author) cannot be proposed.
 - In all studies, situations that may lead a conflict of interest and relationships should be explained.
 - Financial and material support should be indicated.
 - If there is an institution that provides direct or indirect commercial or financial support to the study, the authors must declare that they have no commercial relationship with the institution or have to report what kind of relationship (consultant, other agreements) they have.
 - Authors bears the responsibility to inform the editor or publisher if they notice a mistake in their study which is in early release or publication process and to cooperate with the editors during the correction or withdrawal process.

Yazım Kuralları

1.Genel

- Dergi **orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme ve editöre mektup** türünde yazılar yayınlamaktadır.
- Dergiye yayınlanmak için gönderilen yazılar, iyi tanımlanmış bir sorunsala dayanmalı ve başlıklar bu sorunsalla uyumlu olmalıdır. Yararlanılan kaynaklar, çalışmanın kapsamını yansıtacak zenginlik ve yeterlikte olmalıdır.

2.Kullanılan Dil

- Dergi, Türkçe ve İngilizce makaleleri kabul etmektedir. Tüm yazılarda özet ve makale başlığı her iki dilde hazırlanmalıdır.
- Yazım ve noktalamada Türk Dil Kurumu İmlâ Kılavuzunun en son baskısı esas alınır. Gönderilen yazılar dil ve anlatım açısından bilimsel ölçülere uygun, açık ve anlaşılır olmalıdır.
- Yazılarda yazım kuralları bakımından gerekli görüldüğü takdirde, editörler ve/veya danışmanlar tarafından düzeltmeler yapılabilir.

3.Bilimsel ve Etik Kurallara Uygunluk

- Yazıların bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Bu hususta **Etik İlkeler ve Yayın Politikası** metninin **Yazarın Etik Sorumlulukları** bölümünde belirtilen açıklamalara uyulmalıdır.
- Ön değerlendirmede derginin yazım, etik ve yayın kurallarına uygun bulunmayan yazılar düzeltilmek üzere yazarlara iade edilebilir veya editör tarafından reddedilebilir.
- Yazıların biyoistatistik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazılarda “p” değerleri açık olarak verilmelidir (p=0.025; p=0.524 gibi). Gerekli görülen hallerde hakem süreci öncesinde veya sonrasında yazı istatistik editörü tarafından değerlendirilebilir. İstatistik yöntemin uygun olmadığına karar verildiğinde yazı hakem süreci öncesi veya sonrasında reddedilebilir.

4.Yayın Hakkı

- 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.
- Makale ile birlikte **Yazar Onay Formu** gönderilmelidir. Derginin internet sitesinde yer alan **Yazar Onay Formu** bütün yazarlar tarafından doldurulup imzalandıktan sonra, yazı ile birlikte gönderilmelidir.
- Makale kabul edildikten sonra **Telif Hakkı Devir Formu** gönderilmelidir. Derginin internet sitesinde yer alan **Telif Hakkı Devir Formu** bütün yazarlar tarafından doldurulup imzalandıktan sonra, kabul edilen yazı veya hakemlerin önerileri doğrultusunda düzeltilmiş yazı ile birlikte gönderilmelidir.
- Yayımlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez.

5.Sayfaların Biçimlendirmesi

- Yazılar sadece elektronik olarak kabul edilmektedir. Yazılar Microsoft Word programında görülebilecek şekilde hazırlanmalıdır.
- Yazılarda otomatik biçimlendirme özellikleri (bölüm ve sayfa kesmeleri, alt ve üst bilgi, sayfa numarası, otomatik numaralandırma ve madde işaretleri, otomatik başlık biçimlendirme, kaynaklarda otomatik numaralandırma, vb.) kullanılmamalıdır.
- Gönderilen tüm yazılar A4 kağıt boyutunda, çift aralıklı, 12 punto Türkçe karakter desteği olan (Arial, Helvetica, Times New Roman, vb) bir font ile, sayfanın tüm kenarlarında en az 2.5 cm boşluk kalacak şekilde yazılmalıdır.
- Yazımın içerisinde mutlaka bir başlıklandırma yapılmalıdır. Ana başlıklar numara verilmeden, koyu ve büyük harfle yazılmalıdır. Tüm başlıklar paragrafın ilk satırı ile aynı hizada olmalıdır.
- Yazılarda System International (SI) birimleri kullanılmalıdır.

6.Tablo ve Şekiller

- Metin içerisinde tablo ve şekil (grafik, resim, fotoğraf, vb.) konmamalıdır. Metin içinde her tablo ve şekle mutlaka atıf yapılmalıdır. Tablo ve şekiller atıf sırasına göre Arap rakamlarıyla (1, 2, 3,

vb.) numaralandırılmalıdır. Makale metninde kaynaklar bölümünden sonra ayrı bir sayfaya tablo başlıkları ve şekil açıklamaları, sırasına göre ayrı ayrı listelenerek yazılmalıdır.

- Tablolar ayrı birer Word dosyasında olacak şekilde hazırlanmalı ve ayrı dosyalar halinde dergi sistemine yüklenmelidir.
- Grafikler, resimler, çizimler, fotoğraflar, histopatolojik ve radyolojik görüntüler, akış diyagramları ve benzeri görsel öğelerin tamamı **Şekil** olarak isimlendirilmelidir.
- Şekiller JPEG formatında ve en az 300 dpi olmalıdır. Detaylar kolaylıkla seçilebilecek büyüklükte olmalı, basım için küçültüldüğünde veya büyütüldüğünde net seçilebilmelidir. Şekil içinde kullanılan yazıların fontları Times New Roman fontunda ve basım aşamasında küçültüldüğünde okunabilecek puntoda olmalıdır.

7. Başlık Sayfası ve Kapak Yazısı

- Gönderilen tüm makaleler bir **başlık sayfası** ve **kapak yazısı** ile birlikte sisteme yüklenmelidir.
- Başlık sayfasında Türkçe başlık, İngilizce başlık, basım sonrası görünecek sırada yazar isimleri, yazarların çalıştıkları kurumların ismi ve bulunduğu kent, yazarların e-posta adresleri, sorumlu yazarın ismi, adresi, e-posta adresi, telefon ve faks numaraları bulunmalıdır.
- Makale metni içinde yazarların isimleri ve kurumları kesinlikle yazılmamalıdır.
- Kapak yazısı editöre hitaben yazılmalı, gönderilen makalenin konusu ve önemi belirtilmeli, derginin **Etik İlkeler ve Yayın Politikası** metninde belirtilen hususlara uyulduğu açıkça beyan edilmelidir. Çıkar çatışması ve destekler burada açıklanmalıdır. Eğer makale daha önce herhangi bir toplantıda sunulduysa (poster, sözlü sunum, vb.) belirtilmeli ve toplantı detayları verilmelidir.

8. Yazı Türüne Göre Makale Metninin Biçimlendirilmesi

- **Orijinal araştırma makaleleri** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet; amaç, yöntem, bulgular ve sonuç bölümleri, abstract; objectives, methods, results ve conclusion bölümleri içerecek şekilde yapılandırılmış olmalıdır. Özet ve abstract'ın her biri 150-400 kelime ve içerik bakımından birbirinin aynı olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 40 adet olmalıdır.
- **Olgu sunumları** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, olgu(lar), tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet ve abstract yapılandırılmamış olmalıdır. Özet ve abstract 100-250 kelime olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 3000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 20 adet olmalıdır.
- **Derlemeler** özet (Türkçe ve İngilizce), anahtar kelimeler, giriş, metne uygun başlıklar, tartışma, kaynaklar, tablo başlıkları ve şekil açıklamaları bölümlerinden oluşmalıdır. Özet ve abstract yapılandırılmamış olmalıdır. Özet ve abstract 150-400 kelime olmalıdır. Türkçe ve İngilizce 3-6 arası anahtar kelime sunulmalıdır. Metnin tamamı (Türkçe ve İngilizce özetler dahil, kaynaklar hariç) 7000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısında kısıtlama bulunmamaktadır.
- **Anahtar kelimeler** Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Türkiye Bilim Terimleri; MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir.
- Yukarıdaki makale türlerinde metnin sonuna ve kaynaklardan önce bir teşekkür bölümü eklenebilir.
- **Editöre mektup** şu biçimlerde kabul edilir: i) Editör tarafından davet edilen yazılar, ii) Troia Medical Journal veya bir başka dergide yayınlanan makalenin analizi ve iii) alanında uzman araştırmacının dergi kapsamındaki güncel bir konu hakkında görüşlerini açıkladığı yazılar. Davetli yazılar (i) ve bir makalenin analizi için gönderilen yazılar (ii) editörün kararına göre hakem değerlendirmesi sürecine alınmadan yayınlanabilir. Alanında uzman araştırmacının görüşlerini içeren mektuplar (iii) tek yazarlı olabilir ve yazarın ele aldığı konuda uluslararası indekslerde sıralanan dergilerde yayınlanmış makalelerinin olması istenir. Yazar bu şartı kapak yazısında makalelerini kaynak göstererek karşıladığını göstermelidir. Mektuplar metin ve kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Metnin tamamı (kaynaklar hariç) 1000 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklar en fazla 10 adet olmalıdır. Bir başka makalenin analizi amacıyla gönderilen mektuplarda ilgili makalenin künyesi açıkça belirtilmiş olmalıdır.

9.Kaynaklar

- Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.
- Kullanılan kaynaklar Vancouver stiline (<https://www.ucd.ie/t4cms/Guide72.pdf>) göre yazılmalıdır. Cümlelerin sonunda köşeli parantez içinde rakamlarla belirtilmelidir.
- Kaynaklar bölümü yazının en son kısmında yer almalı ve atıflar yazıda geçiş sırasına göre sıralanmalıdır.
- Kaynaklar, yazarların soyadlarını ve adlarının baş harflerini, yazının başlığını, derginin adını, basım yılını, cilt numarasını, başlangıç ve bitiş sayfalarını içermelidir. Altıdan fazla yazarı olan yazılarda, ilk üç yazardan sonrası için 've ark.' veya 'et al.' ifadesi kullanılmalıdır. Kısaltmalar Index Medicus'a uygun olmalıdır.

Örnekler:

Dergide çıkan yazılar için kaynak yazım şekli:

Edremitlioğlu M, Oner G. The role of cholesterol on the pressure sensing ability of kidneys in rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2003;14(4):345-58.

Stephane A. Management of congenital cholesteatoma with otoendoscopic surgery: Case report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):803-7.

*Türkiye'de yayımlanan dergilerin adları (PubMed'de indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Sunumlar için kaynak yazım şekli:

Galloway AC, Ribakove GH, Miller JS, et al. Minimally invasive port-access valvular surgery: Initial clinical experience. Presented at the 70th Scientific Session of the American Heart Association; Nov 10-13, 1997; Orlando, FL. Circulation 1997;96:2845.

Kitap için kaynak yazım şekli:

Dieffenbach CW, Dveksler GS. PCR Primer, 2nd Edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003:107-8.

Kitaplardaki bölümler için kaynak yazım şekli:

Aşgün HF, Kırılmaz B, Şener A. Cardiovascular Tuberculosis. In: Şener A, Erdem H (Eds). Extrapulmonary Tuberculosis. Cham: Springer, 2019, pp: 155-73.

On-Line yazı için kaynak yazım şekli:

Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları, erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Accessed on Oct 10, 2018.

Tezler için kaynak yazım şekli:

Yüksel P. Romatoid artritli hastalardan elde edilen kan örneklerine ozon uygulamasının DNA hasarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 2017.

Author Guidelines

1.General

- The journal publishes **original research articles, case reports, reviews and letters to the editor.**
- The manuscripts submitted should be based on a well defined research question, and the titles should be coherent. References should be sufficient and diverse enough to reflect the scope of the study.

2.Language

- The journal accepts manuscripts written in Turkish or English. In all manuscripts, abstract and title of the article should be prepared in both languages.
- The latest edition of Turkish Language Society Spelling Book is based on for spelling and punctuation. Manuscripts should be in conformity with scientific rules, plain and clear with regard to language and expression.
- When necessary, manuscripts may be revised in terms of spelling and punctuation by editors and/or advisors.

3.Compliance with Scientific and Ethical Rules

- Authors are responsible for the conformity of their manuscripts with scientific and ethical rules. In this regard, the explanations stated in the **Ethical Responsibilities of Authors** section of the **Ethical Principles and Publication Policy** should be followed.
- Manuscripts that do not comply with the spelling, ethics and publication rules of the journal in pre-evaluation may be returned to the authors for correction or rejected by the editor.
- Authors are responsible for the conformity of their manuscripts with bio-statistical rules. “P” values should be given precisely (i.e. $p=0.025$; $p=0.524$). The article can be evaluated by the statistics editor before or after the peer-review process. When it is decided that the statistical method is not suitable, the article can be rejected before or after the peer-review process.

4.Copyright

- According to 1976 Copyright Act, all kinds of publishing rights of manuscripts accepted belong to the institution publishing the journal. Authors have the full responsibility of ideas and suggestions in their manuscripts.
- Together with the manuscript, the **Author Consent Form** should be sent. The **Author Consent Form** can be found at the journal’s website. It should be filled up and signed by all the authors and sent with the manuscript.
- Following the acceptance of the manuscript, the **Copyright Form** should be sent. The **Copyright Form** can be found at the journal’s website. It should be filled up and signed by all the authors and sent with the accepted manuscript or with the version revised according to the suggestions of the referees.
- No fees or rewards are paid for the published manuscripts.

5.Formatting Pages

- Manuscripts are only accepted in electronic form. They should be written in a format suitable to be viewed in Microsoft Word.
- Automatic formatting features (section and page breaks, footer and header, page number, automatic numbering and bullets, automatic heading formatting, automatic numbering in references, etc.) should not be used in articles.
- The manuscript should be written in 12 points font with Turkish character support (Arial, Helvetica, Times New Roman, etc.), double spaced, A4 size, with minimum page margins of 2,5 cm in each direction.
- The manuscript should include titles. Titles should be written in bold capitals without numbers. All the titles should be in alignment with the first line of the paragraph.
- System International (SI) units should be used in manuscripts.

6.Tables and Figures

- Tables and figures (graphics, pictures, photographs, etc.) should not be included in the text. All tables and figures should be cited in the text. Tables and figures should be numbered in Arabic

numerals (1, 2, 3, etc.) in the order of citation. Table titles and figure legends should be listed in a separate page after the references section of the manuscript.

- Tables should be prepared in separate Word files, and uploaded to the journal system as separate files.
- Graphics, pictures, drawings, photographs, histopathological and radiological images, flow diagrams and other visual elements should be named as **Figure**.
- Figures should be in JPEG format and at least 300 dpi. Figures should be large enough to provide high quality details, and they should be clearly visible when reduced or enlarged for printing. The fonts used inside of the figure should be in Times New Roman, and in a point that can be read when reduced at the printing stage.

7. Title Page and Cover Letter

- All manuscripts should be submitted with a **title page** and a **cover letter**.
- Title page should include Turkish title, English title, names of the authors in the order to appear for publication, the name and city of the institutions where the authors work, the e-mail addresses of the authors, the corresponding author's name, address, e-mail address, telephone and fax numbers.
- The names and institutions of the authors should not be written in the article text.
- The cover letter should be addressed to the editor, the subject and importance of the submitted article should be specified, and it should be clearly declared that the issues stated in the journal's Ethical Principles and Publication Policy are complied with. Conflicts of interest and funding should be explained here. If the article has been presented at a meeting before (poster, oral presentation, etc.), it should be indicated, and meeting details should be given.

8. Formatting the Manuscript Text According to the Type of Article

- **Original research articles** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, references, table titles, and figure legends. Özet should be structured including amaç, yöntem, bulgular ve sonuç sections, and abstract should be structured including objectives, methods, results and conclusion sections. The özet and the abstract should be identical, and have 150-400 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 5000 words. References should not exceed 40.
- **Case reports** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, case(s), discussion, references, table titles, and figure legends. The özet and abstract shouldn't be structured. The özet and abstract should have 100-250 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 3000 words. References should not exceed 20.
- **Reviews** should have sections including abstract (Turkish and English), keywords, introduction, adequate titles, discussion, references, table titles, and figure legends. The özet and abstract shouldn't be structured. The özet and abstract should have 150-400 words. 3-6 keywords in Turkish and English should be written. The entire text (including Turkish and English abstracts, excluding references) should not exceed 7000 words. There is no restriction for the number of references.
- **Keywords** should be chosen from Turkey's Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>). Turkey's Science Terms is a keyword index which includes the Turkish meanings of MeSH (Medical Subject Headings) terms.
- In these article types, a thank you section can be added at the end of the text and before the references section.
- **Letter to the editor** is accepted in the following formats: i) Letters invited by the editor, ii) analysis of an article published in the Troia Medical Journal or another journal, and iii) letters expressing the opinions of an expert researcher on a current topic within the scope of the journal. Invited letters (i) and letters sent for analysis of an article (ii) can be published without the peer-review process with the editor's decision. Letters expressing the opinions of an expert researcher (iii) should be written by a single author, and the author is required to have articles published in journals listed in international indexes on the subject. The author must show that he/she meets this requirement by referring his/her articles in the cover letter. Letters should have sections including text and references. The entire text (excluding references) should not exceed 1000 words. References should

not exceed 10. In the letters sent for criticism, contribution and response, the full citation of the relevant article should be clearly stated.

9. References

- Authors are responsible for the correctness of the references.
- References should be written in conformity with Vancouver style (<https://www.ucd.ie/t4cms/Guide72.pdf>). They should be expressed with numbers in square brackets at the end of sentences.
- References section should be placed at the end of the script and the references should be in the same order as they appear in the main text.
- References should contain the initials of the authors, title of the script, name of the journal, publication date, volume number, first and last page numbers of the script. For scripts which have more than six writers, after the first three, the term “ve ark.” in Turkish and “et al.” in English should be used. Abbreviations should be in accordance with Index Medicus.

Examples:

References of scripts published in a journal:

Edremitlioğlu M, Oner G. The role of cholesterol on the pressure sensing ability of kidneys in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003(4);14:345-58.

Stephane A. Management of congenital cholesteatoma with otoendoscopic surgery: case report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010(2);30:803-7.

*Names of the journals published in Turkey (excluding the ones indexed in PubMed) should be fully written.

References of presentations:

Galloway AC, Ribakove GH, Miller JS, et al. Minimally invasive port-access valvular surgery: Initial clinical experience. Presented at the 70th Scientific Session of the American Heart Association; Nov 10-13, 1997; Orlando, FL. *Circulation* 1997;96:2845.

References of books:

Dieffenbach CW, Dveksler GS. *PCR Primer*, 2nd Edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003:107-8.

References of sections of books:

Aşgün HF, Kırılmaz B, Şener A. Cardiovascular Tuberculosis. In: Şener A, Erdem H (Eds). *Extrapulmonary Tuberculosis*. Cham: Springer, 2019, pp: 155-73.

References for on-line publications:

Non-commercial official web pages of governments, national and international scientific boards and institutions may be referenced with the date accessed.

Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Accessed on Oct 10, 2018.

References of theses:

Yüksel P. The effect of ozone treatment to blood samples of patients with rheumatoid arthritis on DNA damage. Post Graduate Thesis. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Physiology, 2017.

İçindekiler (Contents)

Araştırma makaleleri (Research articles)

1. **The relationship between tumor necrosis factor α -308 G/A polymorphism and serum tumor necrosis factor α levels in patients with migraine without aura.** 73-78
Aurasız migrenlilerde tümör nekroz faktörü α -308 G/A polimorfizmi ve serum tümör nekroz faktörü α düzeyleri arasındaki ilişki.
Derya TATLISULUOĞLU, Eda DERLE, Ruhsen ÖCAL, Seda KİBAROĞLU, Fatma Belgin ATAÇ, Ufuk CAN
2. **Susam yağı ve nitrofurazon içeren burun tamponlarının oluşturduğu mukoza değişikliklerinin incelenmesi: Deneysel çalışma.** 79-84
Evaluation of mucosal changes of nasal packs with sesame oil and nitrofurazon: Experimental study.
Erkan TEZCAN, Üzeyir GÖK, Hakan TERZİ
3. **Hashimoto tiroiditi tanısı alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.** 85-89
Retrospective evaluation of clinical and laboratory features of pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis.
Korhan YAVUZ, Hakan AYLANÇ
4. **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan ve uzman hekimlerinin meningokok aşlarına yaklaşımı ve bilgi düzeylerinin ölçümü.** 90-96
The evaluation of approaching to meningococcal vaccines and knowledge levels of residents and pediatricians.
Ahmet KAPAR, Sema YILMAZ, Saime ERGEN DİBEKLİOĞLU, Alper AKAY, Tolga TURAN
5. **Çocuklarda tularemi; altı olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi.** 97-101
Tularemia in children; evaluation of clinical, laboratory and treatment results of six cases.
Taylan ÇELİK, Emre KAAAN, Eda Gül ÖZCAN
6. **Yaşlı popülasyonda asimetrik dimetilarjinin dağılımı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile arasındaki ilişki.** 102-107
Distribution of asymmetric dimethylarginine in elderly population and its relationship with traditional cardiovascular risk factors.
Ersen KARAKILIÇ, Sim KUTLAY, Teslime ATLI

Derlemeler (Reviews)

7. **Meme enfeksiyonlarında Brucella cinsi bakterilerin rolü.** 108-111
Role of Brucella species bacteria in breast infections.
Sevil ALKAN, Oruç Numan GÖKÇE

Olgu sunumları (Case reports)

8. **Sol subklavyan arter agenezisinde vertebral arterden aksiller artere kollateral gelişimi.** 112-114
Collateral development from vertebral artery to axillary artery in left subclavian artery agenesis.
Kadir ARSLAN, Uğur KÜÇÜK, Bahadır KIRILMAZ
9. **Leptospiroz: Bir olgu sunumu.** 115-117
Leptospirosis: A case report.
Mehmet ÇELİK, Alper Akın GÖZÜBÜYÜK, Mehmet Reşat CEYLAN, Selcan CESUR, Fatih ESMER

Teşekkür

Troia Tıp Dergisi'nin bu sayısının yayınlanmasına değerli katkılar sağlayan, aşağıda isimleri sıralanmış hakemlere Yayın Kurulu olarak sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Acknowledgement

As the Editorial Board, we would like to express our endless thanks to the referees listed below, who made valuable contributions to the publication of this issue of Troia Medical Journal.

- H. Haluk AKAR
- Sevil ALKAN ÇEVİKER
- Mehmet ARSLAN
- Şule AYLA
- Seyit Mehmet CEYLAN
- Yakup ÇAĞ
- Mustafa ÇAM
- Taylan ÇELİK
- Kenan ÇETİN
- Durmuş DOĞAN
- Nevin İNCE
- Fatih KAMIŞ
- Yasemin KARAL
- Tuğba KOTİL
- Serkan ÖZBEN
- Ufuk ÖZTÜRK
- Emre SAYGILI
- Murat TEKİN

RESEARCH ARTICLE

The relationship between tumor necrosis factor α -308 G/A polymorphism and serum tumor necrosis factor α levels in patients with migraine without aura

Derya TATLISULUOĞLU¹, Eda DERLE², Ruhsen ÖCAL³, Seda KİBAROĞLU², Fatma Belgin ATAÇ⁴, Ufuk CAN²

¹Başakşehir Çam Sakura City Hospital, Istanbul,

²Başkent University Faculty of Medicine Department of Neurology, Ankara,

³Antalya Training and Research Hospital, Antalya,

⁴Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Biology, Ankara.

Date of arrival: 01.07.2021; Date of acceptance: 03.09.2021

Corresponding author: Derya TATLISULUOĞLU, Address: Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Başakşehir Olimpiyat Bulvarı Yolu, 34480 Başakşehir, İstanbul, Turkey, E-mail: drdtatly@hotmail.com, Phone:+905057657580.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the association of tumor necrosis factor (TNF) α -308 G/A genotype with migraine risk and the effect on serum TNF- α levels in patients with migraine without aura.

Methods: A total number of 70 patients with the diagnosis of migraine without aura and 65 control subjects were included in this study. TNF- α level was studied from two separate blood samples taken from the patient group during an attack and attack-free period separately and TNF- α -308 G/A genotype was studied once while one blood sample was taken for studying the TNF- α -308 G/A and TNF- α level genotype from the control group.

Results: The mean TNF- α level during an attack and attack-free periods were 13.58 \pm 2.84 pg/mL and 12.91 \pm 3.39 pg/mL, respectively in patients with migraine (n=70). This difference was statistically significant (p=0.033). The mean serum TNF- α level during an attack was 14.37 \pm 3.4 pg/mL in the migraine patients with G/A genotype (n= 38) and 12.79 \pm 1.54 pg/mL in those with A/A genotype (n=30); the difference between the two groups was statistically significant (p=0.034). The effect of genotype distribution on migraine development was statistically significant (p=0.003).

Conclusion: TNF- α -308 G/A polymorphism is related to migraine in Turkish patients and TNF- α level increases during an attack compared with attack-free periods in patients with migraine without aura. Further studies are required for determining the relationship between TNF- α 308 G/A polymorphism and TNF- α levels in the serum.

Keywords: TNF- α , migraine, TNF- α -308 G/A polymorphism

Aurasız migrenlilerde tümör nekroz faktörü α -308 G/A polimorfizmi ve serum tümör nekroz faktörü α düzeyleri arasındaki ilişki

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tümör nekroz faktörü (TNF)- α 308 G/A genotipinin migren ile ilişkisini ve aurasız migrenlilerde serum TNF- α düzeyi üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya aurasız migren tanılı 70 hasta ile migreni olmayan 65 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda TNF- α seviyesi biri atak biri ataksız dönemde olmak üzere alınan iki ayrı kan örneğinden ayrı ayrı çalışılmış, TNF- α 308 G/A genotipi ise bir kez çalışılmıştır. Kontrol grubunda da TNF- α seviyesi ve TNF- α 308 G/A genotipi birer kez çalışılmıştır.

Bulgular: Migren (n=70) grubunda ataklı ve ataksız dönemde TNF- α seviyesi sırasıyla 13.58 \pm 2.84 pg/mL ve 12.91 \pm 3.39 pg/mL idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.033). G/A genotipi olan migren hastalarında (n=38) atak sırasında ortalama serum TNF- α seviyesi, 14.37 \pm 3.4 pg/mL ve A/A genotipi olanlarda (n=30) ise 12.79 \pm 1.54 pg/mL idi. İki grup arasındaki fark (p=0.034) istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca genotip dağılımının migren gelişimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p=0.003).

Sonuç: TNF- α 308 G/A polimorfizmi, Türkiye'deki migren hastaları ile ilişkilidir ve aurasız migrenli hastalarda TNF- α seviyesi ataklı dönem ile ataksız dönemle karşılaştırıldığında artmaktadır. TNF- α 308 G/A polimorfizmi ile serumdaki TNF- α seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha fazla çalışmalar gerekir.

Anahtar kelimeler: TNF- α , migren, TNF- α 308 G/A polimorfizmi

INTRODUCTION

Migraine is a highly prevalent paroxysmal neurological disorder with as much as 17% of the population and three times higher in females than males [1]. In the migraine pathophysiology, the vascular theory

has largely been abandoned and the integrated vascular theory has been adopted under the light of recent data [2]. In this theory, as a result of neural events, blood vessels in anatomical structures which are sensitive to pain become dilated, leading to trigeminal nerve activation and pain [2-6]. Migraine is clinically

classified generally into two subtypes based on presence of aura symptoms such as hallucination, paresthesia, weakness and disturbed vision [7].

Although the pathological mechanism of migraine is unclear, evident data strongly suggests the impact of inflammation. Pro and anti-inflammatory cytokines [2,5,8] play an important role in pain modulation, and also contribute to sensitization of the trigeminal nerve [2,5]. Cytokines are the pain mediators in neurovascular inflammation and they are also the generators of pain in migraine [5].

Cytokines produced by a wide range of cell types, serves as humoral immunomodulatory mediators and exert their biological functions through their receptors [9]. They act in a complex regulatory network. In addition, severity of chronic inflammatory diseases have been affected from various genetic and epigenetic factors [9]. Especially the polymorphisms within the regulatory region of genes which code for cytokines often affect the expression levels and can serve as disease modifiers [9].

The tumor necrosis factor (TNF) family modulates the inflammatory pathway [10] previous clinical trials suggested an association with headache [5, 11]. The TNF- α gene is located between HLA-B and HLA-DR on human chromosome 6. The polymorphisms at positions -238 and -308 are the best characterized promoter polymorphisms defined in TNF- α gene and effect the production of protein at the transcriptional level [10]. These polymorphisms have been linked to various chronic diseases including migraine in several recent reports [12-15].

Moreover, Rainero et al. showed the relationship between TNF- α 308 G/A gene polymorphism and migraine [11]. TNF- α , IL-1 β , and IL-6 leads to hyperalgesia by triggering prostanoic release, by increasing nerve growth factor (NGF) and bradykinin receptor expression, or by modulating the activity of sympathetic fibers [16-18]. And also, TNF- α increased the transcription of calcitonin gene-related peptide, which is a treatment target in recent drugs in migraine [10, 19]. However, there are also conflicting results in the relation between TNF- α and migraine. In meta-analysis overall susceptibility to migraine was not found with TNF- α genotype but also suggested relation in different ethnic groups and migraine types [20-22].

In this study, we aimed to evaluate the association between TNF- α 308 G/A polymorphisms and migraine and compare with the serum TNF- α .

MATERIALS and METHODS

The patient group was composed of 70 patients presenting to neurology outpatient clinic of tertiary center; these patients (i) were diagnosed with migraine without aura according to the International Headache Society (IHS) criteria [25], (ii) were between 18 and 55 years of age, and (iii) had no infectious, immunological, or inflammatory disorders, and accepted to participate in our study by signing the informed

consent form approved by local ethics committee. This study was carried out between July 2007 and May 2009. The period of migraine headache was considered as migraine attack, and the period without a migraine-type headache for at least 7 days was considered an attack-free period.

The study group included 70 subjects having migraine without aura and 65 age and sex match healthy volunteers as control.

Ethical approval

This study was approved by Başkent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no: KA07/114; 11/07/2007).

