

e-ISSN: 2717-7505

JOMPAC



Journal of Medicine and Palliative Care

VOLUM: 2

ISSUE: 4

YEAR: 2021

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Alpaslan TANOĞLU

Department of Gastroenterology, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, University of Health Sciences, İstanbul, TURKEY

ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

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

Ercan YUVANÇ

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

ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

Yasemin ASLAN

Department of Health Management, Faculty of Health Sciences, İstanbul Aydın University, İstanbul, TURKEY

Mustafa KAPLAN

Department of Internal Medicine, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, TURKEY

ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

Aybüke YÜREKLİ

School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Medicana International Ankara Hospital, Ankara, TURKEY

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

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

Demetrios DEMETRIADES

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

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

Mehmet Emin DEMİR

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

Can CEDIDI

Department of Aesthetic, Plastic and Reconstructive Surgery, Bremen, GERMANY

Bulut DEMİREL

Department of Emergency Medicine, Royal Alexandra Hospital, Paisley, Glasgow, UNITED KINGDOM

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Burcu DUYUR ÇAKIT

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Roger CHEN

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney, AUSTRALIA

Oğuz EROĞLU

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Ela CÖMERT

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

Süleyman GÖKMEN

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

Abdullah ÇAĞLAR

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

Nihal HATİPOĞLU

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

Mustafa ÇAPRAZ

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

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Tuğba DAL

Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, TURKEY

Mehmet KABALCI

Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Mahmut KALEM

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

Sevgi KALKANLI TAŞ

Department of Immunology, University of Health Sciences,
İstanbul, TURKEY

Ülkan KILIÇ

Department of Medical Biology, University of Health Sciences,
İstanbul, TURKEY

Ebru OLGUN

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

Faruk PEHLİVANLI

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

Ünsal SAVCI

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

Mehmet ŞAHİN

Department of Rheumatology, School of Medicine, Süleyman
Demirel University, Isparta, TURKEY

Ziya ŞENCAN

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

Alpaslan TUZCU

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

Kadri YILDIZ

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

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

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

Fevzi ALTUNTAŞ

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

Nuray BAYAR MULUK

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

Salih CESUR

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

Kenan ÇADIRCI

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

Aylin ÇAPRAZ

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

Murat DOĞAN

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

Harun DÜĞEROĞLU

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ordu
University, Ordu, TURKEY

Yeşim GÜZEY ARAS

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

Meltem HENDEK

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Memorial Kayseri Hospital,
Kayseri, TURKEY

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology, Hematology, Spokane, USA

Ömer KURTİPEK

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

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

Gülnur TARHAN

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

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Engin TUTKUN

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

Özge VERGİLİ

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

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

İlkin YERAL

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Akdeniz University, Antalya, TURKEY

Mehmet ZENGİN

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

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

MediHealth Academy Publishing
(www.medihealthacademy.com)

DESIGN / TASARIM

Fatih Şamil ULUDAĞ
(www.medihealthacademy.com)

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

MediHealth Academy Publishing
Emniyet Mah., Yukarı Sk., No:6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
E-mail / E-posta: info@medihealthacademy.com
Phone / Tel: +90 312 349 77 77

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>

EDITORIAL

The interest in our journal, and therefore both the number and quality of our articles, is increasing day by day. Recently, Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) entered strong indexes and is now indexed in international field indexes (ie 1b in associate professorship). In this issue, we have received 7 original studies from different fields of medicine, which I believe will be of interest to you and will shed light on future studies, and an interesting case report that I believe will guide our colleagues. As we close 2021 with this last issue of the year, I would like to express my gratitude to our esteemed professors who took part in the editorial board and/or contributed as a referee for our journal's efforts to bring it to a better point, to our valuable colleagues who contributed as authors, and to everyone who contributed to the Journal.

Best Regards

Assoc. Prof. Aydın ÇİFCİ, MD
Assoc. Editor-in-Chief

EDİTÖRDEN

Dergimize ilgi ve dolayısıyla da makalelerimizin hem sayısı hem de kalitesi her geçen gün artmaktadır. Yakın zamanda Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) güçlü indekslere girdi ve artık uluslararası alan indekslerinde (yani doçentlikte 1b) indekslenmektedir. Bu sayıda ilginizi çekeceğini düşündüğümüz ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağına inandığımız tıbbın farklı alanlarından 7 orijinal çalışma ve meslektaşlarımıza yol gösterici olacağına inandığımız ilginç bir olgu sunumunu aldık. Yılın bu son sayısı ile 2021'i kapatırken Dergimizin daha iyi noktalara gelmesi için emek veren editör kurulunda görev alan ve/veya hakem olarak katkı veren değerli hocalarımız ile yazar olarak katkı veren kıymetli meslektaşlarımıza, ayrıca dergide emeği olan herkese şükranlarımı sunuyorum.

Saygılarımla

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ
Yardımcı Baş Editör

Original Article / Özgün Makale

Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi..... 105
The frequency of breast cancer subgroups and the effect of autoimmune thyroid disease on prognosis

Sinovitli osteoartrit hastalarında herpes virüsler ve parvovirüs B19'a karşı oluşan antikor yanıtının serum ve sinoviyal sıvıda araştırılması..... 113
Investigation of antibody response against herpes viruses and parvovirus B19 in serum and synovial fluid in osteoarthritis patients with synovitis

Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında OXA 48 ve mcr-1 gen varlığının in house-PCR yöntemi ile araştırılması 118
*Investigation of the presence of OXA 48 and mcr-1 genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* strains by in house-PCR method*

The relationship of the anterior inferior cerebellar artery diameter and the vascular loop type with the clinical manifestations in vascular loop syndrome: a clinical radiologic study..... 124
Vasküler loop sendromunda anterior inferior serebellar arterin çapı ve vasküler loop tipinin klinik bulgular ile ilişkisi: klinik radyoloji çalışması

Retrospective analysis of patients applying to a health board to determine disability rates 131
Sağlık kuruluna engellilik oranlarının belirlenmesi için başvuran hastaların retrospektif analizi

Ratlarda bleomisin ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde erdoestein ve N-asetilsistein'in fibrozis üzerine etkilerinin incelenmesi 136
Investigation of the effects of erdoesteine and N-acetylcysteine on fibrosis bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats

Evaluation of the relation between epicardial adipose tissue and hepatosteatosis with coronary atherosclerosis using multidetector computed tomography..... 143
Epikardiyal yağ dokusu ve hepatosteatoz ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkinin çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi

Case Report / Olgu Sunumu

Bir olgu nedeniyle varicella zoster ensefaliti ve tüberküloz menenjit birlikteliği..... 149
Coexistence of varicella zoster encephalitis and tuberculous meningitis due to a case

Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi

The frequency of breast cancer subgroups and the effect of autoimmune thyroid disease on prognosis

İ Ramazan Coşar¹, İ Aydın Çıfci², İ Selim Yalçın³, İ Aşkın Güngüneş⁴, İ Şenay Ceylan⁴

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

⁴ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Coşar R, Çıfci A, Yalçın S, Güngüneş A, Ceylan Ş. Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 105-112.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı meme kanseri moleküler subgrup sıklığını belirlemek ve meme kanseri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) ile meme kanseri prognostik ve prediktif faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 01 Ocak 2012–31 Aralık 2015 tarihleri arasında endokrinoloji ve tıbbi onkoloji polikliniklerine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen 101 hasta dahil edildi, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrıldı. Yüksek serum anti-TPO düzeyi olanlar OİTH pozitif kabul edildi. OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen meme kanseri hastalarında tiroid otoimmünite (yüksek serum anti-TPO düzeyi) prevalansı %23,8 (n=24) olarak saptandı. OİTH pozitif meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulumu (%37,5'e karşı %61; p=0,043) OİTH negatif meme kanseri hastalarına göre daha düşüktü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında önemli bir prognostik parametre olan aksiller lenf nodu tutulum oranı daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç tiroid otoimmünitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun hangi mekanizma üzerinden etkili olduğu ise yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün tiroid hastalığı, meme kanseri, prognostik ve prediktif faktörler

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the frequency of breast cancer molecular subgroups and to investigate the relationship between autoimmune thyroid disease (AITD) and breast cancer prognostic and predictive factors in patients followed up with a diagnosis of breast cancer.

Material and Method: This study, which was planned as a retrospective descriptive study, included 101 patients who applied to the endocrinology and medical oncology outpatient clinics between January 01, 2012 and December 31, 2015, followed up with the diagnosis of breast cancer, and were divided into subgroups according to molecular classification. Those with high serum anti-TPO levels were considered AITD positive. Prognostic and predictive parameters (tumor stage, tumor size, axillary lymph node involvement, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, hormone receptor status, HER2 expression) in breast cancer patients with AITD were compared with breast cancer patients without autoimmune thyroid disease.

Results: The prevalence of thyroid autoimmunity (high serum anti-TPO level) in breast cancer patients included in the study was 23.8% (n=24). Axillary lymph node involvement (37.5% vs. 61%; p=0.043) was lower in AITD-positive breast cancer patients than in AITD-negative breast cancer patients. No significant difference was observed between the two groups in terms of other parameters.

Conclusion: Axillary lymph node involvement, which is an important prognostic parameter, was found to be lower in breast cancer patients with AITD. This result supports the view that thyroid autoimmunity is a positive prognostic factor for breast cancer. The mechanism by which this is effective should be investigated with new studies.

Keywords: Autoimmune thyroid disease, breast cancer, prognostic and predictive factors

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Selim Yalçın, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-mail/E-posta: dr.selimyalcin@gmail.com

Received/Geliş: 09.09.2021 **Accepted/Kabul:** 07.10.2021



GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda tüm dünyada en sık görülen malign tümör olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 2015 verilerine göre tüm dünyada tahmin edilen yeni vaka sayısı 1.676.600, meme kanserine bağlı ölüm sayısı ise 521.900 olarak tahmin edilmektedir (1). Batılı kadınların hastalığı olarak kabul edilse de yeni meme kanseri vakası ve ölümlerin yarısı ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılı verilerine göre meme kanseri hızı 45,9/100000 olarak bildirilmiştir (2).

Meme kanserinin doğal seyri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Bunlar; tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR)), tümör proliferasyon hızı ve moleküler prognostik faktörlerdir (enzimler, HER2 (human epidermal growth reseptör 2), onkosüpresör genler) (3).

Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur (4). Günümüzde aksiller lenf nodu tutulumunun yanı sıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer faktörler de ön plana çıkmıştır. Steroid hormon reseptör durumu, HER2, BRCA (breast cancer susceptibility), p53, cathepsin-D gibi önemli faktörler bu anlamda üst sıralardaki yerlerini almaya başlamışlardır. Fakat günümüzde aynı tedavi uygulanan aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, bundan yola çıkılarak moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkileri araştırmacıların yeni hedefi olmaya başlamıştır (5). Kantitatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve mikroarray teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve bu heterojen tabloya göre de meme kanserleri sınıflandırılmıştır. Bu alanda 2000 yılında Perou ve ark. (6) tarafından bir çalışma yapılmış ve meme tümörleri 4 ana gruba ayrılmıştır. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER2 negatif), luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER2 pozitif), triple negatif (hormon reseptör negatif ve HER2 negatif), HER2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve HER2 pozitif).

Meme karsinomunun yeni moleküler sınıflamasına göre östrojen reseptörü taşıyan karsinomlar luminal tipe uymakta ve iyi gidişli grupta yer almaktadır. Antiöstrojen

tedaviden de yüksek oranda yarar görmektedir (7). En kötü prognozlu grup ise HER2 (+) ve triple negatif meme karsinomlarıdır. Bu 2 grup karsinomda genelde östrojen reseptörü negatif olmakla birlikte HER2 (+) olanlar trastuzumab tedavisinden faydalanırken bazal benzeri grupta hem hormon reseptörleri hem de HER2/neu onkogen ekspresyonu olmadığından (triple negatif: ER, PR, HER2 negatif) tedavi seçeneği kısıtlıdır.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef popülasyonunun kadınlar olması, postmenopozal dönemde gerek selim tiroid hastalıklarının, gerekse de meme kanserinin kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi bu iki hastalığın etiolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) prevalansının meme kanseri hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (8,9).

Bu çalışmada 01 Ocak 2012–31 Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde iç hastalıkları, endokrinoloji ve tıbbi onkoloji polikliniklerine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen hastalar alınmış, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrılmıştır. OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 19.01.2016, Karar No: 01/09). Tüm prosedürler etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile başvuran 303 hasta tespit edildi. Bu hastalardan herhangi bir şikayetle endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testlerine bakılan 111 hasta çalışmaya dahil edildi. Merkezimizde meme kanseri nedeniyle takip edilemeyen, meme kanseri haricinde başka kanser tanısı olan, otoimmün tiroid hastalığı haricinde otoimmün hastalığı olan, immün yetmezliği olan, klinik ve görüntüleme bulgularına ulaşılamayan, tiroid hormon replasman tedavisi alan 10 hasta çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın dosyaları ve ameliyat sonrası patoloji raporları retrospektif olarak incelendi.

Tiroid antikor düzeylerinde anti-TPO için üst sınır 34 IU/mL olarak kabul edildi. Antikor düzeyi bu değerlerden yüksek olanlar OİTH pozitif kabul edildi. TSH, serbest T3 ve serbest T4 için normal aralıklar sırasıyla 0,27-4,2 uIU/ml; 2,2-4,4 pg/ml ve 1-1,7 ng/dl olarak kabul edildi. Bunun dışında hastaların ameliyat sonrasında patoloji raporlarından kanserin American Joint Committee on Cancer (AJCC) evrelemesine göre evresi, tümörün çapı, tümörün Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre histolojik grade'i, lenfovasküler ve nöral invazyon durumu, hormon (östrojen ve progesteron) reseptör durumu, HER2 ekspresyonu, aksiller lenf nodu tutulumu kayıt altına alındı. Tümör ile aynı taraftaki aksiller lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük tüm metastazlarda aksiller lenf nodu tutulumu pozitif kabul edildi. Tümörün çevresindeki lenfatik ve vasküler yapılara invaze olması lenfovasküler invazyon olarak kabul edildi. HER2 değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal yöntem ile 3+ tespit edilen veya 2+ tespit edilip floresan in situ hibridizasyon (FISH) testinde amplifikasyon izlenen tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilirken diğer tümörler HER2 negatif kabul edildi. Moleküler alt tip sınıflandırması yapılırken östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif ve HER2 negatif olan tümörler "Luminal A", östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif, HER2 pozitif tümörler "Luminal B", östrojen ve/veya progesteron reseptör negatif ancak HER2 pozitif olan tümörler "Her-2 overekspresyonu" ve östrojen ve/veya progesteron reseptörleri negatif, HER2 negatif olan tümörler "Triple negatif" kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler, iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarında p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın zayıf noktaları, çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması ve meme kanseri prognozu hakkında yorum yaparken 5 yıllık sağkalım değerlerine bakılmasıdır.

BULGULAR

Hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması 57,93±13,44 (min33- max89) yıldır. Hastaların %27,7'si (28) 2015, %27,7'si (28) 2014, %13,9'u (14) 2010 ve öncesi, %11,9'u (12) 2013, %10,9'u (11) 2012 ve %7,9'u (8) 2011 yılında meme kanseri tanısı almıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Meme kanseri hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
20-35	4	4
36-50	28	27,7
51-65	40	39,6
>65	29	28,7
Tanı tarihi		
<2010	14	13,9
2011	8	7,9
2012	11	10,9
2013	12	11,9
2014	28	27,7
2015	28	27,7

Hastaların tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde ortalama TSH 2,78±2,24 µU/ml, serbest T3 2,96±0,54 pg/ml, serbest T4 1,24±0,21 ng/dl saptanmıştır. Otoimmünite prevalansı %23,8'dir (n=24). Bu 24 hastanın %79,2'si (19) otoimmün ötiroidik, %8,3 (2)'ü hipotiroidik, %8,3 (2)'ü subklinik hipotiroidik ve %4,2 (1)'si subklinik hipertiroidik olarak bulunmuştur. Otoimmünite izlenmeyen 77 hastanın %79,2 (61)'si ötiroidik, %10,4 (8)'ü subklinik hipotiroidik, %3,9 (3)'ü hipotiroidik, %3,9(3)'ü subklinik hipertiroidik ve %2,6 (2)'si hipertiroidik olarak izlenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Otoimmün tiroid hastalığı (+)		
Hipotiroidi	2	8,3
Subklinik hipotiroidi	2	8,3
Ötiroid	19	79,2
Subklinik hipertiroidi	1	4,2
Otoimmün tiroid hastalığı (-)		
Hipotiroidi	3	3,9
Subklinik hipotiroidi	8	10,4
Ötiroid	61	79,2
Subklinik hipertiroidi	3	3,9
Hipertiroidi	2	2,6

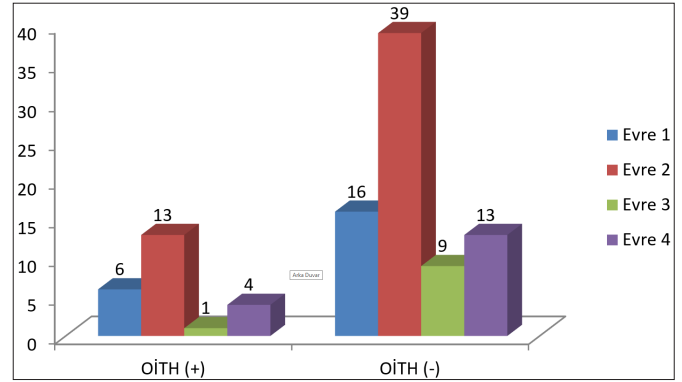
Çalışmamızda yer alan meme kanseri hastaların, %51,5'i (52) evre 2, %21,8'i (22) evre 1, %16,8'i evre 4, %9,9'u (10) evre 3 tümöre sahip olup, %93,1'inde (94) invaziv duktal karsinom, %4'ünde (4) invaziv lobuler karsinom, %3'ünde (3) diğer alt tip meme kanseri saptanmıştır. Hastaların %54,5'i (55) grade 2 tümöre sahipti (**Tablo 3**).

Meme kanseri hastaların %77,2 (78)'inde östrojen reseptörü, %70,3 (71)'ünde progesteron reseptörü pozitif, %44,6 (45)'sında Her 2 overekspresyonu saptanmıştır. Moleküler subgrup sınıflandırmasına bakıldığında %50,5 (51)'i luminal A, %28,7 (29)'si luminal B, %15,8 (16)'i Her 2 overekspresyonu, %5 (5)'i triple negatif meme kanserine sahiptir.

Tablo 3. Tümör özellikleri		
Tümör özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre		
Evre 1	22	21,8
Evre 2	52	51,5
Evre 3	10	9,9
Evre 4	17	16,8
Histoloji		
İnvaziv duktal karsinom	94	93,1
İnvaziv lobüler karsinom	4	4
Diğer alt tipler	3	3
Grade		
Grade 1	15	14,9
Grade 2	55	54,5
Grade 3	31	30,7
Östrojen reseptörü		
Pozitif	78	77,2
Negatif	23	22,8
Progesteron reseptörü		
Pozitif	71	70,3
Negatif	30	29,7
HER2 overekspresyonu		
Pozitif	45	44,6
Negatif	56	55,4
Aksiler lenf nodu tutulumu		
Pozitif	56	55,4
Negatif	45	44,6
Nöral invazyon		
Pozitif	11	10,9
Negatif	90	89,1
Perivasküler invazyon		
Pozitif	18	17,8
Negatif	83	82,2

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %54,2 (13)'si evre 2, %25 (6)'i evre 1, %16,7 (4)'si evre 4 ve %4,2 (1)'si evre 3 iken; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %50,6 (39)'sı evre 2, %20,8 (16)'i evre 1, %16,9 (13)'ü evre 4 ve %11,7 (9)'si evre 3 olarak saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,744$) (Şekil 1).