TNF- α level

In order to determine serum TNF- α level the blood sampling was repeated twice for the patient group as; during the migraine attack and 7 days after the migraine attack while once for the control group: All blood specimens were collected in to non-additive tubes, following centrifugation at 3000 rpm, they were kept at -70°C until the day of analysis. Serum TNF- α level were measured with ELISA method using Bio Source Invitrogen, Camarillo, CA kit. The sensitivity of the TNF- α enzyme immunoassay kit was 1.7 pg/mL.

Genotyping

3 mL of peripheral blood samples were drawn from the antecubital vein of all participants. Genomic DNA (hereinafter, DNA) was extracted from peripheral blood leukocytes by means of a high pure polymerase chain reaction (PCR) template preparation kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Genotypes of TNF- α -308 G/A gene polymorphism were determined by restriction fragment length polymorphism analyses after PCR with appropriate primers according to the slightly modified procedures previously described [24].

A 220-bp PCR product was cut with NcoI to reveal the TNFA -308A, -308G polymorphism. The uncut product (220 bp) showed the presence of the A allele. If the PCR product was cut into 2 fragments (as 201 and 19 bp), it revealed the G allele [24].

Statistical analysis

The normality of the continuous variables was tested with Shapiro-Wilk test. The homogeneity of variances was tested with Levene test. As the parametric assumptions were not met, the means of two independent groups were compared with Mann-Whitney U test and two related groups were compared with Wilcoxon test. The results were expressed as mean \pm standard deviation. The categorical variables were analyzed with likelihood ratio test and Fisher's exact test since the frequency of some cells of the cross table were too low to perform Chi-Square test. The results were expressed as percentages. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. The data set was analyzed with SPSS software package (SPSS version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Seventy patients with the diagnosis of migraine without aura according to IHS criteria [23] and 65 age- and sex-matched subjects as the control group were included in the study. Fifty-four (77.1%) of the migraine patients and fifty (76.9%) of the control subjects were female. The mean ages of the patient and control groups were 33.1 ± 7.9 and 32 ± 8.2 , respectively.

TNF- α 308 G/A polymorphism was studied and, 38 (54.3%) of migraine patients had G/A, 30 (42.9%) had A/A, and 2 (2.9%) had G/G genotype. Among the control group, 52 (80%) had G/A and 13 (20%) had A/A genotype. None of the control group subjects had G/G genotype. The frequency of the A/A genotype is higher in migraine patients than control group and this difference was statistically significant ($p=0.003$) (Table 1).

The genotype distribution of the patients studied for TNF- α 308 G/A gene polymorphism was analyzed using the Hardy-Weinberg equation. As none of our control subjects had G/G genotype, the number of our subjects was not appropriate for the Hardy-Weinberg analysis. There were no gender differences with respect to age and serum TNF- α levels during the attack and attack-free periods. In the control group the male and female subjects had similar serum TNF- α levels and age.

The patient group had a TNF- α level of 13.58 ± 2.84 pg/mL during the attack and 12.91 ± 3.39 pg/mL during the attack-free period. The control group had a mean TNF- α level of 13.25 ± 2.72 pg/mL. No significant differences were detected in the separate comparisons of the TNF- α levels of the patient group both during the attack and attack-free periods with the TNF- α level of the control group.

When all patients ($n=70$) with migraine are considered, the mean TNF- α level during the migraine attack was 13.58 ± 2.84 pg/mL while it was 12.91 ± 3.39 pg/mL during the attack-free period. This difference was statistically significant ($p=0.033$) (Figure 1).

Analysis of the correlation of the TNF- α levels of the patients with TNF- α 308 G/A polymorphism based on the migraine attack revealed that the mean TNF- α level of the patients with G/A genotype was 14.37 ± 3.4 pg/mL during the migraine attack and 12.25 ± 2.03 pg/mL during the attack-free period. The TNF- α levels during the attack and attack-free

Table 1. The TNF- α -308 G/A polymorphism genotype distribution of the study subjects.

	Patient n (%)	Control n (%)	P
Genotype G/G	2 (2.9)	0 (0)	0.003
Genotype G/A	38 (54.3)	52 (80)	
Genotype A/A	30 (42.9)	13 (20)	

periods differed significantly in patients with G/A genotype ($p=0.001$) (Figure 2) (Table 2).

The mean TNF- α level of the patients with A/A genotype was 12.79 ± 1.54 pg/mL during the migraine attack and 13.91 ± 4.47 pg/mL during the attack-free period. This difference was not significant. As only 2 patients with G/G genotype existed, no statistical analysis could be performed for this genotype (Table 2).

The serum TNF- α level measured during the migraine attack was 14.37 ± 3.4 pg/mL in the patients ($n=38$) with G/A genotype and 12.79 ± 1.54 pg/mL in those ($n=30$) with A/A genotype. There was a significant difference between the patients with G/A and A/A genotypes with respect to mean TNF- α level ($p=0.034$) (Figure 3). The serum TNF- α level measured during the attack-free period was 12.25 ± 2.03 pg/mL in the patients with G/A genotype and 13.91 ± 4.47 pg/mL in the patients with A/A genotype. The difference was not significant ($p=0.130$). In the control group, subjects ($n=52$) with G/A genotype had a TNF- α level of 13.120 ± 2.80 pg/mL and those ($n=13$) with A/A genotype had a TNF- α level of 13.77 ± 2.36 pg/mL ($p=0.159$). There was no significant difference between G/A and A/A genotypes with respect to TNF- α levels.

DISCUSSION

It is known that migraine is related to some immunological factors [17]. Cytokines are related to a possible pain mediator in neurovascular inflammation and they form the migraine pain generator [17]. In our study, 54.32% of our migraine patients had G/A genotype, 42.9% had A/A genotype, and 2.9% had G/G genotype while 80% of the control group had G/A genotype and 20% had A/A genotype. In our study population, TNF- α -308 G/A genotype was significantly associated with susceptibility to migraine without aura as A/A genotype were significantly increased in patients compared to controls ($p=0.003$).

Table 2. The TNF- α levels of the patients according to the genotype distribution and the migraine attack status.

	n	TNF- α (pg/mL) (attack) mean \pm SD	TNF- α (pg/mL) (attack-free) mean \pm SD	p
G/A Genotype	38	14.37 ± 3.4	12.25 ± 2.03	0.001
A/A Genotype	30	12.79 ± 1.54	13.91 ± 4.47	0.622
Total (G/A, A/A, G/G)	70	13.58 ± 2.84	12.91 ± 3.39	0.033

SD: Standard deviation

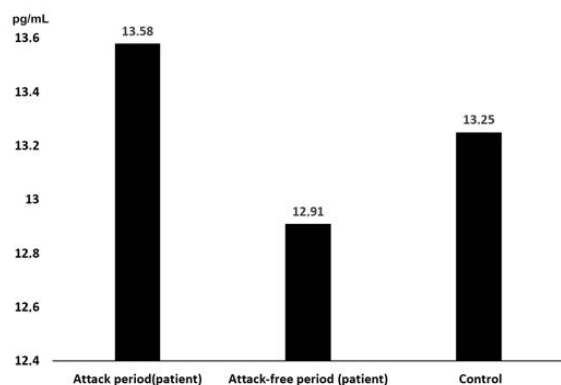


Figure 1. Serum TNF- α levels of the control group and the patients with migraine during the attack and attack-free periods.

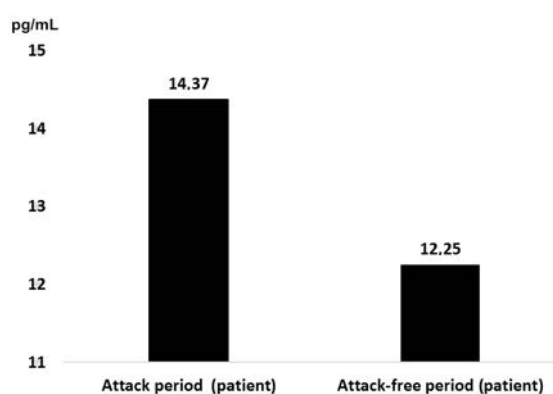


Figure 2. Comparison of the TNF- α levels of the patients with G/A genotype during the attack and attack-free periods.

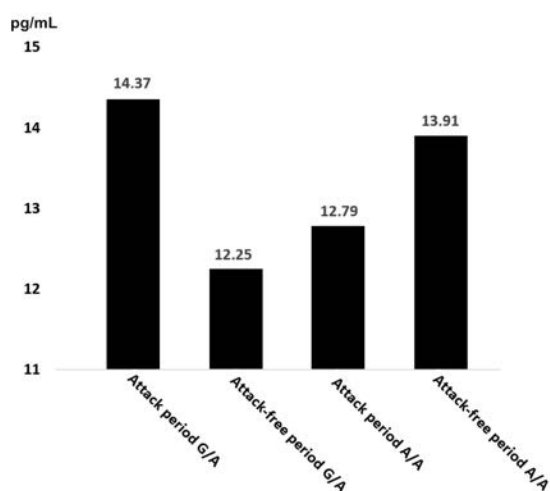


Figure 3. The comparison of the patients with A/A and G/A genotype with respect to TNF- α levels during the attack and attack-free periods.

There are conflicting results in the literature about relationship between genotype distribution and migraine. Trabece et al. reported that there was no significant difference according to genotype distribution between the migraine patients and controls [25]. Whereas association between migraine and TNF- α -308 G/A polymorphism was also shown in different studies [11, 17, 18]. In a recent meta-analysis, they found a susceptibility to migraine without aura in non-Caucasians with A allele, but not in overall study group [21]. Rainero et al. showed that being homozygosity for G allele was a risk factor for migraine and in another study, they found that A allele was higher in patients with migraine without aura [11, 17]. Moreover, in an Egyptian cohort G/A, A/A genotypes and A allele were significantly increased in patients compared to controls and A/A genotype was significantly associated with migraine without aura compatible with our study [18]. The variability of results of the studies made so far may be related to ethnic differences, methodological variations and statistical analyses.

In a previous study that compared TNF- α 308-A allele between a patient population with migraine without aura and a randomly selected control population, a strong positive correlation was found between A allele and women with migraine without aura [26]. Therefore, they concluded that A in the TNF- α 308 position may be a highly productive genotype that is related to increased TNF- α production and transcription [26].

Perini et al. showed that pro- and anti-inflammatory cytokines demonstrated variability in migraine patients [27]. The highest blood levels were observed in those from whom the blood samples were drawn earliest after the onset of a migraine attack [27]. A lower TNF- α level during the attack-free period may be related to down-regulation of the TNF- α metabolism in non-headache period [27]. Gallai reported that this molecule was higher when measured within the first 2 hours after the symptom onset [28]. Sarchielli et al. measured TNF- α level by placing an internal jugular vein catheter in patients with migraine without aura. They reported that TNF- α level reached its apex at the first hour and then normalized gradually and returned to starting level [29]. In our study, the serum TNF- α level during the migraine attack was 14.37 ± 3.4 pg/mL in the migraine patients ($n=38$) with G/A genotype and 12.79 ± 1.54 pg/mL in the patients ($n=30$) with A/A genotype ($p=0.034$). The difference between TNF- α levels of the patients with G/A and A/A genotypes was significantly different during the migraine attack, with TNF- α level being higher in the G/A genotype. In our study, there was a significant difference between TNF- α levels during the attack and attack-free periods in patients with G/A genotype ($p=0.001$), with the former being higher. In patients with A/A genotype there was no significant difference between the attack and attack-free periods with respect to TNF- α level. Contrast to our results, in the

literature it has been reported that A allele is a stronger transcriptional activator and leads to higher TNF- α levels [18]. As a limitation of our study, the time of blood samples that drawn in attack period was not uniform in all patients. And that variability caused such differences between TNF- α levels and genotype distribution that we found in our study.

Additionally, gene–gene, and gene–environment interactions are likely, since migraine does not fit a simple Mendelian pattern, but is a “multifactorial disease” [30]. Migraine might be associated with inflammation and TNF- α -308 A allele may be one of the many genetic factors for migraine susceptibility.

Perini et al. found no correlation between TNF- α level and age and sex [27]. Also, we found no significant difference between men and women with respect to TNF- α levels during the attack and attack-free periods and age ($p>0.005$).

Our results indicated that, among all study population, there was a significant difference between TNF- α levels during the attack and attack-free periods ($p=0.033$). An excessive spontaneous TNF- α release is present in patients with migraine without aura [5, 18, 26]. An increased TNF- α level at the onset of migraine attack indicates the role of this cytokine in headache development. A genetic susceptibility to TNF- α production may worsen these effects [26]. Perini reported that TNF- α increased during the attack period and decreased during the attack-free period; Gallai reported that TNF- α increased during the attack period; which compatible with our results, on

the other hand Emple and Muller reported that TNF- α level did not change during the attack or attack-free periods [27, 31].

Although the pathophysiology of migraine is yet to be elucidated, it is well known that genetic and environmental factors are operational in its development. When TNF- α levels during the attack and attack-free periods were compared in the whole study population, the TNF- α level was higher in the attack period. TNF- α level was significantly higher during the attack compared to the attack-free period in the patients with G/A genotype. There was no difference between the control and patient groups with respect to the alleles. Comparison of the patient and the control groups revealed no significant differences with respect to age, sex, and TNF- α levels both during the attack and attack-free periods.

In conclusion, the result of this study revealed that TNF- α 308 AA genotype associated with risk of migraine without aura. To further understand the relationship between TNF- α 308 G/A polymorphism and TNF- α level, the plasma TNF- α profile should be correlated with time after the onset of symptoms. TNF- α 308 G/A show inter-ethnic differences. Therefore, larger studies in different ethnic groups may aid understanding of the migraine pathogenesis.

Conflict of interest: None

Funding: Supported by Başkent University Research Fund (Project no: KA07/114; 11/07/2007).

REFERENCES

1. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012;13(2):147-57.
2. Puledra F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: Current understanding and future directions. *J Neurol* 2017;264(9):2031-39.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017;97(2):553-622.
4. Horasanli B, Atac FB, Coven I, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine. *Headache* 2013;53(1):161-64.
5. Martami F, Razeghi Jahromi S, Togha M, et al. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: A case-control study. *Neurol Sci* 2018;39(10):1741-49.
6. Erdener SE, Dalkara T. Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. *Br J Pharmacol* 2014;171(20):4575-94.
7. Gu L, Yan Y, Long J, et al. The TNF- α -308G/A polymorphism is associated with migraine risk: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2012;3(6):1082-86.
8. Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT, et al. Unbalanced plasma TNF- α and IL-12/IL-10 profile in women with migraine is associated with psychological and physiological outcomes. *J Neuroimmunol* 2017;313:138-44.
9. Yazici AC, Atac FB, Verdi H, et al. Comparison of IL10 and IL2 genotypes of Turkish population with other populations. *Int J Immunogenet* 2009;36(2):97-101.
10. Stuart S, Maher BH, Sutherland H, et al. Genetic variation in cytokine-related genes and migraine susceptibility. *Twin Res Hum Genet* 2013;16(6):1079-86.
11. Rainero I, Grimaldi LM, Salani G, et al. Association between the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology* 2004;62(1):141-3.
12. Peng Y, Liu Y, Huang D, et al. Association of TNF- α -308(G/A) and -238(G/A) polymorphisms with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head risks: A meta-analysis. *Int Orthop* 2018;42(7):1711-21.
13. Niu YM, Weng H, Zhang C, et al. Systematic review by multivariate meta-analyses on the possible role of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in association with ischemic stroke. *Neuromolecular Med* 2015;17(4):373-84.
14. Liu J, Lian Z, Chen H, et al. Associations between tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and the risk of Guillain-Barré syndrome and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol* 2011;313:25-33.
15. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus* 2016;5(1):1508.
16. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol* 2017;38(1):5-19.
17. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, et al. Cytokine polymorphism in patients with migraine: Some suggestive clues

of migraine and inflammation. *Pain Med* 2010;11(4):492-97.

18. Fawzi MS, El-Shal AS, Rashad NM, et al. Influence of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphisms and its serum level on migraine susceptibility in Egyptian patients. *J Neurol Sci* 2015;348(1-2):74-80.

19. Mason BN, Russo AF. Vascular contributions to migraine: Time to revisit? *Front Cell Neurosci* 2018;12:233.

20. Rodriguez-Acevedo AJ, Smith RA, Roy B, et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine. *J Headache Pain* 2014;15(1):62.

21. Chen M, Tang W, Hou L, et al. Tumor necrosis factor (TNF) -308G>A, nitric oxide synthase 3 (NOS3)+894G>T polymorphisms and migraine risk: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0129372.

22. Ghosh J, Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Investigation of TNFA 308G > A and TNFB 252G > A polymorphisms in genetic susceptibility to migraine. *J Neurol* 2010;257(6):898-904.

23. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.

24. Yılmaz Y, Verdi H, Taneri A, et al. Maternal-fetal pro-inflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth. *DNA Cell Biol* 2012;31(1):92-107.

25. Schürks M, Rist PM, Zee RY, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011;31(13):1381-404.

26. Mazaheri S, Hajilooi M, Raffei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *J Neurol* 2006;253(12):1589-93.

27. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45(7):926-31.

28. Gallai V SP, Floridi A, Franceschini M, et al. Monocyte function in migraine patients with and without aura. *Headache Q* 1994;214-27.

29. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006;46(2):200-7.

30. Pappa S, Hatzistilianou M, Kouvatsi A, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and migraine in Greek children. *Arch Med Sci* 2010;6(3):430-7.

31. Uzar E, Evliyaoglu O, Yucel Y, et al. Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(10):1111-16.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Susam yağı ve nitrofurazon içeren burun tamponlarının oluşturduğu mukoza değişikliklerinin incelenmesi: Deneysel çalışmaErkan TEZCAN¹, Üzeyir GÖK², Hakan TERZİ³¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Çanakkale,²Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Amasya,³MLK OSGB, İstanbul.

Geliş tarihi: 15.04.2021; Kabul tarihi: 23.09.2021

Sorumlu yazar: Erkan TEZCAN, *Adres:* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, 17020, Çanakkale, Türkiye, *E-posta:* erkan.tezcan@gmail.com, *Telefon:*+905358662665.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, susam yağı ve nitrofurazon ile hazırlanan tamponların erişkin tavşana uygulanması sonrası nazal mukozadaki histolojik ve mikrobiyolojik değişikliklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.**Yöntem:** Otuz iki yetişkin tavşan 6 gruba ayrıldı. Grup 1 ve 4'e susam yağı, grup 2 ve 5'e nitrofurazon ve grup 3 ve 6 ya serum fizyolojik ile hazırlanan tampon sol nazal pasaja konuldu. Tamponlar 48 saat sonra tüm gruplardan çekildi. Steril şartlar altında grup 1, 2 ve 3'ün nazal pasajlarından alınan kültür örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Ardından tavşanlar dekapite edildi ve nazal mukoza ve septumu içeren burun kompleksi histoloji laboratuvarına gönderildi. Aynı işlemler 5. günde grup 4, 5 ve 6'ya tekrarlandı. Nazal pasajlarından alınan örnekler kanlı agar ve eozin metilen blue besi yerlerine çizgi ekim tekniği ile ekilip değerlendirildi. Nazal septum mukoza örnekleri hematoxilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopu ile silya kaybı, ödem, konjesyon ve goblet hücre artışı incelenerek, 0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Ağır derece ve inflamatuvar hücre skorlaması 1: hafif, 2: orta, 3: ağır derece olarak değerlendirildi.**Bulgular:** Bütün gruplarda nazal mukozadan alınan kültürlerde normal flora bakterileri ürediği saptandı ve Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakteri üremesine göre daha baskın olduğu görüldü. Nazal septum mukozasından alınan parçaların histopatolojik incelemesinde 1. ve 5. gün susam yağı, nitrofurazon, serum fizyolojik gruplarında ödem, silya kaybı, goblet hücre artışı ve konjesyon açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. 5. gün nitrofurazon grubunda inflamatuvar hücre yoğunluğunun daha fazla olduğu görüldü. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.002).**Sonuç:** Çalışmamızda; histolojik olarak nazal mukozalarda susam yağı grubunda 5. günde daha az oranda inflamatuvar hücre artışı gözlenmiştir. Bununla birlikte susam yağının histolojik ve mikrobiyolojik etkileri nitrofurazon ve serum fizyolojiğe benzer çıkmıştır. Susam yağının mukoza üzerine etkinlikteki rolünü belirlemek için daha fazla denek sayısı ile ileriye yönelik klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.**Anahtar kelimeler:** Susam yağı, nitrofurazon, nazal mukoza, polivinil asetal**Evaluation of mucosal changes of nasal packs with sesame oil and nitrofurazon: Experimental study**

ABSTRACT

Objectives: Our study was aimed to determine histological and microbiological changes in the nasal mucosa of adult rabbits, after the application of nasal tampons prepared with sesame oil and nitrofurazone.**Methods:** Thirty-two adult rabbits were divided into 6 groups. Tampons coated with sesame oil in groups 1 and 4, nitrofurazone in groups 2 and 5, saline in groups 3 and 6 were inserted in left nasal passage. Tampons in all groups were removed after 48 hours. Culture samples were taken from nasal passages of groups 1, 2 and 3 under sterile conditions. After those rabbits were decapitated and the nasal complex containing the nasal mucosa and septum were excised and sent to the histology laboratory. Same steps were repeated on the 5th day in groups 4, 5 and 6. Samples taken from nasal passages were planted on blood agar and eosin methylene blue media with streak plate method and evaluated. Nasal septum mucosa samples were stained with hematoxylin-eosin. Samples were examined under light microscope for loss of cilia, edema, congestion and goblet cell increase; and scored (0: None, 1: Mild, 2: Moderate, 3: Severe). Same samples were also evaluated according to inflammatory cell scoring (1: Mild, 2: Moderate, 3: Severe).**Results:** Normal bacterial flora was detected in cultures taken from nasal mucosa in all groups. It was observed that Gram negative bacteria were more dominant than Gram positive bacteria. In the histopathological examination of the samples taken from the nasal septum mucosa on the 1st and 5th days; there was no significant difference in edema, cilia loss, goblet cell increases and congestion in sesame oil, nitrofurazone and saline groups. In the samples taken on the 5th day, it was observed that the inflammatory cell density was higher in the nitrofurazone group which was statistically significant. (p=0.002).**Conclusion:** In our study; histologically less inflammatory cell increase was observed in the nasal mucosa on the 5th day in the sesame oil group. However, the histological and microbiological effects of sesame oil were similar to nitrofurazone and saline. To determine the efficacy of sesame oil on nasal mucosa prospective clinical studies with more subjects are needed.**Keywords:** Sesame oil, nitrofurazone, nasal mucosa, polyvinyl acetal

GİRİŞ

Günümüzde burun tamponları; burun kanamasını durdurma, endonazal cerrahi sonrasında kanamanın kontrolü ve kıkırdak-kemik iskeletin sabitleştirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [1-3]. Nazal tamponların hangi endikasyonlarda, ne süreyle uygulanacağı ve hangi durumlarda hangi tampon materyalinin kullanılacağı ile ilgili olarak çok sayıda görüş ve farklı uygulamalar mevcuttur.

Nazal tampon kullanılan hastalarda septum nekrozu, östaki tüpü disfonksiyonu, uyku apne sendromu, arteriyel hipoksemi, kavernoöz sinüs trombozu, sinüzit, lokalize bakteriyel kolonizasyon olabileceği gibi bakteriyemi, enfektif endokardit, menenjit ve toksik şok sendromu gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar da bildirilmektedir Endonazal cerrahi sırasında; oluşan kanama, bozulan mukozal bariyer ve tamponların oluşturduğu tıkanıklık patojen mikroorganizmaların üremesini kolaylaştırmaktadır [4,5].

Nazal tampon materyallerinin önemli derecede mukozal hasarlanma ve silya kaybına yol açtığı bildirilmiştir [6]. Burun tampon materyalleri hazırlanırken enfeksiyon, kabuklanma, nemlendirme ve epitelizasyon düşünülerek çeşitli antibiyotikli pomat ve/veya kremler kullanılmaktadır.

Susam yağı içinde oleik, linoleik gibi çoklu doymamış yağ asitleri ve vitamin E (tokoferol) içermektedir [7]. Susam yağı içerisindeki Vitamin E'nin antioksidan ve hücre membranı stabilizasyonunu sağlayarak biyoaktif fosfolipidler, platelet-aktive edici faktör (PAF), lizo-PAF ve lizofosfolidilkoline karşı antagonist etkisinin olduğu düşünülmektedir [8]. Nazal cerrahi sonrası oluşabilecek komplikasyonları engellemek için nazal tamponlara antibiyotikli pomat sürülmede ve profilaktik antibiyotik kullanılmaktadır. Nitrofurazon olarak Furacin %2 Pomat (Zentiva, İstanbul, Turkey) kliniklerde sıklıkla bu amaçla kullanılmaktadır [2].

Çalışmamızın amacı, susam yağı ve %0.2'lik nitrofurazon emdirilmiş polivinil asetat tamponun

tavşanların nazal septum mukozasındaki histopatolojik ve mikrobiyolojik değişiklikleri karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Histoloji Anabilim Dalı'nda, Abant İzzet Baysal Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 2011-18 no.lu etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Gruplar

Çalışmamızda ağırlıkları 1.9 kg ile 2.2 kg arasında değişen 36 adet aynı cins Yeni Zelanda erişkin erkek tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar aynı yer ve şartlarda standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Çalışmamızda kullanılan tavşanlar kendi aralarında altı gruba ayrıldı. Grup 1 ve 4'e 3'er puff susam yağı Nozoil (Capricorn Life Sciences b.v., The Hague, Netherlands), grup 2 ve 5'e 1 cc %0,2'lik nitrofurazonlu pomat (Furacin) ve grup 3 ve 6'ya 1 cc serum fizyolojik ile emdirilmiş polivinil asetat (Merocel Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) tamponlar hazırlanıp sol nazal pasajlarına konuldu. 48 saat sonra tüm gruplardan çekildi. Çalışma numuneleri grup 1, 2 ve 3'ten tamponlar çekildikten hemen; grup 4, 5 ve 6'dan ise 5 gün sonra alındı.

Uygulama

Çalışmamızda, Helsinki Nihai bildirgesi deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Tüm gruplara intraperitoneal olarak ketamin 50 mg/kg (Ketalar, Pfizer, New York, USA) ve ksilazin 5mg/kg (Xylased, Bioveta.Inc, Czech Republic) yapıp anestezi şartı sağlandıktan sonra burun sırtı ve lateral kısmı povidon iyodin ile boyanıp steril olarak örtüldü. Steril şartlarda deneklerin sol nazal pasajlarına, gruplarına göre belirlenmiş olan nazal tampon yerleştirildi ve burun ön ucuna 3.0 Vicryl ile tespit edildi. Kırk sekiz saat sonra tüm gruplardan tamponlar çekildi. Grup 1, 2 ve 3'e anestezi şartı sağlandıktan sonra tavşanların burun sırtı ve lateral kısmı tıraş edilerek povidon iyodin ile boyanıp steril olarak örtüldü.

Tablo 1. Birinci ve beşinci gün susam yağı, nitrofurazon, serum fizyolojik gruplarındaki deneklerde üreyen bakteri tipleri ve üreme sayıları.

Süre	Bakteri	Susam yağı (n=6)	Nitrofurazon (n=6)	Serum fizyolojik (n=6)
1. gün	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	1	2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
	<i>Escherichia coli</i>	0	0	1
	<i>Difteroid Basil</i>	0	0	0
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0	0
	Toplam	3	1	3
5. gün	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	2	2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
	<i>Escherichia coli</i>	0	0	0
	<i>Difteroid Basil</i>	0	0	1
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0	0
	Toplam	3	2	3

Tablo 2. Grupların Gram boyamalarına göre karşılaştırılması.

Gram boyama	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Gram pozitif	1	0	0	0	0	1
Gram negatif	2	1	2	2	2	2

Hemostaz için burun dorsumu ve lateral kısmına cilt altı 1 cc Jetokain (lidokain hidroklorid 20 mg/ml ve epinefrin 0.0125 mg/ml) (Adeka, İstanbul, Turkey) ile lokal anestezi uygulandı. Nazal pasajdan eküvyon çubuğu ile kültür alındı. Steril şartlarda alınan kültür örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildikten sonra tavşanlar dekapite edildi. Ardından nazal mukoza ve septumu içeren burun kompleksi %10'luk formaldehit solüsyonu içine konulup histoloji laboratuvarına gönderildi. Aynı işlemler grup 4, 5 ve 6'ya tampon çekiminden sonra 5. günde tekrarlandı. Alınan örnekler histoloji ve mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Dokuların histopatolojik incelenmesi

Tavşanların en blok halinde çıkarılan burun kompleksi %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde 24 saat fikse edildi. Sonrasında %10'luk etilendiamin tetra asetik asit solüsyonu içinde 1 ay süre ile dekal-sifiye edildi. Materyalden septum mukoza ile eksizye edildi. Dereceli alkol serilerinden geçirilen dokulardan parafin bloklar hazırlandı. Dokulardan 4 µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilin-Eozin ile boyandı. Işık mikroskobu (Olympus, BX51, JAPAN) altında seri kesitlerle incelenen örneklerden fotoğraflar çekildi. Gruplarda bulunan her deneğe ait 6 adet kesitte, silya kaybı, ödem, konjesyon ve goblet hücre artışı incelenerek, 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır derece olarak skorlandı. İnflamatuvar hücre skorlaması 1: hafif, 2: orta, 3: ağır derece olarak değerlendirildi [9].

Dokuların mikrobiyolojik incelenmesi

Tavşanların nazal pasajlarından alınan örnekler aerop kültür bakılması amacıyla; kanlı agar ve eozin metilen blue besi yerlerine çizgi ekim tekniği ile ekildi. Yirmi dört saat sonra besi yerlerinde üreme olup olmadığı ve üreme olan besi yerlerindeki bakteri tipleri VITEK 2 otomatize sistem ile (bioMerieux Inc, Mercy L'etoil, Fransa) tanımlanarak kaydedildi.

İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher Exact Ki-Kare Testi ile incelendi ve sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Çalışmada p <0.05 olan karşılaştırmalar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Mikrobiyolojik sonuçlar

Nazal mukozada normal flora bakterileri ürettiği gözlemlendi. Tamponların çekildiği gün ve tamponlar çekildikten 5 gün sonra tüm gruplardaki deneklerin bakteri üreme sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Birinci gün, grup 1'de bir denekte Gram pozitif bakteri ürerken, grup 2 ve 3'te Gram pozitif bakteri üremesi görülmeydi. Gruplar Gram negatif bakteri üremesi yönünden incelendiğinde grup 1 ve 3'te 2, grup 2'de ise 1 denekte üreme saptandı. Tamponlar çekildikten 5 gün

Tablo 3. Grup 1, 2 ve 3'te nazal mukozadaki histolojik değişikliklerin karşılaştırılması.

Histolojik değişiklikler	Susam yağı (Grup 1)	Nitrofurazon (Grup 2)	Serum fizyolojik (Grup 3)	P
Ödem oluşumu	Yok	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0.995
	Hafif	2 (33.3%)	2 (33.3%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	
Konjesyon oluşumu	Yok	3 (50%)	3 (50%)	0.213
	Hafif	3 (50%)	3 (50%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	
Silya kaybı	Yok	6 (100%)	6 (100%)	0.999
	Hafif	0 (0%)	0 (0%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	
İnflamatuvar hücre yoğunluğu	Hafif	6 (100%)	6 (100%)	0.074
	Orta	0 (0%)	3 (50%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	
Goblet hücre artışı	Yok	0 (0%)	0 (0%)	0.99
	Hafif	3 (50%)	3 (50%)	
	Orta	3 (50%)	3 (50%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	

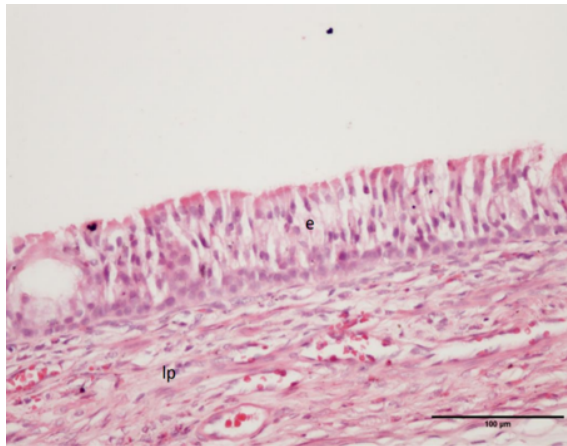
Tablo 4. Grup 4, 5 ve 6'da nazal mukozadaki histolojik değişikliklerin karşılaştırılması.

Histolojik değişiklikler		Susam yağı (Grup 4)	Nitrofurazon (Grup 5)	Serum fizyolojik (Grup 6)	p
Ödem oluşumu	Yok	4 (66.7%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.251
	Hafif	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Konjesyon oluşumu	Yok	3 (50%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0.124
	Hafif	3 (50%)	1 (16.7%)	3 (50%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Silya kaybı	Yok	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0.998
	Hafif	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	
	Orta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
İnflamatuvar hücre yoğunluğu	Hafif	6 (100%)	0 (0%)	4 (66.7%)	0.002
	Orta	0 (0%)	6 (100%)	2 (33.3%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Goblet hücre artışı	Yok	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.996
	Hafif	3 (50%)	2 (33.3%)	3 (50%)	
	Orta	3 (50%)	4(66.7%)	3 (50%)	
	Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

sonra sadece grup 3'te, 1 denekte Gram pozitif bakteri üremesi saptandı. Gram negatif bakteri üremesi yönünden incelendiğinde tüm gruplarda ikişer denekte üreme görüldü. Nazal pasajdan alınan örneklerin ekildiği kültür boyamalarında, Gram negatif bakteri üremesinin tüm gruplarda Gram pozitif bakteri üremesine göre daha baskın olduğu görüldü. (Tablo 2).

Histopatolojik sonuçlar

Tamponların çekildiği birinci günde (Tablo 3) nazal septum mukozasından alınan kesitlerin histopatolojik incelemesinde (Şekil 1-3) ödem, konjesyon, silya kaybı, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve goblet hücre artışı oranları, susam yağı, nitrofurazon ve serum fizyolojik gruplarında yapılan analiz sonucunda anlamlı farklılaşma tespit edilmemiştir. Beşinci günde (Tablo



Şekil 1. Birinci gün susam yağı grubuna (grup 1) ait nazal mukozaya görünümü. Epitel (e) ve lamina propriyada (lp) hafif konjesyon (HE x100).

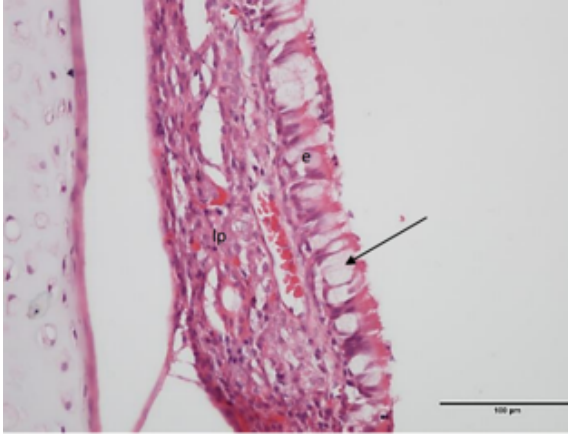
4) nazal septum mukozasından alınan parçaların histopatolojik incelemesinde gruplar arasında ödem, konjesyon, silya kaybı ve goblet hücre artışı oranları anlamlı fark tespit edilmemiştir. İnflamatuvar hücre yoğunluğu artışı Nitrofurazon grubunda daha fazla tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

TARTIŞMA

Nazal tamponlar septoplasti, konka ve paranasal sinüs cerrahisi sonrası kanama kontrolü ve cerrahi sonrasında kırık ve kemik iskeletin sabitlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Nazal tamponlar ayrıca cerrahi sonrası sineşi gelişmesini önlemektedir [10]. Nazal tamponun yerleştirilmesi ve çıkarılması, nazal mukozada hafif ile orta derecede yara hasarı oluşturabilmektedir. Klinikte mukozanın kurummasını, kabuklanmasını ve pıhtılaşmayı önlemek ve kuru olarak tampon koyulmasının yarattığı rahatsızlığı en aza indirmek için nazal tampon malzemelerine bazı merhemler emdirilmektedir.

Ohashi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; nazal mukozanın tam iyileşmesinin, bazal membran ve bazal hücreler intakt ise 5 günde tamamlandığını tespit etmişlerdir. Nazal mukozada mekanik yaralanmaya bağlı total kesi varsa; epitel rejenerasyonunun 1 haftada tamamlandığını, yeni silyalı hücrelerin ortaya çıkmasının 3 hafta sürdüğünü ve mukozanın tam rejenerasyonunun 6 haftada tamamlandığını saptamışlardır [11].

Susam yağının en karakteristik özelliklerinden biri oksidatif bozulmaya karşı direnç göstermesidir. Antioksidan etki açısından esas aktif bileşik alfa tokoferoldür. Ayrıca bileşiminde bulunan sesamol, sesaminol gibi maddeler de güçlü antioksidan etki göstermektedir. Bunun yanı sıra susam yağının, anti-

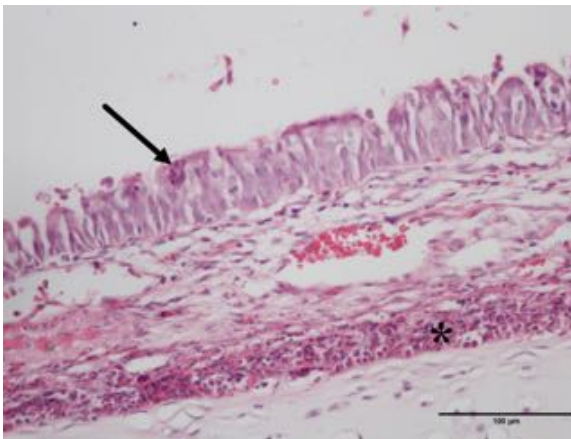


Şekil 2. Birinci gün nitrofurazon grubuna (grup 2) ait nazal mukozada epitel tabakası (e), goblet hücre artışı (ok), lamina propriya (lp) görülmekte (HEX100).

inflamatuvar ve kansere karşı koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [12-14].

Johnsen ve arkadaşlarının çalışmasında, nazal mukozaya kuruluğunda, susam yağının serum fizyolojik kullanımına göre anlamlı derecede yararlı olduğu ve burun tıkanıklığı ve kabuklanmada da azalma gözlenmiştir [1]. Başka bir çalışmada ise susam yağı spreyinin, kuru nazal müköz membranı olan hastalarda nazal irritasyonu azalttığını ortaya koymuşlardır bizim çalışmamızda da susam yağı, serum fizyolojiğe göre ödem ve konjesyon oluşumunu daha çok önlediği görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir [15]. Yapılan bir çalışmada devamlı pozitif havayolu basıncı kullanımına bağlı nazal semptomların tedavisinde normal salin göre susam yağının daha etkin olduğu öne sürülmüştür. [16].

Bizim çalışmamızda susam yağı grubunun histolojik incelemesinde, deneklerin hiçbirinde silya kaybı gözlenmedi. Literatürde, sekiz sağlıklı gönüllünün nazal



Şekil 3. Birinci gün serum fizyolojik grubunda (grup 3) nazal mukozaya epitel silyumlarında yer yer düzensizlikler, apoptotik cisimcikler (ok), genişlemiş kapillerler ve yoğun inflamatuvar hücreler (*) görülmekte (HEX100).

biyopsi örneklerinde mukosilyer hareketlerin ölçüldüğü çalışmada, silyer vuruş frekansı, saf susam yağından etkilenmediği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak susam yağının silyaları etkilememesi, bronşlara ulaşan az miktarda susam yağının ekspektore olmasını sağlayabilmektedir [1].

Çalışmalar temiz yaralarda, nitrofurazonun yara iyileşmesini geciktirdiğini göstermiştir. Yasan'ın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada nitrofurazonun silya kaybı ve yara iyileşmesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden olumlu etkilerinin olduğu, goblet hücre hiperplazisi yönünden ise olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda ise tamponların çekildiği gün yapılan histolojik incelemede susamyağı ve nitrofurazon grubunda inflamatuvar hücre yoğunluğu serum fizyolojik uygulanan gruba göre daha az oranda görülse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.071$). Ancak 5. gün yapılan incelemede üç grup karşılaştırıldığında goblet hücre sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu farkın yapılan post-hoc analizler sonucu nitrofurazon grubundaki goblet hücre sayı artışından kaynaklandığı tespit edildi ($p=0.002$).

Nazal tamponlar birtakım komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık görülenlerden biri de enfeksiyonlardır. Rinit gibi basit bir tablodan toksik şok gibi karmaşık bir tabloya kadar geniş bir yelpazede görülebilen enfeksiyonlar hayatı risk oluşturabilmektedir. Üreyen bakteri ve toksinlerin endonazal ameliyatlardan sonrası oluşan mukozaya hasarına bağlı olarak kana geçmesi kolaylaşmaktadır [18]. Tamponun nazal kavitedeki mukozada oluşturduğu histolojik etki, komplikasyon gelişmesinde önemli bir faktör olmakla beraber obstrüksiyon etkisi de bakteri üremesini kolaylaştırıcı bir ortam yaratmaktadır [11].

Nitrofurazon, Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan, 5-nitrofuran antibiyotik ailesinin bir parçasıdır [19]. Nitrofurazonlu pomat emdirilmiş nazal tamponların, burunda normal florayı baskıladığı ve bu yolla Gram negatif bakterilerin üremesini kolaylaştırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [2]. Bizim çalışmamızda da nitrofurazon grubunda Gram pozitif bakteri üremezken Gram negatif bakteri üremesi görüldü. Serum fizyolojik ve susam yağı gruplarında ise Gram negatif bakteri üremesi baskın olmakla beraber Gram pozitif bakteri üremesi benzer çalışmalardaki sonuçlarla örtüşmektedir. Ayrıca çalışmamızda tamponların çekildiği gün nazal pasajdan alınan kültürlerde, gruplar kendi içinde, Gram pozitif bakteri üremesi açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Ancak susam yağı grubunda; nitrofurazon ve kontrol grubuna göre Gram pozitif bakteri üremesine eğilim olduğu görüldü. Tampon çekildikten 5 gün sonra alınan nazal pasaj kültürlerinde, tamponun çekildiği güne göre susam yağı grubunda; nitrofurazon ve kontrol grubuna kıyasla Gram negatif ve Gram pozitif bakteri üremesinin daha fazla baskılandığı gözlemlendi. Bunun muhtemel nedeni nazal floraya olan

etkisi olarak düşünülebilir. Nazal pasajdan alınan örneklerin ekildiği kültürlerde Gram negatif bakteri üremesinin 6 grupta da Gram pozitif bakteri üremesine göre daha baskın olduğu görüldü.

Kocatürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; septoplasti sonrası hastaların nazal pasajlarına tampon yerleştirilmiştir. 54 hastaya %0.2'lik nitrofurazonlu, 20 hastaya ise serum fizyolojikli ekstrafor tampon uygulanmış. Serum fizyolojik grubunun 7'sinde (%35) *Staphylococcus aureus* üremesi görülürken, nitrofurazon kullanılan hastaların birinde *Escherichia coli* üremiş. Serum fizyolojik grubunda Stafilokok üremesi toksik şok sendromu riskini artırabileceğini düşündürmüştür. [2]. Bizim çalışmamızda grupların hiçbirinde *Staphylococcus aureus* üremesi olmadı. Tüm gruplarda normal flora bakterileri ürerken sadece serum fizyolojik grubunda 1 denekte *Escherichia coli* üremesi görüldü.

Çalışmamız az sayıda tavşan ile yapılmıştır. Bu çalışma zemininde, daha geniş örneklem grupları ile ileriye yönelik çalışmalar yapılabilir. Klinik çalışmalar ile elde edilen sonuçların deneysel hayvan çalışma

sonuçları ile karşılaştırılması çalışmanın güvenilirlik ve geçerliliğini arttırabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, histolojik olarak susam yağı grubunda 5. günde daha az oranda inflamatuvar hücre artışı gözlenmiştir. Bu durum bize nazal tampon kaynaklı komplikasyonların susam yağı uygulaması ile azalabileceğini ve tamponlar çekildikten sonra iyileşme süresinin kısalabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte susam yağının histolojik ve mikrobiyolojik etkileri nitrofurazon ve serum fizyolojige benzer çıkmıştır. Susam yağının mukoza üzerine etkinlikteki rolünü belirlemek için daha fazla denek sayısı ile ileriye yönelik klinik çalışmalar ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Bu çalışma 9-12 Mayıs 2018 tarihinde Marmaris'te düzenlenen 20. Rhinocamp Toplantısı'nda sözel olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Johnsen J, Bratt BM, Michel-Barron O et al. Pure sesame oil vs isotonic sodium chloride solution as treatment for dry nasal mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(11):1353-6.
2. Yasan H, Dogru H, Çandır Ö et al. The Effects of wound healing agents' application following nasal and paranasal sinus surgery. KBB Forum 2005; 4(2):89-94.
3. Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: A review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268(1):17-26.
4. Süslü AE, Şerefican M, Sirmatel F ve ark. Microbiological comparison of polyvinyl acetal and fingerstall packs following endonasal surgery. KBB ve BBC Dergisi 2009;17 (2):50-3.
5. Dubin MR, Pletcher SD. Postoperative packing after septoplasty: Is it necessary? Otolaryngol Clin North Am 2009;42(2):279-85.
6. Shaw CL, Dymock RB, Cowin A et al. Effect of packing on nasal mucosa of sheep. J Laryngol Otol 2000;114(7):506-9.
7. Saab BR, Pashayan N, El-Chemaly S et al. Sesame oil use in ameliorating cough in children: A randomised controlled trial. Complement Ther Med 2006;14(2):92-9.
8. Feldman C, Anderson R, Theron AJ et al. Vitamin E attenuates the injurious effects of bioactive phospholipids on human ciliated epithelium in vitro. Eur Respir J 2001;18(1):122-9.
9. Weber RK. Nasentamponaden und stents [nasal packing and stenting]. Laryngorhinootologie 2009;88 Suppl 1:S139-55.
10. Weber R, Keerl R, Hochapfel F et al. Packing in endonasal surgery. Am J Otolaryngol-Head Neck Med Surg 2001;22(5):306-20.

11. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H et al. Regeneration of nasal mucosa following mechanical injury. Acta Otolaryngol Suppl 1991;486:193-201.
12. Mohamed HMA, Awatif II. The use of sesame oil unsaponifiable matter as a natural antioxidant. Food Chem 1998;62(3):269-76.
13. Fukuda Y, Osawa T, Namiki M et al. Studies on antioxidative substances in sesame seed. Agric Biol Chem 1985;49:301-6.
14. Wu MS, Aquino LBB, Barbaza MYU et al. Anti-inflammatory and anticancer properties of bioactive compounds from *Sesamum indicum* L.-A review. Molecules 2019;24(24):4426.
15. Björk-Eriksson T, Gunnarsson M, Holmström M et al. Fewer problems with dry nasal mucous membranes following local use of sesame oil. Rhinology 2000;38(4):200-3.
16. Feenstra JF, Rixon K, Hukins C. A randomised single-blinded cross-over trial of sesame oil ("nozoil [tm]") for the treatment of nasal symptoms associated with CPAP. Chest 2005;128(4):232S.
17. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. Arch Dermatol 1979;115(11):1311-4.
18. Tierno PM Jr, Hanna BA. Magnesium and the production of toxic-shock-syndrome toxin-1 by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1986;153(5):994-6.
19. Ryan A, Kaplan E, Laurieri N et al. Activation of nitrofurazone by azoreductases: Multiple activities in one enzyme. Sci Rep 2011;1:63.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Hashimoto tiroiditi tanısı alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiKorhan YAVUZ¹, Hakan AYLANÇ¹¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 04.05.2021; Kabul tarihi: 25.08.2021

Sorumlu yazar: Hakan AYLANÇ, Adres: ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Barbaros Mahallesi, Prof. Dr. Sevim BULUÇ Sokak, Terzioğlu Yerleşkesi, B Blok, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 17100, Çanakkale, E-posta: draylanc@hotmail.com, Telefon:+902862200018/2534.

ÖZET

Amaç: Çanakkale ilinde tek olan 3. Basamak hastane-mizde Hashimoto tiroiditi tanısıyla takip edilen çocuk hastaların klinik, demografik, laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.**Yöntem:** Bu çalışma 1 Ocak 2012- 20 Mayıs 2019 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Adölesan ve Genel Pediatri polikliniklerine başvuran ve tiroit antikorları pozitif olan ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan veya bu tanıyla takibe gelen tüm hastalar dahil edildi. Hastane otomasyon sistemi geriye yönelik olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi.**Bulgular:** Veri analizinde incelenen 965 hasta içerisinden çalışmaya 95 anti-TPO ve/veya anti-TG antikorları pozitif hasta dahil edildi. Hastaların %83,2'si (n=79) kız, %16,8'i (n=16) erkekti. Kız/erkek oranı 4,9. İlk tanı alan 75 hasta, daha önceden tanı konulmuş 20 hasta vardır. Yeni tanı alan hastaların ortalama yaşı 10,7±4,7 idi. Hastaların %43,0'ünde ek hastalık mevcuttu. Ek hastalık olarak %18,6'sı tip1 diabetes mellitus, %18,6'sı obezite, %9,3'ü astım, %9,3'ü anemi vardı. Hastaların %25,3'ünde Hashimoto tiroiditi için aile öyküsü pozitif. Başvuru şikayetleri %18,9'u kilo değişimi, %11,4'ü kabızlık, %9,4'ü halsizlik, %9,4'ü adet düzensizliği ve %9,4'ü boy kısalığıydı. Tiroit ultrasonografi yapılanların 50'sinde (ultrasonografi yapılanların %87 si) Hashimoto tiroiditi lehine bulgu saptanmıştır. Hastalarımızın %39,3'ü (n=35) subklinik hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) aşikar hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) hipertiroidi, %36,0'sı (n=32) ötiroiddir. Çalışmamızda tiroit stimulan hormon ile anti-tiroit peroksidaz arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,272, p:0,024).**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. Çalışmamız Çanakkale ilinde çocuklarda Hashimoto hastalığının demografik ve laboratuvar özelliklerini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamıştır.**Anahtar kelimeler:** Ergen, çocuk, Hashimoto hastalığı, hipotiroidizm, otoantikorlar**Retrospective evaluation of clinical and laboratory features of pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis**

ABSTRACT

Objectives: Evaluation of clinical, demographic, laboratory, and clinical features of patients with a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis.**Methods:** This study included all patients who admitted to the Department of Child Health and Diseases, Adolescent and General Pediatrics polyclinics between January 1, 2012 and May 20, 2019, who had positive thyroid antibodies and were diagnosed with Hashimoto's thyroiditis or followed by this diagnosis. Hospital automation system was scanned retrospectively. Demographic features, anthropometric measurements, growth and development status, laboratory findings and treatments of patients at the time of diagnosis were examined.**Results:** Among the 965 patients who were tested for thyroid autoantibodies (anti-TPO and anti-TG) between the specified dates, 83.2% (n = 79) girls and 16.8% (n = 16) boys were positive for thyroid autoantibodies and total 95 patient were included in the study. The female/male ratio was 4.9. There are 75 patients who were first diagnosed and 20 patients who were previously diagnosed. The mean age of newly diagnosed patients was 10.7 ± 4.7. Additional disease is present in 43.0% of the patients. 18.6% of additional diseases are type1 diabetes mellitus, 18.6% obesity, 9.3% asthma, 9.3% anemia. Family history of Hashimoto's thyroiditis is present in 25.3% of patients. In our study, 18.9% of the patients' complaints were increased in weight gain, 11.4% were constipation, 9.4% fatigue, 9.4% menstrual irregularity and 9.4% short stature. 57 of the patients were imaged with ultrasound. In 50 of ultrasound patients (87% of ultrasound patients), findings were found which support Hashimoto's thyroiditis diagnose. 39.3% (n=35) of our patients were subclinical hypothyroidism, 12.4% (n=11) overt hypothyroidism, 12.4% (n = 11) hyperthyroidism, 36.0% (n = 32) euthyroid. In our study, a weak correlation was found between thyroid stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase (r: 0.272, p: 0.024).**Conclusion:** The results of our study are similar to the literature data. Our study contributed to the literature as it is the first study to examine the demographic and laboratory features of Hashimoto's disease in children in the Çanakkale region.**Keywords:** Adolescent, child, Hashimoto disease, hypothyroidism, autoantibodies

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) (kronik lenfositik tiroidit), dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Tiroit yetmezliği popülasyonun yüzde 10'unda görülür ve prevalansı yaşla birlikte artar. HT okul çağındaki çocukların %2'sinde, adölesanların %6-8'inde görülmektedir [1]. Ülkemizde ise okul çağındaki çocukların %3.6'sında görülmektedir [2]. Hastalık ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından, patoloji raporunda tiroit dokusunun lenfoid dokuya dönüştüğü gösterilerek tanımlanmıştır [3]. HT olan hastalarda pozitif aile öyküsü %50'ye yakındır [4]. Tiroit hücreleri ya atrofiye uğramakta ya da Hürthle hücreleri denilen mitokondri bakımından zengin, daha kalın bir foliküler hücre tipine dönüşmektedir. Çoğu HT formu sonuçta hipotiroidizmle sonuçlansa da hastalar ötiroid ya da hipertiroidi bulgularıyla başvurabilirler. HT tanısı; tiroit antijenlerine karşı dolaşımdaki antikörlerin gösterilmesine (anti-tiroit peroksidaz [anti-TPO] ve anti-tiroglobülin [anti-TG]), tiroit sonogramında ekojenitede azalmanın görülmesine ve klinik bulgulara dayanılarak konur. Tedavisi ise semptomatiktir ve gerektiğinde hipotiroidizmi düzeltmek için sentetik tiroit hormonlarının kullanılmasına dayanır [5]. Bu çalışmada daha önce alan çalışması yapılmamış olan Çanakkale ilinde çocuk ve ergen HT olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerin belirlenmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu araştırmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ergen Sağlığı ve Çocuk Polikliniklerinde 2012-2019 yılları arasında tiroit otoantikörleri (anti-tiroit stimulan hormon [anti-TSH] ve anti-TG) bakılmış 965 hastadan antikörleri pozitif, HT tanısı konan ve/veya HT tanısıyla takip edilen 96 hasta klinik, demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Sayı: 2019-13, Tarih: 03.07.2019). Çalışmaya dahil edilme kriterleri; anti-TPO seviyesinin ≥ 115 IU/ml olması ve/veya anti-TG seviyesinin ≥ 35 IU/ml olması ve 18 yaşından küçük olmak.

Hastaların tiroit stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) parametreleri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Hastane laboratuvar sisteminin referans değerlerine göre gruplandırılmıştır. TSH, sT4 testleri Roche Cobas® 6000 cihazı 601 modülünde elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) metoduyla çalışıldı. Olgular tiroit hormon düzeylerine göre ötiroidi (sT4 normal, TSH normal), subklinik hipotiroidi (sT4 normal, TSH artmış), belirgin hipotiroidi (sT4 düşük, TSH artmış) ve hipertiroidi (sT4 artmış, TSH baskılı) şeklinde gruplandırılmıştır. Hastaların tiroit ultrasonografileri radyoloji birimi tarafından yapılmış ve sonuçları hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

Veriler IBM SPSS Paket program 20.0 sürümü kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasında korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya %83.2'si (n=79) kız, %16.8'i (n=16) erkek olmak üzere 95 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 75'i yeni tanı konmuş, 20'si HT tanısı olan takip için başvuran hastalardan oluşmaktadır. Yeni tanı konulan hastaların yaş ortalaması 10.7 ± 4.7 yıl, ortancası 12 yıldır. Hastanemize başvurularından önce tanı alanların yaş ortalaması 12.3 ± 3.6 yıl, ortancası 13.5 yıldır (minimum: 4.0, maksimum: 17.0). Hastaların %33'ü (n=31) on yaş altı grupta, %67'si (n=63) on yaş ve üzeri grupta yer almaktadır. Takip amacıyla başvuran 20 hastanın ilk tanı anında 6 tanesi hipertiroidi ile 14 tanesi hipotiroidi ile tanı konmuş, tedavileri başlanmış ve tarafımıza yönlendirilen hastalardır. Daha önceden tanı konulan hastaların hastalık süresi ortalaması 4.4 ± 2.6 yıl, ortancası 4 yıldır. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri normal sınırlar içindeydi. Hastaların %43'ünde ek hastalık mevcuttur. En sık görülen ek hastalıklar tip 1 diabetes

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

Yaş, ortalama \pm SD	
Yeni tanı alanlar (n:75)	10.7 \pm 4.7
Tanı alıp başvuranlar* (n:20)	12.3 \pm 3.6
Cinsiyet, n (%)	
Kız	79 (83.2)
Erkek	16 (16.8)
Ek hastalık, n (%)	
Yok	53 (57)
Var	40 (43)
Tip 1 diabetes mellitus	8 (18.6)
Obezite	8 (18.6)
Astım	4 (9.3)
Anemi	4 (9.3)
Down sendromu	3 (7.1)
Polikistik over sendromu	2 (4.7)
Hiperlipidemi	2 (4.7)
Vitiligo	2 (4.7)
Nefrotik sendrom	1 (2.3)
Cushing sendromu	1 (2.3)
Bozulmuş glukoz toleransı	1 (2.3)
Turner sendromu	1 (2.3)
Çölyak hastalığı	1 (2.3)
Skolyoz	1 (2.3)
Pakidermoperozis	1 (2.3)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	1 (2.3)
Prematürite	1 (2.3)
Biotinidaz eksikliği	1 (2.3)
Ailede Hashimoto tiroiditi, n (%)	
Yok	65 (74.7)
Var	22 (25.3)

SD: Standart sapma, *: 6 aydan az sürede.

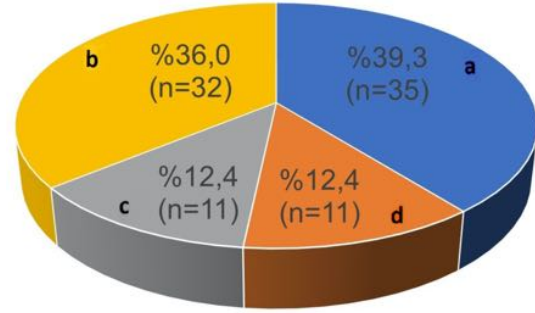
mellitus (%18.6 ve obezitedir (%18.6) (Tablo 1). Olguların %25.3'ün aile öyküsünde otoimmün tiroitid vardır.

Hastaların %51.6'sı şikayeti olduğunu belirtmiştir. Belirtilen şikayetlerin %21.3'ü kilo almada artış, %12.8'i kabızlık, %10.6'sı halsizlik, %10.6'sı adet düzensizliği ve %10.6'sı boy kısalığıdır (Tablo 2). Tüm hastaların %65.3'ü tedavi almaktadır ve %45.2'si levotroksin tedavisi kullanmaktadır. Metimazol kullanan hastalar daha önceden tanı alan ve hipertiroidik fazda olan hastalardır. Hastaların 57'sine radyoloji birimi tarafından tiroit ultrasonografi görüntüleme yapılmıştır. Tiroit ultrasonografi yapılanların 50'sinde HT lehine bulgu, 7'sinde normal tiroit ultrasonografi bulguları saptanmıştır. HT lehine kronik tiroititle uyumlu olarak fibrozis, folliküler yapının bozukluğu, fokal yaygın hipoekojenite, psödonodüler görünüm bulgularından en az biri saptanmıştır, Hastaların TSH ortalaması 12.9 ± 24.5 mIU/L, ortancası 5.3 mIU/L'dir (0-100). Hastaların T4 ortalaması 1.3 ± 0.5 mIU/L, ortancası 1.2 mIU/L'dir (0.2-3.6). Hastaların sT3 ortalaması 4.5 ± 2 mIU/L, ortancası 4.3 mIU/L'dir (1.2-14.2). Hastaların tiroit hastalığı sınıflamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yeni tanı konan 75 hastanın 4 tanesinin takip verilerine ulaşamadı. Yeni tanı konup izlenen 71 hastanın 20'sine tedavisiz izlem yapıldı. Bunların 13'ü ötiroid, 2'si hafif düzeyde subklinik hipotiroidi, 5'i hafif hipertiroidi durumda olduğundan tedavi başlanmadan takibe alındı. 51 hastaya tedavi başlandı. Tedavisiz izlenen 20 hastanın 15'i ise takibe devam etmemiş veya 18 yaşını doldurduğu için erişkin endokrin hastalıklarına yönlendirilip takipten çıkarılmış hastalardır. 5 hasta ötiroid durumda tedavisiz izlenmekte.