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $58,58 \pm 13,94$ iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması $57,73 \pm 13,37$ 'dir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,787$).



Şekil 1. Gruplar arasında tümör evresi dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %91,6'sında (22) invaziv duktal karsinom, %4,2'sinde (1) invaziv lobüler karsinom, %4,2'sinde (1) diğer alt tipler; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %93,5'inde (72) invaziv duktal karsinom, %3,9'unda (3) invaziv lobüler karsinom ve %2,6'sında (2) diğer alt tipler saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,922$).

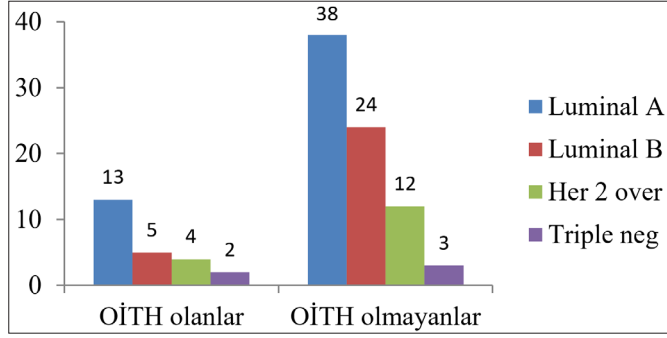
Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması $2,47 \pm 1,17$ cm iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması $2,79 \pm 1,69$ cm'dir. Gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,585$). Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %62,5'inde (15) grade 2, %20,8'inde (5) grade 1, %16,7'sinde (4) grade 3 meme kanseri izlenirken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %51,9'unda (40) grade 2, %35,1'inde (27) grade 3 ve %13'ünde (10) grade 1 meme kanseri izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör grade dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,207$).

Aksiler lenf nodu tutulumu otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde (9) pozitif iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %61'inde (47) pozitif saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$).

Hastaların hormon reseptör durumları incelendiğinde gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Otoimmün tiroid hastalığı ve moleküler subgrup dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,681$) (Şekil 2).

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarda gruplar arasında peritümöral lenfovasküler invazyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,761$).



Şekil 2. Gruplar arasında moleküler subgrup dağılımı

TARTIŞMA

Meme kanserli hastalarda prognostik ve prediktif faktörlerin sağ kalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyirinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın seyirinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevk etmiştir. Bloom ve ark. (10) 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptığı 250 hasta serilik bir araştırmalarında; cerrahi, hormonoterapi ya da kemoterapi uygulanmamış meme kanseri hastalarından % 18'inin 5 yıl, % 4'nün ise 10 yıl kadar yaşaması meme kanserinde sağ kalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağ kalımın uzayabileceğini göstermiştir. Taylor ve ark. (11) Galler'de yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda sağ kalımın 5, 10, 15, 20 ve 25 yıllık takiplerde sırasıyla %76, %65, %60, %57 ve %56 olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle meme kanserinin tek bir hastalık olmayıp, farklı seyir ve prognozlara sahip, farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü yaygınlık kazanmıştır. Meme kanserinde uzun süreli sağ kalım sadece erken tanıyla değil tümörün biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli ile de ilişkilidir.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef popülasyonunun kadınlar olması ve yine postmenopozal dönemde görülme sıklığının artması araştırmacıları bu iki hastalık arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir ve bugüne kadar pek çok selim tiroid hastalığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir (8,9). Yakın zamanlarda yapılan bir meta-analizde ise OİTH olan bir kişide meme kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (odds ratio: 2,92) (12). Jiskra ve ark. (9)'nın yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği %29,8 bulunmuş, bir diğer çalışmada ise Türken ve ark. (13) meme kanserli hastalarda OİTH sıklığını otoantikör tayini ile %28 bulmuşlardır. Çalışmamızda ise meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği ile saptanan OİTH sıklığı %23,8 (n=24) olarak sağlıklı popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

Meme kanserli hastalarda tedavi planının yapılmasında, prognoz tayininde ve tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada; hastaları hastalığın

yayılma derecesine göre gruplara ayırma yani evreleme en güvenilir yoldur (14). Günümüzde "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) ve "Union International Contre Cancer" (UICC)'nin şekillendirdiği TNM sistemi evrelemede kullanılmaktadır (15) ve önemli bir prognostik faktördür. Özmen ve ark. (16) evre 4 meme kanseri hastalarını dahil etmedikleri, meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hastaların %51'ini evre 2 meme kanseri hastaları oluşturmaktadır. Çalışmamızda ise meme kanseri hastalarının %21,8 'i (n=22) evre 1, %51,5 'i (n=52) evre 2, %9,9'u (n=10) evre 3 ve %16,8'i (n=17) evre 4 saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalar ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanserli hastalar arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,744)

Otuzbeş yaş altı hastalarda (daha agresif tümör biyolojisi nedeni ile) (17,18) ve 65 yaş üstü hastalarda (komorbid hastalıklar ve tedavi yaklaşımındaki uyumsuzluklar nedeni ile) meme kanseri sağ kalımı daha kötüdür (19,20); ancak HER2 pozitif hastalarda; yaş faktörü, trastuzumab tedavisinden bağımsız olarak sağ kalım ya da nüksle ilişkili değildir (21). Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 58,58±13,94 iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 57,73±13,37'dir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,787).

Müsinöz, papiller, medüller, adenoid kistik, tübüler karsinomlar; en sık görülen invaziv duktal karsinom ve invaziv lobuler karsinom ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahipken, mikropapiller ve metaplastik karsinom daha kötü prognozludur (22). Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,922).

Tümör boyutu, memedeki primer tümörün invaziv komponentinin en geniş çapının ölçümüdür ve erken evre meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (23). Klinik olarak saptanan tümör çapı çelişkilere neden olmaktadır, bundan dolayı patolojik tümör çapının gerçek tümör çapını yansıttığı ve esas alınması belirtilmiştir (24). Tümör boyutu arttıkça nüksüz sağ kalım azalır ve meme kanserine bağlı mortalite artmaktadır (25). Tümör boyutu ile nodal tutulum koreledir; ancak ikisinin prognostik önemi birbirinden bağımsızdır. Meme kanserli 24.740 hastayı içeren kohort çalışmasında 5 yıllık sağ kalım oranları tümör boyutu <2 cm olanlarda %91; 2-5 cm olanlarda %80 ve >5 cm olanlar için %63 bulunmuştur (26). Özmen ark. (27) meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan

meme kanseri hastalarında tümör çapını $2,49 \pm 1,45$ cm, ototimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarında tümör çapını ise $2,46 \pm 1,38$ cm bulmuşlardır ($p=0,889$). Cengiz ve ark. (28) da tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarında tümör çapının daha büyük olduğunu bulmuşlardır ($p=0,023$). Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalaması, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalamasından daha küçüktü ($2,47 \pm 1,17$ cm'ye karşın $2,79 \pm 1,69$ cm) ancak gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,585$).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i östrojen reseptörü pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı progesteron reseptörü pozitifdir. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptör pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır (29). Çalışmamızda da östrojen reseptör pozitif hastaların oranı %77,2 ($n=78$) ve progesteron reseptör pozitif hastaların oranı ise %70,3 ($n=71$) bulunmuş ve genel literatür oranlarından biraz daha fazla olduğu görülmüştür.

Freitas ve ark. (30) yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında hormon reseptör durumu (ER ve PR) açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,052$). Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının hormon reseptör durumları incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %75'inde ($n=18$) östrojen reseptörü, %66,7'sinde ($n=16$) progesteron reseptörü, %37,5'inde ($n=9$) pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %77,9'unda ($n=60$) östrojen reseptörü, %71,4'ünde ($n=55$) progesteron reseptörü pozitifdir ve gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

HER2, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Sistemik tedavi yokluğunda HER2 overekspresyonu, lenf nodu tutulumu pozitif veya negatif hastalarda kötü prognostik bir faktördür (31). HER2 durumu, yüksek grade ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir, diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak kısa hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkilidir (32). Hangi hastaların trastuzumab tedavi alacağını belirlediği gibi, hastaların hormonoterapi ve kemoterapiye yanıtını da predikte eden bir belirteçdir (33). Paik ve ark. (34) sadece yüksek grade'li tümörlere sahip olgularda HER2 pozitifliği ile azalan sağkalım arasında bir birlik-telik bulmuşlardır. Slamon ve ark. (35) aksiler tutulumu negatif hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada HER2

pozitifliği ile nüks ($p=0,001$) ve kötü sağ kalım ($p=0,02$) arasında anlamlı bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Literatürde aksiller tutulumu pozitif olgularda da HER2 pozitifliğinin azalmış sağkalım gösterdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [152]. Freitas ve ark. (30)'NIN yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,549$). Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde ($n=9$) HER2 overekspresyonu pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %46,8'inde ($n=36$) HER2 overekspresyonu pozitifdir ve gruplar arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,426$).

Peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde, kötü bir prognostik göstergeci. Lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 meme kanseri olgusu içeren kohort çalışmasında gösterilmiştir (36). Ancak, daha yakın çalışmalarda peritümöral lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değeri olup olmadığı net değildir. 15.000 'den fazla meme kanseri hasta içeren toplum temelli bir çalışmada, peritümöral lenfovasküler invazyonun anlamlı diğer prognostik faktörler (tümör boyutu, derecesi, pozitif lenf nodu tutulumu, tümör histolojisi, östrojen reseptör negatifliği) ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerin yokluğunda peritümöral lenfovasküler invazyonun sağ kalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (37). Başka bir retrospektif analizde, ikili adjuvan kemoterapi tedavisi alan 2754 hastada peritümöral lenfovasküler invazyonun kısa hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmamızda ise lenfovasküler invazyon oranı daha düşüktür (%17,8) ve otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %79,2'sinde ($n=19$) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmezken %20,8'inde ($n=5$) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %83,1'inde ($n=64$) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmezken %16,9'unda ($n=13$) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Gruplar arasında peritümöral lenfovasküler invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,761$).

SONUÇ

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan ve olmayan meme kanserli hastalar arasında meme kanseri prognostik faktörlerinden; tümör evresi, tümör boyutu, histolojik tipi, grade, hormon reseptör pozitifliği, HER2 overekspresyonu, nöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve moleküler subgrup dağılımı açısından anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Ancak otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalarda aksiler lenf nodu tutulumu oranı belirgin düşük saptanmıştır. Aksiller lenf nodu tutulum oranının daha düşük olması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığının meme kanserinde olumlu bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir. Bu nedenle meme kanseri tanısı alan kişilerde tiroid otoantikör düzeylerinin taranması hem eşlik eden bir otoimmün tiroid hastalığının tanısı hem de meme kanseri prognozu hakkında bilgi verebileceği için faydalı olacaktır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 19.01.2016, Karar No: 01/09).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı. 2013 yılı Türkiye Kanseri İnsidansı. www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf.
- Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
- Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49: 22-34.
- Gusterson AB, Ross TD, Heath JV, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 143-8.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109: 1721-8.
- Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 5: 645-9.
- Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18: 1603-11.
- Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). *BMJ* 1962; 2: 213.
- Taylor R, Davis P, Boyages J. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. *Eur J Cancer* 2003; 39: 215-22.
- Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 1169-77.
- Turken O, Narin Y, Demirbas S, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 110-3.
- Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 195.
- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Raven Publishers, 2010.
- Özmen, Tolga, Akkiprik M, Kaya H, Güllüoğlu BM. Meme kanseri ile otoimmün tiroid hastalığı ilişkisi; hormonal faktörler veya tiroglobulin gen polimorfizmi ortak etken olabilir mi? *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 2014; 10: 35-41.
- Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4: e7695.
- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3324-30.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 801-7.
- van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012; 307: 590-7.
- Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2692.
- Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 152.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403.
- Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 199.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181.
- Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709.
- Özmen T, Mahmut Güllüoğlu B, Şevket Yegen C, Soran A. Otoimmün tiroid hastalığı ile meme kanseri prognozunun ilişkisi. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 2015; 11: 2.
- Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, et al. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. *J Surg Oncol* 2004; 87: 19-25.
- Hammond M, Elizabeth H, Dowset M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.

30. Freitas PAV, Vissoci GM, Pinto VM, Lajolo PP, Jorge PT. Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer." *Endocrine Practice* 2015; 22: 16-21.
31. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1120-8.
32. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
33. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:14-20.
34. Paik S, Byyant J, Park C, et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70.
35. Slamon DJ, Godolphin W, James CA, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707.
36. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41.
37. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 729.
38. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 245.

Sinovitli osteoartrit hastalarında herpes virüsler ve parvovirüs B19'a karşı oluşan antikor yanıtının serum ve sinoviyal sıvıda araştırılması

Investigation of antibody response against herpes viruses and parvovirus B19 in serum and synovial fluid in osteoarthritis patients with synovitis

Neziha Yılmaz¹, Reyhan Öztürk², Murat Korkmaz³, Çiğdem Kader⁴, Mehmet Balcı⁵, Hafize Kızılkaya⁶, Salih Cesur⁷, Seda Sabah Özcan⁸

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

³Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁴Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁵Bolu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

⁶Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁷Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁸Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Yılmaz N, Öztürk R, Korkmaz M, et al. Sinovitli osteoartrit hastalarında herpes virüsler ve parvovirüs B19'a karşı oluşan antikor yanıtının serum ve sinoviyal sıvıda araştırılması. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 113-117.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada diz ekleminde sinovit tanısı alan hastalarda, serum ve sinoviyal sıvıda sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), human herpes virüs-6 (HHV-6) ve parvovirüs B19'a karşı oluşan IgG yanıtının saptanması ve bu virüslere karşı oluşan spesifik lokal immün yanıtın, sinovit etiolojisinin belirlenmesindeki rolünün araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne müracaat eden Kellgren Lawrence sınıflamasına göre evre 3 ve 4 osteoartrit ve sinoviti mevcut olan yetişkinler, hasta grubu olarak alındı. Benzer yaş grubunda, diz ağrısı nedeniyle veya başka bir nedenle diz grafisi çekilen ancak Kellgren Lawrence sınıflamasına göre diz osteoartriti olmayan hastalar kontrol grubu olarak seçildi. Hasta grubuna 29 sinovitli olan hasta alındı ve kontrol grubu olarak da 31 hasta çalışmamıza dahil edildi. Sinovitli hastalardan sinoviyal sıvı ve serum örnekleri alınırken kontrol grubundan sadece serum örnekleri alındı. Tüm örneklerde anti-CMV, EBV, HHV-6 ve parvovirüs B19 IgG antikorları mikro ELISA yöntemiyle araştırıldı. Sinoviyal ya da lokal antikor üretimini belirlemek için hasta grubuna ait tüm örneklerde albumin düzeyi spektrofotometrik yöntemle saptandı ve sinoviyal antikor indeksi (sABI) hesaplandı. Hasta ve kontrol grubuna ait tüm örneklerde anti-CMV, EBV, HHV-6 ve parvovirüs B19 IgG pozitiflik oranı araştırıldı. Hasta grubunda serum ve sinoviyadaki IgG düzeyi ve sinoviyal antikor indeksi (sABI) karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda araştırılan virüsler için serumda IgG pozitifliği sırasıyla; CMV için %91, EBV için %85, parvovirüs B19 için %36,6, HHV-6 için %43 olarak saptandı. Hasta serumlarında IgG pozitiflik oranı CMV ve EBV için en yüksekti ve sırasıyla; %100 ve %86 olarak saptandı. Kontrol grubunda EBV ve CMV IgG pozitiflik oranı %83 olarak saptandı. Hasta grubunda serumda parvovirüs B19 ve HHV-6 IgG pozitiflik oranı ve absorban değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Hasta grubu serum ve sinoviyal antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında; sinovitli olgularda lokal antikor üretiminin EBV IgG için %72,4 ile en fazla olduğu bunu %34,4 ile CMV IgG; % 27,5 ile parvovirüs IgG'nin takip ettiği belirlendi.

Sonuç: Sinovitli hastalarda serumda anti-EBV IgG, anti-CMV IgG ve anti-parvovirüs B19 IgG pozitiflik oranları kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Sinovitli hastalarda sinoviyal kültür örneklerinde etkenin saptanmadığı durumlarda; CMV, EBV, HHV-6 ve parvovirüs-B19 gibi virüslerin etken olabileceğinin akıldaki tutulmasının ve hastalarda serum antikorlarına ilaveten sinoviyal sıvıda lokal antikor yanıtının araştırılması için antikor indeksinin belirlenmesinin de yararlı olacağı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sinovit, CMV, EBV, HHV-6, parvovirüs B19

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to detect IgG responses against cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus-6 (HHV-6) and parvovirus B19 in serum and synovial fluid in patients diagnosed with knee joint synovitis, and to investigate the role of specific local immune response against these viruses in detection of the etiology of synovitis.

Material and Method: Adult patients with Grade 3 and 4 osteoarthritis and synovitis according to Kellgren-Lawrence classification who went into Bozok University Medical Faculty Hospital Orthopedics and Traumatology polyclinic were included in the study as patient group. Patients in similar age group who had knee graphy because of knee pain or another reason but who didn't have knee osteoarthritis according to Kellgren-Lawrence classification were chosen as control group. While 29 patients were included in patient group, 31 patients were included in control group. While synovial fluid and serum samples were taken from patients with synovitis, only serum samples were taken from control group. Anti-CMV, EBV, HHV-6 and parvovirus B19 IgG antibodies were analyzed with ELISA method in all serum samples. In order to determine synovial or local antibody production, albumin levels were detected in all samples belonging to patient group with spectrophotometric method as well as synovial antibody index (sABI) was calculated. Anti-CMV, EBV, HHV-6 and parvovirus B19 IgG positivity rate was investigated in samples of both patient and control groups. In patient group, IgG level in serum and synovial fluid and synovial antibody index (sABI) were compared.

Results: For all viruses investigated in the study, IgG positivity rate in serum was detected as 91% for CMV, 85% for EBV, 36.6% for parvovirus B19 and 43% for HHV6. While the highest IgG positivity rates were found in CMV and EBV (100% and 86%, respectively) in patient group serums, IgG positivity rates for EBV and CMV were found 83% in control group serums. It was found that IgG positivity rates for parvovirus B19 and HHV-6 in serum and absorbance values were higher in patient group compared to control group. It was shown that in cases with synovitis, local antibody production was the highest for EBV IgG with 72.4%, and it was followed by CMV IgG (34.4%) and parvovirus IgG (27.5%).

Conclusion: It was concluded that anti-EBV IgG, anti-CMV IgG, and anti-parvovirus B19 IgG positivity rates in serum were higher in patients with synovitis than control group. It should be kept in mind that viruses such as CMV, EBV, HHV-6 and parvovirus-B19 can be considered as factors when the etiological agents cannot be detected in synovial culture samples in patients with synovitis, and it is believed that in addition to serum antibodies, determining the antibody index can be useful to investigate local antibody responses in synovial fluid in patients.

Keywords: Synovitis, CMV, EBV, HHV-6, parvovirus B19

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Reyhan Öztürk, Keçiören eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: drreyhan@hotmail.com

Received / Geliş: 16.09.2021 **Accepted / Kabul:** 18.10.2021



GİRİŞ

İntraartiküler mezenkimal bir doku olan sinoviyum eklem boşluklarını sınırlayan, kemik kıkırdak ara yüzünde iskelet dokusuna bağlı bir zar olup normal eklem hareketleri için çok önemlidir (1,2).

Sinoviyum, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar artritlerin ana hedef dokusudur (3). Osteoartriti (OA) olan hastaların da yarısından fazlasında sinoviyal dokunun mikroskopik incelemesinde mononükleer hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği sinovit, diffüz fibrozis ve kalınlaşma görülebilir (2). Osteoartrit, kıkırdak yıkımı, sinovit ve inflamatuvar ağrı gibi klinik semptomlarla doğrudan bağlantılı sinoviyal inflamasyon ile karakterizedir (4). Osteoartritte sinovitteki artış, kıkırdak bozulması ile ilişkilidir (5).

Kollajen doku hastalıklarında viral etiyolojinin rol oynayabileceğini bildiren ve bunun için özellikle romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvı ve serumunda viral antijenlere karşı oluşan antikorların ölçüldüğü ve sinovit etiyolojisinde virüslerin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda, sinovit bulgusu olan OA hastalarının serum ve sinoviyal sıvılarında CMV (Sitomegalo virüs), EBV (Epstein-Barr virüs), HHV-6 (Human herpes virüs-6) ve parvovirüs B19'a karşı oluşan IgG yanıtını saptamayı ve bu virüslere karşı oluşan spesifik lokal immun yanıtı sinoviyal sıvı antikor indeksine bakarak değerlendirmeyi, sinovit etiyolojisinde virüslerin sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Daha önceki çalışmalarda antikor indeksi hesaplanmamıştır. Sinoviyadaki antikor her zaman lokal immunitenin göstergesi olmayabilir. Lokal immunité için sinoviyal sıvı antikorunun hesaplanması daha doğru bir yaklaşım olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 08.03.2012, Karar No: 33). Bu çalışma, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine müracaat eden Kellgren Lawrence sınıflamasına göre (Tablo 1) evre 3 ve 4 osteoartrit ile birlikte sinovit bulgusu olan, tanı ve tedavi amacıyla sinoviyal sıvı örneği alınan 29 yetişkin, hasta grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak da yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi benzer olan, diz ağrısı nedeniyle veya başka bir nedenle diz grafisi çekilen ancak Kellgren Lawrence sınıflamasına göre diz osteoartriti olmayan 31 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tablo 1. Kellgren Lawrence sınıflaması

Evre	Radyolojik Görünüm
Evre 0	Osteoartrite ait herhangi bir bulgu yok
Evre 1	Eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofit formasyonu
Evre 2	Kesin osteofit ve olası eklem aralığı daralması
Evre 3	Çok sayıda osteofit, eklem aralığında kesin daralma, skleroz ve kemik sınırlarında deformite olabilir.
Evre 4	Büyük osteofitler, eklem aralığında ciddi daralma, ciddi skleroz ve kemik sınırlarında aşikar deformiteler.

Hasta grubundan sinoviyal sıvı ve serum örnekleri alınırken kontrol grubundan sadece serum örnekleri alındı. Tüm örneklerde anti-CMV-IgG (Dia.Pro, İtaly), anti-EBV IgG (Nova Tec Germany), anti-HHV-6 (Euroimmun, Germany) ve anti-parvovirüs B19 IgG (Euroimmun, Germany) antikorları mikro ELISA yöntemiyle kantitatif olarak araştırıldı. Sinoviyal ya da lokal antikor üretimini belirlemek için hasta grubuna ait tüm örneklerde albumin düzeyi spektrofotometrik yöntemle saptandı ve sinoviyal antikor indeksi (sABI) hesaplandı. Sinoviyal antikor indeksi,

(Sinoviyadaki antikor miktarı/kandaki antikor miktarı) x (Kandaki albumin miktarı/sinoviyadaki albumin miktarı) formülü ile hesaplandı. Sinoviyal antikor indeksi, sinoviyada ölçülen antikorun lokal üretilip üretilmediğini anlamak için yapılan bir hesaplama, 1 olması kanla aynı düzeyde olduğunu gösterirken 1'in üzerinde olması antikorların lokal üretildiğini düşündürür

Hasta ve kontrol grubuna ait tüm örneklerde anti-CMV, EBV, HHV-6 ve parvovirüs B19 IgG düzeyleri belirlendi. Hasta grubunda serum ve sinoviyadaki IgG düzeyi, sinoviyal antikor indeksi (sABI) kullanılarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm çalışma grubunda araştırılan virüsler için serumda IgG pozitifliği sırasıyla; CMV için %91,6, EBV için %85, parvovirüs B19 için %36,6, HHV-6 içinse %43 olarak saptandı. Hasta serumlarında IgG pozitiflik oranı CMV ve EBV için en yüksek (sırasıyla; %100 ve %86) iken, parvovirüs ve HHV-6 için bu oranlar sırasıyla %65 ve %44 olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise EBV ve CMV IgG pozitiflik oranı %83 iken, parvovirüs ve HHV-6 için pozitiflik oranları; %9 ve %41 olarak saptandı. Hasta grubunda anti-CMV IgG, Anti-EBV IgG, Anti-HHV-6 IgG, anti-parvovirüs B19 IgG seviyeleri, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, sadece anti-parvovirüs B19 IgG yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda serumda IgG pozitiflik oranı ve absorpsiyon değerleri

Gruplar	Seropozitiflik oranları sayı(%)			
	Anti-CMV IgG	Anti-EBV IgG	Anti-Parvovirüs B19 IgG	Anti-HHV-6 IgG
Hasta (n=29)	29 (%100)	25 (%86)	19 (%65)	13 (%44)
Kontrol (n=31)	26 (%83)	26 (%83)	3 (%9)	13 (%41)
Toplam (n=60)	55 (%91,6)	51 (%85)	22 (%36,6)	26 (%43)
P değeri*	>0,05	0,608	0,000	0,414

(*) P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta grubunda serum ve sinoviyal antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığında ;

Serum ve sinoviyada CMV-IgG pozitifliği %100, EBV-IgG pozitifliği %86, parvovirüs B19-IgG pozitifliği, sırasıyla %65 ve 41, HHV6 -IgG pozitifliği ise %44 ve 24 olarak belirlendi. Sinovitli olgularda lokal antikor üretiminin EBV IgG için %72,4 ile en fazla olduğu bunu %34,4 ile CMV IgG ; %27,5 ile parvovirüs IgG'nin takip ettiği belirlendi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Hasta grubunda sinoviyal ve serum antikor pozitifliği

	Serum (n:29)	Sinoviyal (n:29)	s ABI*
CMV IgG	29 (%100)	29 (%100)	10 (%34,4)
EBV IgG	25 (%86)	25 (%86)	21 (%72,4)
Parvovirüs B19 IgG (Euroimmun)	19 (%65)	12 (%41)	8 (%27,5)
HHV6 IgG (Biotrin)	13 (%44)	7 (%24)	4 (%13,7)

s ABI*: Sinoviyal antikor indeksi

TARTIŞMA

Sinovit ve artrit etiyolojisinde çeşitli virüsler rol oynayabilir. Bu virüsler arasında; parvovirüs B19, rubella, CMV, EBV, hepatit A ve B virüsleri ve kabakulak gibi virüsler yer almaktadır (6,7).

Sinoviyal membranın iltihaplanması olarak tanımlanan sinovitin ve sonuçta ortaya çıkan proinflatuar mediatörlerin eklem kıkırdağı üzerindeki etkileriyle OA'in patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (8,9). Modern görüntüleme teknikleri, sinoviyal patolojinin OA'in erken ve geç evrelerinde yaygın olduğunu göstermektedir (10). Çoğu çalışma OA'de sinovit varlığının daha şiddetli ağrı ve eklem disfonksiyonu ile ilişkili olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (11).

Sinovit etiyolojisinde virüslerin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sunduğumuz çalışmada osteoartriti ve sinoviti olan 29 hastanın tamamında serum ve sinoviyal sıvı CMV ve EBV IgG'nin pozitif olduğunu saptadık. Çalışma grubunda CMV ve EBV seropozitiflik oranının yüksek olmasının nedeni bölgenin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olabilir. Mehrain ve ark. (12) yaptıkları vaka sunumunda CMV, herpes simplex virüs tip 1 (HSV1) ve parvovirüs B19 ile eş zamanlı enfeksiyonu olan psöriatik

artrit hastasında, sinoviyal dokuda immünohistokimyasal olarak CMV, parvovirüs B19, HSV-1 ve latent EBV gösterildiğini, serolojik incelemede ise EBV ve parvovirüs B19-IgG-antikorları gösterilirken HSV-1 ve CMV'ye karşı antikor yanıtının olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmada, viral antijenler için doğrudan sinoviyal test yapılmasının uygun olabileceğini bildirmişlerdir.

Takeda ve ark. (13) romatoid artrit (RA) ve osteoartritli hastalardan alınan sinoviyal dokulardan EBV DNA'yı araştırdıkları çalışmalarında, RA hastalarından alınan örneklerde %47 oranında EBV DNA PCR pozitifliği saptadıklarını, ancak; osteoartrit hastalarının hiçbirinde saptanmadığını bildirmişlerdir. Stahl ve ark. (14) yaptıkları çalışmada, artritli olan 73 hastanın sinoviyal sıvı ya da sinoviyal doku örneklerini viral DNA pozitifliği açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında, sinoviyal dokuda 23 hastada CMV, 12 hastada parvovirüs B19, 12 hastada herpes simpleks ve 11 hastada Epstein-Barr virüsü saptadıklarını bildirmişlerdir. Sinoviyal sıvı incelemesinin de benzer sonuçlar gösterdiğini fakat pozitif sonucun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Alspaugh ve ark. (15) romatoid artritli olan hastaların serum ve sinoviyal sıvıdaki EBV antijenlerine karşı oluşan antikor seviyelerinin sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında, EBV viral kapsid antijeni (VCA)'ne karşı oluşan antikor düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. EBV spesifik antikorların, romatoid artritli hastalarda sıklıkla yüksek olmasına rağmen osteoartritli olan hastalarda çalışma boyunca sabit ve normal sınırlar içinde kaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sinoviyal sıvıda ve serumda CMV antikorları en yüksek oranda saptanırken, EBV antikorları bunu takip etti. Saptanan antikorların lokal olarak mı üretildiği yoksa kandan mı geldiğini değerlendirmek için sinoviyal sıvı antikor indeksine baktığımızda, lokal antikor üretiminin EBV'de en yüksek olduğu saptandı. Mehrain ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, romatoid artritli olan hastaların %31'inde, psöriatik artritli hastaların %50'inde, reaktif artrit/sinovitli hastaların %11,5'inde sinoviyal sıvı ya da sinoviyal dokuda CMV-DNA saptadıklarını, romatoid artritli hastaların %17,2'sinde, psöriatik artritli hastaların %16,7'sinde ve reaktif artrit/sinovitli hastaların %3,8'inde sinoviyal örneklerinde latent EBV enfeksiyonu saptadıklarını ifade etmişlerdir (16).

Çalışmalarda sinoviyal sıvının incelenmesinde mikrobiyolojik moleküler tetkikler kullanılmasına rağmen, nedeni bilinmeyen artritler için yeni tanı yöntemlerinin gelişmesine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (17). Sunduğumuz çalışma, etkeni belirlenemeyen artritlerdeki etkenlerin bir kısmının viral etkenler olabileceğini destekler niteliktedir. Hasta grubunda sinoviyal antikor indeksi pozitifliği %72,4 olan EBV'nin etiyolojiden en çok sorumlu viral etken olabileceği görülmektedir.

Miran ve ark. (18), daha önceden sağlıklı olan ve akut nonallerjik ekzantem, bir haftadan uzun süren ateş ya da akut nonbakteriyel artropati şikayetlerinden biri ile hastaneye başvuran hastaları değerlendikleri bir çalışmada, akut artropati nedeni ile hastaneye başvuran hastaların %9'unda akut parvovirüs B19 enfeksiyonu tanımlamıştır. Moore ve ark. (19), erişkin ve çocuklarda eklem ve bağ dokularını tutan otoimmün hastalıkların etiyolojisi veya tetiklenmesinde parvovirüs B19'un sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Parvovirüs B19'un tekrarlayıcı seronegatif pitting ödemli simetrik sinovit sendromunda (RS3PE) etiyoloji ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (20,21) ve parvovirüs B19'un PCR ve serolojik yöntemlerinin ikisinin birlikte kullanılarak daha fazla araştırılması gerektiği belirtilmiştir (22). Sunduğumuz çalışmada, hastaların serumunda ve sinoviyasında sırasıyla %65 ve %41 oranlarında parvovirüs B19-IgG pozitifliği saptanırken, sinovitlerin %27,5'inde parvovirüs B19'a karşı lokal antikor üretimi olduğu saptandı.

Broccolo ve ark. (23) konnektif doku hastalığı olanlar ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında HHV-6 vireminin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu verilerin HHV-6'nın konnektif doku hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceğini ya da bu tür hastalıkların HHV-6 reaktivasyonuna predispozisyon yapabileceğini düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Alvarez ve ark. (24) çalışmasında romatoid artritli ve sağlıklı kontrol grubunun serumunda EBV, CMV, HHV-6 virüslerinin DNA'sı ölçülmüş ve sadece HHV-6 virüsü serum DNA ölçümlerinde anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda, HHV-6 IgG pozitifliği serum ve sinoviyada sırasıyla %44 ve %24 ve lokal antikor üretimi %13.7 olarak belirlendi. Hasta grubunda serum EBV, CMV, HHV-6 ve parvovirüs B19 antikorları yüksek saptanmış olup, parvovirüs B19 için bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

SONUÇ

Sinovitli hastalarda serumda anti-EBV IgG, anti-CMV IgG ve anti-parvovirüs B19 IgG pozitiflik oranları kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Sinovitli olgularda lokal antikor üretiminin en fazla EBV için olduğu bunu sırasıyla CMV ve parvovirüs B19'un izlediği belirlendi.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında sinovitli hastalarda sinoviyal kültür örneklerinde etkenin saptanmadığı durumlarda, CMV, EBV, HHV-6 ve parvovirüs-B19 gibi virüslerin etken olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastalarda serum antikorlarına ilaveten sinoviyal sıvıda lokal antikor yanıtlarının araştırılması için antikor indeksinin belirlenmesinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 08.03.2012, Karar No: 33).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Bozok Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

Teşekkür: Sayın İlhan GÜNAYDIN (Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Yozgat)'a çalışmamıza verdiği destekten dolayı teşekkür ederiz.

Not: Bu çalışma 7. EACID Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Van de Sande MG, Baeten DL. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 599-606.
2. Ene R, Sinescu RD, Ene P, Cirstoiu MM, Cirstoiu FC. Synovial inflammation in patients with different stages of knee osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56: 169-73.
3. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 463-75.
4. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 625-35.
5. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, et al. Evolution of synovitis in osteoarthritic knees and its association with clinical features. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 1867-74.
6. Swartz MN. Skin and soft tissue infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
7. Davignon JL, Combe B, Cantagrel A. Cytomegalovirus infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 16.
8. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 18.
9. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 16-21.
10. Hayashi D, Roemer FW, Katur A, et al. Imaging of synovitis in osteoarthritis: current status and outlook. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 116-30.
11. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012; 51: 249-57.

12. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Zang KD, Madry H. Replicative multivirus infection with cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and parvovirus B19, and latent Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of a psoriatic arthritis patient. *J Clin Virol* 2004; 31: 25-31.
13. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1218-25.
14. Stahl HD, Hubner B, Seidl B, et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 342-6.
15. Alspaugh MA, Henle G, Lennette EL, Henle WJ. Elevated levels of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Invest* 1981; 67: 1134-40.
16. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Remberger K, Ojak A, Zang KD. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-in situ hybridization. *Mod Pathol* 2004; 17: 781-9.
17. Aupiais C, Ilharberorde B, Doit C, et al. Aetiology of arthritis in hospitalised children: an observational study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 742-7.
18. Miron D, Luder A, Horovitz Y, et al. Acute human parvovirus B-19 infection in hospitalized children: A serologic and molecular survey. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 898-901.
19. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 289-94.
20. Perandones CE, Colmegna I, Arana RM. Parvovirus B19: another agent associated with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol* 2005; 32: 389-90.
21. Drago F, Ciccarese G, Agnoletti AF, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with parvovirus B19 infection: two new cases and review of the comorbidities. *Int J Dermatol* 2015; 54: e389-93.
22. Szumera M, Sikorska-Wisniewska G, Szweda P, Korzon M. Role of parvovirus B19 as a causative agent for arthritis in children--preliminary studies]. *Med Wieku Rozwoj* 2004; 8: 425-32.
23. Broccolo F, Drago F, Cassina G, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 in patients with autoimmune connective tissue diseases. *J Med Virol* 2013; 85: 1925-34.
24. Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, de Miguel S, et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1357-9.

Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında OXA 48 ve mcr-1 gen varlığının in house-PCR yöntemi ile araştırılması

Investigation of the presence of OXA 48 and mcr-1 genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* strains by in house-PCR method

✉ Gülnur Tarhan¹, ✉ Funda Şahin¹, ✉ Salih Cesur²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

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

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Tarhan G, Şahin F, Cesur S. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında OXA 48 ve mcr-1 gen varlığının in house-PCR yöntemi ile araştırılması. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 118-123.

ÖZ

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KRE)'nin neden olduğu enfeksiyonlar, küresel sağlık için ciddi bir sorundur. Karbapenemler, kapsamlı uygulamaları nedeniyle günümüzde direnç mekanizmaları gelişmiştir. Karbapenemaz sentezleyen izolatların saptanması, dağılımlarının takip edilmesi ve uygun tedavinin sağlanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Günümüz ilaç direncinin saptanmasında Real-time-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), başta olmak üzere çeşitli ticari moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak testlerin yapılabilmesi için pahalı ekipmanlara ihtiyaç duyulması nedeni ile, rutin bakteriyoloji laboratuvarlarında uygulanabilecek güvenilir, pratik ve düşük maliyetli testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli servislerde yatan hastalardan izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif, karbapenemlere dirençli, kolistine duyarlı toplam 60 Gram-negatif bakteri (39 suş *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), 11 suş *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve 10 suş *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*))'de izolatın mcr-1 ve bla_{OXA-48} gen bölgelerinin varlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Klinik örnekler konvansiyonel yöntemler ile izole edildikten sonra kesin tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri otomatize sistemle çalışılmıştır. GSBL ve kolistin direncinin doğrulanması disk difüzyon testi ve gradyen testleri ile yapıldı. PZR sonuçlarına göre *A. baumannii* suşunun 10 tanesinde, *K. pneumoniae* suşunun bir tanesinde ve *P. aeruginosa* suşunun bir tanesinde mcr-1 geni saptandı. *A. baumannii* suşunun 5 tanesinde, *K. pneumoniae* suşunun 2 tanesinde bla_{OXA-48} geni saptandı. *A. baumannii* suşunun bir tanesinde her iki genin varlığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, karbapenemaz enzimi üretimi ve gen bölgesinin belirlenmesinde hızlı, tekrarlanabilir ve yüksek doğrulukta yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gram-negatif basiller, karbapenem direnci, kolistin, mcr-1, bla_{OXA-48}

ABSTRACT

Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) are a serious problem for global health. Carbapenems have developed resistance mechanisms due to their extensive applications. Identification of isolates expressing carbapenemase is important for that terms of monitoring their distribution and providing appropriate treatment. For detection of drug resistance, it is used various commercial molecular diagnostic methods, especially Real Time-polymerase chain reaction (RT-PCR). However, nowadays due to the needed for expensive equipment to carry out the tests, it is needed reliable, practical and low-cost tests that can be applied in routine bacteriology laboratories.