TARTIŞMA

HT (kronik otoimmün tiroitid), dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, etnik köken, diğer otoimmün hastalıkların varlığı ve genetik



Şekil 1. Hastaların tiroit fonksiyon bozukluğuna göre dağılımı: a. Subklinik hipotiroidi, b. Aşikar hipotiroidi, c. Hipertiroidi ve d. Ötiroidi.

sendrom varlığına göre varyasyonları olan pediatrik popülasyonun %1-2'sinde görülmektedir [6]. Cinsiyetler arası farklar incelendiğinde Özsu ve ark.'nın çalışmasında kız/erkek oranı 3.6, Korkmaz ve ark.'nın çalışmasında 3.3, Kara ve ark.'nın çalışmasında 5.6, Yeşilkaya ve ark.'nın çalışmasında 8.7, Dilek ve ark.'nın çalışmasında 7.5, Demirbilek ve ark.'nın çalışmasında ise 6.4 idi [7-12]. Aversa ve ark.'nın yaptığı çalışmada oran 3.09, Zois ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2.2, Sklar ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran 6.5, Markovic ve ark.'nın çalışmasında ise 5 idi [13-16]. Çalışmamız sonuçları literatürü desteklemektedir.

Anti-tiroit antikor pozitifliğini inceleyen bir çalışmada, okul çağındaki çocukların %1-2'sinde ve ergenlerin %6-8'inde otoimmün tiroit hastalığının kanıtı olarak pozitif anti-tiroit antikorları saptanmıştır [17]. Tanı yaş ortalaması ülkemizden yapılan çalışmalarda; Kara ve ark.'nın yaptığı çalışmada 13.4 ± 3.2 , Korkmaz ve ark.'nın çalışmasında 11.3 ± 3 , Özsu ve ark.'nın çalışmasında ise 11.5 ± 2.8 , Yeşilkaya ve ark. ise ortalama tanı yaşı 12.4 ± 2.97 bulunmuştur [7-10]. Yurtdışı yapılan çalışmalarda Fava ve ark.'nın yaptığı çalışmada 18 yaş altında tanı alan hastaların yaş dağılımı 8-15 yaş, ortancası 13.54, Sklar ve ark.'nın çalışmasında yaş ortancası 12.9 (7.5-17.5), Aversa ve ark.'nın çalışmasında (2.5-17.4) yaş ortancası 10.5, Teresa ve ark.'nın çalışmasında 12.3 ± 2.3 idi [13,15,18,19]. Bizim çalışmamızda ise yeni tanı alan hastaların (n=71) yaş ortalaması 10.7 ± 4.7 , ortancası 12 idi ve bu değerler ulusal ve uluslararası literatürle uyumluydu.

Tanı sonrası izlem süreleri değerlendirildiğinde Dilek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada vakaların izlem süresi ortalama 23.9 ± 15.3 (1-51 ay), Kara ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların takip süreleri 22.5 ± 10.3 ay (4- 54 ay) idi [9,11]. Çalışmamızda hastalık takip süresinin uzun olmasının bölgemizdeki tek üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastane olmamızdan kaynaklanabiliyor olduğu kanaatindeyiz.

HT komorbid durumlar açısından incelendiğinde otoimmün poliglandüler sendromun nadiren ilk bulgusu olabilir. Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların birlikte ortaya çıkma olasılığı göz önünde

Tablo 2. Çalışma grubunun başvuru şikayetlerinin dağılımı

Şikayet, n (%)	n (%)
Var	47 (51.6)
Kilo almada artış	10 (21.3)
Kabızlık	6 (12.8)
Halsizlik	5 (10.6)
Adet düzensizliği	5 (10.6)
Boy kısalığı	5 (10.6)
Hırşutizm	4 (8.5)
Saç dökülmesi	4 (8.5)
Boyunda şişlik (Guatr)	4 (8.5)
Çarpıntı	3 (6.3)
El titremesi	2 (4.2)
Okul başarısında düşme	1 (2.1)
Soğuk intoleransı	1 (2.1)
Terleme	1 (2.1)
Baş ağrısı	1 (2.1)
Sinirlilik	1 (2.1)

bulundurulurarak anamnez ve fizik muayeneye önem verilmelidir. Otoimmün tiroit hastalarında diğer otoimmün bozuklukların prevalansında önemli bir artış vardır [21]. Kara ve ark.'nın çalışmasında HT olan hastalarda en sık görülen ek hastalık polikistik over sendromu %2.7 (n=5) olarak bulunmuştur [9]. Demirbilek ve ark. çalışmasında eşlik eden en sık hastalık %6.2 oran ile tip1 diabetes mellitus idi ve bunu %3.7 ile hipogonadizm takip etmiştir [12]. Yeşilkaya ve ark.'nın çalışmasında tip 1 diabetes mellitus %6.2 ve çölyak hastalığı %4.1 sıklığındaydı, Özsu ve ark.'nın çalışmasında tip 1 diabetes mellitus %21.7, Teresa ve ark.'nın çalışmasında tip 1 diabetes mellitus sıklığı %14 saptanmıştır [7,10,19]. Bulgularımız literatür verileri ile benzerdi.

HT tanısının aile içinde kümelenmesi sık görülen bir durumdur. Etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde hastalığın görülme sıklığı %25 e kadar yükselebilir [17]. Demirbilek ve ark.'nın çalışmasında aile öyküsünde tiroit hastalığı pozitif olanların oranı %41.1, Dilek ve ark.'nın çalışmasında %50, Yeşilkaya ve ark.'nın çalışmasında %41.6, Kara ve ark.'nın çalışmasında %45, Korkmaz ve ark.'nın çalışmasında %51.8, Özsu ve ark.'nın çalışmasında %35.8 idi [7-12]. Teresa ve ark.'nın çalışmasında ise aile hikayesi pozitifliği %25, Sklar ve ark.'nın çalışmasında %27, Fava ve ark.'nın çalışmasında %30.4, yine Aversa ve ark.'nın çalışmasında %22.2, Markovic ve ark.'nın çalışmasında %37.1 bulunmuştur [13,15,16,18,19]. Çalışmamızda HT ile ailesel yatkınlık ilişkisi açısından literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi.

Tiroit ultrasonu, HT olgularında dokudaki ekojenite değişikliklerini göstermede faydalı ve sık kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Demirbilek ve ark.'nın çalışmasında HT lehine pozitif ultrason bulguları olan hastaların yüzdesi %92.6, Dilek ve ark.'nın çalışmasında bu oran %85.3, Yeşilkaya ve ark.'nın çalışması da %92.8 idi [10-12]. Kara ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların ultrasonlarının %12'sinde boyut artışı, %62'sinde heterojenite ve %13'ünde nodül saptandı [9]. Korkmaz ve ark.'nın çalışmasında tiroit ultrasonografisinde %60 (n=48) olguda parankimde heterojenite, %6.3 (n=5) olguda psödonodüler görünüm, %22.5'ünde (n=18) parankimde heterojenite ve psödonodüler görünüm birlikte

saptanmıştır [8]. Özsu ve ark.'nın çalışmasında ise ultrason yapılan hastaların %64'ünde kronik tiroititle uyumlu bulgular saptanmıştır [7]. Çalışmamız literatür verilerini desteklemektedir.

Demirbilek ve ark.'nın [12] çalışmasında iyot eksikliği olmayan hastaların 14'ü (%35) ötiroid, 22'si (%55) hipotiroidi ve 4'ü (%10) hipertiroidikti. Dilek ve ark.'nın çalışmasında 28 (%27.5) vaka ötiroidi, 56 (%55) vaka subklinik hipotiroidi ve 18 (%17.5) vaka aşikâr hipotiroidi kliniğine sahip olup, hipertiroidi olan vaka yoktu [11]. Yeşilkaya ve ark.'nın çalışmasında hastaların %55.6 (n=54) ve %44.3 (n=43) ötiroidizm olduğu tespit edildi [10]. Kara ve ark.'nın çalışmasında tanı anında hastaların %35'inde ötiroidi, %29'unda subklinik hipotiroidi, %22'sinde hipotiroidi, %4'ünde subklinik hipertiroidi ve %10'unda hipertiroidi saptandı [9]. Özsu ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %42.5'i ötiroid, %24.5'i subklinik hipotiroidizm, %29'u aşikâr hipotiroidizm ve %2.8'i subklinik hipertiroidizm tablosunda idi [7]. Fava ve ark.'nın çalışmasında hastaların %30.4'ü ötiroid, %60.8'i hipotiroid, %8.6'sı aşikâr hipotiroidikti [18]. Aversa ve ark.'nın çalışmasında hastaların %52.6'i ötiroid, %29.1'i subklinik hipotiroid, %17.5 i aşikâr hipotiroid, %0.8'i hipertiroid idi [13]. Zois ve ark.'nın çalışmasında ise %24 oranında hastalarda subklinik hipotiroidi mevcuttu [14]. Sklar ve ark.'nın çalışmasında tanı anında hastaların %40'ı ötiroidi, %33'ü subklinik hipotiroidi, %27'si aşikâr hipotiroidi idi [15]. Teresa ve ark.'nın çalışmasında hastaların %63'ü ötiroidi, %26'sı subklinik hipotiroidi, %11'i aşikâr hipotiroidi idi [19]. Bizim hastalarımızın %39.3'ü (n=35) subklinik hipotiroidi, %12.4'ü (n=11) aşikâr hipotiroidi, %12.4'ü (n=11) hipertiroidi, %36'sı (n=32) ötiroidti.

Sonuç olarak; çalışmamız bölgesel olarak ilk defa çocuklarda HT demografik ve laboratuvar özellikleri inceleyen çalışmadır. Literatür bilgisinden farklı olarak bölgemizde guatr nedeni ile başvuru sayısı literatürde bildirilenden daha azdır. Bu durumun nedenini ortaya koyacak daha geniş hasta sayısı ve parametre ile ko-hort çalışmaları yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
2. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(1-2):75-80.

3. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Langenberks Arch. klin. Chir* 1912;97:219-48.
4. Kust D, Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Belg* 2020;75(2):104-8.
5. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):391-7.
6. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in

- children: Are they associated? *Front Endocrinol* 2018;9: 565.
7. Özsu E, Mutlu RGY, Çizmeci F, Hatun Ş. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. *Turk Pediatr Ars* 2011;46(3):252-5.
8. Korkmaz Ö, Özen S, Gökşen D, Darcan Ş. Çocukluk çağı Hashimoto tiroiditi tanılı olguların klinik özellikleri ve izlem bulguları-retrospektif tek merkez deneyimi. *Konuralp Medical Journal* 2019;11(1): 89-94.
9. Kara Ö. Hashimoto tiroidili çocuk ve adolesanların tanı anındaki ve izlemedeki klinik ve laboratuvar özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2019;72(3):314-9.
10. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008;50:147-50.
11. Dilek E, İscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. A retrospective evaluation of the cases diagnosed as Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of the Child* 2013;11(2):73-7.
12. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(11):1199-205.
13. Aversa T, Corrias A, Salerno M, et al. Five-Year Prospective Evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis presenting with either euthyroidism or subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26(10):1450-6.
14. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006;16(3):289-93.
15. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis: Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1986;140(9):877-80.
16. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(5-6):262-6.
17. LaFranchi S. Chapter 560, Thyroiditis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011, p:1903-05.
18. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009;19(4):361-7.
19. Teresa Z, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones* 2005;4(1): 45-8.
20. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res* 2010;2011:675703.
21. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rołński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: What do we know so far? *J Immunol Res* 2015;2015: 979167.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan ve uzman hekimlerinin meningokok aşlarına yaklaşımı ve bilgi düzeylerinin ölçümü

Ahmet KAPAR¹, Sema YILMAZ², Saime ERGEN DİBEKLİOĞLU³, Alper AKAY⁴, Tolga TURAN⁵

¹Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uşak,

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uşak,

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya,

⁴Dinar Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Afyon,

⁵Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

Geliş tarihi: 07.05.2021; Kabul tarihi: 23.08.2021

Sorumlu yazar: Sema YILMAZ, Adres: Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara İzmir yolu 8. Km Bir Eylül Kampüsü, Merkez, Uşak, Türkiye, E-posta: semayilmaz@hotmail.com, Telefon:+902762212121.

ÖZET

Amaç: Meningokok enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakteriyemiye ve hızla ilerleyen meningokoksemiye yol açan ciddi bir hastalıktır. Çalışmamızda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzman ile asistan hekimlerinin meningokok aşlarına yaklaşımı ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Türkiye genelinde toplam 104 hekim dahil edilmiştir. Kesitsel nitelikte olan çalışmamızda anket yöntemi kullanıldı. Yaş, asistan ve uzmanlık durumları, çalışma süreleri, meningokok enfeksiyonu ile ilgili epidemiyolojik sorular; meningokok serotipleri, hastalık yapan serotipler; aşı tipleri, rappelleri, tedavi ve eradikasyonla ilgili bilgi düzeylerini ölçen sorular soruldu.

Bulgular: Meningokok hastalığının takibinde 54 (%51.9) uzman ve asistan hekimin bulunduğu, 50 (%48.1) hekimin ise bu konuda tecrübesi olmadığı görüldü. Meningokok hastalığı takibi ile uzmanlık süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak belirgin değilken (p=0.655); asistanlık süresi arasındaki ise anlamlıydı (p=0.029). En sık görülen sekel sorusuna verilen cevap ile asistan hekim süreleri arasındaki ilişki anlamlıydı (p=0.028). Meningokok aşlarının serotipiyle ilgili verilen cevaplarda uzman ve asistan hekimlerin sürelerine göre istatistiksel anlamlılık yoktu (sırasıyla, p=0.131 ve p=0.534).

Sonuç: Çocuk hekimlerinin meningokok hastalığı ve aşı bilgilerini güncellemesi, hastalıkla mücadele için çok önemlidir. Bu tür anket çalışmaları hekimlerin meningokok enfeksiyonu ile ilgili dikkatinin çekilmesi, eksik yönlerinin tamamlanması ve farkındalıklarının güçlendirilmesi açısından oldukça yararlıdır.

Anahtar kelimeler: Meningokok aşısı, çocuk, pediatrist, asistan

The evaluation of approaching to meningococcal vaccines and knowledge levels of residents and pediatricians

ABSTRACT

Objectives: Meningococcal infection is a serious disease ranging from asymptomatic carrier to occult bacteremia and rapidly progress to meningococemia. The aim of this study was to evaluate the approach and the knowledge level of pediatrician and pediatric resident in meningococcal vaccines.

Methods: A total of 104 physicians across Turkey were included in the study. Questionnaire was used in our cross-sectional study. Age, the status of residency and specialization, working times, epidemiological questions related to meningococcal infection; meningococcal serotypes, infective serotypes, vaccine types, boosters, treatment and eradication were recorded.

Results: It was seen that 54 (51.9%) of pediatrician and resident followed up meningococcal disease but, 50 (48.1%) doctors had no experience. There was no statistical distinction between the following up meningococcal disease and the duration of pediatrician (p=0.655); that of residency duration was significant statistically (p=0.029). The relationship between the answer given to the most common sequelae question and the duration of residency was significant (p=0.028). There was no statistical significance in the answers given about the serotype of meningococcal vaccines according to the duration of the specialist and assistant physicians (p=0.131 and p=0.534, respectively).

Conclusion: It is very important for pediatricians to update their meningococcal disease and vaccination information for the fight against the disease. Such survey studies are very useful in terms of attracting the attention of physicians about meningococcal infection, completing their deficiencies and strengthening their awareness.

Keywords: Meningococcal vaccine, child, pediatrician, resident

GİRİŞ

Dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri invaziv meningokok hastalıklarıdır. Bakteriye endotoksinin neden olduğu vasküler hasar

nedeniyle hastalık hızlı ve agresif seyretmektedir. Meningokokla enfekte kişi sayısı Sahra altı Afrika'da daha fazla görülmekle birlikte, önceleri yılda 500 bin olarak bilinmekteyken şimdilerde yaklaşık 1.2 milyon vaka ve 135 bin ölüm olduğu tahmin edilmekte

[1]. *Neisseria meningitidis* gram negatif boyanan diplokoktur. Polisakkarit yapıdaki kapsül sayesinde virülans kazanır. Meningokok, asemptomatik taşıyıcılıktan saatler içinde ölüme neden olabilen ağır septemiye kadar geniş bir yelpazede klinik bulgu verebilir [2]. Bağışıklık sisteminin zayıf ve asemptomatik taşıyıcılığının olduğu; süt çocuğu, 65 yaş üstü ve okul/ergenlik dönemleri meningokok enfeksiyonunun zirveye ulaştığı dönemlerdir. Vaka ölüm oranı en yüksek hastalıklardan biri olan meningokoksik enfeksiyonda hayatta kalan vakalarda iştme kaybı ve amputasyon gibi sekeller görülebilir [1,3]

Uluslararası invaziv meningokokal hastalık gelişimini önlemek için Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)'nin önerilerine göre aşı uygulamaları yapılmaktadır [4]. Meningokok aşılı polisakkarit ve konjuge aşılardan ayrılmaktadır. Polisakkarit aşılı kısa süreli immünojenite sağlaması nedeniyle günümüzde çocuklarda konjuge meningokok aşılı kullanılmaktadır [5]. Meningokok aşılardan MenACWY-DT (Menectra®) 2012 yılından, MenACWY-CRM (Menveo®) 2016 yılından, MenACWY-TT (Nimenrix®) 2016 yılından ve MenB-4C (Bexsero®) 2018 yılından itibaren ülkemizde kullanılmak amacıyla ruhsat almıştır.

Ülkemizde meningokok enfeksiyonları süt çocukluğu döneminde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte, korunma amacıyla kullanılan aşılardan henüz özel aşı kapsamında olup, rutin aşı takvimine girmesi planlanmaktadır [6]. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman ve asistan hekimlerinin hastalara meningokok aşılardan önerme konusunda çekimser davrandıklarını ve bu konuda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarını düşünmekteyiz. Mevcut çalışmada çocukluk çağında meningokok enfeksiyonlarının korunmasında kullanılan aşılardan etkinliği konusunda hekimlerin bilgi ve tecrübe düzeyini ölçme ve bu konudaki olası eksikliği göstererek, bu konunun çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 10.01.2018 tarih ve 2018-01/4 kararı ile çalışmamıza başlandı. Anket verilerimiz Ocak-Haziran 2018 dönemleri arasında gönüllü 49 uzman hekim ve 55 asistan olmak üzere 104 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimine yüz yüze görüşme usulü ve internet ortamında "elektronik posta ve Google formlar" yöntemi ile elde edildi. Anket yaş, asistan ve uzmanlık süreleri, meningokok hastalığı takibi, sekel sıklığı, en sık görülen meningokok ve aşı serotipleri, aşı tür sayısı ve meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranı gibi soruları içermektedir (Ek 1). Çalışmaya profesör doktor, doçent doktor, doktor öğretim üyesi ve yan dal uzmanları dahil edilmedi. Dolurulan anketlerin istatistiksel verileri SPSS 19.0 paket programı kullanılarak elde edildi. Sorulara ilişkin her birine ait frekans ve yüzdeler tablolar halinde

gösterildi. Asistan ve uzmanların anket sorularına verdikleri cevapların analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar $p < 0.05$ için anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Meningokok aşılama yaklaşım ve bilgi düzeyini ölçme çalışmasına katılan çocuk sağlığı ve hastalıkları 49 (%47.1) uzman hekim ile 55 (%52.9) asistan hekimin uzmanlık sürelerine bakıldığında en fazla katılımın 29 (%59.1) kişi ile 0-5 yıl olduğu görüldü ($p=0.001$). Asistanlık süresine göre incelendiğinde ise en yoğun grubu 19 (%34.5) kişi ile 0-1 yıl arası hekimler oluşturuyordu ($p < 0.001$). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise en yoğun katılım uzman hekimlerde 32 (%65.3) kişi ile 30-39 yaş arasında olduğu görüldü. Asistanlarda ise 40 (%72.7) kişi ile 24-29 yaş arası en sıkı (Tablo 1).

Meningokok hastalığının takip edilmesine bakıldığında, 54 (%51.9) uzman ve asistan hekimin meningokok hastalığını takip ettiği, 50 (%48.1) hekimin ise bu konuda tecrübesi olmadığı görüldü. Takip edenler arasında en fazla 20 (%19.2) kişi ilk 5 yıllık uzmanlardan, 8 (%14.5) kişi 4 yıllık asistan hekimlerden oluşmaktaydı. Meningokok hastalığı takibi ile uzmanlık süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.655$); asistanlık süresi arasındaki ise anlamlıydı ($p=0.029$) (Tablo 1).

Meningokok enfeksiyonu sonrası en sık görülen sekel sorusuna iştme kaybı cevabının 61 (%58.6) kişi ile en çok işaretlendiği görüldü. Uzman hekimlerin 34 (%69.3)'ü bu şikâyetlerken, asistan hekimlerin 27 (%49)'ünün aynı şikâyetlediği görüldü. En az cevap verilen şikâyet 3 (%2.8) kişi ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) oldu. Uzman ve asistan hekim KBY cevabı yönünde, sırasıyla 1 (%0.96) ve 2 (%1.92) olarak görüş belirtti (Tablo 1). Meningokok enfeksiyonu sonrası en sık görülen sekel cevabı ile uzman hekim süreleri arasındaki ilişki anlamlı değilken ($p=0.457$) asistan hekim süreleri arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0.028$).

Çalışmaya katılan hekimlerin Türkiye'de en sık görülen meningokok serotipi hangisi ya da hangileri sorusuna uzman hekimlerin 21 (%42.8)'inin ve asistan hekimlerin 31 (%56.3)'inin W cevabını verdiği görüldü. Hekimlerden toplamda 23 (%31.7) kişinin, uzman hekimlerden 11 (%22.4), asistan hekimlerden 12 (%21.8) kişinin de B serotipi cevabını verdiği görüldü. En az cevap verilen seçeneğin ise 1 (%0.96) kişi ile X olduğu görüldü. Uzman hekimlerden 3 (%6.1) kişinin, asistan hekimlerden de 1 (%1.8) kişinin soruya cevap vermediği görüldü (Tablo 1). Uzman ($p=0.479$) ve asistan hekimler ($p=0.378$) arasında süre ile en sık serotip bakımından istatistiksel olarak belirgin fark yoktu.

Türkiye'de kullanılmakta olan meningokok aşılmasının serotipini sordüğümüzde uzman hekimlerin 23'ü (%46.9) ABWY, 11 kişi (%22.4) ACWY, 10 hekim (%20.4) AB, 4'ü (%8.2) ABCWY derken hiçbir uzman hekimin B serotipi bulunan şikâyet tercih etmediği

Tablo 1. Çalışmaya katılan hekimlerin uzmanlık ve asistanlık sürelerine göre yaş dağılımı ve yanıtları.

	Uzmanlık süresi					P	Asistanlık süresi				P	
	0-5 yıl	5-10 yıl	10-15 yıl	>15 yıl			1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl		
Yaş (Yıl)												
24-29	1 (%2)	0	0	0	0	0.001	19 (%34.5)	10 (%18.1)	6 (%10.9)	5 (%9)	<0.001	
30-39	26 (%53)	6 (%12.2)	0	0	0		0	1 (%1.8)	5 (%9)	9 (%16.3)		
40-49	2 (%4)	1 (%2)	9 (%18.3)	1 (%2)	2 (%4)		0	0	0	0		
50-59	0	0	1 (%2)	2 (%4)	0		0	0	0	0		
Meningokok hastalığı takibi												
Evet	20 (%40.8)	5 (%10.2)	8 (%16.3)	3 (%6.1)	0	0.655	2 (%3.6)	5 (%9.0)	3 (%5.4)	8 (%14.5)	0.029	
Hayır	9 (18.3)	2 (%4)	2 (%4)	0	0		17 (%30.9)	6 (%10.9)	8 (%14.5)	6 (%10.9)		
Görme kaybı	2 (%4.25)	0	1 (%2.1)	0	0	0.457	0	0	0	1 (%1.8)		
İşitme kaybı	21 (%44.6)	5 (%10.6)	5 (%10.6)	3 (%6.1)	0		4 (%7.2)	6 (%10.9)	5 (%9)	12 (%21.8)		
Yürüyememe	0	0	1 (%2.1)	0	0		1 (%1.8)	0	1 (%1.8)	1 (%1.8)	0.028	
Nöbet geçirme	4 (%8.5)	1 (%2.1)	3 (%6.1)	0	0		12 (%21.8)	5 (%9)	5 (%9)	0		
Kronik böbrek yetmezliği	0	1 (%2.1)	0	0	0		2 (%3.6)	0	0	0		
A	6 (%13)	0	0	0	0	0.479	3 (%5.5)	1 (%1.8)	0	0		
B	6 (%13)	1 (%2.1)	3 (%6.5)	1 (%2.1)	0		2 (%3.7)	4 (%7.4)	2 (%3.7)	4 (%7.4)		
C	3 (%6.5)	1 (%2.1)	0	1 (%2.1)	0		2 (%3.7)	0	1 (%1.8)	0	0.378	
Türkiye'de en sık görülen menin- gokok serotipleri	12 (%26)	3 (%6.5)	5 (%10.8)	1 (%2.1)	0		9 (%16.6)	6 (%11.1)	7 (%13)	9 (%16.6)		
X	1 (%2.1)	0	0	0	0		0	0	0	0		
Y	1 (%2.1)	0	1 (%2.1)	0	0		3 (%5.5)	0	1 (%1.8)	0		
B	0	0	0	0	0	0.131	0	0	0	1 (%1.8)		
AB	5 (%10.4)	3 (%6.25)	1 (%2)	1 (%2)	0		8 (%14.8)	3 (%5.5)	4 (%7.4)	2 (%3.7)		
ABWY	17 (%35.4)	2 (%4.1)	4 (%8.3)	0	0		5 (%9.25)	4 (%7.4)	6 (%11.1)	5 (%9.25)	0.534	
ACWY	5 (%10.4)	1 (%2)	3 (%6.25)	2 (%4.1)	0		4 (%7.4)	2 (%3.7)	1 (%1.8)	5 (%9.25)		
ABCWY	2 (%4.1)	0	2 (%4.1)	0	0		2 (%3.7)	1 (%1.8)	0	1 (%1.8)		
1 tür	0	0	0	0	0	0.188	0	2 (%3.6)	0	0		
2 tür	17 (%34.7)	7 (%14.3)	6 (%12.2)	1 (%2)	0		11 (%20)	7 (%12.7)	9 (%16.3)	6 (%10.9)	0.057	
3 tür	10 (%20.4)	0	2 (%4)	2 (%4)	0		6 (%10.9)	1 (%1.8)	1 (%1.8)	3 (%5.4)		
4 tür	2 (%4)	0	2 (%4)	0	0		2 (%3.6)	1 (%1.8)	1 (%1.8)	5 (%9)		
%15-35	0	1 (%2)	0	0	0	0.570	0	0	0	1 (%1.8)		
%35-50	3 (%6.1)	0	1 (%2)	0	0		1 (%1.8)	1 (%1.8)	2 (%3.6)	4 (%7.27)		
%51-59	2 (%4)	1 (%2)	1 (%2)	0	0		4 (%7.27)	3 (%5.45)	2 (%3.6)	0	0.567	
%60-80	10 (%20.4)	1 (%2)	2 (%4)	2 (%4)	0		10 (%18.1)	6 (%10.9)	5 (%9)	6 (%10.9)		
%80-90	14 (%28.5)	4 (%8.1)	6 (%12.2)	1 (%2)	0		4 (%7.27)	1 (%1.8)	2 (%3.6)	3 (%5.45)		
Meningokok aşısının ilk 5 yıl ko- ruyuculuk oranı												

görüldü. Asistan hekimlerin 20'si (%36.4) ABWY, 17'si (%30.9) AB, 12'si (%21.8) ACWY, 4 kişi (%7.3) ABCWY derken, 1 hekimin (%1.8) de sadece B suşu var de diği görüldü (Tablo 1). Uzman ve asistan hekimlerin sürelerine göre meningokok aşularının serotipiyle ilgili verdiği cevaplar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, p=0.131 ve p=0.534).

Uzman ve asistan hekimler %61.5 (64 kişi) oranla iki tür aşının bulunduğu görüşünü belirtti. Uzmanların 14'ü (%28.6) 3 tür aşı var derken, asistan hekimlerin 11'i (%20) aynı sayıyı belirttiği görüldü. 13 hekim (%12.5) 4 tür aşı var derken, 2 asistan hekim 1 (%1.9) tür aşı olduğu yanıtını verdi. Kaç tür aşı vardır sorusuna cevap ile hekim ve asistan süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak belirgin değildi (sırasıyla, p=0.188 ve p=0.057) (Tablo 1).

Meningokok aşısının 5 yıllık koruyuculuk oranına bakıldığında 25 (%51) uzman hekimin %80-90, asistan hekimlerde ise en fazla oranı 27 kişi (%49) ile %60-80 oranında koruyuculuk bırakacağı yönünde görüş belirttiği görüldü. Toplamda 42 katılımcı (%40.3) ile %60-80 koruyuculuk oranı en fazla cevaplanan seçenekti. En az işaretlenen ise 2 hekim (%1.9) ile %15-35 koruyuculuk cevabıydı. Meningokok aşısının 5 yıllık koruyuculuk oranı ile uzman hekim ve asistanların sürelerine göre verdiği cevaplar arasında istatistiksel açıdan belirgin bir farklılık yoktu (sırasıyla, p=0.570 ve p=0.567) (4).