Our study was carried out to determine the presence of mcr-1 and bla_{OXA-48} gene regions of 60 ESBL positive, carbapenems resistant, colistin sensitive Gram negative bacteriae (39 strains of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), 11 strains of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), and 10 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)) from patients hospitalized in various wards of Etlik İhtisas Training and Research Hospital. The clinical samples were isolated by conventional methods, after that precise identification and antibiotic susceptibility tests were performed with an automated system. Confirmation of ESBL and colistin resistance was done by disc diffusion and gradient testing. According to PCR results, mcr-1 gene was detected in ten *A. baumannii* strains, one *K. pneumoniae* and one *P. aeruginosa* strain. The bla_{OXA-48} gene was detected in five *A. baumannii* strains and two *K. pneumoniae* strains. Both genes were detected in one of the *A. baumannii* strain. gene. As a result, it was needed new diagnostic methods that rapid, reproducible, highly accurate for determine carbapenemase enzyme production and gene presence.

Keywords: Gram-negative rods, carbapenem resistance, colistin, mcr-1, bla_{OXA-48}

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail/E-posta: scesur89@yahoo.com

Received/Geliş: 26.11.2021 **Accepted/Kabul:** 17.12.2021



GİRİŞ

Antibiyotik direnci insan sağlığını tehdit eden en önemli küresel sorunların başında gelmektedir. *Enterobacteriaceae* ailesinde son olarak karbapenemaz üreten türlerin ortaya çıkışı ve yayılması bu sorunu daha önemli hale getirmiştir (1,2). Uygulanan sağlık politikalarına bağlı olarak ülkeler arasında direncin yayılımı ve oranında farklılıklar bulunmaktadır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KRE), çeşitli bakteri türlerini içerir ve her birinin kendi ilaca direnç mekanizması vardır (3).

Karbapenemler, geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten patojenlerin birçoğuna karşı etkili ilaçlar olarak kabul edilir, ancak kapsamlı uygulamaları nedeniyle günümüzde direnç mekanizmaları gelişmiştir.

Kolistin çoklu ilaca dirençli Gram-negatif basillerin tedavisi için ayrılmış son basamak ilaçtır. İlacın tedavide yer alması, tarımsal ve hayvansal üretimde kullanımının yaygınlaşması, ilaca karşı direncin ortaya çıkmasına neden olmuştur (4). Kromozom aracılı kolistin direnci uzun zamandır bilinmektedir, ancak tek dikey geçişleri nedeniyle endişe verici değildir (5).

Plazmid kodlu kolistine dirençli *mcr-1* geni ilk olarak Çin'deki çiftlik hayvanları ve insan örneklerinden *E. coli* izolatlarında rapor edilmiştir. *Enterobacteriaceae* türleri arasında *mcr-1* geni varlığı 2016 yılından itibaren dünya genelinde farklı ülkelere rapor edilmeye başlanmıştır. *mcr-1* geni, fosfo-etanol-amintransferaz aktivitesini yapısal olarak değiştirir ve lipopolisakkarid fosfat grubu (LPS)'nin daha katyonik hale getirir. Buna bağlı olarak kolistin bağlanma afinitesini kaybeder. Günümüze kadar *mcr-1* geni 47 farklı ülkede tanımlanmıştır. Dünya çapında yapılan birçok retrospektif çalışmada *mcr-1* geninin en az 20 yıldır tespit edilmeden var olduğu tespit edilmiştir (2).

Enterobacteriaceae ailesinde kolistin direncinin ortaya çıkması ve yaygınlaşmasıyla insanlarda ve hayvanlarda *mcr-1* ve *bla_{OXA-48}* genlerinin artması çok ilaca dirençli bakteri tedavisinde teropatik seçenekleri sınırlandırmaktadır.

Antibiyotik direncinin saptanmasında fenotipik yöntemlere ek olarak genotipik yöntemler ile direnç genlerinin tanımlanması direncin yaygınlığı, türü ve tedavi protokolünün planlanmasında önemli katkı sağlamaktadır (6). Günümüzde direncin tanımlanmasında Real-time-PZR (RT-PCR), başta olmak üzere çeşitli ticari moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak testlerin pahalı ekipmanlara ihtiyaç duyulması, rutin bakteriyoloji laboratuvarlarında uygulanabilecek güvenilir, pratik ve düşük maliyetli testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Direnç gen varlığının belirlenmesinde in house-PZR yöntemi kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli servislerde yatan hastalardan izole edilen GSBL pozitif, karbapenem dirençli 60 adet Gram-negatif bakteride *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) suşlarında *mcr-1* ve *blaOXA-48* gen bölgelerinin varlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kişiye ait biyolojik materyal kullanılmamıştır, kişisel veri yoktur. Çalışma laboratuvarından izole edilen bakteri suşlarında yapıldığı için etik kurul kararı gerektirmemektedir. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine ve etik ilkelere bağlı kalmıştır.

Bakteri İzolatları ve İdentifikasyon

Çalışmaya, 2012-2014 yılları arasında Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli servislerden izole edilen, 60 adet Gram-negatif bakteri (sırasıyla; 39 tane *A. baumannii* suşu, 11 tane *P. aeruginosa* ve 10 tane *K. pneumoniae* suşu) dahil edildi. Klinik örnekler konvansiyonel yöntemler ile tanımlandıktan sonra kesin tanımlama ve antibiyotik duyarlılık duyarlılık testleri BD Phoenix ID/ AST (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) otomatize sistemi ile yapıldı. GSBL pozitif olarak tanımlanan örneklerde GSBL ve kolistin direnci disk difüzyon ve gradyen testleri ile doğrulandı. Test sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmada, kalite kontrolü amacı ile kontrolü olarak *E. coli* ATCC 25922 şusu kullanıldı.

Antibiyotik Duyarlılık Testi

Karbapeneme dirençli suşların antimikrobiyal duyarlılık testi BD Phoenix ID/AST otomatize sistemi ile 17 farklı antibiyotik için çalışıldı. Bu antibiyotikler; amikasin (AMK), ampicilin (AMP), aztreonem (ATM), seftiakson (CRO), sefuroksim (CXM), seftazidim (CAZ), siprofiloksasin (CIP), sefazolin (CF), ertapenem (ETP), gentamisin (GEN), imipenem (IPM), levfloksasin (LVX), sefepim (FP), sefotaksim (CTX), meropenem (MEM), tigiseklin (TGC) ve kolistin (CST)'den oluşmaktaydı.

GSBL Tanısının Doğrulanması/Gradyent Test Çalışması

EUCAST kriterleri doğrultusunda sefotaksim/klavulanik asit ya da seftazidim/klavulanik asit ya da sefepim/klavulanik asit E-testleri ile GSBL varlığı araştırıldı. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin ≥ 8 mm veya elips şeklinde bozulması pozitif olarak kabul edildi.

Disk Difüzyon Çalışması

İzolatların karbapenemaza duyarlılıklarının belirlenmesi için McFarland No:0,5 bulanıklığına ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton agar (MHA)'a ekimi yapıldı, ETP (10 mg), IMP (10 mg) ve MEM (10 mg) antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

Genotipik Testler

• **DNA izolasyonu:** Kültürde üremiş kolonilerden bir öze dolusu alınarak, 500 µl TE tamponu (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 8,0) ile suspanse edildi. 15,000xg'de 10 dksantrifüjlendikten sonra, süpernatant atıldı. Çökeltiye ikinci kez aynı işlem uygulandı. Süpernatant atıldıktan sonra, çökelti 250 µldistile su ile suspanse edildi ve 20 dk boyunca kaynar su banyosunda bekletildi. Santrifüjleme işleminden sonra DNA içeren süpernatant steril mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Test süresine kadar -40°C' de bekletildi. Karbapenemaz direnç genlerinin araştırılmasında kullanılan primer dizileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Karbapenemaz direnç genlerinin araştırılmasında kullanılan primer dizileri

Primerler	
mcr-1 F	5' GGGCCTGCGTATTTTAAGCG 3'
mcr-1 R	3' CATAGGCATTGCTGTGCGTC 5'
oxa-48 F	5' TTGGTGGCATCGATTATCGG 3'
oxa-48 R	3' GAGCCACTTCTTTTGTGATGGC 5'

• **PZR koşulları:** mcr-1reaksiyon karışım için 13,9 µl dH₂O, 2,5 µl 10XBuffer (Mg²⁺ free, Biomatik 1,25 ML), 2,5 µl MgCl₂ (Biomatik 25 mM), 0,5 µl dNTPMix (Blirt 2 mM), 0,25 µl primerler, 0,1 µl TaqPolimeraz (Biomatik 5U/µl) ve 5 µl kalıp DNA eklendi (1). Hazırlanan PZR karışımı ısı döngü cihazında (MultigeneOptimaxLabnet) 95°C'de 5 dk, 95°C'de 30 sn, 60°C'de 30 sn, 72°C'de 30 sn (40 döngü), 72°C'de 5 dk döngüsünde gerçekleştirildi.Reaksiyon tamamlandıktan sonra, amplikonlar +4°C'de çalışma gününe kadar bekletildi.

blaOXA-48reaksiyon karışım için 14,65 µl dH₂O, 2,5 µl 10XBuffer (Mg²⁺ free, Biomatik 1,25 ML), 2,0 µl MgCl₂ (Biomatik 25 mM), 0,5 µl dNTPMix (Blirt 2 mM), 0,25 µl primerler, 0,1 µl TaqPolimeraz (Biomatik 5U/ µl) ve 5 µl kalıp DNA eklendi (1). Hazırlanan PZR karışımı ısı döngü cihazında (MultigeneOptimaxLabnet) 95°C'de 5 dk, 95°C'de 30 sn, 58°C'de 30 sn, 72°C'de 30 sn 72°C (30 Döngü)'de dk döngüsünde gerçekleştirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, amplikonlar +4°C'de çalışma gününe kadar bekletildi.Agaroz jel elektroforezi %1,5 m/v konsantrasyon, 1 saat, 100 V'da 1X TBE'de görüntüledi.

BULGULAR

Çalışmaya 39 (%65) *A. baumannii*, 11 (%18) *P. aeruginosa* ve 10 (%17) *K. pneumoniae* suşu dahil edildi. Çeşitli servislere yatan hastalardan alınan klinik örnekler; trakeal aspirat, idrar, kan, balgam ve yara örneklerinden oluşmaktaydı.

İzolatların %50 (30)'si idrar, %28 (17)'i trakeal aspirat, %13 (8)'ü balgam, %5 (3)'i yara ve %4 (2)'ü kan örneğinden oluşmaktaydı.

Gradyen testi sonucunda çalışmada kullanılan tüm izolatların GSBL ürettiği saptandı. GSBL tanımlamasından sonra suşların karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. İzole edilen suşlarda otomatize sistemle saptanan karbapenem duyarlılık sonuçları ile disk difüzyon testi ile belirlenen duyarlılık sonuçları %100 uyumlu bulundu.

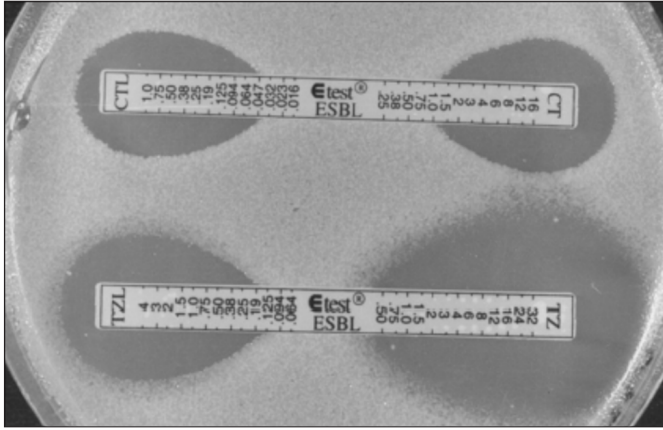
PZR sonuçlarına göre; *A. baumannii* suşlarının 10 tanesinde, *K. pneumoniae* suşlarının bir tanesinde ve *P. aeruginosa* suşlarının bir tanesinde mcr-1 geni saptandı. *A. baumannii* suşunun 5 tanesinde, *K. pneumoniae* suşlarının 2 tanesinde blaOXA-48 geni saptandı. *A. baumannii* suşunun bir tanesinde her iki genin varlığı tespit edilmiştir. Direnç geni tespit edilen tüm suşların aztreonama dirençli olduğu tespit edildi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm bakteri suşlarının tamamının kolistine duyarlı olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae grubunda antibiyotik direnci önemli bir halk sağlığı problemidir. Karbapenem direncinin ortaya çıkması ile tedavi protokollerinin planlanması daha karmaşık bir hal almıştır. Belirgin karbapenem direncinin ortaya çıkması için, azaltılmış geçirgenlik veya çoklu-ilaç dışı akış pompalarının aşırı ekspresyonu gibi direnç mekanizmaları gereklidir (8). Karbapenemlere direnç gelişimi enzimatik inaktivasyon, hedef bölge ve efflux (atım) pompalarındaki mutasyonlardan kaynaklanabilir (9). Karbapenemaz üretimi klinik olarak en önemli direnç mekanizmasıdır. Çünkü neredeyse tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen, yatay olarak plazmidler veya transpozonlara aktarılabilen, genlerle kodlanan ve genellikle diğer direnç etkenleriyle ilişkili enzimlerdir (10). Özellikle toplumda dolaşan direnç genlerinin varlığı bu sorunun ana kaynağını oluşturmaktadır.Son yıllarda dolaşımda saptanan genler blaKPC, blaVIM, blaIMP ve blaOXA-48'dir (11).

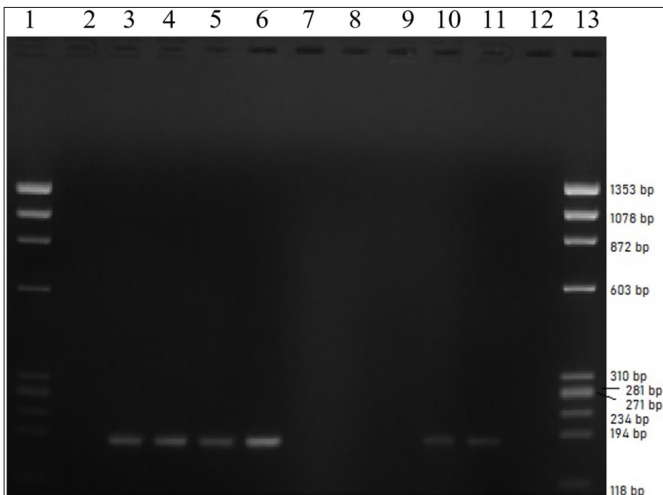
Karbapenemaz üreten Enterobakterlerin ortaya çıkması ve dünya genelinde yayılması önemli bir klinik endişeye sebep olmaktadır. Çünkü karbapenemler GSBL üreten çoklu ilaç dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk sırada tercih



Şekil 1. Gradyen testi ile GSBL tayini. GSBL üretmeyen bir suş. (Sağ) GSBL üreten bir suşun seftazidim MIC >256 mg/mL iken, seftazidim/klavulonik asit MIC değerinin 38 kat azaldığı görülmektedir (7)

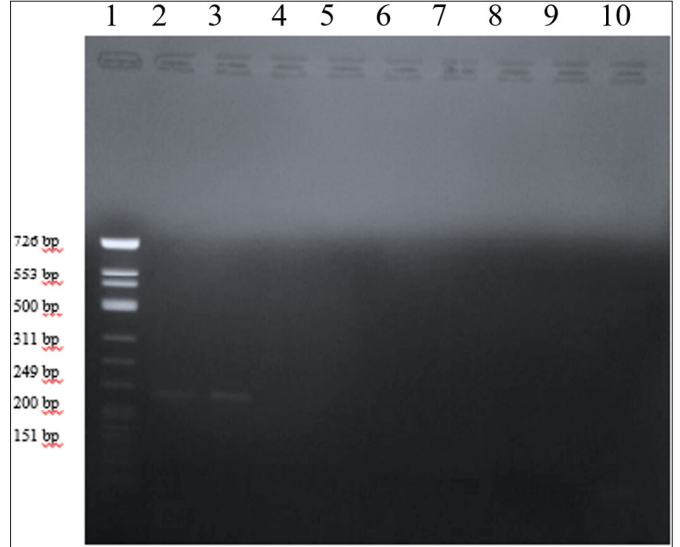


Şekil 2. Her üç antibiyotik kombinasyonuna göre karbapeneme dirençli olan izolat/ zon için üremeler (Çift disk sinerji yöntemi) (Başka bir çalışmadan alıntı yapılmıştır)



Resim 1: mcr-1 geninin bant görüntüsü

1) Haelll Marker, 2) Negatif kontrol, 3) Pozitif kontrol, 4) Örnek, 5) Örnek, 6) Örnek, 7) Örnek, 8) Örnek, 9) Örnek, 10) Örnek, 11) Örnek, 12) Örnek, 13) Haelll marker



Resim 2. blaOXA-48 geninin bant görüntüsü

1) Marker, 2) Pozitif kontrol, 3) Örnek, 4) Örnek, 5) Örnek, 6) Örnek, 7) Örnek, 8) Örnek, 9) Örnek, 10) Negatif kontrol

edilen ilaçlardandır.

Besi hayvanlarında kolistin dirençli *E. coli* prevalansının artması bununla birlikte *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kolistin direnci saptanan diğer türlerdir (12). 2009–2012 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada *Klebsiella* türleri (spp.)'nin kolistin duyarlılıkları araştırılmış ve yıllara göre kolistin direnci %3'ten %10'a daha sonrasında %20'ye yükseldiği bildirilmiştir (13).

Çin'de 2016 yılında hayvansal kaynaklı bir suşta mcr-1 geninin tespit edilmesi ile ilerleyen yıllarda insan ve hayvansal kaynaklı, farklı tür suşlarda da mcr-1 geni raporlanmıştır (14). Çoğunlukla *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de olmak üzere mcr-1 geninin yaygınlığının artması endişe kaynağıdır (3). Son araştırmalar dokuz farklı mcr geninin bulunduğunu ve bunların insan ve hayvan kaynaklı olduğunu göstermiştir. Çin'de yapılan pek çok araştırmada hayvanlardaki mcr-1 gen prevalansı %20, insanlardaki ise %1 oranında rapor edilmiştir. Avrupa'nın bazı ülkeleri, Kuzey ve Güney Amerika, Asya ve Afrika'da yapılan çeşitli çalışmalarda plazmid aracılı mcr-1 genine besinlerde, hayvanlarda ve insanlarda rastlanmıştır (15). Aynı anda mcr-1 ve blaOXA-48'i birlikte barındıran *E. coli* izolatlarına ilişkin raporlar nadirdir (16).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), *K. pneumoniae* izolatların arasında karbapenem direnç eğilimi 2014'te %1,8'den, 2017 yılında %8,6'ya yükseldiğini bildirmiştir (17). Ülkemizde 2001 yılında klinik izolatlarda karbapenem direnç genlerinden blaOXA-48 tespit edilmesinden beş yıl sonra blaOXA-48 pozitif *K. pneumoniae* hastane salgınları görülmüştür (18).

Yıldız ve ark. (19) 2019 yılında 26 merkezden toplanan GSBL pozitif 493 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranlarını ve dirençten sorumlu

genleri araştırmıştır. İzolatların %49,7'si ETP'e, %40,6'sı IMP'e ve %43'ü MEM'e dirençli saptanmış, IMP ve MEM'e dirençli izolatların tümünde direnç gen varlığı genotipik olarak tespit edilmiştir. Genotipik olarak 493 izolatın %52,2 (207)'sinde karbapenem direnç gen varlığı ve blaOXA-48'e sahip 108 suş tespit edilmiştir. Sunduğumuz çalışmada suşların tamamı en az bir karbapeneme dirençli olarak saptandı. Aynı anda üç karbapeneme dirençli suş tespit edilmemiştir. Suşların gen bölgelerine baktığımızda; 12 izolatta mcr-1, 7 izolatta bla_{OXA-48} geni tespit edilmiştir. Aynı zamanda bir izolatta her iki genin varlığı tespit edilmiştir. Arabacı ve ark. (20) 2019 yılındaki çalışmasında 57 GSBL pozitif izolatın 47'sinde (%82,45)bla_{OXA-48} genini ve 3 izolatta mcr-1 geninin varlığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bla_{OXA-48} geninin saptanma oranı %12'dir.

Bilal ve ark. (21) 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada, GSBL pozitif 129 izolatın 30 (%25)'unda bla_{OXA-48} ile dört izolatta mcr-1 genin varlığını tespit etmiştir. Çalışmada transkonjugasyon testi ile, mcr-1, bla KPC-2 ve bla NDM-1 genlerinin plazmitler üzerindeki transfer edilebilirliğini ve lokalizasyonunu doğrularak PFGE plazmit tipi tespit edilmiştir. mcr-1 ve bla_{OXA-48} direnci saptanan tüm izolatlarda kolistine de dirençli olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızdaki tüm suşların kolistine duyarlı ve karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine karşı dirençli olduğu saptandı

Parlak ve ark. (22) 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada, 47 adet karbapenem dirençli ve 80 adet karbapeneme duyarlı olmak üzere 127 *K. pneumoniae* suşunda GSBL enzimi ve OXA-48 enzimini araştırmışlardır. İzolatların %46 (58 izolat)'sı GSBL pozitif bulunmuş ve tüm izolatlarda %33'ünde bla_{OXA-48} gen bölgesi tespit edilmiştir(22). Sunduğumuz çalışmadaki suşların tamamında GSBL enzimi pozitif.

Fransada Caspar ve ark. (23)'ün 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada GSBL pozitif bir *K. pneumoniae* suşunda mcr-1 genine rastlanmıştır. Yeni Kaledonya'da Robin ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, 48 GSBL pozitif *E. coli* suşunun 2'sinde mcr-1 geni (%4,2) bildirmişlerdir (24). Finlandiya'da Gröndahl ve ark. (25) tarafından ilk kez 2016 yılında GSBL pozitif 1 *E. coli* suşunda mcr-1 genine rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda da 12 izolatta mcr-1 direnç geni tespit edilmiştir.

Kolistin direnci, özellikle mcr-1 genlerinin ESBL, MBL, NDM genleri gibi diğer çoklu ilaç direnç genleri ile birlikte bulunması ve pan-ilaç direncinin ortaya çıkma olasılığı ile hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisi için büyük bir sorun haline gelmiştir. El-Baky ve ark. (26) 2020 yılında 175 *P. aeruginosa* suşunda kolistin direncini disk-difüzyon yöntemi ve agar dilüsyon yöntemiyle araştırmışlar, kolistine direnci saptadıkları suşlarda ise moleküler yöntemlerle mcr-1 gen bölgelerini araştırmıştır. Çalışmada, 8 izolatta

mcr-1 gen bölgesi ve bu izolatların kolistine dirençli olduğunu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda gen bölgesi tespit ettiğimiz izolatların tümü kolistine duyarlı idi.

Hameed ve ark. (27) 2019 yılında 62 *A. baumannii* ve 84 *P. aeruginosa* izolatının mcr-1 gen bölgesi araştırdıkları çalışmada, her iki izolattan birinde olmak üzere 2 izolatta gen bölgesini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda toplamda 12 izolatta mcr-1 gen bölgesi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, kolistin direncinin referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle çalışılmaması çalışmamızın kısıtlılığı idi.

SONUÇ

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda direnç oranları oldukça farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıkların sebepleri olarak antibiyotik kullanımındaki hatalar veya yoğun antibiyotik kullanımı olabilir. Ayrıca veteriner hekimlikte kullanılan yüksek antibiyotik oranı direncin artmasının sebeplerindedir. Karbapenemaz sentezleyen izolatların dağılımlarının takip edilmesi ve uygun tedavinin belirlenmesi açısından bu izolatların saptanması oldukça önemlidir. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarındakarbapenemaz varlığının ve gen varlığının belirlenmesinde hızlı, tekrarlanabilir ve yüksek doğrulukla saptanması amacıyla uygulanabilecek yöntemlerin belirlenebilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. In house PZR yöntemi kolay uygulanabilir, ucuz ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, fenotipik yöntemlerle (disk -difüzyon, otomatize sistemler vb.) karbapeneme dirençli olarak saptanan Gram-negatif bakterilerde direnç genlerinin moleküler yöntemlerle de araştırılması tedavi seçimi ve enfeksiyon kontrolü açısından yararlı olacaktır. Bunun için, daha fazla sayıda bakteri suşunda fenotipik yöntemlerle in house genotipik yöntemlerin karşılaştırıldığı başka çalışmalara da ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışmada kişiye ait biyolojik materyal kullanılmamıştır, kişisel veri yoktur. Çalışma laboratuvarından izole edilen bakteri suşlarında yapıldığı için etik kurul kararı gerektirmemektedir.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, et al. Whole-genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. J Global Antimicrob Resist 2019; 18: 148-50.
2. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections. Antibiotics (Basel) 2019; 8: 122.
3. Hameed MF, Chen Y, Wang Y, et al. Epidemiological characterization of colistin and carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary: A Hospital from Anhui Province. Infect Drug Resist 2021; 14: 1325-33.
4. Beyrouthy R, Robin F, Lessene A, et al. MCR-1 and OXA-48 In vivo acquisition in KPC-producing *Escherichia coli* after colistin treatment. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: 8.
5. Di Tella D, Tamburro M, Guerrizio G, Fanelli I, Sammarco ML, Ripabelli G. Molecular epidemiological insights into colistin-resistant and carbapenemase-producing clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. Infect Drug Resist 2019; 12: 3783-95.
6. Lee YL, Lu MC, Shao PL, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among clinically important Gram-negative bacteria, with an emphasis on carbapenems and colistin: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2018. Int J Antimicrob Agents 2019; 54: 318-28.
7. Demir N. Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. İstanbul: Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık tezi 2006.
8. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1637-44.
9. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Med Sci 2018; 6: 1.
10. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Therapeutic Advances Infect Dis 2016; 3: 15-21.
11. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 821-30.
12. Li Z, Cao Y, Yi L, Liu J-H, Yang Q, editors. Emergent polymyxin resistance: end of an era? Open forum infectious diseases; 2019: Oxford University Press US.
13. Özger HS, Kardeşin Ö, Telli G, Dizbay M. Nozokomiyal *Klebsiella* türleri arasında karbapenem direnç sıklığı ve fenotipik yöntemlerle direncin değerlendirilmesi. Flora Derg 2012; 17: 103-10.
14. Gharaibeh MH, Shatnawi SQ. An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and the alternatives to colistin: a review. Veterinary World 2019; 12: 1735.
15. Baron S, Hadjadj L, Rolain J-M, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 583-91.
16. Lu H, Zhang X, Zhang Y, et al. First report of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates co-harboring mcr-1 and bla(OXA-48) from clinical patients in China. J Global Antimicrob Resist 2018; 13: 945.
17. Lopes E, Saavedra MJ, Costa E, de Lencastre H, Poirel L, Aires-de-Sousa M. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48. J Global Antimicrob Resist 2020; 22: 349-53.
18. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 559-62.
19. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, et al. [The Epidemiology of Carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in 2019 in Turkey]. Mikrobiyol Bul 2021; 55: 1-16.
20. Çiğdem A, Tuba D, Tuğcan B, Neslihan G, Rıza D. Investigation of carbapenemase and mcr-1 genes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Infect Develop Countr 2019; 13: 6.
21. Bilal H, Rehman TU, Khan MA, et al. Molecular Epidemiology of mcr-1, bla (KPC-2,) and bla (NDM-1) Harboring Clinically Isolated *Escherichia coli* from Pakistan. Infect Drug Resist 2021; 14: 1467-79.
22. Parlak AU, Güdücüoğlu H, Parlak M, Bayram Y, Otlu B. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. ANKEM Derg 2021; 35: 1-8.
23. Caspar Y, Maillet M, Pavese P, et al. mcr-1 colistin resistance in ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, France. Emerg Infect Dis 2017; 23: 874.
24. Robin F, Beyrouthy R, Colot J, et al. MCR-1 in ESBL-producing *Escherichia coli* responsible for human infections in New Caledonia. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 946-7.
25. Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Lönnqvist E, Kallonen T, et al. The first human report of mobile colistin resistance gene, mcr-1, in Finland. Apmis 2018; 126: 413-7.
26. Abd El-Baky RM, Masoud SM, Mohamed DS, et al. Prevalence and some possible mechanisms of colistin resistance among multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Drug Resist 2020; 13: 323.
27. Hameed F, Khan MA, Muhammad H, Sarwar T, Bilal H, Rehman TU. Plasmid-mediated mcr-1 gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2019; 52.

The relationship of the anterior inferior cerebellar artery diameter and the vascular loop type with the clinical manifestations in vascular loop syndrome: a clinical radiologic study

Vasküler loop sendromunda anterior inferior serebellar arterin çapı ve vasküler loop tipinin klinik bulgular ile ilişkisi: klinik radyoloji çalışması

 Fatih Çankal

Ankara Medipol University, School of Medicine, Department of Anatomy, Ankara, Turkey
Visart Imaging Center, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Çankal F. The relationship of the anterior inferior cerebellar artery diameter and the vascular loop type with the clinical manifestations in vascular loop syndrome: a clinical radiologic study. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 124-130.

ABSTRACT

Objective: Tinnitus and vertigo are common audiovestibular symptoms in the population. Many diseases can lead to the appearance of these symptoms, but the exact cause can often not be determined. It has been suggested that compression of the cranial nerves by vascular structures may be the cause of various clinical manifestations. This is known as microvascular compression syndrome. Some studies have stated that vascular compression syndromes are a serious pathology, while many studies have argued that vascular compression is only a radiological finding. We aimed to contribute to the literature on vascular compression syndrome and vascular loop types, which is still a controversial topic, and to determine the location of the diameter change in the anterior inferior cerebellar artery in the compression syndrome.

Material and Method: Patients who underwent a Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination of Temporal Bone due to a complaint of tinnitus or vertigo were retrospectively examined. The complaints of the patients, the diameters of the anterior inferior cerebellar artery (AICA) and the types of vascular loop were evaluated in the high resolution 3D fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) sequence, according to the CHAVDA classification. The statistical relationship between the age of the patients, anterior inferior cerebellar artery diameters and vascular loop types and their clinical manifestations was investigated.

Results: A total of 52 patients were enrolled in the study, of which 28 (53.8%) were male and 24 (46.2%) were female. The mean age of all patients was 47.58±18.734 years. The mean right AICA diameters of the patients were 1.10±0.206 mm, the mean left AICA diameter was 1.11±0.253 mm. Type 1 in 29 patients, type 2 in 12 patients, type 3 vascular loop in 4 patients were observed for the right side, while type 1 in 29 patient, type 2 in 12 patients, and type 3 in 7 patients were observed for the left side. There was no significant difference between vascular loop and tinnitus on the right and left (p=0.705; p=0.335, respectively). There was no significant difference between the right vascular loop and the left vascular loop and the vertigo (p>0.999; p=0.425, respectively). There was no significant difference between the right tinnitus, left tinnitus and vertigo in terms of the diameters of the right and left AICA in the patients (p=0.782; p=0.762; p=0.408; p=0.915, respectively).

Conclusion: Vascular compression syndromes are clinical conditions that show symptoms over cranial nerves. Although the vascular loop syndromes originating from AICA have been discussed a lot recently, it is seen that there is no definite opinion. In our study, no association of AICA diameter and vascular loop type with clinical findings was found.

Keywords: Vascular loop, anterior inferior cerebellar artery, vertigo, tinnitus

ÖZ

Amaç: Tinnitus ve vertigo popülasyonda yaygın görülen audiovestibuler semptomlardır. Pek çok hastalık bu belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Ancak kesin sebep çoğu zaman belirlenemez. Kranial sinirlerin vasküler yapılar tarafından kompresyonunun çeşitli klinik bulguların sebebi olabileceği öne sürülmüştür. Bu mikrovasküler kompresyon sendromu olarak bilinir. Bazı çalışmalar vasküler kompresyon sendromlarının ciddi bir patoloji olduğunu ifade ederken pek çok çalışmada ise vasküler kompresyonun sadece radyolojik bir bulgu olduğu savunulmaktadır. Halen tartışmalı bir konu olan vasküler kompresyon sendromu ve vasküler loop tipleri hakkında literatüre katkı sağlamayı, anterior inferior serebellar arterdeki (AICA) çap değişikliğinin kompresyon sendromundaki yerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tinnitus veya vertigo şikayeti nedeniyle Temporal Kemik Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiki yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların şikayetleri, anterior inferior serebellar arter'in çapı ve vasküler loop tipi CHAVDA sınıflandırmasına göre yüksek rezolüsyonlu 3 boyutlu fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) sekansında değerlendirildi. Hastaların yaşı, anterior inferior serebellar arter çapları ve vasküler loop tipleri ile klinik bulgularındaki istatistiksel ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 52 hasta alınmış olup bu hastaların 28'i (%53,8) erkek, 24'ü (%46,2) kadındır. Tüm hastaların yaş ortalaması 47,58±18,734 yıldır. Hastaların sağ AICA çaplarının ortalaması 1,10±0,206 mm, sol AICA çap ortalaması 1,11±0,253 mm'dir. Sağ taraf için 29 hastada tip 1, 12 hastada tip 2, 4 hastada tip 3 vasküler loop gözlenirken sol taraf için ise 29 hastada tip 1, 12 hastada tip 2, 7 hastada tip 3 gözlenmiştir. Sağda ve solda vasküler loop ile tinnitus arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,705; p=0,335). Sağ vasküler loop ve sol vasküler loop ile vertigo arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p>0,999; p=0,425). Hastalarda sağ tinnitus, sol tinnitus ve vertigo görülüp görülmemesi arasında sağ ve sol AICA çapları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,782; p=0,762; p=0,408; p=0,915).

Sonuç: Vasküler kompresyon sendromları kranial sinirler üzerinden belirti gösteren klinik durumlardır. AICA kaynaklı vasküler loop sendromları son zamanlarda oldukça tartışılır da kesin bir kanaat elde edilmediği görülmektedir. Çalışmamızda AICA çapının ve vasküler loop tipinin klinik bulgularla birlikteliği saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vasküler loop, anterior inferior serebellar arter, vertigo, tinnitus

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Fatih Çankal, Ankara Medipol University, School of Medicine, Department of Anatomy, Ankara, Turkey & Visart Imaging Center, Department of Radiology, Ankara, Turkey

E-mail/E-posta: fcankal@yahoo.com

Received/Geliş: 23.11.2021 **Accepted/Kabul:** 06.12.2021



INTRODUCTION

Tinnitus is the perception of a sound by the patient without any acoustic stimulus. It is a common disorder that occurs in 7-12% of the general population (1). It is known as a problem that mostly affects men between the ages of 40-70 (2). It can be pulsatile or non-pulsatile. If it is longer than 6 months, it is called chronic, if it is short, it is called acute (3-5). In the etiology of tinnitus, factors such as trauma, drugs, the common cold, and Meniere's disease may take place. History taking, otolaryngological examination, neurological examination, and radiological methods help us to identify treatable causes of tinnitus (1). However, precise information about the etiology cannot be obtained in most patients (1,3)

Like tinnitus, sensorineural hearing loss (SNHL) and vertigo are common audiovestibular symptoms. Many diseases can cause these symptoms to occur. However, the exact cause cannot be determined most of the time (6).

It has been suggested that compression of the cranial nerves by vascular structures may be the cause of various clinical findings (7). This condition is known as microvascular compression syndrome (1,8-10). Vascular compression can cause recurrent vertigo, fluctuating hearing loss, and tinnitus. Ocular motor dysfunction may accompany the picture (11).

In 1875, hemifacial spasm due to facial nerve compression of a vertebral artery aneurysm is the first case reported as a sign of vascular compression (12). Trigeminal neuralgia has also been reported as neurovascular compression syndrome (13,14). In 1936, McKenzie also reported that vascular compression may be associated with Meniere's disease. (15). A case of vascular compression to the 5th nerve without aneurysm was reported in 1959 (16). Ehni and Woltman also stated that vascular compression can cause hemifacial spasm (17). In 1975, Janetta showed that redundant arterial loops can cause clinical symptoms such as hearing loss, tinnitus, vertigo, and hemifacial spasm with microvascular compression (14,18). Schwaber also suggested that vertigo, tinnitus, and sensorineural hearing loss occur due to hypofunction or hyperfunction of the 8th nerve (19). Reissner and Schuknecht claimed that there is no correlation with hearing loss, tinnitus, vertigo and Meniere (20).

It has been claimed that tinnitus, vertigo or hearing loss in vascular compression syndrome occurs by the mechanism of local demyelination, decrease in vascular perfusion, nerve reorganization or axonal hyperactivity in the nerve due to compression or a contact vessel (18,21-24) In some studies, the relationship between hearing loss and AICA in the internal acoustic canal (IAC) is mentioned, and in some studies, the relationship between AICA location and audiovestibular symptoms (25,26).

AICA aneurysms can cause symptoms related to compression of the 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, 10th, and 11th cranial nerves (27). Symptoms of aneurysmal compression, vascular loop syndromes and 8th nerve tumor are the same (28). In this case, temporal bone MRI examination is a necessary condition.

MRI has become the standard for examination of the posterior fossa and IAC (29). Advances in MRI sequences have enabled detailed visualization of vascular structures and cranial nerves (7). MRI provides very useful information in patients with audiovestibular dysfunction (6).

We planned this study to contribute to the literature on vascular compression syndrome, which is still a controversial issue, and to contribute to the clinical manifestation of the diameter change in AICA, which may cause a mass effect similar to the aneurysm.