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre her yıl 1.2 milyon meningokok vakası vardır ve bunların 350 bini hayatını kaybeder [1]. Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye'de bakteriyel menenjit oranı 3.5/100,000 bunların yaklaşık % 56.5 'inin meningokok nedeni (1.99/100,000) olduğu bulunmuştur [2]. Bizim çalışmamızda uzman ve asistan hekimler ölüm oranını DSÖ ile benzer söylemişlerdir. Anketimize katılan hekimlerimiz dünya genelindeki meningokok enfeksiyonu oranlarının çok daha altında olduğunu düşünmekteydi. Bunun nedeni hekimlerin çalıştığı bölgelerde meningokok vakalarına rastlamamış olmasından kaynaklanabilir.

Meningokok enfeksiyonu mortalite ve morbiditesi yüksek bir enfeksiyondur. Enfeksiyon sonrası sekel sık görülür [7]. Çalışmamızda hekimlere enfeksiyon sonrası en sık görülen sekel soruldu ve hekimlerin %58.6'sı bu soruya işitme kaybı cevabını verdi. Uzman hekimlerin %72.3'ü, asistan hekimlerin %49'u işitme kaybı cevabını verdi. Sonra sırasıyla nöbet geçirme, görme kaybı, yürüyememe ve KBY cevapları verildi. Meningokoksemit sonrası %15-20 civarında sekel görülebilir. Bakteriyel menenjitli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %44.4 'ünde işitme kaybı görülmüş [8]. Russel ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında hastaların %11'inde işitme kaybına rastlanılmış [9]. ABD'deki 10 çocuk hastanesinde 2001-2005 yılları arasında meningokok enfeksiyonu nedeniyle başvuran 159 vakadan 112'sinde menenjit tespit edilmiş ve bu hastaların

14'ünde (%12.5) bilateral ya da unilateral işitme kaybı meydana gelmiştir [10]. Kanada'da 1990 ve 1994 yılları arasında serogrup B ve C enfeksiyonu geçirmiş 471 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %2'sinde işitme kaybı, %12'sinde cilt lezyonu, %5'inde amputasyonlar ve %1'inde farklı sekel bulunmuş [11,12]. Bizim çalışmamızda da hekimlerimiz işitme kaybının en sık görülen sekel olduğunun farkındaydı. Bu da literatür ile uyumluydu.

“Ülkemizde sık görülen meningokok serotipi hangisi veya hangileridir” sorusuna hekimlerimizin %50 'si W derken, %31.7'si serogrup B demiş. En az cevabı X serotipi bir hekim ile aldı. Ülkemizde meningokok serotipleri yıl yıl değişiklik gösterse de en sık görülenler W ve B serotipidir. W serotipi, ülkemizde son 40 yılda meydana gelen invaziv meningokok enfeksiyonlarının derlendiği bir çalışmada 1970'li yıllarda hiç gözlenmemesine rağmen, ilk vaka 2001 senesinde olmasıyla birlikte zamanla en sık görülen serogrup olmuş ve ardından da onu B serogrubu takip etmiştir [13]. Bakır ve arkadaşlarının yaptığı 0-10 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan meningokok taşıyıcılığı ile ilgili çalışmada en sık serogrup Y bulunmuş [14]. Punar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada İstanbul ilinde 9-11 yaş öğrencilere bakılmış ve en çok C serogrubu elde edilmiş W serotipine hiç rastlanılmamış [15]. Manisa merkezli yapılan diğer bir çalışmada da en sık taşıyıcılık serogrup C olarak bulunmuş. Temmuz 2012 ve Mayıs 2014 arasında akut bakteriyel menenjitli 49 hastanın örneklerinin PCR ile incelendiği bir çalışmada *Neisseria meningitidis* yüksek oranda bulunurken, en sık görülen serogrup %80 ile serogrup B bulunmuştur [16]. Son zamanlarda yapılan Türkiye'nin 7 bölgesini de içeren geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise W serotipi %66.6 ile en sık görülen serotipi olmuştur [17]. Aynı çalışmada serogrup C'ye hiç rastlanılmamış. Mevcut çalışmada Türkiye'de sık görülen serogrupları açısından hekimlerimizin farkındalığının olduğunu gösterirken, en sık W meningokok serotipinin olduğunu rapor ettik.

Aşının rutin programda olan ülkelerde, kendi toplumlarındaki serogrup dağılımına göre aşular yapılmaktadır. Anketimizdeki “ülkemizde kullanılan aşılarda hangi serotip vardır” sorusuna hekimlerin %41.3'ü ABWY serotiplerini içeren aşuların, %26'sı AB serotipi olan aşuların ve %22.1'si ACWY serotiplerini içeren aşuların, %7.7'si ise ABCWY suşlarını içeren aşuların kullanıldığını bildirdi. Şu an ülkemizde A, C, W ve Y serotiplerini içeren konjuge aşular ruhsat almıştır. B subgruplu aşı henüz ruhsat aşamasındadır. Günümüzde difteri toksoidinin (DT), tetanoz toksoidinin (TT) ve non-toksik difteri proteini CRM197 ile hazırlanan üç tür konjuge meningokok aşısı mevcuttur [18]. Aşıda bulunan serogrup A, C, W, Y cevabı hekimler tarafından %22,1 oranında alınmış olup, oranının beklentinin altında olması, ulaşılan hekimlerin meningokok aşuları açısından yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarının ifadesidir. Bu durum mevcut çalışma yapıldığı dönemde B subgrupunu içeren aşının

henüz ruhsat almamış olması, dolayısıyla bu subgrup aşısının bilinirliğinin az olmasına neden olabilir. Çalışmamızda “kaç tür aşı olduğu” sorusuna alınan cevaplar farklıydı. Hekimlerin çoğunluğu polisakkarit ve konjuge olarak iki tür aşı olabileceğini bildirdi. Polisakkarit aşılar hastalığın sıklığını azaltsa da B lenfositleri uyardığı için kısa süreli bellek oluşturur, bu sebepten bağışıklama özelliği zayıftır [1]. Polisakkarit aşıların kimyasal olarak konjugasyonu bu sorunların aşılmasını sağlamıştır. Konjuge aşılar olarak kuadrivalan ve monovalan aşılar bulunmaktadır [1]. Anket çalışmasına katılan uzman ve asistan hekimlerimizin çoğunluğunun aşı türü hakkında yeterli bilgiye sahip oldukları görülmüştür. Bu sonuçla aşılarla kullanılan meningokok serotipi cevabında yeterli sayıda doğru cevap alınmasa da hekimlerimizin konjuge ve polisakkarit aşı hakkında bilgi sahibi olduklarını ifade edebiliriz.

Mevcut aşılar hayat boyu koruma sağlamamasına rağmen meningokok hayatın her döneminde enfeksiyona neden olabilmektedir. Genel olarak, polisakkarit aşıları yetişkinler arasında 3-5 yıl koruma sağlar [19]. Bir çalışmada MenACWY CRM197 ile aşılamadan 21 ay, 3 yıl ve 4 yıl sonra antikor düzeylerine bakılmış. İlk antikor titresindeki düşüşün yirmi ay civarında olduğu görüldükten sonra üçüncü ve beşinci yıllarda antikor titrelerinin genelde aynı olduğu görülmüş, C %59, W %82, Y %64 oranında koruyuculuk bırakırken A serogrubundaki titrelerin hızla düştüğünü ve 5 yıl sonrasında %32 oranında kaldığı görülmüş [20]. Başka bir çalışmada dört doz Hib-MenCY-TT aşısı yapılan süt çocuklarının 5 yıl sonra ölçülen titrelerinde C %83, Y %70 olarak bulunmuş [21]. Çalışmamızda meningokok enfeksiyonu geçirmenin ilk 5 yıl koruyuculuk bırakıp bırakmadığı konusunda hekimlerin %56.7'si koruyuculuk bırakmadığı ve aşı rapeli gerekebileceğini ifade etti. MenACWY-DT ile aşılanan ergenlerde yapılan bir çalışmada aşının etkinliğinin 1 yıl içinde %82 (%54-93), 1-2 yılda %80 (%52-92), 2-3 yıl içinde %71 (%34-82), 3-6 yıl içinde %59 (%5-83) olduğu bulunmuş, aşının 0-6 yılda tahmini etkinliği %69 (%60-81) olarak saptanmıştır [22]. Yukarıdaki koruyuculuk oranlarına bakılarak DSÖ risk altındaki gruba 3-5 yılda bir rapel doz önerilmektedir [23]. ACIP önerilerinden bu yana, ek veriler, aşı ile indüklenen bağışıklığın süresi hakkında yeni veriler dahil olmak üzere meningokok konjugat aşılarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Antikor kalıcılığı çalışmaları, dolaşımdaki antikorun tek bir MenACWY dozundan 3 ila 5 yıl sonra azaldığını göstermektedir. Ek olarak, bir aşı etkinliği çalışmasının sonuçları, azalan etkinliği göstermektedir ve birçok adolesan aşılamadan 5 yıl sonra korunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Somer A, Acar M. Meningokok aşıları. Çocuk Dergisi 2017;17(3):93-8.
2. Özen M, Aslan N. Meningokok tarihçesi. In: Ceyhan M (Ed). Meningokok Enfeksiyonları: Tanı, Tedavi ve

ACIP, 11 veya 12 yaşlarında uygulanan tek doz meningokok konjuge aşısının, adolesanların çoğunu, 16 ile 21 yaşları arasındaki artmış risk süresi boyunca korumayacağı sonucuna varmışlardır. Bu bilgilere dayanarak, ACIP geç ergenlik döneminde erken yetişkinliğe kadar korumayı optimize etmek için iki seçeneği göz önünde bulundurmıştır: 1) önerilen tek dozun 15 yaşında yapılması veya 2) önerilen dozu 11 veya 12 yaşlarında yapıp, 16 yaşında bir doz rapel eklemek. Rapel dozun faydaları ve genç ergenleri koruma isteği, 16 yaşında rutin rapel doz önerisini getirdi [24]. ACIP kompleman eksikliği bulunan, HIV ile enfekte kişiler, anatomik ya da fonksiyonel asplenik kişiler ve mikrobiyologlara primer koruma için 2 dozluk aşı önermiştir. Mikrobiyologlar için tek doz demesine rağmen maruziyet devam ediyorsa 5 yılda bir rapel önermektedir. Anatomik veya fonksiyonel aspleniye sahip 2 ile 55 yaş arasındaki kişiler için 8-12 hafta aralıklı 2 dozluk bir MenACWY serisi önerilmektedir. 2 ile 18 aylık bebekler için 4 dozluk bir Hib-MenCY-TT serisi önerilmektedir. Her 5 yılda bir güçlendirici doz uygulanmalıdır; ilk seriyi yedinci doğum gününden önce alan çocuklar ilk takviye dozunu 3 yıl sonra ve her 5 yılda bir sonraki rapel dozları almalıdır [25]. Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranları hakkında asistan hekimlerin uzman hekimlere göre konuya daha hakim olduklarını göstermiş olduk.

Sonuç olarak; çocuk hekimlerinin meningokok hastalığı ve aşı bilgilerini güncellemesi hastalıkla mücadele için çok önemlidir. Mevcut verilerimiz ışığında çalışmamıza katılan hekimlerimizin meningokok hastalıklarının epidemiyolojisi ve önemi hakkında yeterli birikime ve güncel bilgiye sahip olmadıkları; aşılar konusunda ise yeterli bilgi düzeyine sahip oldukları görüldü de bilgilerini güncellemeleri gerektiği kanısına varıldı. Bu tür anket çalışmaları meningokok enfeksiyonu ile ilgili hekimlerin dikkatini çekmesi, eksik yönlerini tamamlamaları ve farkındalıklarını güçlendirmesi açısından oldukça yararlıdır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Bu çalışma, Kültahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Dr. Saime Ergen Dibeklioğlu'nun danışmanlığını yaptığı Dr. Ahmet Kapar'ın "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan ve uzman hekimlerinin meningokok aşılarına yaklaşımı ve bilgi düzeylerinin araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Korunma. Akademi Uluslararası Yayıncılık, Ankara, 2013, ISBN 978-605-85737-0-3.

3. Pollard AJ, Sadarangani M. Meningococcus. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme III JWS, Behrman

- RE (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition, Philadelphia: WB Saunders Co, 2016: 929-36.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(9):273.
5. Assaf-Casals A, Dbaiibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACW-TT, NimenrixTM): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. Hum Vaccin Immunother 2016;12(7):1825-37.
6. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri. "Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı, 27/04/2017 tarihi itibarıyla". http://www.tuik.gov.tr/Pre-Tablo.do?alt_id=1083., 2009-2016.
7. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The ever-changing epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. J Infect 2020;81(4):483-98.
8. BW Karanja, HO Oburra, P Masinde, et al. Prevalence of hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. BMC Res Notes 2014;7:138.
9. Russel M, Johnson HV, Edmunds WJ, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. The Lancet Neurol 2012;11(9):774-83.
10. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. Pediatrics 2006;118(4):e979-84.
11. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr 2013;11(1):17.
12. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 2007;369(9580):2196-210.
13. Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: The experience in Turkey. Expert Rev Vaccines 2012;11(5):515-8.
14. Bakır M, Altınel S. Review of invasive meningococcal disease during the last 40 years in Turkey Expert Rev Vaccines 2015;14(8):1089-97.
15. Punar M, Çağatay AA, Özüt H, ve ark. İstanbul'da bir ilköğretim okulunda asemptomatik Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Klimik Dergisi 2001;14(1):17-18.
16. Güldemir D, Turan M, Bakkaloglu Z, ve ark. Akut bakteriyel menenjit tanısı ve neisseria meningitidis serogruplandırmasında gerçek zamanlı multipleks polimeraz zincir reaksiyonunun optimizasyonu. Mikrobiyoloji Bülteni 2018;52(3):221-32.
17. Tekin RT. 10-24 Yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı sıklığı, serogrup dağılımı ve taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörleri ile belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016.
18. Ceyhan M, Dinleyici EC, Kurugöl Z, Abıtbol V, Hacımustafaoğlu M. Meningokok Aşıları Çalıştay Raporu. 3. Ulusal Aşı Çalıştayı. 16-18 Mart 2018. Ankara.
19. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. Infect Dis Ther 2016;5(2):89-112.
20. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrliin Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. J Pediatr 2014;164(6):1409-15.
21. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. Vaccine 2005;23(34):4307-14.
22. MacNeil JR, Cohn AC. Meningococcal vaccine effectiveness [Presentation]. International Pathogenic Neisseria Conference, Wurzburg, Germany; September 10-14, 2012.
23. World Health Organization Meningococcal vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2011;86(47):521-39.
24. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2011;60(3):72-6.
25. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2017. MMWR 2017;66(5):136-8.

Ek 1. Çalışmada kullanılan anket soruları ve yanıtları.

1. Sayın katılımcı hangi yaş grubunda olduğunuzu bildirir misiniz?

- a) 24-29
- b) 30-39
- c) 40-49
- d) 50-59
- e) 60 ve üstü

2. Asistan hekim iseniz kaç yıldır asistanlık yapmaktasınız?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) Asistan değilim

3. Uzman hekim iseniz kaç yıldır uzmanlık yapmaktasınız?

- a) 0-5
- b) 5-10
- c) 10-15
- d) 15 ve üstü
- e) Uzman değilim

4. Hiç meningokok hastalığı takip ettiniz mi?

- a) Evet
- b) Hayır

5. Son 1 (bir) sene içinde LP (lomber ponksiyon) yaptınız mı?

- a) Evet
- b) Hayır

6. DSÖ verilerine göre, her yıl dünya genelinde kaç meningokok enfeksiyonu vakası olmaktadır?

- a) 1.000
- b) 10.000
- c) 50.000
- d) 500.000
- e) 1.200.000

7. DSÖ verilerine göre, her yıl dünya genelinde meningokok enfeksiyonundan kaç kişi hayatını kaybetmektedir?

- a) 100
- b) 1.000
- c) 35.000
- d) 55.000
- e) 135.000

8. Meningokok enfeksiyon taşıyıcılığı hangi yaş aralığında en sıktır?

- a) 3-5
- b) 5-10

- c) 10-15
- d) 15-25
- e) 25-30

9. Meningokok enfeksiyonu sonrası hangi sekel en sık görülür?

- a) Görme kaybı
- b) İşitme kaybı
- c) Yürüyememe
- d) Nöbet geçirme
- e) Kronik böbrek yetmezliği

10. Meningokokların bilinen kaç tane serotipi vardır?

- a) 5
- b) 7
- c) 9
- d) 11
- e) 12

11. İnsanlarda hastalığa sebep olan serogrup/serogruplar hangileridir?

- a) A
- b) ABC
- c) ABCW
- d) ABCWY
- e) ABCWYX

12. Türkiye’de en sık görülen meningokok serotipleri hangisi/hangileridir?

- a) A
- b) B
- c) C
- d) W
- e) X
- f) Y

13. Kaç tür aşı vardır?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5

14. Türkiye’de kullanılmakta olan meningokok aşıları aşağıdaki serotiplerden hangisini/hangilerini içermektedir?

- a) B
- b) AB
- c) ABWY
- d) ACWY
- e) ABCWY

15. Aşılar risk grubu olmayan hangi yaş grupları için önerirsiniz? (sorunun birden çok cevabı olabilir.)

- a) 0-6 ay
- b) 0-2 yaş
- c) 2-10 yaş
- d) 11-19 yaş
- e) 20-55 yaş

16. Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranları ne kadardır?

- a) %15-35
- b) %35-50
- c) %51-59
- d) %60-80
- e) %80-90

17. Neisseria enfeksiyonunu geçirmek koruyuculuk bırakır mı, aşılama gerekir mi ?

- a) Koruyuculuk bırakır, aşılama gerekmez.
- b) Koruyuculuk bırakmaz, aşılama gerekir.
- c) Koruyuculuk bırakmaz, ama aşılama gerekmez.
- d) Koruyuculuk bırakır, ama aşılama gerekir.

18. Splenektomili hastalarda meningokok aşılarının rapeli kaç yılda bir yapılmalıdır?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5

19. Meningokok menenjitinde ilk tedavi seçeneğiniz nedir? (sorunun birden fazla cevabı olabilir.)

- a) Siprofloksasin
- b) Penisilin
- c) Seftriakson
- d) Klaritromisin
- e) Trimetoprim-sulfametoksazol

20. Meningokok taşıyıcılarının eradikasyonu için aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi/hangileri kullanılır? (sorunun birden çok cevabı olabilir.)

- a) Penisilin
- b) Seftriakson
- c) Siprofloksasin
- d) Rifampisin
- e) Amikasin

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Çocuklarda tularemi; altı olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesiTaylan ÇELİK¹, Emre KAAAN², Eda Gül ÖZCAN³¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Çanakkale,²Kayseri Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kayseri,³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çanakkale.

Geliş tarihi: 28.05.2021; Kabul tarihi: 23.09.2021

Sorumlu yazar: Taylan ÇELİK, Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, E-posta: taylanchelik@hotmail.com, Telefon:+905062537325.

ÖZET

Amaç: Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlarda en sık ülseroglandüler formu olmak üzere, glandüler, pnömonik, orofaringeal, oküloglandüler, intestinal ve tifoidal dahil olmak üzere çeşitli klinik formlara sahiptir. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen altı olgu ile çocuklarda tularemiyi tartışmak istedik.**Yöntem:** Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde tularemi tanısı ile takip edilen hastaların tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi.**Bulgular:** Tularemi tanısı alan toplam 6 hastanın 2'si kız 4'ü erkekti. Yaşları 7-17 arasında değişiyordu. Dört hasta şehir şebeke suyu, 2 hasta ise köy çeşmesinden su kullanıyordu. Şehir şebeke suyu kullanan iki hastanın kaynak suyu içme öyküsü vardı. Bir hastada orofaringeal, 5 hastada ise glandüler formda tularemi saptandı. Hastaların yakınmalarının başlangıç zamanından has-tanemize başvurusu arasında geçen median süre 30 gün (5-60) olarak tespit edildi. Hastalarımızın en sık başvuru yakınması boyunda şişlikti, bir hastamız ise boğaz ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Hastalardan beş tanesine ilk tercih olarak gentamisin, diğer hastaya ise doksisisiklin başlanmıştı. Başlangıç gentamisin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda doksisisiklin veya siprofloksasin tedavi değişikliği yapılmıştı. Tularemi etkili antibiyotik kullanım gününü 36.5 (14-52) gün olarak saptadık.**Sonuç:** Sonuç olarak, hastalığın ilerlemesini, tedavi başarısızlığı ve cerrahi müdahale gereksinimi azaltmak için, erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavinin hızla başlanması çok önemlidir.**Anahtar kelimeler:** Çocuk, tularemi, tedavi başarısızlığı**Tularemia in children; evaluation of clinical, laboratory and treatment results of six cases**

ABSTRACT

Objectives: Tularemia is a zoonotic infectious disease caused by *Francisella tularensis*. The most common ulceroglandular form in humans, glandular, pneumonic, oropharyngeal, oculoglandular, intestinal and typhoid It has various clinical forms, including splenomegaly and septicemia. We wanted to discuss tularemia in children with six cases followed up in the Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic.**Methods:** Medical data of patients followed up with a diagnosis of Tularemia in the Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic were retrospectively analyzed.**Results:** Of the 6 patients diagnosed with tularemia, 2 were girls and 4 were boys. Their ages ranged from 7-17. Four patients were using city water and 2 patients were using water from the village fountain. Two patients who used city tap water had a history of drinking spring water. Oropharyngeal tularemia was detected in one patient and glandular form in 5 patients. The median time between the onset of the patients' complaints and their application to our hospital was 30 days (5-60). The most common complaint of our patients was swelling in the neck, and one of our patients presented with a sore throat. Five of the patients were given gentamicin as the first choice, and doxycycline was started for the other patient. Doxycycline or ciprofloxacin treatment was changed in patients who did not respond to the initial gentamicin treatment. We determined the use of antibiotics effective for tularemia as 36.5 (14-52) days.**Conclusion:** In conclusion, early diagnosis and rapid initiation of appropriate antimicrobial therapy are very important to reduce disease progression, treatment failure, and the need for surgical intervention.**Keywords:** Child, tularemia, treatment failure

GİRİŞ

Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. *F. tularensis*, Gram negatif, hücre içi bir bakteridir ve insanlarda ve birçok hayvan türünde tularemiye neden olur. Kuzey Amerika'da *F. tularensis* alt tür *tularensis* (tip A) ve daha çok kuzey yarımkürede dolayısıyla Avrupa ve Asya'da tularemiye neden olan *F. tularensis* alt tür*holarctica* (tip B), olmak üzere 2 alt tür insanlarda hastalık oluşturmaktadır. Tüm genom dizilemesine dayanarak sınıflara ve alt sınıflara ayrılmıştır. Tip A suşları dört ana sınıfı içerir: A1a ve A1b (esas olarak orta ve doğu ABD'de) ve A2a ve A2b (çoğunlukla batı ABD'de). Tip B suşları dört ana sınıfı içerir: B.4 (özellikle Kuzey Amerika ve İskandinavya), B.6 (Batı Avrupa ve Kuzey Amerika), B.12 (Doğu Avrupa ve Asya) ve B.16 (özellikle Japonya, Türkiye,

Çin ve Avustralya'da). Alb suşları en virülan olarak kabul edilir. Bu patojen, düşük bulaşıcı dozda bile ciddi hastalıklara yol açabildiği, aerosollerle yayılabildiği, su ve toprak ortamlarında aylarca yaşayabildiği, tedavide sadece sınırlı sayıda antibiyotik kullanılabildiği için biyolojik tehdit unsuru olarak kabul edilir. İnsanlara enfekte hayvanlarla (özellikle tavşanlarla) doğrudan temas; *F. tularensis* ile kirlenmiş et veya su tüketimi; eklem bacaklı ısırıkları (özellikle belirli bölgelerde keneler ve sivrisinekler); ve kirli su veya toprak ortamına maruz kalma sonrası bulaşabilir. İnsanlarda tulareminin klinik belirtileri asemptomatik enfeksiyondan ölüme yol açabilen çok şiddetli hastalıklara kadar değişir Ortalama 3-5 günlük bir kuluçka döneminden sonra hastalık sıklıkla ateş, titreme, halsizlik, miyalji, eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gibi grip benzeri semptomlarla başlar. Daha sonra enfeksiyon yoluna bağlı olarak hastalık altı ana klinik formdan birine dönüşebilir. İnsanlarda en sık ülseroglandüler formu olmak üzere, glandüler (ülser olmaksızın bölgesel lenfadenopati [LAP]), pnömönik, orofaringeal (şiddetli eksudatif tonsillo-farenjit, farenjit ya da tonsillit ve servikal LAP), oküloglandüler, intestinal (karın ağrısı, kusma ve ishal) ve tifoidal (yüksek ateş, hepatomegali, splenomegali ve septisemi) dahil olmak üzere çeşitli klinik formlara sahiptir [1-5]. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen altı olgu ile çocuklarda tularemiyi tartışmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde tularemi tanısı ile takip edilen altı olgunun geriye dönük olarak sosyodemografik özellikleri, başvuru öncesi yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve klinik sonuçları değerlendirildi. Tularemi tanısı, uyumlu klinik ve epidemiyolojik bulguların

olması ve mikroaglutinasyon testinin pozitif saptanması ($\geq 1/160$) ile konuldu. Orofaringeal tularemi epidemiyolojik bölgeden gelen; beta laktam/makrolid antibiyotiklere yanıt vermeyen veya bu antibiyotikleri alırken semptomlarında ilerleme olan; farenjit veya tonsilliti olan ve serolojik olarak pozitif olan hastalar olarak tanımlandı. Glandüler tularemi, LAP olan ve serolojik olarak pozitif saptanan olgularda tanımlandı. Hastaların başvurusunda ölçülen tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri kaydedildi. Ultrasonografik olarak LAP'ın yerleşim yeri, en büyük LAP'ın uzun aks ölçümü (mm), LAP içindeki nekroz ve apse formasyonu değerlendirildi. Semptom ve bulguları düzelen ve tutulmuş lenf bezleri süpürasyon olmadan iyileşen hastalarda, tedavi başarılı olarak kabul edildi. Tutulan lenf bezinde tedavi süresince veya sonrasında süpürasyon olması, tutulmuş lenf bezi boyutlarında artış veya yeni LAP saptanması ise tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Olgulara verilen antibiyotikler ve tedavi süreleri kaydedildi.

BULGULAR

Tularemi tanısı alan toplam 6 hastanın 2'si kız 4'ü erkekti. Yaşları 7-17 arasında değişiyordu. Dört hasta şehir şebeke suyu, 2 hasta ise köy çeşmesinden su kullanıyordu. Şehir şebeke suyu kullanan iki hastanın kaynak suyu içme öyküsü vardı. Bir hastada orofaringeal, 5 hastada ise glandüler formda tularemi saptandı. Hastaların yakınmalarının başlangıç zamanından has-tanemize başvurusu arasında geçen medyan süre 30 gün (5-60) olarak tespit edildi (Tablo 1). Hastalarımızın en sık başvuru yakınması boyunda şişlikti, bir hastamız ise boğaz ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Hastalarımızın başvuru anında bakılan tetkiklerinde ortalama beyaz küre sayısı $10.150/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $5.910/\text{mm}^3$, hemoglobin 13 g/dL ,

Tablo 1. Tularemi olgularımızın demografik, klinik ve tedaviye ilişkin özellikleri.