MATERIAL AND METHOD

This study was planned as a retrospective study. At all stages, the 1964 Declaration of Helsinki, national research committee standards and ethical guidelines were meticulously complied with. This study was approved by Ankara Medipol University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 23.09.2021, Decision No: 37).

Study Plan and Patient Selection Criteria

Patients who underwent temporal bone MRI examination at the imaging center between January 2020 and July 2021 were evaluated retrospectively. Patients who had undergone surgery, patients with infection, abscess, fracture, hematoma and malignant mass, and patients younger than 18 years of age were excluded from the study group. It was noted whether vertigo and/or tinnitus were present in the complaints of the remaining 52 patients. The type of vascular loop on 104 sides of 52 patients was determined, and the diameter of the anterior inferior cerebellar artery was measured (**Figure 1-3**).

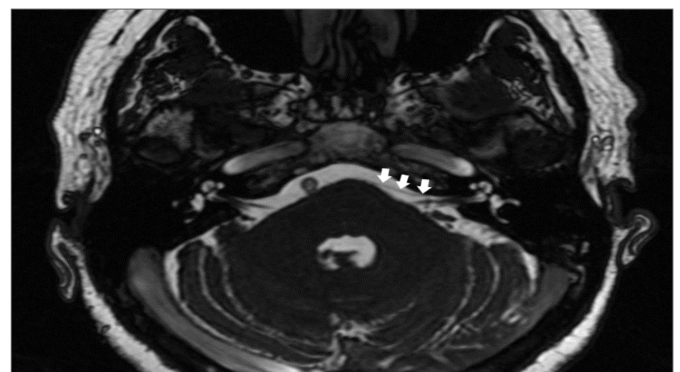


Figure 1. Type 1 vascular loop on the left (white arrows)

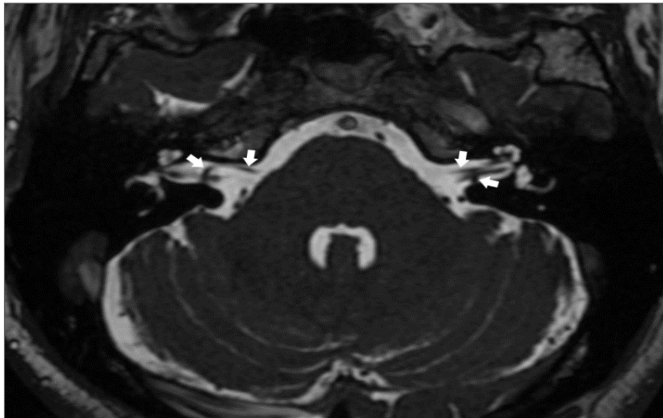


Figure 2. Bilateral type 2 vascular loop (white arrows)

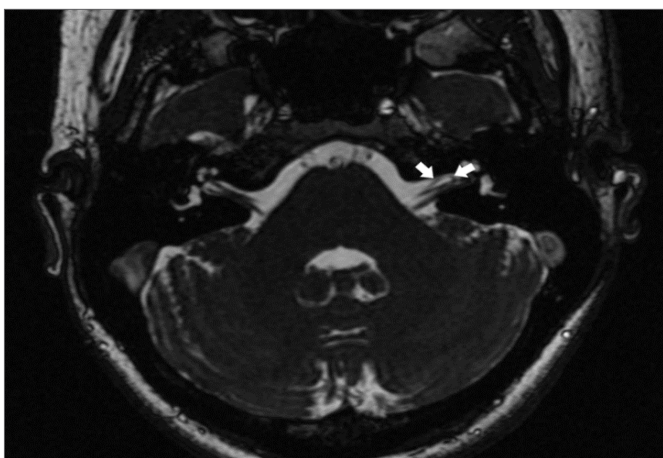


Figure 3. Type 3 vascular loop on the left (white arrows)

MRI examinations were performed using 1.5 T (Tesla) (Signa Explorer, GE Healthcare, USA) MRI scanners.

Routine sequences included in the standard protocol were taken in MRI examinations. Diameter of vascular structure and loop were evaluated axial and coronal high resolution 3D fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) (TR: 6.5 ms; TE: 2.5 ms; section thickness: 1 mm; slice spacing: 0.7 mm; matrix: 416 x 416; field of view: 200 x 200 mm) sequence.

Images in the collection environment of the center were examined on two separate dates by a radiologist with 22 years of experience using the Picture Archiving and Communication System (PACS).

Statistical Analysis

In the study, mean±standard deviation for numerical parameters, number (n) and percentage (%) for categorical data were given as descriptive statistics. Student’s t test was used for comparisons between groups for each side, since parametric test assumptions were met, and Fisher’s exact test was used for comparison of categorical data. Pearson chi-square test was used to examine the linear relationship. P<0.05 was considered statistically significant in the analyses. All analyzes were made using IBM SPSS v22 program.

Intra-observer reliability coefficients were determined using Pearson correlation coefficients. Reliability coefficients above 0.7 were considered acceptable.

RESULTS

A total of 52 patients were included in the study, of which 28 (53.8%) were male and 24 (46.2%) were female. The mean age of all patients was 47.58±18.734 years. In the study, right AICA could not be visualized in 7 of 52 patients and left AICA in 4 patients. The mean right diameter of 45 patients was 1.10±0.206 mm, and the mean left diameter of 48 patients was 1.11±0.253 mm. For the right side, type 1 vascular loop was observed in 29 patients, type 2 in 12 patients, and type 3 in 4 patients, while for the left side, type 1 was observed in 29 patients, type 2 in 12 patients, and type 3 in 7 patients.

The distribution of the number of patients according to vascular loop types is given in Table 1.

GROUP	Vascular Loop	
	Right n (%)	Left n (%)
Type 1	29 (64.4)	29 (60.4)
Type 2	12 (26.7)	12 (25.0)
Type 3	4 (8.9)	7 (14.6)

There was no significant difference between the right vascular loop and tinnitus right, and between the left vascular loop and tinnitus left (p=0.705; p=0.335, respectively) (Table 2).

Vascular Loop Right	Tinnitus Right n (%)	p*	Vascular Loop Left	Tinnitus Left n (%)	p*
Type 1	9 (31.0)	0.705	Type 1	6 (20.7)	0.335
Type 2	4 (33.3)		Type 2	5 (41.7)	
Type 3	2 (50.0)		Type 3	2 (28.6)	

*: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

There was no significant difference between right vascular loop and left vascular loop with vertigo (p>0.999, p=0.425 respectively) (Table 3).

Vascular Loop Right	Vertigo n (%)	p*	Vascular Loop Left	Vertigo n (%)	p*
Type 1	11 (37.9)	>0.999	Type 1	6 (20.7)	0.425
Type 2	5 (41.7)		Type 2	5 (41.7)	
Type 3	1 (25.0)		Type 3	2 (28.6)	

*: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

There was no significant difference between the presence of right tinnitus, left tinnitus and vertigo in terms of diameter right/left ($p=0.780$; $p=0.762$; $p=0.408$; $p=0.915$, respectively) (Table 4-6).

	Vertigo Negative	Vertigo Positive	p*
Diameter Right (mm)	1.08±0.200	1.14±0.218	0.408
Diameter Left (mm)	1.11±0.258	1.12±0.251	0.915

*: Student's t Test

	Tinnitus Right Negative	Tinnitus Right Positive	p*
Diameter Right (mm)	1.10±0.223	1.11±0.164	0.780

*: Student's t Test

	Tinnitus Left Negative	Tinnitus Left Positive	p*
Diameter Left (mm)	1.11±0.274	1.13±0.193	0.762

*: Student's t Test

There was no linear relationship between age and right diameter and between age and left diameter ($p=0.386$; $p=0.100$, respectively). There was no significant age difference between right and left vascular loop types ($p=0.864$; $p=0.075$, respectively).

There was no significant difference in age between the presence of right tinnitus, left tinnitus and vertigo in the patients ($p=0.252$; $p=0.329$; $p=0.785$, respectively).

The reliability of the measurements was tested, the intra-observer reliability were found between 0.95-0.98. Results were considered safe and measurements were averaged.

DISCUSSION

AICA originates from the basilar artery and is usually in the form of a single root, surrounds the pons near the 6th, 7th and 8th nerves (30). Fomkina et al. (31) described AICA as the smallest all of cerebellar arteries. Its course varies widely among individuals (27). AICA branches off from the basilar artery and provides blood supply to the labyrinth, brainstem, and cerebellum. The course shows variation. In some cases it can be seen in the IAC (20). The labyrinthine artery, a branch of AICA, is the only artery of the labyrinth, cochlea and vestibular organs (32).

Cerebellar infarction at the AICA irrigation territory causes unilateral hearing loss (33). AICA occlusion is a serious problem for the patient, especially if the posterior inferior cerebellar artery (PICA) is thin (34). It has even been said that occlusion of AICA can be fatal. It may cause ischemic necrosis of the membranous labyrinth, spinal tract, trigeminal nerve, or mid-lower cerebellar

peduncle (20).

Kim et al. (35) stated that ischemia in the labyrinthine artery, which is a branch of AICA, may cause idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL), while variations of AICA are not effective on ISSHL, vertigo and tinnitus. However, in the same study, it was reported that the shape of AICA in cerebellopontine angle may make a difference in the quantitative evaluation of hearing.

Sunderland (36) reported that AICA was intimately related to the facial and vestibulocochlear nerves in 64% of cases.

AICA aneurysms may show signs of mass effect or subarachnoid hemorrhage (27). This information was the reason why we included the diameter measurement while planning this study. However, we could not prove the relationship between diameter changes and audiovestibular symptoms.

McDermott et al. (7) introduced a new classification of the AICA vascular loop in 2003 (Chavda classification). Accordingly, if they saw AICA in cerebellopontine angle (CPA), they called it type I vascular loop. It enters the IAC, but if it is more than 50%, they classify it as type II, if it is more than 50% extended in IAC, they classify it as type III vascular loop. In previous cadaver studies, AICA was determined as 19-40% outside the pore, 33-56% in the pore, and 25-27% within the IAC. In our study, 64.4% type I, 26.7% type II and 8.9% type III on the right; 60.4% type I, 25% type II and 7% type III on the left, vascular loop appearance is consistent with the literature findings.

In their study using the Chavda classification, Erdoğan et al. (29) examined 374 temporal bones of 187 patients and stated that 108 of them had vascular loops. However, there seems to be some confusion in the literature for the definition of the vascular loop. Because in most cases, all AICAs are evaluated in three types according to their localization, regardless of whether a figural loop is seen or not. McDermott (7) classified all AICAs as vascular loops. In our opinion, Erdoğan et al.'s approach is more accurate in terms of the vascular loop. Since in our study we measured the diameter of all AICAs, not just the loop, we preferred the Chavda classification to describe the localization. However, our recommendation is to modify the Chavda classification and name the types as AICA types, not as AICA vascular loop types.

Another classification for the AICA vascular loop is the Gorrie classification. Accordingly, type 1: no contact, type 2: adjacent, type 3: displacement in 8th nerve, type 4: displacement in 7th and 8th nerves (26).

Prior to the Chavda classification, which was first reported in McDermott et al. (7) AICA localization was determined by its occurrence in CPA, in the pore

(internal acoustic pore), and IAC. Prior to this study, AICA localization was reported between 19-78% in CPA, 12-56% in the pore, and 5-27% in the canal in radiological and cadaveric studies (36-38).

McDermott et al. (7) succeeded in imaging 100% of AICA in 3D CISS sequence in their MR-based radiological study. In their radiological study, Akgün et al. (39) reported that AICA was not observed on the right in 17.8% of cases and on the left in 18.5% of cases. On the other hand, Fomkina et al. (31) reported the absence of AICA bilaterally in 16% and unilaterally in 33% in their cadaveric study. In our study, we could not follow AICA bilaterally in some examinations. Our AICA incidence rates are 86.5% (45/52) on the right and 92.3% (48/52) on the left, which can be considered as high data among the incidence rates presented in a large series. We think that the high rates in recent studies are due to innovations in MR technology and require the use of custom sequences to be encouraged.

Akgün et al. (39) measured AICA diameter as 1.26 ± 0.43 mm in one of the rare radiological studies measuring AICA diameter, and they did not mention clinical data in the study. In cadaveric studies, the AICA diameter was reported as 1.34 ± 0.28 mm by Kawashima et al. (33) and 1.09 ± 0.06 mm by Fomkina et al. (31). In our study, diameter averages are also compatible with these data. It is said that the different findings in cadaver studies may be due to fixation (40).

Nowé et al. (1) found in their study that 10 of 12 patients with vascular tinnitus and 41 of 46 patients with nonpulsatile tinnitus had a vascular loop in the internal acoustic canal. De Ridder et al. (10) said that there is a strong relationship between pulsatile tinnitus and the vascular loop. Demir et al. (3) in their recent study, found that the type II vascular loop increased significantly in tinnitus clinic by creating vascular compression. In our study, however, no relationship was found between vascular loop types and vertigo or tinnitus.

McDermott et al. (7) said that there is no relationship between tinnitus and the vascular loop, but they say there is a relationship between hearing loss and type II and type III vascular loops. McDermott et al. found no correlation between vascular loop calibration and clinical data. This is the only study investigating the relationship between the calibration of the AICA vascular loop and audiovestibular symptoms. However, in this study, the diameter of the vascular loop was not measured, and it was evaluated as 'large' or 'small' according to the facial nerve. Present study is the first in the literature to investigate the relationship between AICA diameter and tinnitus and vertigo. Although we could not detect a relationship between clinical findings and diameter in our study, we think that it is possible that studies in larger

series will yield different results.

Gültekin et al. (41) also found no relationship between tinnitus and vascular loop types. In the same study, the angulation of the 8th nerve caused by the vascular structure was also examined, and they reported that the contribution of vascular compression syndromes to audiovestibular symptoms such as vertigo and tinnitus is not clear, and therefore operations to be performed may be unnecessary. Ryu et al. (8,9) on the other hand, recommended early decompression to prevent irreversible damage to the nerve.

Sirikci et al. (42) reported that there was no relationship between the vascular loop and nonspecific cochleovestibular symptoms.

Grocoske et al. (43) in their study investigating tinnitus and hypoacusis, could not find a relationship with the vascular loop and stated that the vascular loop is not a pathology but an MRI finding.

Erdoğan et al. (29) also reported that the presence, localization, or nerve contact is not related to clinical symptoms.

We do not have clear information about the etiology of the vascular loop. Senile elongation has been suggested (28). However, in our study, no relationship was found between age and diameter or tinnitus types.

CONCLUSION

Vascular compression syndromes are clinical conditions that manifest through cranial nerves. Studies on the clinical implications of vascular loop types originating from AICA have yielded different results. In our study, no association of AICA diameter and vascular loop type with clinical findings was found. Our recommendation is to study in large series with all the features of the vascular structures. Thus, protecting patients from unnecessary surgical interventions; however, for patients who need it, strong evidence can be obtained that will enable an operation decision to be made without delay.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ankara Medipol University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 23.09.2021, Decision No: 37).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The author has no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: The author declares that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgments: We would like to express our gratitude to Dr. Tuğçe Şirinoğlu and Dr. Dilara Patat for their valuable contributions in conducting the research in an orderly manner, statistical analysis and editing the results.

REFERENCES

- Nowé V, De Ridder D, Van de Heyning PH, et al. Does the location of a vascular loop in the cerebellopontine angle explain pulsatile and non-pulsatile tinnitus? *Eur Radiol* 2004; 14: 2282-9.
- Aksoy S, Fırat Y, Alpar R. The tinnitus handicap inventory: A study of validity and reliability. *Int Tinnitus J* 2007; 13: 94-8.
- Demir E, Beyazal Celiker F, Celiker M, Aydin Balaban G, Dursun E. The effect of vascular loop in the tinnitus severity. *Akd Med J* 2020; 2: 249-55.
- Wu D, Zheng Y, Chen Z, Ma Y, Lu T. Further validation of the Chinese (Mandarin) Tinnitus Handicap Inventory: comparison between patient-reported and clinicalinterviewed outcomes. *Int J Audiol* 2018; 57: 440-8.
- Formánek M, Mígalová P, Krulová P, et al. Combined transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic tinnitus. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5: 857-64.
- Zidan, M.A., Almansor, N. Presence of vascular loop in patients with audio-vestibular symptoms: is it a significant finding? Evaluation with 3-tesla MRI 3D constructive interference steady state (CISS) sequence. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020; 51, 114.
- McDermott AL, Dutt SN, Irving RM, Pahor AL, Chavda SV. Anterior inferior cerebellar artery syndrome: fact or fiction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; 28: 75-80.
- Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, et al. Neurovascular compression syndrome of the eighth cranial nerve: what are the most reliable diagnostic signs? *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 1279-86.
- Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, et al. Can the site of compression explain the symptoms? *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 495-301.
- De Ridder D, De Ridder L, Nowé V, et al. Pulsatile tinnitus and the intrameatal vascular loop: why do we not hear our carotids? *Neurosurgery* 2005; 57: 1213-17.
- Lee H. Neuro-otological aspects of cerebellar stroke syndrome. *J Clin Neurol* 2009; 5: 65-73.
- Schultze, F. Linksseitiger facialiskrampf in folge eines aneurysma der arteria vertebralis sinistra. *Archive Pathol Anat* 1875; 65: 385-91.
- Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 1934; 24: 447-55.
- Jannetta PJ. Cranial nerve vascular compression syndromes (other than tic douloureux and hemifacial spasm). *Clin Neurosurg* 1981; 28: 445-56.
- McKenzie KG. Intracranial division of the vestibular portion of the auditory nerve for Meniere's disease. *Can Med Assoc J* 1936; 34: 369-81.
- Gardner WJ, Miklos MV. Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root: discussion of cause of trigeminal neuralgia. *JAMA* 1959; 170: 1773-6.
- Ehni G, Woltman HW. Hemifacial Spasm: Review of one hundred and six cases. *Arch Neur Psych* 1945; 53: 205-11.
- Janetta PJ. Neurovascular cross-compression in patients with hyperactive dysfunction of the eighth cranial nerve. *Surg Forum* 1975; 26: 467-9.
- Schwaber MK, Hall W. Cochleovestibular nerve compression syndrome: clinical features and audiovestibular test findings. *Laryngoscope* 1992; 102: 1020-9.
- Reisser C, Schuknecht HF. The anterior inferior cerebellar artery in the internal auditory canal. *Laryngoscope* 1991; 101: 761-6.
- Markowski J, Gierek T, Kluczevska E, Witkowska M. Assessment of vestibulocochlear organ function in patients meeting radiologic criteria of vascular compression syndrome of vestibulocochlear nerve--diagnosis of disabling positional vertigo. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR169-73.
- Moller AR. Vascular compression of cranial nerves. II. Pathophysiology. *Neurol Res* 1999; 21: 439-43.
- Makins AE, Nikolopoulos TP, Ludman C, O'Donoghue GM. Is there a correlation between vascular loops and unilateral auditory symptoms? *Laryngoscope* 1988; 108: 1739-42.
- Brandt T, Dieterich M. VIII nerve vascular compression syndrome: vestibular paroxysmia. *Baillieres Clin Neurol* 1994; 3: 565-75.
- Moosa S, Fezeu F, Kesser BW, Ramesh A, Sheehan JP. Sudden unilateral hearing loss and vascular loop in the internal auditory canal: case report and review of literature. *J Radiosurg SBRT* 2015; 3: 247-55.
- Gorrie A, Warren 3rd FM, De la Garza AN, Shelton C, Wiggins 3rd RH. 2010. Is there a correlation between vascular loops in the cerebellopontine angle and unexplained unilateral hearing loss? *Otology & Neurotology* 2010; 31: 48-52
- Yamakawa H, Hattori T, Tanigawara T, Sahashi Y, Ohkuma A. Intracanalicular aneurysm at the meatal loop of the distal anterior inferior cerebellar artery: a case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2004; 61: 82-8.
- Applebaum EL, Valvassori GE. 1984. Auditory and vestibular system findings in patients with vascular loops in the internal auditory canal. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology: Supplement* 1984; 112: 63-70.
- Erdogan N, Altay C, Akay E, et al. MRI assesment of internal acoustic canal variations using 3D-FIESTA sequences. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 469-75.
- Kawashima M, Rhoton AL, Tanriover N, Ulm AJ, Yasuda A, Fujii K. Microsurgical anatomy of cerebral revascularization. Part II: Posterior circulation. *J Neurosurg* 2005; 102: 132-47.
- Fomkina OA, Nikolenko VN, Chernyshkova EV. Morphology and biomechanical properties of cerebellar arteries in adults. *RusOMJ* 2016; 5: e0205.
- Kim HN, Kim YH, Park IY, Kim GR, Chung IH. Variability of the surgical anatomy of the neurovascular complex of the cerebellopontine angle. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 1990; 99: 288-96 .
- Lee H, Cho YW. Auditory disturbance as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1644-8.
- Atkinson WJ The anterior inferior cerebellar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1949; 12: 137-51.
- Kim SH, Ju YR, Choi JE, Jung JY, Kim SY, Lee MY. Anatomical location of AICA loop in CPA as a prognostic factor for ISSNHL. *PeerJ* 2019; 7: e6582.
- Sunderland S. The arterial relations of the internal auditory meatus. *Brain* 1945; 68: 23-7.
- Mazzoni A, Hansen CC. Surgical anatomy of the arteries of the internal auditory canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1970; 91: 128-35.

38. Oaknine GE. The arterial loops of the pontocerebellar angle. *Adu Otorhinolaryngol* 1982; 28: 121-38.
39. Akgun V, Battal B, Bozkurt Y et al. Normal anatomical features and variations of the vertebrobasilar circulation and its branches: an analysis with 64-detector row CT and 3 T MR angiographies. *Sci World J* 2013; 29: 620162.
40. Fkuda H, Ishikawa, Okumura R. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with magnetic resonance imaging: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg Neurol* 2003; 59: 93–100.
41. Gultekin S, Celik H, Akpek S, Oner Y, Gumus T, Tokgoz N *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1746-9.
42. Sirikci A, Beyazit Y, Ozer E, et al. Magnetic resonance imaging based classification of anatomic relationship between the cochleovestibular nerve and anterior inferior cerebellar artery in patients with nonspecific neuro-otologic symptoms. *Surg Radiol Anat* 2005; 27: 531–5.
43. Grocoske FLB, Mendes RCCG, Vosguerau R, Mocellin M, de Oliveira MTCR, Koerner HN. Neurotology findings in patients with diagnosis of vascular loop of cranial nerves VIII in magnetic resonance imaging. *Arq Int Otorrinolaringol* 2011; 15: 418-25.

Retrospective analysis of patients applying to a health board to determine disability rates

Sağlık kuruluna engellilik oranlarının belirlenmesi için başvuran hastaların retrospektif analizi

İsmet Serhat Kahya¹, İlhan Uyaner¹, Abdullah Keskin¹, Mustafa Engin Şahin²,
İbrahim Serdar Kahya³, Çiğdem Özdilekcan², Tarkan Özdemir²

¹University of Health Sciences Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Education and Research Hospital, Department of Social Services, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital, Department of Pulmonology, Ankara, Turkey

³Altay Mechanical Heating Systems, Department of Project Management, Ankara, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Kahya İS, Uyaner İ, Keskin A, et al. Retrospective analysis of patients applying to a health board to determine disability rates. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 131-135.

ABSTRACT

Introduction: Disabled is defined as a person who loses their physical, mental, spiritual, emotional, and social abilities to various degrees, and who therefore has difficulty in adapting to social life and meeting daily needs. Our aim is to analyze those patients who applied to our hospital's medical board due to disability and to contribute to the statistics available in this area.

Material and Method: Between 2015 and 2019, variables such as gender, age, disability rate, report duration, and additional diseases were analyzed among those patients who applied to Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Education and Research Hospital Health Board due to disability. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis of the study data.

Results: Of the 2237 patients, 41.9% (n=938) were men and 58.1% (n=1299) were women. Patients' mean age, regardless of gender, was found to be 55.29±16.32 years. Patients' average disability score was 66.4±21.29; the three most common diseases were found to be cancer (n=1339, 28.19%), endocrinological and metabolic diseases (n=578, 12.16%), and cardiovascular system diseases (n=1056, 22.23%), respectively. Patients with a disability rate of 40% or above comprised 90% (n=2013) of the total number of patients; 5.1% (n=115) of the patients were fully dependent. Among all those who received reports, the rate of patients who received continuous reports was 71.9% (n=1610). The proportion of patients under 65 years of age (n=1598, 71.4%) was found to be higher than the proportion of patients above 65 years of age (n=636, 28.4%).

Conclusion: Hospital health boards play an important role in the detection and rating of disability. When we compared the data we obtained in our study with the literature, several differences could be found. It is thought that these differences may be related to hospital roles or differences in interpretation among the various health boards. For this reason, it is important to follow up whether the standards are applied as much as developing standards that will ensure unity in practice

Keywords: Balthazard, 40%, disability report, cancer

ÖZ

Giriş: Engelli, doğuştan veya sonradan bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybeden bu nedenle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada zorluk çeken kişi olarak tanımlanmaktadır. Amacımız hastanemiz sağlık kuruluna engellilik nedeniyle başvuran hastaları analiz ederek bu alanda var olan istatistiklere katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2019 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Kurulu'na engellilik nedeniyle başvuran hastalarda cinsiyet, yaş, engellilik oranı, rapor süresi, ek hastalıklar gibi değişkenler analiz edildi. İstatistiksel analiz için statistical package for the social sciences (SPSS) version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Bulgular: 2237 hastanın %41,9'u (n=938) erkek, %58,1'i (1299) kadınlardan oluşmaktaydı. Cinsiyet ayrımı olmaksızın bakılan yaş ortalaması 55,29±16,32, engellilik puanı ortalaması 66,4±21,29; en sık görülen ilk 3 hastalık 1. Kanser: n=1339 (%28,19) 2. Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklar: n=578 (%12,16) 3. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları: n=1056 (%22,23) olarak tespit edildi. Engellilik oranı %40 ve üzeri olanlar, toplam hasta sayısının %90'ını (n=2013) oluşturmaktaydı. Hastaların %5,1'i (n=115) tam bağımlıydı. Tüm rapor alan hastalar arasında sürekli rapor alan hastaların oranı %71,9 (n=1831) olarak tespit edildi. 65 yaş altı hastaların oranı (n=1598, %71,4) 65 yaş üstü hastalardan (n=636, %28,4) daha fazla bulundu.

Sonuç: Engelliğin tespiti ve derecelendirilmesinde hastane sağlık kurulları önemli bir görevi yerine getirmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri literatür ile kıyasladığımızda farklılıkların olduğu görülmüştür. Bu durumun hastane rolleriyle ilişkisi olabileceği gibi sağlık kurulları arasındaki yorum farklılıklarından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle uygulamada birlikteliği sağlayacak olan standartların geliştirilmesi kadar takibi de önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Balthazard, %40, engellilik oranı, kanser

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Tarkan Özdemir, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Demetevler Mahallesi, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-mail/E-posta: tabiptarkan@hotmail.com

Received/Geliş: 20.09.2021 **Accepted/Kabul:** 29.10.2021



INTRODUCTION

Disability is part of being human. Almost everyone will be disturbed temporarily or permanently at some stage of their life, and will encounter increasing difficulties as they age (1). According to the definition made within the framework of the legislation in Turkey, a disabled person is someone “who loses his or her physical, mental, spiritual, emotional and social abilities at various degrees and therefore has difficulty in adapting to social life and meeting daily needs” (2). It is estimated that over one million people live with some form of disability in Turkey. Due to the aging population in Turkey and the increase in people with chronic health conditions, the number of people with disabilities is gradually increasing (3). The International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) has provided definitions and classifications related to disability in order to create a common language (4). The rate of severe disability among the Turkish population is 2.9% across all age groups, while moderate and severe disability is 15.3%. The severe disability rate among women was 0.7% for the 0–14 year age group, 2.8% for the 15–59 year age group, and 10.5% for the 60+ year age group; comparatively, the severe disability rate among men was 0.7% for the 0–14 year age group, 2.6% for the 15–59 year age group, and 9.8% for the 60+ year age group. The global rise in diabetes, cardiovascular diseases (heart disease and stroke), mental disorders, cancer, and respiratory diseases will have a profound effect on disability. These diseases are estimated to account for 66.5% of all years with disability in low- and middle-income countries (1). Disability increases with aging in both genders. Numerous studies show that ADL disability in old age is an important medico-social problem (5-10). If evaluated together with the economic development of the countries, it has been reported that disability decreased to 11.8% in countries with high incomes, and 18.0% in countries with low incomes (11). According to the information obtained from the Address Based Population Registration System, the population of Turkey was 83,154,997 as of December 31, 2019; 50.2% of this population were men and 49.8% were women. The last study that estimates the distribution of disabled people across Turkey on a provincial basis is the ‘2011 Population and Housing Survey’.

According to the results of the Population and Housing Survey Study, 6.9% (4,876,000 people) of those individuals aged 3 years or over have at least one disability; 5.9% for males and 7.9% for females. The European Union Labor Force Survey conducted a special study on the employment of disabled people in 2011. According to the results obtained from this report, the rate of individuals with a long-standing health condition or basic activity

disorder is 33.2% in Turkey; the highest rate is seen in Finland (56%) and the lowest is seen in Greece (14%). The ‘National Disability Data System’ was created by the Ministry of Family and Social Policies and, according to these data, the number of disabled people alive is 2,533,209, of which 1,423,334 are men and 1,109,875 are women. The number of people with severe disabilities is 777,569 (12,13).

The aim of this study is to contribute to the statistics in this field by examining the health board records of our hospital, which has an important patient potential throughout Turkey, especially in Ankara and the surrounding cities.

MATERIAL AND METHOD

The study was planned as cross-sectional, retrospective, and descriptive study. Patients who applied to the Health Board of Health Sciences University Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital between 2015 and 2019 were included in this study. Ethical approval was received from Health Sciences University Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 08.07.2021, Decision No: 2021-06/1232). All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) list, as approved by the World Health Assembly, was used in the classification of diseases (14). Variables such as gender, age, disability rate, reporting period, and additional diseases were analyzed among the study population. Disability rate was calculated according to the Balthazard formula. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis of the study data.

RESULTS

A total of 2,237 patients were included in our study, of which 41.9% (n=938) were men and 58.1% (1299) were women; the number of female patients was higher than that of men. ($p < 0.01$). The mean age, regardless of gender, was 55.29 ± 16.32 years, 54.12 ± 16.87 years for men and 56.37 ± 16.01 years for women. The average rate of disability among the study population, calculated according to the Balthazard formula, was $66.4 \pm 21.29\%$; $66.5 \pm 22.94\%$ in men and $66.4 \pm 22.94\%$ in women. There was no statistically significant difference was found between men and women regarding average rate of disability ($p > 0.05$) (Table 1). While the average

number of diseases in a person was found to be 2.12, this number was 2.02 for men and 2.18 for women. The average number of diseases in women was higher than it was in men ($p < 0.01$) (Table 1). According to Balthazard formula, patients with a disability rate of 40% and above accounted for 90% (n=2013) of all the total number of patients, 41% (n=827) and 59% (n=1186) for the male and female patient groups, respectively. Overall, 5.1% (n=115) of the patients were fully dependent, 5.4% (n=120) were partially dependent, and 89.5% (n=2002) were not independent. Fully dependent, partially dependent, and independent patient rates among male patients were analyzed as being 5.4% (n=51), 6% (n=56), and 88.6% (n=831), respectively; same rates in women were analyzed as being 4.9% (n=64), 4.9% (n=64), and 90.1% (n=1171), respectively (Table 1). The rate of patients under 65 years of age (n=1598, 71.4%) was found to be higher than the rate of patients over 65 years of age (n=636, 28.4%). The rate of female patients aged under 65 and over 65 years was 71.3% and 28.7%, respectively; the rate of male patients aged under 65 and over 65 years was 71.6% and 28.4%, respectively (Table 1). The three most common diseases without gender discrimination were found to be; first, cancer (n=1339, 28.19%); second, endocrinological and metabolic diseases (n=578, 12.16%); third, cardiovascular system diseases (n=1056, 22.23%). Among for male patients., the three most common diseases were found to be: first, cancer (n=472, 24.10%); second, endocrinological and metabolic diseases (n=212, 10.82%); third, cardiovascular diseases (n=393, 20.07%). Concerning female patients; first, cancer (n=879, 31.18%); second, endocrinological and metabolic diseases (n=366, 12.98%); and third, cardiovascular diseases (n=663, 23.52%) (Table 1).

Among all patients who received reports, 71.9% (n=1610) received continuous reports (Table 2). When the patients were grouped according to their place of

birth, Ankara (n=755, 29.7%) ranked first, Yozgat ranked second (n=151, 5.9%), and Çorum ranked third (n=132, 5.2%).

DISCUSSION

Our study is important because it reflects the disability-related records of a health institution in Turkey with reference hospital status. In our study, the rate of female patients was higher than males (58.1% and 41.9%, respectively) and the most common disease group was found to be cancer (28.2%). The average disability rate among patients was $66.4 \pm 21.29\%$, with men and women having similar rates ($66.4 \pm 22.94\%$ and $66.5 \pm 22.94\%$, respectively). Patients with a disability rate of 40% or above were found to comprise 90% of the total number of patients and 5.1% of fully dependent patients.

On evaluation of the gender distribution of the patient profiles who applied to the health board, the rate of male and female distribution was analyzed as follows: 60.9% of them were female and 39.1% were male in the study by Koçak et al. (15); 52.4% were male and 39.1% were female in the study by Çakır et al. (16); 59% were male and 47.6% were female in the study by Benli et al. (17); 61.5% of them were male and 38.5% were female in the study by Baltacı et al. (18); 45.4% were female and 54.6% were male in the study by Uysal et al. (19); 32% were female; 68% were male in the study by Adar et al. (20), and 17.8% were female and 82.2% male in the study by Özdil (21). In our study, the rate of female

Validity period (month)	Number of patient (n)	%
12	231	10.3
24	88	4
36	44	2
60	264	11.8
Permanent (Continuous)	1610	71.9

	Male	Female	Total	p
Gender (n/%)	938/41.9	1299/58.1	2237	<0.01
Age (mean±SD)	54.12±16.87	56.37±16.01	55.29±16.32	>0.05
Average disability rate	66.5±22.94	66.4±22.94	66.4±21.29	>0.05
Cancer (n/%)	472/24.10	879/31.18	1339/28.19	
Endocrinological and metabolic diseases (n/%)	212/10.82	366/12.98	578/12.16	
Cardiovascular diseases (n/%)	393/20.07	663/23.52	1056/22.2	
Average number of diseases in a person (n)	2.02	2.18	2.12	<0.01
According to average disability rate ≥40% (n/%)	827/88.2	1186/91.3	2013/90	<0.01
Fully dependent (n/%)	51/5.4	64/4.9	115/5.1	
Partially dependent (n/%)	56/6	64/4.9	120/5.4	
Independent (n/%)	831/88.6	1171/90.1	2002/89.5	
<65 years of age (n/%)	672/71.6	926/71.3	1598/71.4	
>65 years of age (n/%)	266/28.4	266/28.7	636/28.4	

n: number, %: percent, SD: standard deviation

patients was 58.1%, and the rate of male patients was 41.9%. On evaluation of the literature, it can be seen that only the study by Koçak et al. included more female patients than male patients, as was the case for our study.

The average age of those patients who applied to the Health Board for a disability report was then evaluated. In our study, this average age was found to be 55.29 ± 16.32 years; 54.12 ± 16.87 years for males and 56.37 ± 16.01 years for females. In the study by Kocak et al. (15), which was conducted using a geriatric patient group, the mean age of patients was 77.62 ± 7.74 years; 78.07 ± 7.54 years for women and 76.93 ± 8.02 years for men. In the study by Cakır et al. (16), in which patients aged 18 years and under were not included, the mean age of patients was found to be 57.14 ± 17.61 years. In the study conducted at İnönü University (18), the mean age was 33.18 ± 26.63 years; 31.69 ± 25.62 years for men, and 35.50 ± 28 years for women. In a study conducted at Dicle University (20), the mean age of patients was found to be 36.97 ± 25.76 years. In the study conducted at Afyonkarahisar University (20) the mean age was 37.57 ± 26.03 .

In our study, the average rate of disability, calculated according to the Balthazard formula, was $66.4 \pm 21.29\%$; $66.5 \pm 22.94\%$ among men and $66.4 \pm 22.94\%$ among women. In a study conducted with geriatric patients in the Kırşehir region, this rate was found to be $79.96 \pm 17.79\%$; $79.66 \pm 17.61\%$ among women and $80.41 \pm 18.24\%$ among men (15). It was calculated as $59.58 \pm 24.33\%$ for the Karsiyaka State Hospital study (16), $67.36 \pm 22.53\%$ for the Inonu University study (18), $55.13 \pm 28.96\%$ for the Dicle University study (19), $61.02 \pm 27.45\%$ Afyonkarahisar University study (20), and 55.85 ± 26.00 for the Gaziantep University (21).

According to the regulations, the “severely disabled” definition determines those people who will benefit from those rights related to disability at the highest level. These rights include many privileges, from transportation to care fees. In the study by Koçak et al. (15), the rate of severely disabled patients was found to be 28.9%; furthermore, the rate of severely disabled people was found to be 15.7% in the study by Çakır et al. (16), 21.5% in the study by Benli et al. (17), 56.3% in the study by Baltacı et al. (18), 36.4% in the study Adar et al. (20) and 5.1% for our study. It was found that the rate found in our study is quite different from those of other studies.

In our study, the rate of patients whose disability was not limited to a certain period but that was continuously evaluated was found to be 71.9%. Among other studies in the literature, the rate of patients with continuous disability was reported as being 44.7% in the study of Koçak et al. (15), 91.3% in the study by Çakır et al. (16),

62% in the study by Benli et al. (17), 57.6% in the study by Baltacı et al. (18), 48.4% in the study by Uysal et al. (19), 38.7% in the study Adar et al. (20), and 71.5% in the study Özdil et al. (21).

According to the relevant law, disabled individuals are required to obtain a Disability Health Board Report of at least 40% in order to benefit from the rights and opportunities provided to them (2). The rate of patients with a disability above 40% was found to be 96% in the study by Koçak et al. (15), 80.7% in the study by Cakır et al. (16), 69.5% in the study by Benli et al. (17), 91.1% in the study by Baltacı et al. (18), 74.4% in the study by Uysal et al. (19), and 38.7% in the study Adar et al. (20); in our study, this rate was found to be 90%.