Olgu	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Başvuru mevsimi	Semptom süresi (gün)	Başvuru öncesi tedavi	Klinik bulgular	Klinik form	Çevrede benzer öykü	Su kaynağı	Komplikasyon	Tedavi
1	E	17	Kış	30	Amoksisilin-klavulonik asit (7 gün), gentamisin (5 gün)	Sağ servikal 4x2 cm LAP	Glandüler	Var	Şehir içme suyu	Abse	Gentamisin (7 gün), Ciprofloksasin (21 gün), Doksisisiklin (21 gün)
2	E	10	Kış	5	Amoksisilin-klavulonik asit (10 gün), seftriakson (3 gün)	Farengial hiperemi	Orofaringeal	Var	Şehir içme suyu	Yok	Doksisisiklin (14 gün)
3	K	13	Güz	20	Doksisisiklin+Amikasin (10 gün)	Sol servikal 5x6 cm LAP	Glandüler	Yok	Köyde yaşıyor, köy çeşmesi	Abse	Gentamisin (10 gün), Doksisisiklin (21 gün), Ciprofloksasin (21 gün)
4	E	12	Güz	30	Amoksisilin-klavulonik asit (10 gün)	Sağ servikal 3x2 cm LAP	Glandüler	Yok	Köyde yaşıyor, köy çeşmesi	Abse	Gentamisin (10 gün), Ciprofloksasin (21 gün)
5	K	15	Kış	60	Amoksisilin-klavulonik asit (7 gün)	Sol servikal 2x2 cm LAP	Glandüler	Yok	Şehir içme suyu	Abse	Gentamisin (10 gün), Doksisisiklin (21 gün)
6	E	7	Güz	20	Amoksisilin-klavulonik asit (10 gün)	Sağ servikal 3x3 cm LAP	Glandüler	Yok	Şehir içme suyu	Abse	Gentamisin (14 gün), Ciprofloksasin (28 gün)

LAP: Lenfadenopati

trombosit sayısı 347.500/mm³ idi. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/saat (7-67) ve C-reaktif protein değeri 4.7 mg/dL (1.4-24.8) olarak bulundu. Tularemi mikroaglutinasyon testi 1/160 ile 1/1280 arasında değişiyordu (Tablo 2). Glandüler form tularemi tanısı alan hastaların hastaneye başvuru süresi medyan 30 (20-60) gündü ve hepsinin başvurusunda ve/veya izleminde apse gelişmişti. Aps gelişimi gözlenen bu hastalara eksizyonel biyopsi ve/veya apse drenajı yapıldı. Üç hastanın apse drenajı örneği ve/veya lenf nodu patolojiye gönderilmişti eksizyonel biyopsi yapılan hastanın biyopsi sonucu "granülatöz nekrotik lenfadenit" olarak yorumlandı. Aps içeriğinin sitolojik incelemesinde bir hasta "süpüratif iltihabi olay" bir hasta ise "nekrotizan kronik iltihabi olay" olarak yorumlandı. Hastalardan beş tanesine ilk tercih olarak gentamisin (5-7 mg/kg/gün), diğer hastaya ise doksisisiklin (5 mg/kg/gün) başlanmıştı. Başlangıç gentamisin tedavisine yanıt alınamayan (apse gelişimi, lenf nodunda büyüme, yeni lenf nodu saptananlar) hastalarda doksisisiklin veya siprofloksasin (20 mg/kg/gün) tedavi değişikliği yapılmıştı (Tablo 1). Tularemi etkili antibiyotik kullanım gününü 36.5 (14-52) gün olarak saptadık. Tedavisi sırasında doksisisiklin alan bir hastamızda özefajit düşündürülen bulgular gözlemlendi, başka bir yan etki gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Tularemi halk dilinde "tavşan ateşi", "yaban tavşanı hastalığı" veya "geyik sineği ateşi" olarak adlandırılan, *F. tularensis*'in neden olduğu akut ateşli bir hastalıktır. Öncelikle bir hayvan hastalığı olmasına rağmen, insanlar da oldukça duyarlı konakçılardır. Bulaşma yoluna ve sorumlu alt türlere bağlı olarak geniş klinik sunum yelpazesi, klinisyenler için büyük bir zorluk oluşturmaktadır [1,4]. *F. tularensis* vücuda girdikten sonra konak hücre makrofajları içerisine yerleşir. Makrofaja ait fagozomal kompartımandan kaçarak makrofaj sitozölü içerisinde yaşamını sürdürerek replike olur ve konak savunma sisteminin öldürücü etkisinden korunur [6]. İnsanlara bulaşma, eklem bacaklı ısırıklarından, enfekte hayvanlarla doğrudan temastan, kontamine yiyecek veya suyun (tipik

olarak özel kuyular) yutulmasından veya kontamine materyallerin havada yayılmasından kaynaklanabilir. İnsandan insana bulaşma hiç rapor edilmemiştir [4]. Su kaynaklı tularemi ilk olarak 1930'larda tanımlanmış olmasına rağmen, bu insan kontaminasyonu yolu büyük ölçüde hafife alınmıştır. Su rezervuarına bağlı tularemi vakaları yaygındır ve büyük salgınlar olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle tularemi, su kaynaklı tularemi vakalarının baskın olduğu ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu vakalar, Türkiye ve komşu ülkeleri ve Norveç gibi *F. tularensis* ile kontamine içme suyunun tüketimi yoluyla meydana gelebilir. [1,4,7]

İnsan tularemi vakalarının esas olarak yaz aylarında ortaya çıkan (Ağustos ayında zirveye ulaşan) mevsimsel modeli, kenelere ve sivrisinek ısırıklarına maruz kalma riskinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, Türkiye'den bildirilen gibi su kaynaklı tularemi salgınları çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkmaktadır [4,6,8]. Hastalarımızın hepsinin semptomları sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkmıştı.

İnsanlarda tulareminin klinik belirtileri asemptomatik enfeksiyondan ölüme yol açabilen çok şiddetli hastalıklara kadar değişir. Giriş kapısı ne olursa olsun, tulareminin başlangıç şekli ve hastalığın genel özellikleri aynıdır. Tularemi 3-5 günlük bir kuluçka döneminden sonra hastalık sıklıkla ateş, titreme, halsizlik, miyalji, eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gibi grip benzeri semptomlarla başlar. Daha sonra enfeksiyon yoluna bağlı olarak hastalık altı ana klinik formdan birine dönüşebilir: glandüler, ülseroglandüler, orofaringeal, oküloglandüler, pnömonik ve tifooidal. [1,4,9] Çelebi ve ark. [10] 2013 yılında 15 çocuk hastayı değerlendirdiği çalışmada en sık başvuru yakınmalarını boyunda şişlik (%93.3), boğaz ağrısı (%66.7) ve ateş (%66.7) olarak bildirmişti. Tezer ve ark. [8] 2015 yılında 100 çocuk hastayı değerlendirdiği çalışmada da en sık başvuru boyunda şişlik (%92), ateş (%63) ve tonsillit (%55) idi. Ülkemizden çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda orofaringeal formda tularemi %66.7-90, glandüler formda tularemi %8-26.4, ülseroglandüler formda tularemi %,

Tablo 2. Tularemi olgularımızın laboratuvar özellikleri.

Olgu	Total lökosit sayısı (/mm ³)	Nötrofil (/mm ³)	Hemoglobin (gr/dl)	Trombosit (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESH (mm/saat)	MAT	Patoloji	USG
1	8500	4400	13.9	318000	2.3	7	1/320	Granülatöz nekrotik lenfadenit	19x41 mm boyutta, heterojen yapıda lenf nodları
2	11800	5200	13.1	430000	1.4	67	1/160	-	-
3	8670	6100	12.5	262000	24.8	32	1/640	Süpüratif iltihabi olay	13x38 mm boyutta, heterojen yapıda, hilusu seçilemeyen abseleşmiş lenf nodu
4	13890	8730	12.9	383000	6.29	18	1/1280	-	15x24 mm boyutta, vaskularizasyonu olmayan koleksiyon alanı
5	6990	3990	14.7	312000	3.11	10	1/640	-	10x24 mm boyutta, vaskularizasyonu olan, hilusu izlenmeyen abseleşmiş lenf nodu
6	13710	7050	11	377000	8.18	34	1/1280	Nekrotizan kronik iltihabi olay, granülatöz?	19x23 mm, santrali kistik-nekrotik, pake oluşturmuş lenf nodları

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, MAT: Mikroaglutinasyon testinin, USG: Ultrason

oküloglandüler formda tularemi %2-3 ve tifoidal formda tularemi ise %15.3 olarak bildirilmiştir [6,8,9,11]. Farklı olarak Önen ve ark. [11] çalışmasında en sık glandüler tip (%62.5) saptanmıştır. Olgularımızın %83.3'ünde önen ve ark. çalışmasına benzer şekilde glandüler formda tularemi tespit edildi. Çelebi ve ark. [10] glandüler formda tularemide LAP'in tamamını servikal bölgede olduğunu bildirmişken, Önen ve ark. [11] %88'i servikal, %6'sı aksiller, %6'sı inguinal bölgede olduğunu bildirmişti. Olgularımızdaki LAP'lerin hepsi servikal bölgedeydi.

Ülkemizden çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda tanı öncesi semptom süresi ortalama 20-53 gün arasında değişmekteydi. Çelebi ve ark. [10] lenf bezleri süpüre olan olguların başvuru ortancasını 61 gün, diğerlerinin ise 35 gün olarak bildirmişti ($p<0.05$). Önen ve ark. [11] lenf bezleri süpüre olan olgularda 30 gün, diğerlerinin 15 günde başvurdukları saptamıştı ($p=0.03$). Olgularımızdan glandüler form tularemi olanların başvuru süresi minimum 20 gündü ve hepsinde süpürasyon gelişmişti.

Tularemi için laboratuvar çalışması, genellikle non-spesifik ve inflamatuvar belirteçlerde orta derecede artış vardır. F. tularensis'in steril vücut örneklerinde izolasyonu tanıda altın standarttır. Bu yöntem laboratuvar personeli için çok zor ve riskli olduğu için tularemi tanı çoğunlukla serolojik yöntemlerle konulur [12,13]. Tek bir serum örneğinde mikroaglutinasyon yöntemi ile saptanan 1:160 veya daha yüksek tek bir pozitif titre, akut dönemde tanıyı destekleyici olarak kabul edilir. Ne yazık ki erken tanı sağlamayabilir çünkü aglutine edici antikorlar hastalığın ikinci haftasında tespit edilemeyebilir. Bazen, hasta 4-6 haftalık bir hastalık geçirene kadar serokonversiyon doğrulanmaz. Serokonversiyon veya akut dönemde alınan serum örnekleri ile iyileşme fazı arasında antikor titresinde 4 kattan fazla artış, doğrulayıcı olarak tanımlanır [1,2,3]. Hastalarımızın semptom süresinin uzun olması nedeniyle hepsine serolojik tanı konuldu. En düşük aglutinasyon titresi 1/160 ile semptom süresi en kısa olan orofaringeal tipte tularemili hastamıza aitti.

Erken teşhis ve uygun antimikrobiyal tedavinin hızlı uygulanması, uzun vadeli morbidite veya tedavi başarısızlığı olmaksızın başarılı hastalık yönetimi için çok önemlidir. Aminoglikozidler, özellikle sistemik hastalığı olan ve hastaneye yatmayı gerektirebilecek hem çocuklar hem de yetişkinler için önerilen, köklü birinci basamak antimikrobiyallerdir. Şiddetli vakalarda, bir aminoglikozit ile siprofloksasin kombinasyonu önerilir. Avrupa'da, florokinolonlar ayaktan tedavide F. tularensis tip B'nin neden olduğu lokalize hafif sendromları çocuklarda da tedavi etmek için başarıyla kullanılmaktadır. Relapslar çok nadirdir [1-3]. Yapılan bazı çalışmalar, florokinolonların (örneğin, siprofloksasin ve levofloksasin) yüksek biyoyararlanım ve aktivite, oral formülasyonların erişilebilirliği ve düşük toksisite gibi avantajlara sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak siprofloksasin, kıkırdak

üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılamaz [14]. Doksisisiklin yetişkinlerde ve 8 yaşından büyük çocuklarda bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bu ajanlar, tedavi durdurulduktan sonra yüksek nüks insidansı nedeniyle (%12) tularemi tedavisi için yetersiz kabul edilir [1-3]. Ceylan ark. [6] medyan tedavi süresini yakınmaların başlamasından sonra ilk 7 gün içerisinde başvuran hastalarda 14 gün olduğu, 14 günden sonra başvuran ise 39 gün olduğunu bildirmişti. Glandüler veya ülseroglandüler hastalıkta, süpürasyon yaygın bir komplikasyondur ve tedaviye rağmen görülebilir [2]. Ayrıca tanı ve etkili tedavide gecikme, lenf düğümlerinin büyümesine ve apse oluşumuna neden olabilir. Özellikle semptomların başlangıcı ile etkili tedavinin başlangıcı arasındaki süre 3 haftadan uzunsa, bunun nedeni klinik sonuçların olumsuz olması olabilir [14]. Tezer ve ark. [8] tedavi ≥ 16 gün gecikmesi ve kendiliğinden süpürasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma ayrıca doksisisiklin kullanımının ve kadın cinsiyetin çocuklarda süpürasyon ve tedavi başarısızlığı için risk faktörlerine katkıda bulunduğunu bildirdi. Öz ve ark. [15] çalışmasında, hastaların %65'inde apse oluştuğu bildirilmiş, tedavi rejimi ile tedavi başarısızlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememişti. Çelebi ve ark. [10] çalışmasında hastaların %27'sinin LAP'ı cerrahi olarak boşaltılmış, %13.3'ünde ise LAP kendi kendine drene olmuştu. Gentamisin tedavisi başlanan hastaların %28.5'i, doksisisiklin tedavisi alan hastaların %33,3'ü ve streptomisin tedavisi başlanan hastaların ise %40'ının LAP'ında apseleşme olduğu için cerrahi drenaj uygulanması gerektiğini bildirmişti. Ceylan ark. [6] 7 gün içinde başvuran hastalarda apse gelişimi ve cerrahi eksizyon gereksinimi görülmediğini ve tedavi sürelerinin daha kısa olduğunu aksine 15 gün sonra başvuran hastalarda ise başlanan tedaviyle LAP boyutlarında anlamlı küçülme gözlenmediği veya apse gelişimi gözlemediği için eksizyonel biyopsi ve apse drenajı yapıldığını bildirmişti. Olgularımızın beşinde apse gelişmiş bunların hepsi yakınmalarının başlamasından >15 gün sonra başvurmuştu ve hepsine cerrahi drenaj ve/veya eksizyonel biyopsi yapmıştık.

Çalışmamızın bazı eksiklikleri ve kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamızın retrospektif olarak düzenlenen çalışmaların doğası gereği kodlama hataları, eksik bilgiler nedeniyle bazı veriler gözden kaçmış olabilir. İkincisi ise tek bir merkezin verilerini içermesi nedeniyle hasta sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda genel olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlar, LAP veya farklı tularemi formlarına bağlı herhangi bir semptom ve bulgu birlikteliğinde endemik bölgelerde tularemi akla gelmelidir. Hastalığın ilerlemesini, tedavi başarısızlığı ve cerrahi müdahale gereksinimi azaltmak için, erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavinin hızla başlanması çok önemlidir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Schutze GE. Tularemia. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steimnbach WJ, Hotez BJ (Eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier. 2019;1193-98.
2. Budan Çalışkan B, Somer A. Tularemi. In: Somer A, Salman N, Yalçın I (Eds). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevleri. 3.Baskı. 2018;441-44.
3. American Academy of Pediatrics. Tularemia. In: Red Book, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds). Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. 2018;841-44.
4. Imbimbo C, Karrer U, Wittwer M, et al. Tularemia in children and adolescents. The Pediatric Infectious Disease Journal 2020;39:435-38.
5. Maurin M. Francisella tularensis, tularemia and serological diagnosis. Front Cell Infect Microbiol 10:512090.
6. Ceylan O, Köse M, Öztürk MK. Çocukluk çağı tularemi hastalarının değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2012;2:131-36.
7. Hennebique A, Boisset S, Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: A review. Emerging Microbes & Infections 2019;8:1027-42.
8. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, et al. Tularemia in children, Turkey, September 2009-November 2012. Emerging Infectious Diseases, 2015;21:1-7.
9. Esmaceli S, Ghasemi A, Naserifar R, et al. Epidemiological survey of tularemia in Ilam Province, west of Iran. BMC Infectious Diseases 2019;19:1-7.
10. Çelebi S, Koyuncu E, Bozdemir ŞE, et al. Çocuklarda tularemi: Tularemili 15 olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2013;11:57-62.
11. Önen S, Paksoy D, Bilge YD. Çocukluk çağında tularemi olguları. J Pediatr Inf 2012;6:94-100.
12. Ellis J, Oyston PC, Green M, et al. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15:631-46.
13. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann N Y Acad Sci 2007;1105:378-404.
14. Karlı A, Şensoy G, Paksoy Ş, et al. Treatment-failure tularemia in children. Korean Journal of Pediatrics 2018;61:49-52.
15. Oz F, Eksioğlu A, Tanır G, et al. Evaluation of clinical and sonographic features in 55 children with tularemia. Vector-Borne and Zoonotic Diseases 2014;14:571-75.
16. Gozel MG, Engin A, Altuntas EE, et al. Evaluation of clinical and laboratory findings of pediatric and adult patients with oropharyngeal tularemia in Turkey: A combination of surgical drainage and antibiotic therapy increases treatment success. Jpn J Infect Dis 2014;67:295-99.
17. Stringham S, Green Hines A, Attebery J, et al. Disseminated tularemia: Finding the needle in the haystack. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2021;10:376-78.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Yaşlı popülasyonda asimetrik dimetilarjinin dağılımı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile arasındaki ilişki

Ersen KARAKILIÇ¹, Sim KUTLAY², Teslime ATLI³¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale,²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Ankara,³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı, Ankara.

Geliş tarihi: 16.09.2021; Kabul tarihi: 22.09.2021

Sorumlu yazar: Ersen KARAKILIÇ, Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, E-posta: ersenkarakilic@comu.edu.tr, Telefon:+905422809994.

ÖZET

Amaç: Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü asimetrik dimetilarjinin (ADMA) özellikle son yıllarda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Biz bu çalışmayı ADMA plazma konsantrasyon dağılımlarını, ADMA'nın diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksiyle (Alx) ilişkisini değerlendirmek için yaptık.**Yöntem:** Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde "yaşlılarda sağlık taraması" ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Belediye ve muhtarların yaptığı çağrılarla bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar gibi ileri derecede düşük olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptıramayanlar çalışmaya alınmadılar. Toplamda 966 kişi değerlendirmeye alınırken, 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmadı. Katılımcılar öyküleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Serum ADMA ölçümleri ELISA yöntemi kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı. NDH ve Alx ölçümünde SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanıldı. NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi ve sonuçlar m/sn ± standart sapma şeklinde elde edildi.**Bulgular:** Çalışmaya alınan 966 katılımcının ortanca yaşı 70.3±6.4 olup, katılımcıların %49.6'sı kadındı. Tüm popülasyonun ADMA ortalamasını 0.85±0.38 µmol/L olarak bulduk. Yapılan korelasyon analizi değerlendirmesinde, ADMA ile yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, kreatin, GFR, CRP düzeyleri arasında korelasyon yoktu. ALT düzeyleri (rho:0.106, p:0.001) ve total kolesterol düzeyleri (rho:0.064, p:0.047) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken açlık kan şekeri (rho:-0.072, p:0.026) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi. NDH ve Alx'in ADMA konsantrasyonları ile anlamlı ilişkisi yoktu. Çoklu regresyon analizinde LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, ALT, kreatin ile uygun model oluşturulduğunda ADMA düzeylerinin ancak 1/3'lük kısmı açıklanabilmektedir.**Sonuç:** Popülasyonumuzdaki katılımcıların ADMA ortalaması 0.85±0.38 µmol/l'dir. ADMA düzeylerinin bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi düşük düzeydedir. ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini ortaya koyacak kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.**Anahtar kelimeler:** ADMA, kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, arteriyel sertlik**Distribution of asymmetric dimethylarginine in elderly population and its relationship with traditional cardiovascular risk factors**

ABSTRACT

Objectives: The endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) has emerged as a new cardiovascular risk factor, especially in recent years. We conducted this study to evaluate the ADMA plasma concentration distributions and the relationship of ADMA with other cardiovascular risk factors, pulse wave velocity (NDH) and augmentation index (Alx) in elderly individuals.**Methods:** This study was carried out as a part of the project called "health screening for the elderly" in Ankara Mamak district. All the elderly people in the region were invited for health screening with the calls made by the municipality and the headmen. Those who were severely debilitated, such as those with previously known advanced stage organ failure, and whose laboratory tests could not perform were excluded from the study. While 966 people were evaluated in the total, 234 participants were excluded in the analysis. Participants' anamnesis were taken and detailed physical examinations were performed. Serum ADMA measurements were made by a single person using the Elisa method. SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System device was used for NDH and Alx measurement. NDH measurements were evaluated by a computer program on the same instrument, and results were obtained in m/s ± standard deviation.**Results:** The median age of the 966 participants was 70.3±6.4, and %49.6 of the participants were women. We found the mean ADMA level 0.85±0.38 µmol/L. In the correlation analysis evaluation, there was no correlation between ADMA and age, blood pressure, body mass index, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, creatine, GFR and CRP levels. While there was a significant positive correlation between ALT levels (rho:0.106, p:0.001) and total cholesterol levels (rho:0.064, p:0.047) with ADMA, there was a negative correlation between fasting blood glucose (rho:-0.072, p:0.026) and ADMA, but all of these relationships were very weak. NDH and Alx were not significantly associated with ADMA concentrations. In multiple regression analysis, only 1/3 of ADMA levels can be explained when an appropriate model is created with LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, ALT, and creatine.**Conclusion:** The ADMA mean of the participants in our population was 0.85±0.38 µmol/l. The relationship between ADMA levels and known cardiovascular risk factors is low. Cohort studies are needed to reveal the relationship between ADMA levels and cardiovascular diseases.**Keywords:** ADMA, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, arterial stiffness

GİRİŞ

Endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) en güçlü vazodilatör maddelerden biridir ve en çok bilinen fonksiyonu vasküler tonus düzenlemesidir. Azalmış NO yapımı ve biyoyararlanımı ile ilişkili vasküler endotel disfonksiyonu gelişimi arteriyel sertlik ve ateroskleroz oluşumunda kritik bir rol oynar [1]. Endojen NO sentaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarjininin (ADMA) artmış düzeylerinin, ateroskleroz için bilinen hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi risk faktörleri ile etkileşerek azalmış vasküler NO biyoyararlanımına sekonder endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler ölümlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [2].

NO, L-arjinin aminoasidinden endoteldeki NO sentaz enzimi ile sentezlenir. ADMA proteinlerin hidrolizinden ortaya çıkan doğal bir L-arjinin analogudur ve NO üretimi için kompetitif inhibitör görevi görür. ADMA eliminasyonu için ana yol, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimidir ve bununla L-sitruilin ve dimetilamin oluşur [3]. DDAH'nın dolaşımdaki ADMA düzeyini belirlemede önemli bir düzenleyici basamak olduğu düşünülmektedir.

Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü ADMA özellikle son yıllarda yeni bir kardiyovasküler (KVS) risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının HT, HL, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, inme, pulmoner hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterildi [4]. Schnabel tarafından yapılan bir çalışmada da ADMA'nın KVS ölüm ve miyokart infarktüsü primer sonlanım noktasıyla ilişkili olduğu gösterildi ancak bu çalışmada KVS hastalık dışındaki diğer ölüm nedenleriyle ilişkisi yoktu [5]. Gençlerde koroner arter risk gelişimi araştırılan bir çalışmada, ADMA koroner arter kalsifikasyonu ile bağımsız olarak ilişkiliydi [6].

Arteriyel sertlik, arterlerin elastikiyetini kaybetmesi sonucu duvarlarında meydana gelen sertleşmedir ve ateroskleroz için hem bir gösterge ve hem de bir sonuçtur. Günümüzde bunu ölçmenin en pratik ve en güvenilir yolu nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür. Augmentasyon indeksi (Alx) de arteriyel sertlik değerlendirmesi için kullanılan güvenilir bir yoldur. Aterosklerozun erken aşamalarındaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen ADMA ile NDH ve Alx arasında da bir ilişki olabileceği akla gelmektedir ve bu konuyu da inceleyen çalışmalar vardır [7].

Bu nedenle Ankara Mamak ilçesinde yaşayan 966 yaşlı bireyde ADMA plazma konsantrasyonlarını, ADMA'nın diğer KVS risk faktörleriyle ve aterosklerozun önemli göstergelerinden olan NDH ve Alx ile olan ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmayı yaptık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde "yaşlılarda sağlık taraması" ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Çalışma için klinik

araştırmalar yerel etik kurulundan onay alınmıştır. Belediye ve muhtarların yaptığı çağrılarla bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. 2008 yılı ocak ve şubat aylarında Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde ikamet eden 55-101 yaş arası 1200 kişi sağlık taramalarına katıldı. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar, ciddi mobilizasyon bozukluğu olanlar, iletişim kurmada ciddi sorunu olanlar, ileri derecede düşkün olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. 966 kişi değerlendirmeye alınırken, 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmadı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri, kan basıncı ölçümü aynı kişi tarafından aynı ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı. Kişilerden bir gecelik açlık sonrası, venöz kan örnekleri alındı ve analize kadar -80°C'de saklandılar. Alınan kanlardan açlık kan glikozu, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), kreatinin ve ADMA düzeyleri çalışıldı.

HT, kendi bildiri veya sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. DM, kendi bildiri, açlık kan şekeri ≥ 126 veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. NDH ve Alx ölçümünde SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı kullanıldı. Katılımcıların basınç kayıt noktaları olarak sağ karotis arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Dalga geçiş zamanı cihaz yardımıyla otomatik olarak hesaplandı. Hastaların boy, kilo ve kan basıncı değerleri SphygmoCor cihazındaki veri yerlerine girildi. Cihazla bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve bunlar yardımıyla NDH kaydı yapıldı. NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi ve sonuçlar $m/sn \pm$ standart sapma şeklinde elde edildi.

ADMA ölçümü

Katılımcılardan ADMA için kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Antekübital venden alınan örnekler analize kadar -80°C'de saklandılar. Tüm ölçümler ELİSA yöntemiyle DLD Diagnostika GMBH kiti kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 23 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre değerlendirmesinde, Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Yine değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. ADMA ile diğer değişkenlerin bağımsız belirleyicilik ilişkisini saptamak için stepwise metoduyla çoklu regresyon analizleri

yapıldı. Modele dahil edilen değişkenlere tek değişkenli analizler ve korelasyon analizi sonunda karar verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların demografik özellikleri

Çalışmaya 487'si erkek (%50.4) ve 479'u kadın (%49.6) toplam 966 vaka alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 70.3 ± 6.4 (55-101) idi. Tablo 1'de katılımcıların genel karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

Katılımcıların %53.6'sında (n=518) HT, %15.7'sinde (n=152) DM öyküsü mevcuttu. Katılımcıların %13.2'ü (n=128) eski veya halen sigara içicisiydi ve %16.9'unda (n=164) kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü vardı. Katılımcıların ortalama NDH 12.3 ± 3.8 m/sn olarak bulundu. Katılımcıların ortalama Alx değeri 31.0 ± 11.3 olarak bulundu.

ADMA konsantrasyonları

Tüm katılımcıların ortalama ADMA konsantrasyonları 0.85 ± 0.38 $\mu\text{mol/L}$ 'di (medyan 0.79 $\mu\text{mol/L}$) ve tüm katılımcıların %95'inin ADMA değeri 0,01-2 $\mu\text{mol/L}$ aralığındaydı. Katılımcıların ADMA düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Erkekler için ortalama ADMA konsantrasyonu 0.84 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 'dü (medyan 0.79 $\mu\text{mol/L}$). Kadınlar için ortalama ADMA konsantrasyonu 0.85 ± 0.36 $\mu\text{mol/L}$ 'dü (medyan 0.8 $\mu\text{mol/L}$). Kadın ve erkek arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık saptanmamıştır ($p=0.348$).

ADMA konsantrasyon ortalamalarının yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, 50-60 yaş grubunda 0.88 ± 0.34 $\mu\text{mol/L}$, 61-70 yaş grubunda 0.85 ± 0.37 $\mu\text{mol/L}$, 71-80 yaş grubunda 0.84 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$ ve 80 yaş üstü grupta 0.82 ± 0.43 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı (Şekil 2).

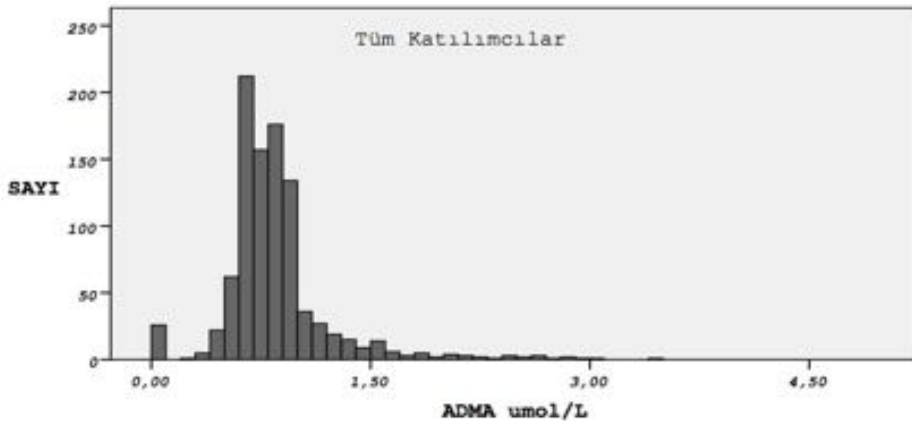
Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,217$). 65 yaş ve üstü katılımcıların ADMA konsantrasyonu ortalamalarının (0.85 ± 0.39 $\mu\text{mol/L}$), 65 yaş altı katılımcılara göre (0.85 ± 0.34 $\mu\text{mol/L}$) yine 70 yaş ve üstü

Tablo 1. Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

Yaş	70.3±6.4
SKB (mmHg)	132.7±23.8
DKB (mmHg)	80.4±12.8
Nabız hızı (dk)	81.2±8.4
Bel çevresi (cm)	99.2±10
VKİ (kg/m ²)	29.3±5,1
HDL (mg/dl)	54.1±13
LDL (mg/dl)	128.8±37.8
Trigliserit (mg/dl)	151.4±109.5
Total kolesterol (mg/dl)	191.6±50.6
AKŞ (mg/dl)	103.4±37
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.3
GFR (ml/dak/1.73m ²)	78.7±27.8
CRP (mg/L)	5.7±9.3
NDH (m/sn)	12.3±3.8
Alx (%)	31.0±11.3
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.85±0.38
HT, n (%)	518 (%53.6)
DM, n (%)	152 (%15.7)
KOAH, n (%)	164 (%16.9)
Sigara, n (%)	128 (%13.2)
Anti HT n (%)	401 (%41,6)
Statin n (%)	70 (%7.2)
OAD n (%)	84 (%8.7)
ASA n (%)	98 (%10.7)
NSAİİ n (%)	56 (%5.7)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NDH: Nabız dalga hızı, Alx: Augmentasyon indeksi, ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, OAD: Oral antidiyabetik, ASA: Asetilsalisilik asit, NSAİİ: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç.

katılımcıların ADMA konsantrasyon ortalamalarının (0.84 ± 0.41 $\mu\text{mol/L}$), 70 yaş altı katılımcılara göre (0.85 ± 0.35 $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel farklılığı yoktu (sırasıyla $p=0.239$, $p=0.202$).



Şekil 1. Tüm katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı.

ADMA, KVS risk faktörleri ile korelasyonları

Yapılan korelasyon analizi değerlendirilmesinde, ADMA ile yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız hızı, bel çevresi, vücut kitle indeksi, Nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), CRP düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri (rho:0.106, p:0.001) ve total kolesterol düzeyleri (rho:0.064, p:0.047) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken açlık kan şekeri (rho:-0.072, p:0.026) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi (Tablo 2).

ADMA değerlerini açıklayan değişkenlere ait çoklu doğrusal regresyon sonuçları

ADMA üzerinde olası etkileri incelenen LDL, HDL, Kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol açıklayıcı değişkenleri çoklu regresyon modellemesi ile incelenmiştir. Bu durumda kurulan modelin uygun ve geçerli bir model olduğu söylenebilir. Ayrıca modele alınan açıklayıcı değişkenler (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) arasında olası otokorelasyonu inceleyen Durbin Watson ve VIF değerleri de literatüre göre kabul edilir sınırlar içerisinde. Açıklayıcı değişkenler arasında otokorelasyon ve varyans şişkinliği bulunmamaktadır.

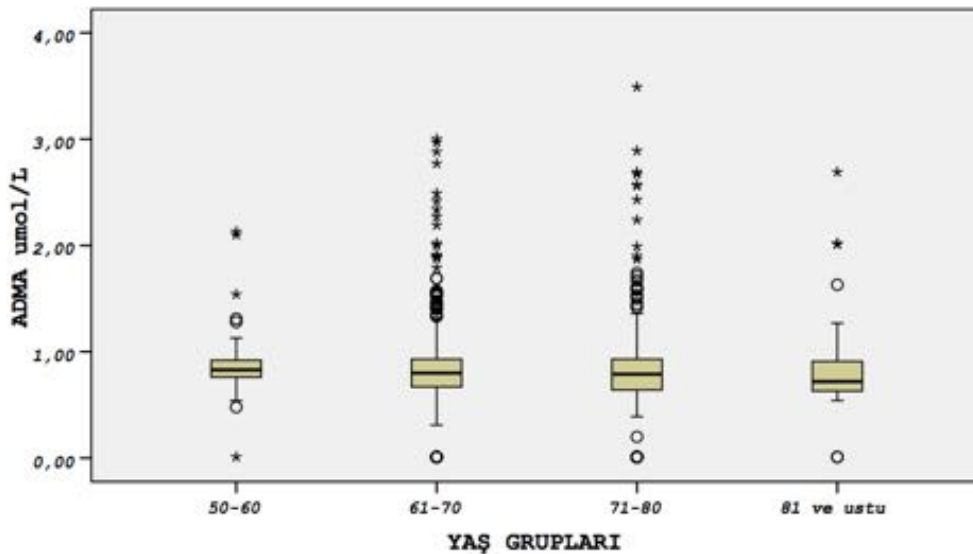
Modeldeki açıklayıcı değişkenler incelendiğinde ADMA için; LDL negatif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Bu durumda LDL düşerse ADMA değerleri artar yorumu yapılabilir. HDL anlamlı bir açıklayıcı değişken değildir. Total kolesterol pozitif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Total kolesterol arttığı zaman ADMA değerleri de artar yorumu yapılabilir. Trigliserit negatif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Bu durumda trigliserit değeri azaldığında ADMA değeri artar yorumu yapılabilir. Kreatin pozitif

Tablo 2. ADMA ile Kardiyovasküler risk faktörleri korelasyonu

	Korelasyon katsayısı (rho)	P
Yaş	-0.041	0.206
SKB	-0.035	0.285
DKB	-0.025	0.445
Nabız hızı	-0.019	0.55
Bel çevresi	-0.021	0.662
VKİ	0.06	0.068
NDH	-0.053	0.104
Alx	0.044	0.174
LDL	-0.008	0.797
Trigliserit	0.013	0.686
HDL	-0.031	0.341
Kreatinin	0.049	0.132
GFR	-0.055	0.091
CRP	0.031	0.341
ALT	0.106	0.001
Total kolesterol	0.064	0.047
AKŞ	-0.072	0.026

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, NDH: Nabız dalga hızı, Alx: Augmentasyon indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AKŞ: Açlık kan şekeri.

açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Kreatin artarsa ADMA da artacaktır. ALT pozitif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. ALT artarsa ADMA değerleri de artar. Altı açıklayıcı değişkenin (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) ADMA üzerindeki açıklayıcılık düzeyi %29'dur. Modelde sabit değişkeni anlamlıdır (Tablo 3).



Şekil 2. Yaş gruplarına göre ADMA konsantrasyonlarının dağılımı.

Tablo 3. ADMA değerlerini açıklayan değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon sonuçları.

	B	Beta (%95 CI)	p
Sabit	0.761		0.0001
LDL	-0.001	-0.116 (-0.002-0)	0.009
HDL	-0.002	-0.058 (-0.004-0.0001)	0.091
Kreatinin	0.074	0.065 (0.001-0.147)	0.046
ALT	0.004	0.08 (0.001-0.008)	0.014
Trigliserit	0.0001	-0.087 (0.001-0.0001)	0.016
Total kolesterol	0.001	0.177 (0.001-0.002)	0.0001

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AKŞ: Açlık kan şekeri.

Durbin Watson=1.124, $F_{(6)}=4.693$, $p=0.001$, $R=0.170$, $R^2=0.29$

$ADMA=\beta_0+(-0.116).LDL+0.065.Kre+0.080.ALT+(-0.087).Trig+0.177.Tot\ kol$

TARTIŞMA

Özellikle son yıllarda ADMA yeni bir KVS risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır [8]. Avrupa'dan Schulze ve Amerika'dan Sydow tarafından ADMA'nın normal popülasyondaki dağılımını belirlemek amacıyla yapılan iki büyük çalışma vardır. Çalışmamızda bulduğumuz ortalama ADMA konsantrasyonu Avrupa'da Schulze (0.69 $\mu\text{mol/L}$) [9] ve Amerika'da Sydow (0.63 $\mu\text{mol/L}$) [10] tarafından bulunan değerlerden daha yüksekti. Yine bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda yaşla ADMA dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu. Bizim bulduğumuz ADMA ortalamasının her iki çalışmadakinden de yüksek olması, bu çalışmalardan birinin popülasyonunun bizimkiyle oldukça benzer olduğu da düşünüldüğünde, etnik farklılığın bir sonucu olabilir. Bu konunun daha iyi anlaşılması için bizim toplumumuzda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetlilerde ADMA düzeyi ile bilgiler çelişkilidir. DM ile ADMA yüksekliği arasında ilişki gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar, hatta DM'nin düşük ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [11]. Bizim çalışmamızda da ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon mevcuttu. Bu çelişkili sonuçlar için yapılacak bir açıklama diyabetlilerde erken dönemlerde görülen glomerüler hiperfiltrasyonun ADMA düzeylerinde azalmaya, ileri dönemlerde böbreklerdeki yapısal hasarın ise daha yüksek ADMA düzeylerine yol açabilecek olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda kullanılan kromatografi tekniği, ADMA ile biyolojik inaktif formu olan simetrik dimetilarjinin ayrımını tam olarak yapamadığından, diyabetli bireylerdeki yanlış olarak yüksek ADMA değerlerine yol açıyor olabilir [12]. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için diyabetli bireyleri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Büyük damarlardaki arteriyel sertliğin göstergelerinden olan NDH ve Alx ile ve sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri ile ADMA düzeyleri arasında ilişki görmedik. Geniş bir popülasyon çalışması olan PREVENCIÓN çalışması da ADMA düzeyleri ile karotis-femoral NDH ve HT arasında bir ilişki göstermemiştir [13]. Genç erişkinleri içeren bir başka çalışma ise

ADMA düzeyleri ve NDH arasında paradoksal bir ilişki göstermiştir ki bunun da çok değişkenli analizler yapıldığında anlamı yoktu [14]. Çalışmalar ADMA'nın akut infüzyonunun prohipertansif etkisi olduğunu gösterse de bizim bulgularımız ve geçmiş literatürdeki çalışmalar yüksek ADMA düzeyi ile hipertansiyon ve NDH ve Alx gibi hemodinamik göstergeler arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliği ADMA düzeylerinde diğer kardiyovasküler risk faktörlerine göre daha belirgin bir artış yapabilir [15]. Son dönem böbrek yetmezliğinde dört kata varan düzeylere çıkabilir. Böbrek yetmezliğinde görülen artmış kardiyovasküler olayların asıl sebebi artmış ADMA düzeyleri olabilir [16]. Bizim çalışmamızda ADMA düzeyleri ile kreatin ve GFR düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızdaki katılımcıların böbrek fonksiyonlarının genel olarak iyi düzeyde olması, son dönem böbrek yetmezliği hastası olmaması bu ilişkinin gözlenmemesinin sebebi olabilir.

Karaciğer de ADMA metabolizmasında rol oynayan organlardan bir tanesidir. ADMA'nın asıl yıkım yolu olan DDAH enzimi karaciğer de yaygın olarak bulunur ve karaciğer siroz hastalarında artmış ADMA düzeyleri bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda da ALT düzeylerinin ADMA ile pozitif korelasyonu karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin ADMA düzeyleri üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak karaciğer hastalıklarında ADMA'nın vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi inceleyecek daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hiperkolesterolemide endotelial fonksiyonun bozulduğu iyi bilinmektedir. Bu bozulmanın endotel NO üretimindeki bozulmayla ilişkili olabileceğini gösteren birçok kanıt vardır [18]. Hiperkolesterolemide gözlenen endotel disfonksiyonu ADMA düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Ancak artmış kolesterol düzeyleri ile ADMA düzeylerinin yüksekliği arasındaki ilişki sıklıkla gösterilse de ilişki göstermeyen çalışmalar da vardır [19]. Bizim çalışmamızda da LDL, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında tek başına bakıldığında anlamlı ilişki olmasa da literatürle uyumlu olarak total kolesterol düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki görülmektedir.

ADMA düzeyini anlamlı olarak etkileyebilecek 6 açıklayıcı değişkenin (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) ADMA üzerindeki açıklayıcılık düzeyi çoklu regresyon analizinde ancak %29'dur. Bu da ADMA düzeyini açıklamak için daha başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.

Yaşlı bir popülasyonda yaptığımız bu çalışmamızda ADMA ortalamasını $0.85 \pm 0.38 \mu\text{mol/L}$ 'dir. ADMA düzeylerinin endotel disfonksiyonu göstergelerinden NDH ve Alx ile ilişkisi yoktu. ADMA değeri ALT ve total kolesterol düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken açlık kan şekeri ile arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi. Çoklu regresyon analizinde LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, ALT, kreatin ile uygun model oluşturulduğunda ADMA

düzeylerinin ancak 1/3'lük kısmı açıklanabilmektedir. ADMA düzeylerinin bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi düşük düzeydedir. ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini daha iyi ortaya koyacak kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Bu çalışma 13-15 Mart 2020 tarihinde İzmir'de düzenlenen 3. Aydın Multidisipliner Endokrin Günleri toplantısında sözel olarak sunulmuş ve üçüncülük ödülü almıştır.

KAYNAKLAR

- Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. Basic Research in Cardiology 1994;89 Suppl 1:87-102.
- Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Current Cardiology Reviews 2010;6(2):8290.
- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. British Journal of Pharmacology 1996;119(8):1533-40.
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: The Uber marker? Circulation 2004;109(15):1813-8.
- Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola K. ADMA and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: Results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005;97:53-9.
- Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang B-Y, Sidney S, Cooke JP. Asymmetric dimethyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: The CARDIA Study. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007;14(2):222-9.
- Ngo DT, Sverdlöv AL, McNeil JJ, Horowitz JD. Correlates of arterial stiffness in an ageing population: role of asymmetric dimethylarginine. Pharmacol Res 2009;60(6):503-7.
- Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. PloS One 2016;11(11), e0165811.
- Schulze F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Böger RH. Determination of a reference value for N(G), N(G)- dimethyl-L-arginine in 500 subjects. European Journal of Clinical Investigation 2005;35(10):622-6.
- Sydow K, Fortmann SP, Fair JM, et al. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. Clinical Chemistry 2010; 56(1):111-20.
- Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: An intriguing interaction with diabetes mellitus. Diabetes & Vascular Disease Research 2010;7(2):105-18.
- Schwedhelm E. Quantification of ADMA: Analytical approaches. Vascular Medicine (London, England), 2005;10 Suppl 1:S89-95.
- Chirinos JA, David R, Bralley A, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: The PREVENCIÓN Study. Hypertension 2008;52(6):1051-9.
- Päivä H, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) has a role in regulating systemic vascular tone in young healthy subjects: The cardiovascular risk in young Finns study. American Journal of Hypertension 2008;21(8):873-8.
- Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. Am J Kidney Dis 2006;47(1):42-50.
- Liu X, Xu X, Shang R, Che Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. Nitric Oxide: Biology and Chemistry 2018;78:113-20.
- Lluch P, Segarra G, Medina P. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction in cirrhosis. World Journal of Gastroenterology 2015;21(32):9466-75.
- Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, Orford JL, Ganz P, Selwyn AP. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: Mechanisms in the genesis of ischemic syndromes. Annual Review of Medicine 2000;51:149-67.
- Maas R, Schwedhelm E, Kahl L, et al. Simultaneous assessment of endothelial function, nitric oxide synthase activity, nitric oxide-mediated signaling, and oxidative stress in individuals with and without hypercholesterolemia. Clinical Chemistry 2008;54(2):292-300.

DERLEME

Meme enfeksiyonlarında *Brucella* cinsi bakterilerin rolüSevil ALKAN¹, Oruç Numan GÖKÇE²¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale,²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 24.08.2021; Kabul tarihi: 16.09.2021

Sorumlu yazar: Sevil ALKAN, *Adres:* Barbaros Mh, Terzioğlu Yerleşkesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,17040, Çanakkale, *E-posta:* s-ewil@hotmail.com, *Telefon:* +905066873768.

ÖZET

Meme enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir, en sık izole edilen bakteri türü de *Staphylococcus aureus*'tur. *Brucella* cinsi bakteriler de meme enfeksiyonlarında nadiren de olsa etken olabilir. Bruselloz genellikle hayvanlarda mastit nedeni olarak bilinse de insan enfeksiyonlarının da bildirimleri özellikle endemik ülkelerden olmaktadır. Brusellozda meme tutulumu bakteriyemi sonucu gelişebilir ve komplike hale gelebilir. Bruselloz meme tutulumları meme kanseri veya memenin granülomatöz hastalıkları ile karıştırılabilir. Tanısında bakteriyolojik olarak etkenin gösterilmesi esastır. Ülkemizden bildirilen olgular genel literatürde önemli yer kaplamaktadır. Bu derleme çalışmasında meme enfeksiyonlarında brusellozun rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalık hakkında farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: *Brucella spp.*, bruselloz, meme, mastitRole of *Brucella* species bacteria in breast infections

ABSTRACT

Breast infections are usually polymicrobial, with *Staphylococcus aureus* being the most commonly isolated bacterial species. *Brucella* bacteria can also be a causative agent in breast infections, although rarely. Although brucellosis is generally known as the cause of mastitis in animals, human infections are also reported, especially from endemic countries. Breast involvement in brucellosis may develop as a result of bacteremia and become complicated. Brucellosis breast involvement can be confused with breast cancer or granulomatous diseases of the breast. It is essential to show the agent bacteriologically in its diagnosis. Cases reported from our country occupy an important place in the general literature. In this review study, we aimed to review the role of brucellosis in breast infections in the light of literature and to raise awareness about this disease.

Keywords: *Brucella spp.*, brucellosis, breast, mastitis

GİRİŞ

Meme enfeksiyonları sıklıkla polimikrobiyaldir ve çok çeşitli organizmalar izole edilir. Primer meme apseleri emzirmeyen kadınların <%1'inde, emziren kadınların ise %11'sinde saptanır [1]. Russell ve ark. [1] tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında; en sık etken *Staphylococcus aureus* olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise; apselerin mikrobiyolojisinde boyuta göre önemli bir farklılık olduğu saptanmıştır. Daha küçük apselerde (≤ 3 cm) ağırlıklı olarak miks anaeroblar (%54) bulunurken, daha büyük apselerde *S. aureus* (%29) ve diğer aerobik mikroorganizmaların (%33) baskın olduğu bildirilmiştir [2].

Bruselloz hemofagositer sistemi tutabilen, bakteriyemi yapma özelliği ile birçok farklı organı etkileyebilen, uzun süreli ateşli hastalık yapan, fokal belirtiler eşlik edebileceği, hücre içi *Brucella spp.* bakterisinin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen, dünya genelinde en yaygın zoonotik hastalıklardan biridir. Özellikle Akdeniz ülkeleri (Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye, Kuzey Afrika), Orta Doğu, Doğu Avrupa ülkeleri bu hastalık

için endemik bölgelerdir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2017 yılında 6457 yeni bruselloz vakası bildirilmiştir. Klasik bilgi olarak, küçük-büyükbaş hayvan (koyun, keçi ve sığır gibi) teması sonucu veya enfekte et, süt, süt ürünlerinin tüketilmesi ile insanlara bulaştığı bilinir. Laboratuvar kaynaklı, enfekte aerosollerin inhalasyonu, transfüzyon ve organ transplantasyonu ile bulaşların da olduğu bildirilmiştir. *Brucella* cinsi bakteriler, hayvanlarda da enfeksiyona neden olur. Hayvanlarda yavru atma, kısırılık ve mastit etkenidir [3-5].

Meme dokusu da bu enfeksiyon seyri sırasında etkilenebilir. Granülomatöz mastitte etken olan mikroorganizmalardandır [6,7]. Bu derleme çalışmasında meme enfeksiyonlarında brusellozun rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalığa farkındalık oluşturmayı amaçladık.

BRUSELLOZ FOKAL TUTULUMLAR

Bruselloz, çeşitli organlara hematogen yayılım yolu ile komplike hale gelebilir. En yaygın olarak osteoartiküler, ürogenital veya merkezi sinir sistemlerinde fokal belirtilerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Hatta tedavisinde bazen cerrahi gerektirecek düzeyde komplike hale gelebilir [8-15]. Ülkemizden yapılan

güncel bir çalışmada; 230 hasta dahil edilmiş ve hastaların 98'sinde (%42,6) hastada fokal tutulum izlendiği belirtilmiştir [15].

LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Yumuşak doku tutulumu hastalığın nadir görülen bir durumudur. Brusellozun meme tutulumu hayvanlarda sıklıkla saptanabilirken, insanlarda son derece nadirdir. Brusella cinsi bakterilere bağlı hayvanlarda memede kronik mastit bilinmektedir, ancak insanlarda bu tutulum nadirdir. Klinik bulguların sinsi olması ve tanıdaki zorluklar hastalığın komplike hale gelmesine neden olabilir. Memenin diğer hastalıklarından (maligniteler, apseler, granüloamatöz meme hastalıkları, gibi) ayırt edilmesi zordur [7,16,17]. Ülkemizden olası anne sütü kaynaklı bruselloz olgu bildirimlerinin de olması, brusellozun meme tutulumunun bildirilenden az olduğunu düşündürmektedir [18-21]. Çalışmamızda *Brucella* cinsi bakterilerin insanlardaki meme tutulumunu irdeleyerek, farkındalığı oluşturmayı amaçladık.

Bruselloz ve meme tutulumu açısından literatür gözden geçirildiğinde, ilk vakaların 1970'li yıllarda bildirildiği saptandı [7,16]. *Brucella* cinsi bakterilere bağlı gelişen meme enfeksiyonu olguları Tablo 1'de özetlendi [7,16,17,22-30]. Çalışmamız sonucu sunulan olgulara ait ilgi çekici bulgular aşağıdaki şekilde özetlendi.

İspanya'dan Gasser ve ark. [16], meme tümörü şüphesi olan bir kadının meme dokusundan *Brucella melitensis* izolasyonunu rapor etmiştir. Bu olgunun cerrahi drenaj ve antimikrobiyal tedavisinden üç hafta sonra diğer memede apse geliştiği ve kültüründe *B. melitensis* üretiliği bildirilmiştir.

Suudi Arabistan'dan 39 yaşında kadın hastada *B. melitensis*'in etken olduğu bir meme apsisi olgusu bildirilmiştir [17].

Ülkemizden Akay ve ark. [7] 52 yaşında inflamatuvar meme karsinomundan ayırt edilmesi zor olan bilateral brusella mastitli olguyu bildirmiştir. Yine ülkemizden, Cokça ve ark. [20] da gebe brusella mastiti olan bir hasta bildirmiştir.

Gerek ulusal gerekse uluslararası literatürde bildirilmiş olan vakalar 1'de özetlendi [6,7,16-28]. Sunulan tüm olgular kadın cinsiyette olup, 18 olguya ulaşıldı. Bunların 6'sı bilateral, 10'u unilateral tutulumlu iken iki olguya ait bilgiye ulaşılamadı. Bildirilen 9 olgunun meme kültürlerinde *B. melitensis* izole edilmiştir (Tablo 1).

Ibrahim ve ark. [26], *B. melitensis*'teki kümelenme ve biyofilm oluşturma özelliği olduğundan meme enfeksiyonlarına da neden olabileceği hipotezini öne sürmüştür. Ancak bu konuda kesin bilimsel temeller henüz oluşmamıştır.

Bruselloz meme tutulumu izole olabileceği gibi aynı anda farklı iki tutulumla da gelebileceği literatürde bildirilmiştir [26]. Ibrahim ve ark. [26], aynı anda meme apsisi ve bruselloza bağlı kalp pili enfeksiyonu ile başvuran orta yaşlı Lübnanlı bir kadın olguyu sunmuştur. İspanya'dan Gasser ve ark. [16], üveyit belirtileri de olan bir olgu bildirmiştir.

Çokça ve ark. [22] *B. melitensis*'in neden olduğu aksiller lenfadenopati ile birlikte bilateral çoklu meme apsisi olgusu, Nemenqani ve ark. [29] 6 olguluk serisinde iki meme apsisi olgusu bildirmiştir. Bruselloza bağlı meme apsesinin tedavisinde tercih edilen yöntem, bildirilen olgularda antimikrobiyal tedaviye ilaveten iğne aspirasyonu idi [15,29,30]. Erdem ve ark.

Tablo 1. *Brucella* cinsi bakterilere bağlı gelişen meme enfeksiyonu olan olguların özet tablosu.

Yaş	Cinsiyet	Yazar, ülke	Tutulmuş taraf, etken	Etken
52	Kadın	Akay ve ark. [7], Türkiye	Bilateral	-
-	Kadın	Gasser ve ark. [16], İspanya	Bilateral	<i>B. melitensis</i>
39	Kadın	Al Abdely ve ark. [17], Suudi Arabistan	-	-
33	Kadın (gebe)	Cokça ve ark. [22], Türkiye	Bilateral	<i>B. melitensis</i>
46	Kadın	Gilbert ve ark. [23], Almanya	-	-
33	Kadın (gebe)	Jensenius ve ark. [6], Norveç (İran vatandaşı)	Bilateral	PCR yöntemi ile <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus</i> ve <i>B. suis</i> geni ile %100 homoloji saptanmış.
48	Kadın (meme implantı mevcut)	Memish ve ark. [24], Suudi Arabistan	Unilateral	-
46	Kadın	Gürleyik [25], Türkiye	Unilateral	-
52	Kadın	Ibrahim ve ark. [26], Lübnan	Unilateral	<i>Brucella spp.</i>
63	Kadın	Erdem ve ark. [27], Türkiye	Unilateral	<i>Brucella spp.</i>
48	Kadın	Ibis ve ark. [28], Türkiye	Unilateral	-
20-48 (ortanca 22 yıl)	Kadın (1 olgu gebe, 1 hasta emziriyor, toplam 6 olgu)	Nemenqani ve ark. [29], Suudi Arabistan	2 olgu bilateral, 4 olgu unilateral	<i>B. melitensis</i>
77	Kadın	Tsironi ve ark. [30], Yunanistan	Unilateral	<i>B. melitensis</i>

[27] ile Gürleyik [25] de benzer şekilde, ince iğne aspirasyon biyopsisinin hem lokal tedavide hem de tanısal anlamda değerli olduğunu bildirmiştir.

Brusellozun tanısında mikrobiyolojik olarak kültürde üretilmesi ve/ veya serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Serolojik yöntemler; Rose-Bengal testi, serum tüp aglütinasyon testi (STA), anti-Brucella Coombs testi, brucellacapt ve "Enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) testleridir. Bu serolojik testler içerisinde ucuz ve kolay uygulanabilir olması gibi avantajları nedenleri ile en sık tercih edilen STA testidir. Ancak bu testlerin, tek başına hastalık evresini ayırt edememesi, bazılarının geçirilmiş enfeksiyonu ekarte ettirememesi, blokan antikorlara bağlı yanlış negatif sonuç alınması ve bazı mikroorganizmalarla çapraz reaksiyon göstermesi gibi olumsuz yönleri de vardır. Ayrıca antibiyotik kullanımı olan hastalarda kültür üremeleri de etkilenebilir [4,14]. Bu da zaten nadir görülen bu hastalıkta tanı almayı geciktiren nedenlerden olabilir.

Gilbert ve ark. [23] ile Nemenqani ve ark. [29] ise memenin granülatöz hastalığına benzer memede değişiklikleri olan brusella mastit olgularını bildirmiştir. Hastalara genellikle klinik bulgular ve serolojik testlerin kombinasyonu ile tanı konulduğundan ve bazen hastalara biyopsi veya ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulanmadığından, bu olgulara ait sitomorfolojik özellikler literatürde iyi karakterize edilmemiştir [29]. Nemenqani ve ark. 'nın [29] olgu serisi çalışmamız konusunda yayımlanmış en geniş seri idi. Bu olgu serisinde patolojik incelemeler; daha çok sellüler olup, iki vakada kötü şekilli epitelioid granülomlar, birkaçı granülomlarla ilişkili olan çok sayıda ayrılmış dev hücreler ve tüm olgularda nötrofilik arka plan ortak bir özellik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, granülomlardan ayrılan dev hücrelerin varlığı yararlı bir özellik olarak tanımlanmıştır. Kazeifikasyon nekrozu ise hiçbir olguda tespit edilmemiştir [29]. Diğer sunulan olgularda ise patolojik olarak identifikasyon net tanımlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Russell SP, Neary C, Abd Elwahab S, et al. Breast infections - Microbiology and treatment in an era of antibiotic resistance. *Surgeon* 2020;18(1):1-7.
2. Saboo A, Bennett I. Trends in non-lactation breast abscesses in a tertiary hospital setting. *ANZ J Surg* 2018;88(7-8):739-44.
3. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: A retrospective evaluation of 480 patients. *Medicine Maladies Infect* 2002;32:485-93.
4. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoontikvektorel-bruselloz/istatistik>. Erişim 10 Haziran 2021.
5. Corbel MJ. İnsanlarda ve hayvanlarda bruselloz. *Epidemiyoloji. Cenevre, İsviçre: Dünya Sağlık Örgütü*. Erişim 10 Haziran 2021.
6. Jensenius M, von der Lippe B, Hermansen NO, et al. Brucellar mastitis: Presentation of a case and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):98-100.

Bu hastalığın tedavisi için sunulan olgularda öneri, tetrasiklin, rifampisin ve ampisiline kombinasyonu ve klasik bruselloz süresi olan 6 haftadan daha uzun süreli olması yönündedir [29]. Bazı yazarlar ise 6 ay süre ile sadece doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu önermiştir [26,28]. Ancak bir konsensus bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda brusellozun diğer organ tutulumları konularında literatür bilgisi mevcutken, fokal tutulumlardan olan meme tutulumu konusunda sadece bir vaka serisi ve sınırlı olgu bildirimlerine rastlandı. Bildirilen olgularda da gerek tanısal gerek tedavi yönetimi konusunda fikir birliği olmadığı saptandı. Bu da tanısal olarak bu etkenin geç üreyen bir bakteri olmasına veya ön tanıda düşünülmemesi gibi nedenlere bağlı olarak, bu hastalığın atlandığı ihtimalini düşündürülebilir.

Sonuç olarak; brusellozun endemik olduğu bölgelerde meme hastalıklarının ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda mamografi ve ultrasonografi ile apse varlığı doğrulanabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ultrasonografik olarak tartışmalı vakaları aydınlatmaya yardımcı olabilir. Başarılı bir çözüm için kombine ve uzun süreli antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Bu mikrororganizmanın büyüme hızının yavaş olması nedeniyle, laboratuvar kesin tanıda sınırlı bir değere sahip olup, brusellozdan şüphelenilen vakalarda mikrobiyoloji laboratuvarı ile irtibata geçilmelidir. Bu hastalıkla ilgili gerek patofizyolojinin anlaşılmasında gerekse de tedavi süre/kombinasyon konusunda klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

7. Akay H, Girgin S, Ozmen CA, Kilic I, Sakarya H. An unusual bilateral mastitis in a postmenopausal woman caused by brucellosis. *Acta Chir Belg* 2007;107(3):320-2.
8. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22):2325-36.
9. Erkoç M, Alkan S. An unusual cause of orchietomy: Brucella epididymo-orchitis that does not respond to the treatment. *J Microbil Infect Dis* 2015;5(2):89-92.
10. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Elmaslar-Mert HT, Köksal E. Brucella septic arthritis and abscess in hand joint. *Klinik Derg* 2020;33(2):185-7.
11. Coşkun Ö, Gül H, Mert G, et al. Brusella Epididimo-Orşiti: Retrospektif Çalışma. *Balkan Medical Journal* 2009;2009(3):220-25.
12. Turunç T, Kurşun E, Demiroğlu Y, Alışkan E. Bruselloza bağlı nadir görülen tutulum ve komplikasyonlar ile seyreden 46 olgunun değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal* 2014;39:829-39.

13. Üstün C, Güven T. Akut piyelonefrit ile komplike brucelloz olgusu. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37(2):151-3.
14. Alkan Çeviker S, Elmaslar Mert H, Gedik M. Akut kolisitit ile başvuran atipik brucelloz olgusu. *Sakarya Tıp Dergisi* 2019;9(4):702-5.
15. Demirdal T, Sen P. Risk factors for focal involvement in brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;97(1):115003.
16. Gasser I, Almirante B, Fernández-Pérez F, Mendoza C. Bilateral mammary abscess and uveitis caused by *Brucella melitensis*-report of a case. *Infection* 1991;19(1):44-5.
17. Al Abdely HM, Halim MA, Amin TM. Breast abscess caused by *Brucella melitensis*. *J Infect* 1996;33(3):219-20.
18. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: Probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000;4:55-6.
19. Sahin IH, Çalışır C, Güldüren HM, Tekin-Koruk S, Dogrusoy Y. Anne sütüyle bulaşma izlenen bir brucelloz olgusu. *Klimik Dergisi* 2011;24:126-8.
20. Celebi G, Külah C, Kiliç S, Ustündağ G. Asymptomatic *Brucella* bacteraemia and isolation of *Brucella melitensis* biovar 3 from human breast milk. *Scand J Infect Dis* 2007;39(3):205-8.
21. Çetin N, Akduman İ, Kaya A, Helvacı M, İnce Bağ Ö. Yenidoğanda brucelloz olgusu. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2009;19(1):46-8.
22. Cokça F, Azap A, Meço O. Bilateral mammary abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1999;31(3):318-9.
23. Gilbert P, Holst F, Rossbach J, Pauli HK. Durch Brucellose verursachte granulomatöse non puerperale mastitis-eine Kasuistik. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1991;51:747-9.
24. Memish ZA, Alazzawi M, Bannatyne R. Unusual complication of breast implants: *Brucella* infection. *Infection* 2001;29(5):291-2.
25. Gurleyik E. Breast abscess as a complication of human brucellosis. *Breast J* 2006;12(4):375-6.
26. Ibrahim D, Dabbous H, Abi Aad Y, Araj GF, Rizk NA. Simultaneous *Brucella* breast and pacemaker infection. *ID-Cases* 2019;15:e00485.
27. Erdem G, Karakas HM, Yetkin F, Alkan A, Firat AK, Kahraman B. Brucellar breast abscess. *Breast* 2006;15(4):554-7.
28. Ibis C, Albayrak D, Yagci M. Bilateral brucellar breast abscess in a 48-year-old woman. *Ann Saudi Med* 2009;29(2):158.
29. Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H: Breast Brucellosis in Taif, Saudi Arabia: Cluster of six cases with emphasis on FNA evaluation. *J Infect Dev Ctries* 2009,3:255-9.
30. Tsironi M, Andriopoulos P, Kalkani M, Asimakopoulos G. Human mammary abscess caused by *Brucella melitensis*: A case report. *Int J Infect Dis* 2003;7(3):236.

OLGU SUNUMU

Sol subklavyan arter agenezisinde vertebral arterden aksiller artere kollateral gelişimiKadir ARSLAN¹, Uğur KÜÇÜK¹, Bahadır KIRILMAZ¹¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 13.08.2021; Kabul tarihi: 04.09.2021

Sorumlu yazar: Kadir ARSLAN, *Adres:* Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Barbaros Caddesi Terzioğlu Kampüsü B Blok No: 4, Çanakkale, Türkiye, *E-posta:* arslankadir96@gmail.com, *Telefon:*+905389765103.

ÖZET

Subklavyan arter agenezisi, aortadan direkt köken alan baş, boyun ve üst ekstremiteleri besleyen arterin konjenital olarak gelişmeme durumudur. Nadir rastlanılan bu benign durum genellikle asemptomatiktir. Ancak vakaların %20'sinde semptomatik olabilir. Agenezi ile oluşan akım azlığı veya yokluğu nabızlarda zayıflamaya, nörolojik olaylara (presenkop, senkop) ve üst ekstremitelerde iskemik değişikliklere sebep olabilir. Bu semptomlara Takayasu arteriti başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalık sebep olabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner anjiyografi, subklavyan arter, agenezi

Collateral development from vertebral artery to axillary artery in left subclavian artery agenesis

ABSTRACT

Subclavian artery agenesis is the congenital underdevelopment of the artery supplying the head, neck and upper extremity directly originating from the aorta. This rare benign condition is usually asymptomatic. But it can be symptomatic in 20% of cases. The decrease/absence of flow caused by agenesis may cause weakening in pulses, neurological events (presyncope, syncope) and ischemic changes in upper extremity. These symptoms can be caused by many inflammatory diseases, especially Takayasu's arteritis.

Keywords: Coronary angiography, subclavian artery, agenesis

GİRİŞ

Subklavyan arter agenezisi klinikte nadir karşılaşılan daha çok subklavyan arter stenozu olarak toplumda yaklaşık %2 saptanan klinik bir durumdur [1]. Periferik arter hastalıkları (PAH) arasında üst ekstremitelerde stenoz, oklüzyonları nadir görülmesine rağmen üst ekstremitelerde PAH oranları arasında en sık stenoz, oklüzyon durumu subklavyan arterde izlenir [2]. Subklavyan arter agenezisi, stenozu genellikle asemptomatik seyretme eğiliminde olup nadiren ekstremitelerde iskemik değişiklikler, kladikasyon, parmaklarda nekroz veya vertebro-baziller hipoperfüzyon durumuna bağlı olarak senkop, vertigo, ataksi, disfazi, disartri gibi klinik durumlarla karşımıza çıkabilmektedir [1]. Bu klinik durumlar göz önüne alındığında aktif kol fonksiyonu olmamasına bağlı hayati işlevlerin kendi kendine yapılamaması, gelişen nörolojik olaylara bağlı yatağa bağımlılık veya yaşam konforunda azalma saptanabilir. Literatüre bakıldığında hayatı tehdit eden beyin sapı iskemisine sebep olabilen subklavyan çalma sendromları görülebilir [3]. Yazımızda uzun yıllar atletik spor yapmasına rağmen bir şikayeti olmayıp detaylı fizik muayenesinde tanısı konulan vakayı sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

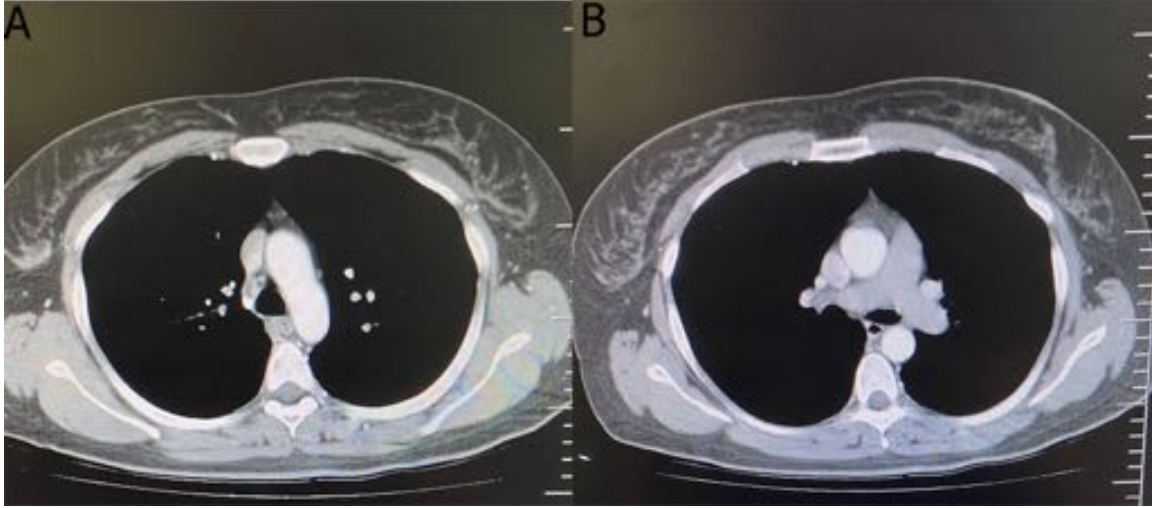
45 yaş kadın hasta üst ekstremitelerde arteriyel tansiyon farkı nedeniyle dış merkezden polikliniğimize

yönlendirildi. Yıllık rutin kontroller sırasında sol üst ekstremitelerde sağ üst ekstremiteye göre ölçülen tansiyon değerleri bariz düşük olması üzerine ileri tetkik için yatış verildi. 20 yıl karate ve 15 yıl vücut geliştirme sporları ile uğraşmasına rağmen sol kolda herhangi bir belirgin bir iskemik semptom izlenmemiştir ve kas gelişimi normaldi.

Fizik muayenesinde yapılan monitörize ölçümünde sağda 74 atım/dk nabız, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) %94, arteriyel tansiyon 117/86 mmHg olarak ölçülürken sağ kolda nabız 76/dk, SaO₂ %100 ve tansiyon arteriyel 79/64 mmHg olarak ölçülmüştür (Şekil 1). Elektrokardiyografisinde normal sinüs ritmi 100



Şekil 1. Sağ (A) ve sol (B) kol nabızı ve tansiyon değerleri ile sağ ve sol el arasındaki nabız ve saturasyon ölçümleri (C).

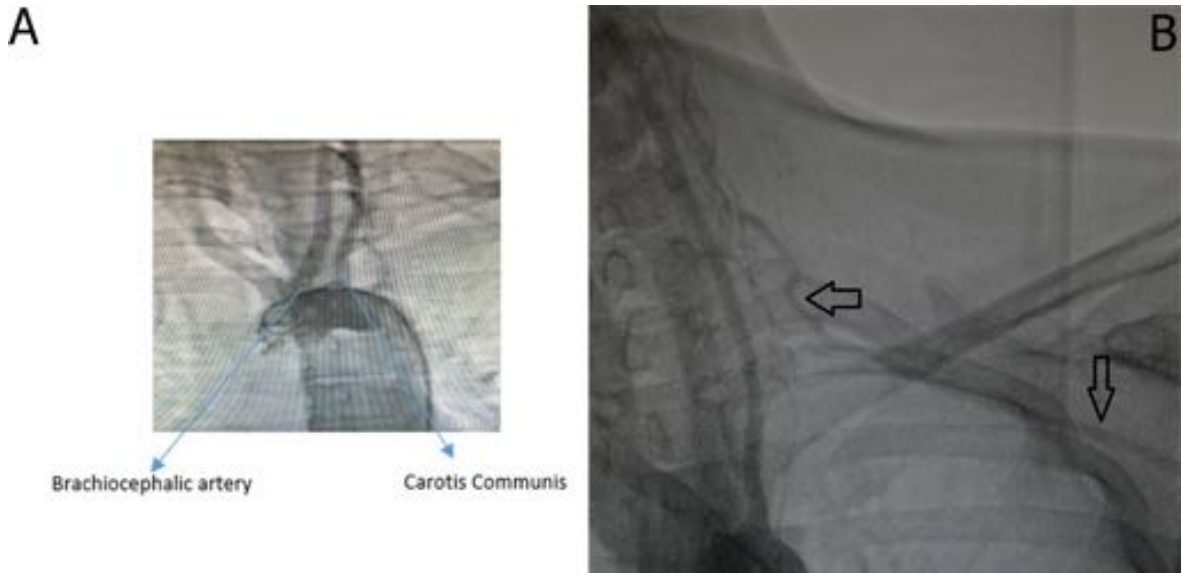


Şekil 2. Bilgisayarlı toraks tomografisi. Aort koarktasyonu veya aort diseksiyonu bulgusu izlenmiyor.

atım/dk izlenen hastanın yapılan transtorasik ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak hesaplandı. Duvar hareket kusuru ve kapak patolojisi saptanmamıştır. Yapılan sol Doppler ultrasonografide aksillerden itibaren olan doğal akım saptandı. Olası Takayasu arteriti sebebi alınan romatolojik tetkiklerde antinükleer antikor negatif, anti-düz kas antikoru negatif, anti-nötrofil sitoplazmik antikor negatif, romatoid faktör negatif saptandı. Yapılan aort bilgisayarlı tomografide aort koarktasyonu ve diseksiyonuna dair görüntü saptanmadı (Şekil 2). Diğer laboratuvar değerlerinde anormallik olmayan hastaya yapılan anjiyografik görüntüleme sol subklavyan arterin doğuştan agenezik olduğu ve sol aksiller artere kollateral veren vertebral arter izlenmiştir (Şekil 3).

TARTIŞMA

Subklavyan çalma sendromu proksimal subklavyan arter stenoz ve oklüzyonlarında poststenotik intraluminal basınç, baziller arter basıncının altına düştüğünde vertebral arterde geriye doğru bir akım ortaya çıkışına bağlı ortaya çıkan klinik durumdur [4]. Ayırıcı tanısında başta Takayasu arteriti, göğüs çıkış sendromu, posteriyor sirkülatuar serebrovasküler olaylar, aort koarktasyonu ve diseksiyonu bulunur. Tedavi hastanın semptomlarına göre planlanmaktadır. Şikayeti olmayan hastaların klinik takibi yapılabilirken, semptomları hayatını etkileyen hastalarda cerrahi, perkütan transluminal anjiyoplasti veya stent uygulanarak revaskülarizasyon sağlanabilir [4]. Literatüre bakıldığında nörolojik semptomları olan hastalara stent uygulanarak tedavi edilebildiği görülmek-



Şekil 3. Sol subklavyan arter agenezisi (A) ile vertebral ve aksiler arterlerdeki kollateral (B) gösteren anjiyografik görüntüsü.

tedir [5]. Bizim hastamızda hayatını etkileyecek majör semptom olmaması (iskemi, kas günü kaybı, senkop, inme, vertigo) sebebiyle medikal takip kararı verilerek poliklinik kontrolleri önerdik. Tanısında Doppler ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanılmasına rağmen hastamızda olduğu gibi tanı koyma kısmında fizik muayenenin atlanmaması tansiyon ve nabız muayenesi ile hasta için hayati bir

durumun erken tanısının mümkün olduğunu göstermek istedik.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Olgudan aydınlatılmış onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Caesar-Peterson S, Bishop MA, Qaja E. Subclavian Artery Stenosis. 2021 Mar 3. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29261913
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39(9):763-816.
3. Sharma VK, Chuah B, Teoh HL, et al. Chronic brainstem ischemia in subclavian steal syndrome. J Clin Neurosci 2010;17(10):1339-41.

4. Pollard H, Rigby S, Moritz G, Lau C. Subclavian steal syndrome: A review. Australas Chiropr Osteopathy 1998;7(1):20-8.
5. Yürekli VA, Kutluhan S, Gürkaş E, et al. Subclavian steal syndrome treated by endovascular approach in the interventional Neurology clinic. Turk J Neurol 2013;19(2):66-8.

OLGU SUNUMU

Leptospiroz: Bir olgu sunumu

Mehmet ÇELİK¹, Alper Akın GÖZÜBÜYÜK², Mehmet Reşat CEYLAN¹, Selcan CESUR³, Fatih ESMER⁴

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa,

²Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli,

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Bursa,

⁴Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şanlıurfa.

Geliş tarihi: 27.08.2021; Kabul tarihi: 23.09.2021

Sorumlu yazar: Mehmet Reşat CEYLAN, *Adres:* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Osmanbey Kampüsü, 63300, Haliliye/ Şanlıurfa, *E-posta:* dr.mresatceylan@gmail.com, *Telefon:* +905069931563.

ÖZET

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroketlere bağlı gelişen yaygın vaskülitte karakterize akut, febril, sistemik tutulum gösteren zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Anikterik formu %60-70 sıklıkla, nonspesifik belirtilerle karşımıza çıkar ve genellikle kendini sınırlar. Bu yazıda kliniğimizde ateş etiolojisi nedeniyle takip edilen, *Leptospira* MAT testi pozitif olarak sonuçlanan, verilen antibiyoterapi ile kliniği düzelen anikterik leptospiroz tanısı koyduğumuz bir olguyu sunduk. Ateş, şiddetli kas ağrısı, makülopapüler döküntü şikayetleriyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda leptospiroz unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Leptospiroz, ateş, spiroket

Leptospirosis: A case report**ABSTRACT**

Leptospirosis is a zoonotic infectious disease which caused by *Leptospira* spirochetes genus, characterized by acute vasculitis and acute, febrile and systemic involvement. The disease may present with very different clinical manifestations. Anicteric form 60-70% often presents with nonspecific symptoms and usually limits itself. In this article, we present a case diagnosed as anicteric leptospirosis which was followed up due to the etiology of the fever, resulting in a positive *Leptospira* MAT test, and recovered with antibiotic therapy. Leptospirosis should not be forgotten in the differential diagnosis of patients presenting with fever, severe muscle pain and maculopapular rash.

Keywords: Leptospirosis, fever, spirochaete

GİRİŞ

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroketlere bağlı gelişen yaygın vaskülitte seyreden, akut, febril ve birçok sistemi tutan zoonotik enfeksiyon hastalığıdır [1]. Leptospiroz dünyanın çeşitli bölgelerinde endemiktir. Bol yağışın olduğu ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde daha sık görülmektedir. Ülkemizde ilk kez 1915 tarihinde Nüzhet Bey ve Reşat Rıza Bey tarafından bildirilmiştir [2]. İnsanlara bulaş genellikle uzun süreli taşıyıcı olan enfekte hayvanların idrarı, dokularından herhangi biriyle direkt temas veya kontamine toprak, su veya sebzeler vasıtasıyla indirek şekilde olmaktadır. Çiftlik hayvanları, kediler, vahşi memeliler ve köpekler bakteri açısından rezervuar olsalar da fareler spiroketlerin en yaygın rezervuarlarıdır [3]. Bu rezervuarlar ile temas olasılığı olan çiftliklerde çalışanlar (çeltik işçileri, çoban, süt sağıcıları, et kesimi yapan mezbaha işçileri ve kasaplar), kanalizasyon ve maden işçileri, avcılar, askeri personel, gemiciler, veteriner hekim ve laboratuvar çalışanları leptospiroz açısından riskli meslek grupları olarak karşımıza çıkmaktadırlar [4-6,10]. Hastalık çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Anikterik formuna %60-70 sıklığında rastlanır. Nonspesifik belirtiler görülür ve

çoğunlukla kendini sınırlar. Hastaların %10-15'i Weil hastalığı kliniğiyle başvurur ve hastalığın bu formunda mortalite %5-40 arasında bildirilmiştir [7]. Hastalık tanısı genel olarak serolojik yöntemlerle konmaktadır. Mikroskobik aglütinasyon testi (MAT) en sık kullanılan yöntemdir [4]. Bu konuda kliniğimizde ateş etiolojisi nedeniyle takip edilen ve yapılan tetkikler sonucunda leptospiroz tanısı konmuş bir olgunun sunulması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında erkek olgu kliniğimize dört gün önce başlayan ateş, üşüme, titreme, terleme, öksürük, baş ağrısı, şiddetli baldır ağrısı, boyun ağrısı ve yaygın deri döküntüsü şikayetleri ile başvurdu. Ateş etiolojisi nedeniyle yatırılarak takip edilen olgunun daha önce bilinen bir hastalığı yoktu ve zabıta olarak görev yapmaktaydı. Fiziki muayenesinde ateş 38°C, tansiyon 120/80 mmHg, nabız 80/dk, solunum sistem muayenesinde sol akciğerinde dinlemekle raller mevcuttu. Yüz bölgesi haricinde yaygın makülopapüler deri döküntüsü vardı ve olgu daha önce döküntünün farkına varmadığını ifade etti. Buna ek olarak konjunktivada kızarıklık dışında diğer sistem muayeneleri doğal idi. Olgu özellikle şiddetli bacak ağrısından dolayı

yürümede güçlük çekiyordu. Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı 9900 mm³, trombosit 183.000 mm³, hemoglobin 15.1 g/dL, C-reaktif protein 21.1 mg/dL (referans aralığı 0-0.5 mg/dL), kreatinin 0.9 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT) 34 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 20 U/L, total bilirubin 0.6 mg/dL, direkt bilirubin 0.3 mg/dL, kreatin kinaz 56 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH) 178 U/L, protrombin zamanı 13.6 sn, uluslararası normalizasyon oranı (INR) 1.2 idi. Türkiye Halk Sağlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarına kızamık IgG-IgM-PCR, *Coxiella Burnetti* (Q fever) Faz II IgM-IgG (IFA), *Francisella tularensis* aglütinasyon testi (MAT), *Leptospira* PCR testleri, ayrıca Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'ne *Leptospira* MAT gönderildi. Olguya ön tanıda leptospiroz ve atipik enfeksiyonlar düşünülerek seftriakson 2x1 g/gün intravenöz, siprofloksasin 2x400 mg/gün intravenöz ve semptomatik tedavi başlandı. Tedavinin 48. saatinde genel durumu ve laboratuvar tetkikleri düzelmeye başladı. ALT ve AST (106 U/L ve 73 U/L) düzeylerinde artış görülürken, bilirubin ve kreatin kinaz düzeyinde artış görülmedi. Birinci haftanın sonunda kliniği ve laboratuvar tetkikleri düzeldi. Toplam tedavisi 10 güne tamamlanacak şekilde taburcu edildi. Olgunun Türkiye Halk Sağlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarına gönderilen tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. *Leptospira* MAT 1/200 titrede *L. Patoc* Patoc 1'e karşı antikor tespit edildiği şeklinde raporlandı. Olgu anikterik leptospiroz olarak kabul edildi ve şifa ile sonuçlandı.

TARTIŞMA

Leptospiroz, *Leptospira* türlerine bağlı gelişen dünyada en yaygın izlenen zoonotik hastalıktır. Son zamanlarda yağışlı ve tropikal bölgeler başta olmak üzere dünyanın farklı bölgelerinde meydana gelen afetlerle ilişkili salgınlardan dolayı önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ülkemizde leptospiroz insidans ve prevalansını bildiren geniş seri çalışmaları bulunmamakta, bunun yerine çeşitli meslek gruplarını ve bölgeleri kapsayan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre Türkiye'de leptospiroz prevalansı insanlarda %2-12 arasında tespit edilmiştir [5, 6]. Leptospiroz; özellikle Marmara Bölgesi olmak üzere, Ege, Çukurova, Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nden vaka sunumları şeklinde bildirimler yapılmıştır [4,5,8-10].

Leptospiralar moleküler, serolojik ve genetik olarak sınıflandırılabilir. Epidemiyolojik açıdan serolojik sınıflama kullanışlı olup, *Leptospira* türleri iki büyük kompleks içerisinde gruplandırılmaktadır. İnterrogans türü patojenik suşları; *biflexa* türü ise hastalık yapmayan saprofitik suşları kapsamaktadır [8]. Olgumuz mart ayında başvurdu ve zabıta olarak görev yapmaktaydı. Ayrıca daha önceki yıllara göre yağış miktarında belirgin bir artış söz konusuydu.

Leptospira enfeksiyonları subklinik hastalıktan böbrek yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve hemorajik diyatezle birlikte olan ölümcül hastalığa kadar

değişkenlik gösterebilir. İnkübasyon süresi ortalama 5-14 gündür. Leptospiroz tanılı hastaların %90'ında tablo anikterik, hafif ve kendini sınırlayan ateşli bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Weil hastalığı ise hastaların %10'unda görülmektedir ve ateş, kanama, sarılık, renal yetmezlik ve nörolojik bulgular ön planda görülmektedir [2]. İnkübasyon döneminden sonra hastalık iki dönemli bir seyir göstermektedir: Başlangıç dönemi (septisemik veya leptospiremik dönem) ani başlangıçlıdır ve genel olarak 4-7 gün sürmektedir. Bu dönemde belirti ve bulgular non-spesifiktir ve bu dönemde, yüksek ateş, titreme, özellikle sırt, baldır, boyun ve karın bölgelerinde şiddetli kas ağrıları, bulantı, kusma ve halsizlik görülmektedir [8]. Leptospiromik dönemden sonra 1-3 günlük semptomsuz dönemi takiben immün (leptospirotik) faz başlar. Bu evrede hastada özgül antikorlar oluşmuştur. Kan ve beyin omurilik sıvısında leptospiralar rastlanmaz fakat idrar, böbrek ve vitroz sıvıda bulunurlar. Ateş normal veya yüksektir. Şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve kas ağrısı devam eder. Maküller, makülopapüller, purpurik, eritematöz döküntüler oluşabilir [6]. Anikterik leptospirozda klinik yüksek ateş, ciddi baş ağrısı, titreme, bulantı, kusma ve miyalji gibi influenza benzeri semptomlarla başlar. Özellikle sırt, karın ve baldır kaslarının tutulumuna bağlı oluşan miyalji leptospirozda önemli bir özelliktir. Ateş en sık saptanan fizik muayene bulgusudur. Konjunktivada hiperemi, göz ağrısı, fotofobi, kas tonusunda artış, hepatosplenomegali ve lenfadenopati diğer önemli klinik bulgulardır [2]. Olgumuz ateş, üşüme, titreme, terleme, öksürük, baş ağrısı, şiddetli baldır ağrısı, boyun ağrısı ve yaygın deri döküntüsü şikayetleri ile başvurdu ve özellikle şiddetli bacak ağrısından dolayı yürümede güçlük çekiyordu. Fiziki muayenesinde akciğer dinlemekle raller, yaygın makülopapüller deri döküntüsü, konjunktivada kızarıklık mevcuttu. Hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ikter yoktu. Meninjeyal irritasyon bulguları negatifti. Hastalık bifazik bir dağılım göstermedi. Bu durumun tedavinin erken başlanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Olgumuz anikterik leptospiroz olarak kabul edildi.

Kültür leptospiroz tanısını koymada altın standarttır. Fakat etken mikroorganizmayı izole etmek zor ve zaman alıcıdır. Bundan dolayı diğer tanısal yöntemler tercih edilmektedir. PCR, ELISA, immünohistokimyasal boyama ve doku biyopsilerinde gümüşleme bu yöntemlerden bazılarıdır. Serolojik tetkikler en sık başvurulan yöntemlerdir. *Leptospira* MAT yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve referans laboratuvarlarda kullanılan testtir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)'nin önerisine göre, klinikle uyumlu olmak şartıyla, tek serum örneği alınmış hastalarda, endemik bölgelerde 1:800, endemik olmayan bölgelerde 1:200 titrelerinde pozitiflik tanı koydurmaktadır [4,6]. Olgumuza kültür yapılamadı. *Leptospira* PCR testi negatif geldi. Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'ne gönderilen

Leptospira MAT 1/200 titrede *L. Patoc* Patoc 1'e karşı antikor tespit edildiği şeklinde pozitif olarak sonuçlandı.

Laboratuvar tetkiklerinde anikterik formda sedimentasyon artmıştır. Beyaz küre sayısı normalin altı ile ılımlı düzeyde yükseklik arasında seyretmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinden aminotransferaz, bilirubin ve alkalen fosfataz ılımlı yükseklik gösterir. İdrar analizinde proteinüri, piyüri ve sıklıkla mikroskopik hematüri saptanır [11]. Karaciğer enzimleri normalden 2-5 kat daha fazla yükselmektedir. Bilirubin düzeyi 80 mg/dL ye kadar yükselebilmekle beraber genel itibarıyla 20 mg/dL'nin altında seyretmektedir. Hastalığın ilk haftasında kreatin fosfokinaz düzeyi çok yüksek seyretmektedir. Primer viral hepatitlerde bu artış görülmez [7]. Şiddetli leptospiroz olgularında periferik lökositöz ve sola kayma nadir değildir. Trombositopeni sıklıkla görülür. Böbrek fonksiyon test bozukluğu artmış plazma kreatinin seviyeleri ile gösterilir. Azoteminin derecesi hastalığın ciddiyetine göre değişkenlik gösterir [11]. Olgumuzun laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı, trombosit, hemoglobin, kreatinin, LDH, bilirubin ve kreatin kinaz düzeyleri normaldi ve hastalık süresince belirgin değişkenlik göstermedi. C-reaktif protein düzeyi yüksekti ve verilen tedavi ile normal düzeye geriledi. Yatış esnasında ALT ve AST düzeylerinde 2-3 katlık artış görülürken bilirubin ve kreatin kinaz düzeyinde artış görülmedi.

Hastalık genel olarak tedavisiz iyileşme gösterebilir. Penisilin, seftriakson ve doksisisiklin tedavide

kullanılabilen ajanlardır. Antibiyotik tedavisi özellikle erken başlandığı takdirde etkilidir [10]. Genel itibarıyla hafif-orta şiddetli olgularda doksisisiklin (200 mg/gün oral, 1 hafta), ampisilin (4x500-750 mg/gün intravenöz) veya amoksisilin (3x500 mg/gün oral) önerilirken ağır seyirli olgularda penisilin (4x1.5 milyon ünite/gün intravenöz) veya seftriakson (1x1 gr/gün) önerilmektedir [9]. Olgumuza ön tanıda leptospiroz ve atipik enfeksiyonlar düşünülerek seftriakson ve siprofloksasin verildi ve bu tedavi ile klinik semptomlar ve laboratuvar tetkikleri düzeldi. *Leptospira* MAT geç sonuçlandığından dolayı tedavi revizyonu yapılamadı.

Sonuç olarak, leptospiroz non-spesifik bulgularla seyreden gözden kaçan zoonotik bir hastalıktır. Genellikle kendini sınırlayan bir hastalık tablosu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ateş, şiddetli kas ağrısı, makülopapüler döküntü şikayetleriyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda leptospiroz unutulmaması gereken hastalıklardan biridir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklamalar

Olgudan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Bu çalışma 1-5 Mayıs 2019 tarihinde Diyarbakır'da düzenlenen 3. Güney Anadolu Enfeksiyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Farrar WE. *Leptospiraspecies* (leptospirosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, pp:2137-40.
2. Sünbül M. Leptospiroz. *Ankem Derg* 2006;20(Ek 2):219-21.
3. Yavaşca P, Kepekçi AB, Telli S. Weil hastalığı: Sarılık, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile seyreden bir olgu sunumu. *Ege Journal of Medicine* 2014;53(2):109-11.
4. Gürcüoğlu E, Öztürk Ç, Bayat N, Akalın H. Leptospiroz: Güney Marmara'dan üç olgu. *Klinik Dergisi* 2009;22(2):62-5.
5. Yılmaz Ö, Çelebi G, Atabek E, et al. Zonguldak bölgesinde kömür madeni işçilerinde leptospiroz seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2019;32:174-7.
6. Gültekin M. *Leptospira* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve*

Mikrobiyolojisi, 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017, pp:2080-6.

7. Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29:163-8.

8. Ünsal AR, Tanrısev M, Çakın S, Aygen ŞA, Kuzucu L. Bir çöp toplayıcısında gelişen ikterik leptospiroz olgusu. *Klinik Dergisi* 2011;24(3):195-7.

9. Demiroğlu YZ, Turunç T, Kasar M, Boğa C, Timurkaynak F. Weil Hastalığı: Çukurova'dan dört olgu bildirim. *Klinik Dergisi* 2011;24(1):52-6.

10. Hakyemez İN, Yıldırım MT, Şimşek F, Küçükbayrak A. Sepsis sendromu olgusu: Weil Hastalığı yakınımızda. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28(1):55-8.

11. Ahmad SN, Shah S, H Ahmad FM. Laboratory diagnosis of leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005;51:195-200.