Worldwide, the ranking of disability adjusted life years (DALYs) is as follows: first, neuropsychiatric diseases (13%); second, injuries (12%); third, cardiovascular disease (10%); fourth, perinatal conditions (7%); fifth, respiratory infections (6%); sixth, HIV/AIDS (6%); seventh, malignant neoplasms (5%) (22). In our study, the most common three disease groups classified according to the ICD 10 encoding were oncological diseases, endocrine and metabolic disorders, and cardiovascular disorders, respectively. In the study by Koçak et al. (15), this ranking was found to be cardiovascular, musculoskeletal, and visual disorders, respectively. In the study by Cakır et al. (16), endocrinological problems ranked first, musculoskeletal diseases ranked second, and cardiovascular diseases ranked third. In the study by Benli et al. (17), musculoskeletal diseases were ranked first; ear, nose, and throat diseases were ranked second; and visual system diseases were ranked third. In the study by Uysal et al. (19), it was stated that most reports were prepared for mental disorders, followed by visual disorders in second place.

CONCLUSION

As a result, hospital health boards play an important role in the detection and grading of disabilities. When we compared the data we obtained in our study with the literature, certain differences were observed. It is thought that these differences may be related to hospital roles, or may be due to differences of interpretation among the health boards. For this reason, it is important to follow up whether the standards are applied as much as developing standards that will ensure unity in practice.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was initiated with the approval of the Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 08.07.2021, Decision No: 2021-06/1232).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. WHO. World report of disability. Available online: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf
2. Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete: Özürlüler İdaresi Başkanlığı; 30/03/2013. sayı: 28603.
3. WHO. Disability and health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>
4. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf>
5. Sonn U, Asberg KH. Assessment of activities of daily living in the elderly. A study of a population of 76-year-olds in Gothenburg, Sweden. *Scand J Rehabil Med* 1991; 23: 193-202.
6. Sonn U. Longitudinal studies of dependence in daily life activities among elderly persons. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1996; 34: 1-35.
7. Gill TM, Guo Z, Allore HG. The epidemiology of bathing disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1524-30.
8. Liu Z, Han L, Wang X, Feng Q, Gill TM. Disability prior to death among the oldest-old in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1701-7.
9. Fong JH, Feng J. Patterns of functional disability in the oldest adults in China. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1890-4.
10. Fong JH. Disability incidence and functional decline among older adults with major chronic diseases. *BMC Geriatr* 2019; 19: 323.
11. Inan S, Peker G, Tekiner S, Ak F, Daglı Z. A glance at disability, the situation of disabled people and provision of health care in Turkey. *TAF Prevent Med Bull* 2013; 12: 723-8.
12. Nüfus ve Demografi. Türkiye İstatistik Kurumu. www.tuik.gov.tr
13. Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni- Mayıs 2020. Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü. T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı.
14. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). Available online: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
15. Aybala Koçak F, Kurt EE, Şaş S ve ark. Kırsal bölgede özürlü sağlık kuruluna başvuran geriyatrik hastaların özürlülük dağılımı. *Türk J Osteoporos* 2018; 24: 92-9.
16. Çakır G, Şenol E, Işıl AM 2014 yılında Karşiyaka Devlet Hastanesi Engelli Sağlık Kurulunca düzenlenen raporların incelenmesi *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg* 2017; 27: 197-202.
17. Benli AR, Demir Yazıcı Ş, Yazıcı O, Çörtük M, İnci H, Çetin Benli N. Sağlık kuruluna başvuru nedenlerinin değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Derg* 2016; 8: 167-72.
18. Baltacı H, Kayhan Tetik B, Selçuk EB, Baltacı M. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi 2015 yılı Özürlü Sağlık Kuruluna başvuran olguların incelenmesi *Türk Aile Hek Derg* 2017; 21: 91-100.
19. Uysal C, Bulut M, Kaya C ve ark. Dicle Üniversitesi Hastaneleri Özürlü Kurulu'na başvuran olguların incelenmesi. *Adli Tıp Derg /J Forensic Med* 2013; 27: 1.
20. Adar S, Yağan Ş, Ertan AB ve ark. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Sağlık Kurulu'nca düzenlenen raporların incelenmesi. *Kocatepe Tıp Derg* 2021; 22: 326-332
21. Özdil S. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi tarafından Ocak 2004-Temmuz 2007 tarihleri arasında verilen özürlü sağlık kurulu raporlarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, 2008.
22. Department of Mental Health and Substance Dependence, Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization, Geneva-2003. Investing in Mental Health. http://www.who.int/mental_health/media/investing_mnh.pdf

Ratlarda bleomisin ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde erdosteine ve N-asetilsistein'in fibrozis üzerine etkilerinin incelenmesi

Investigation of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on fibrosis bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats

¹Mesut Demirköse¹, ²Ersin Şükrü Erden²

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Elazığ Özel Medline Hospital, Göğüs hastalıkları, Elazığ, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Demirköse M, Erden EŞ. Ratlarda bleomisin ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde erdosteine ve N-asetilsistein'in fibrozis üzerine etkilerinin incelenmesi. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 136-142.

ÖZ

Amaç: İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) etyolojisi bilinmeyen, progresif seyirli, etkili bir tedavi seçeneği olmayan bir İnterstisyel Akciğer Hastalığıdır. Bleomisin (BLM) ile oluşturulan akciğer fibrozis modeli, insanlardaki İPF'nin değerlendirilmesi için kullanılan en önemli modeldir. Erdosteine (ERD) ve N-asetilsistein (NAC) sülfhidril içeren antioksidanlardır. Bu çalışmada bu ajanların BLM ile oluşturulan fibrozis üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan ratlar 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (n=7), 0. günde intratrakeal (i.t.) salin, BLM-I (n=5), BLM-II (n=6), ERD (n=6), ve NAC (n=7), gruplarına 0. günde 7,5 Ü/kg BLM i.t. verildi. 14. günden 29. güne kadar BLM-II grubuna distile su, ERD grubuna ERD (10 mg/kg/gün) ve NAC grubuna NAC (3 mmol/kg/gün) peroral verildi. BLM-I grubu için 14. günde, diğerleri için 29. günde çalışma sonlandırıldı. Bronkoalveoler lavajda (BAL) Malondialdehit (MDA), inflamatuvar hücre sayımı, serumda Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS), Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF α), Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β 1), Makrofaj İnflamatuvar Protein 2 (MİP 2), Matrix Metalloproteinase 1 (MMP 1), MMP 7 çalışıldı. Akciğer dokusunda hidroksiprolin ölçümü ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Nötrofil düzeyleri, ERD grubunda BLM I, BLM II, NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla; p=0,004, p=0,015, p=0,022). Lenfosit düzeyleri, ERD, NAC gruplarında BLM I'e göre anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla; p=0,030, p=0,010). Akciğer dokusu fibrozis derecesi, ERD grubunda BLM I, BLM II, NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulundu (p<0,001). TAS düzeyleri, ERD grubunda BLM I-II, NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu (BLM II için p=0,002, diğerleri için p<0,001). TOS düzeyleri, ERD grubunda BLM I-II, NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla; p<0,001, p=0,009, p=0,025). MİP 2 düzeyleri, ERD grubunda BLM I grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p=0,004). MMP 1 düzeyleri, ERD grubunda BLM I-II gruplarına göre anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla; p=0,007, p=0,022). MDA düzeyleri, ERD grubunda BLM I grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p=0,026). Hidroksiprolin düzeyleri, ERD, NAC gruplarında BLM I grubuna göre anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla; p=0,001, p=0,003).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları ERD'in BLM ile oluşturulan fibrozis üzerine tedavi edici etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu etkiyi akciğerde çeşitli kemokin ve kollajenaz düzeylerini ve inflamatuvar hücre birikimini azaltarak, oksidan/antioksidan dengesini düzenleyerek gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer fibrozisi, bleomisin, erdosteine, N-asetilsistein, rat

ABSTRACT

Aim: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive Interstitial Lung Disease of unknown etiology, and there is no effective treatment option. Bleomycin (BLM)-induced lung fibrosis model is the most important model used for the evaluation of IPF in human. Erdosteine (ERD) and N-acetylcysteine (NAC) are sulfhydryl-containing antioxidants. The aim of this study was to investigate the efficacy of these agents on fibrosis created by BLM.

Material and Method: The rats were divided into 5 groups. Intratracheal (IT) saline was given to the control group (n=7), and 7.5 U/kg IT BLM to BLM-I (n=5), BLM-II (n=6), ERD (n=6) and NAC (n=7) groups on day 0. Distilled water to BLM -II group, ERD (10 mg/kg/day) to ERD group and NAC (3 mmol/kg/day) to NAC group was given perorally from day 14 until day 29. Study was terminated on day 14 for BLM-I group and on day 29 for other groups. Malondialdehit (MDA) measurement and inflammatory cell count in BAL fluid, Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF α), Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β 1), Macrophage Inflammatory Protein 2 (MIP 2), Matrix Metalloproteinase 1 (MMP 1), MMP 7 measurement in serum were performed. Hydroxyproline levels were measured and histopathological examination was performed in lung tissue.

Results: Neutrophil levels were significantly lower in ERD group than BLM I, BLM II, and NAC groups (p=0.004, p=0.015, and p=0.022, respectively). Lymphocyte levels were significantly lower in ERD and NAC groups than BLM I group (p=0.030, p=0.010, respectively). The degree of fibrosis of the lung tissue was significantly lower in ERD group than in BLM I, BLM II, and NAC groups (p<0.001). TAS levels were significantly higher in ERD group than BLM I, BLM II, and NAC groups (p=0.002 for BLM II, p<0.001 for other groups). TOS levels were significantly lower in ERD group than BLM I, BLM II, and NAC groups (p<0.001, p=0.009, p=0.025, respectively). MIP 2 levels were significantly lower in ERD group than BLM I (p=0.004). MMP 1 levels were significantly lower in ERD group than BLM I and BLM II groups. (p=0.007, p=0.022, respectively). MDA levels were significantly lower in ERD group than BLM I (p=0.026). Hydroxyproline levels were significantly lower in ERD and NAC groups than BLM I (p=0.001, p=0.003, respectively).

Conclusion: Our results showed that ERD has therapeutic effects on fibrosis induced by BLM. It can create this effect by reducing inflammatory cell accumulation, various chemokines and collagenase levels in the lung, and regulating oxidant/antioxidant balance.

Keywords: Bleomycin, erdosteine, N-acetylcysteine, pulmonary fibrosis, rats

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Mesut Demirköse, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

E-mail/E-posta: mesutdemirkose@hotmail.com

Received/Geliş: 12.10.2021 **Accepted/Kabul:** 17.12.2021



GİRİŞ

İnterstiyel akciğer hastalığı (İAH) olarak da adlandırılan diffüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH) klinik, radyografik, fizyolojik veya patolojik faktörler temelinde sınıflandırılan akciğer hastalıklarını tanımlar (1). Diffüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH) 200 kadar hastalığı içeren, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yapıları ve nadiren de plevrayı etkileyen heterojen bir grup hastalıktır (2). Bu hastalıklar; nedeni bilinen DPAH, idiyopatik interstiyel pnömoniler (İİP), granülamatöz DPAH ve diğer formlar olmak üzere başlıca dört başlık altında değerlendirilmektedir (3). İdiyopatik pulmoner fibrozis major idiyopatik interstiyel pnömonilerin en sık karşılaşılan formudur ve patogenezi tam aydınlatılamamış, etyolojisi bilinmeyen, sık görülen, genellikle ölümcül seyreden ve halen kullanılmakta olan tedaviler hastalığın prognozu üzerine çok az etkilidir (4,5).

İPF'nin prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 14 – 63 /100.000, Avrupa da 1,25 – 23,4 /100.000 bulunmuştur (6). Ülkemizde Türk Toraks Derneği tarafından yapılan "Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları" çalışmasında İPF prevalansı, DPAH hastalıkları içerisinde %19,9 olarak saptanmıştır. İPF'nin erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü kabul edilmektedir ve ülkemizde erkek kadın oranı (E/K) 1,53 olarak saptanmıştır (7).

İPF etiyolojisi bilinmemekle birlikte hastalığın gelişiminde bazı potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır. Çevresel risk faktörlerinden odun, metal tozları, taş, kum, mesleki maruziyetler, gastroözofageal reflü'ye bağlı oluşan kronik aspirasyon, genetik faktörler (Alfa-1 antitripsin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi), otoimmünite potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. İPF kompleks bir hastalıktır, patogenezinde rol oynadığı düşünülen muhtemel mekanizmalar hala net bir şekilde kanıtlanamamıştır. İdiyopatik pulmoner fibrozis genellikle sinsi başlangıçlı ve progresif seyirlidir. Hastalık klinik olarak; subklinik İPF, yavaş progresif İPF, hızlı progresif İPF ve alevlenmeler olarak dört başlık altında değerlendirilmektedir. Alevlenmeler; enfeksiyon ya da kalp yetmezliği gibi sebeplere bağlı olmaksızın semptomlarda, akciğer fonksiyonlarında ve radyolojik bulgulara, birkaç gün veya hafta içinde bozulma olarak tanımlanmıştır (8,9).

İPF'de etkinliği kanıtlanmamış, sınırlı sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. İnflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğü için hastalığın tedavisinde, kortikosteroidler, antiinflamatuvar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Yıllardır etkinlikleri kanıtlanmamasına rağmen kortikosteroidler İPF'de en çok kullanılan ilaçlardır. 2011 yılında yayınlanan kılavuza göre (10), stabil İPF'de farmakolojik tedavi verilmesi benimsenmemiş, nonfarmakolojik tedavilerden uzun süreli oksijen tedavisi, rehabilitasyon ve transplantasyon yapılabileceği, ayrı-

ca akut alevlenme olan olgularda kortikosteroid ve reflü tedavisi verilebileceği benimsenmiştir. Son yıllarda İPF tedavisinde kullanılan, akciğer parenkimindeki fibrozisin progresyonunu engelleyebilen antifibrotik ajanlar pirfenidon ve nintedanib hastalığın tedavisinden ziyade, fonksiyon kaybını yavaşlatarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmış ve sağkalımda kısmi uzama yapabilmıştır (11). Yapılan çalışmalarda, akciğer transplantasyonunun İPF'li hastalarda yaşam süresini uzatma ihtimali olan tek tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (12).

Deneysel hayvan modellerinde akciğer fibrozisi üzerine erdostein (ERD) ve N-asetilsistein'in (NAC) etkinliğini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır (13,14). Bu çalışmalardan bir kısmında ilaç uygulama ve çalışma süresi kısa olup (14 gün vb.), daha uzun süreli çalışmalarda da BLM uygulaması ile birlikte tedavi verilerek değerlendirme yapılmıştır.

Bleomycin (BLM) akciğerde inflamasyona ve fibrotik reaksiyona neden olur. Bu nedenle potansiyel antifibrotik ajanların etkilerini değerlendirmek için deneysel pulmoner fibrozis oluşturmak amacıyla sık kullanılan bir ajandır (15). ERD antioksidan etkinliği olan ve aktif metobiliti N-thioglycolylhomocysteine (Met I) olan bir tiol bileşimidir. Antioksidan özelliklerinin yanı sıra mucoaktif ve bakteri adhezyonunu azaltıcı özelliği vardır (16). Çalışmalarda ERD'in deney hayvanlarında hava yolu sekresyonlarını artırdığı, insanlarda ise sigara ile oluşan alfa1-antitripsin'in inaktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (17,18). NAC hidrojen peroksit ile gelişen epitel hücre hasarını ve sigaranın neden olduğu inflamatuvar süreci baskılar (19). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda NAC'ın balgam viskozitesinde azalma, ekspirasyonda kolaylık, öksürük ve balgam hacminde artış, nefes darlığı ve alevlenme sayısında azalma gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir (20).

Bizim literatür bilgimize göre BLM uygulaması ile akciğerlerde fibrozisin oluşmasından sonra geç fibrozis döneminde tedavi verilen bir çalışma mevcut değildir. Klinik pratikte pulmoner fibrozis'li hastalar genellikle semptomları ortaya çıktıktan sonra hekime gelmekte ve bu sırada da hastaların akciğerlerinde fibrozis gelişmiş (ileri evre) olmaktadır. Bu nedenle, biz bu çalışma ile akciğerlerde fibrozis tam olarak oluştuktan sonra erdostein ve NAC tedavisi vererek bu ajanların geç fibrozis döneminde herhangi bir teröpatik etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2012-09/09-6).

Bu çalışmada ağırlıkları 250 gr'ın üzerinde olan 35 adet erişkin erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele alınarak 7'şerli 5 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda intratrakeal (i.t.) uygulama günü 0. gün olarak kabul edildi. 14. günde bleomisin-I (BLM-I) grubundan 5 adet, 29. günde diğer gruplardan 26 adet olmak üzere toplam 31 rat anestezi koşullar altında sakrifiye edilerek gerekli işlemler yapıldı.

Grup 1 (n=7, Kontrol grubu): Bu gruptaki ratlara 0. gün 0,2 ml fosfatla tamponlanmış steril salin (PBS; phosphate buffered saline) i.t. uygulandı. 15. günden itibaren 0,3 ml/gün distile su orogastrik sonda ile uygulanmaya başlandı, 29. güne kadar uygulamaya devam edildi.

Grup 2 (n=5, BLM-I grubu): Bu gruptaki ratlara (n=7), 0. gün 7,5 Ü/kg dozunda BLM i.t. (Nippon Kayaku Co., Japan) verildi. Çalışmanın 10. gününde 1 ve 11. gününde 1 rat ex oldu. 14. günde ratlar anestezi koşullar sakrifiye edilerek gerekli işlemler yapıldı.

Grup 3 (n=6, BLM-II grubu): Bu gruptaki ratlara (n=7), 0. gün 7,5 Ü/kg dozunda BLM i.t. uygulandı. Çalışmanın 12. gününde 1 rat ex oldu. 15. günden itibaren 0,3 ml/gün distile su orogastrik sonda ile uygulanmaya başlandı, 29. güne kadar uygulamaya devam edildi.

Grup 4 (n=6, Erdosteine (ERD) grubu): Bu gruptaki ratlara (n=7), 0. gün 7,5 Ü/kg dozunda BLM i.t. uygulandı. Çalışmanın 11. gününde 1 rat ex oldu. 15. günden itibaren 10 mg/kg/gün dozunda erdostein (Sandoz, Türkiye) distile su ile çözülerek orogastrik sonda ile uygulanmaya başlandı, 29. güne kadar uygulamaya devam edildi.

Grup 5 (n=7, N-Asetil sistein (NAC) grubu): Bu gruptaki ratlara 0. gün 7,5 Ü/kg dozunda BLM i.t. uygulandı. 15. günden itibaren 3 mmol/kg /gün dozunda NAC (Hüsnü Arsan, Türkiye) distile su ile çözülerek orogastrik sonda ile uygulanmaya başlandı, 29. güne kadar uygulamaya devam edildi.

Yapılan İşlemler

Tüm ilaç uygulamaları her gün aynı saatte (08:00) yapıldı. BLM ve PBS uygulaması anestezi altında yapıldı. Anestezi için xyalzine (5 mg/kg) ile ketamin (75 mg/kg) aynı enjektöre çekilerek intraperitoneal olarak uygulandı. Daha sonra ratların refleksleri kontrol edilerek anesteziye girmeleri beklendi. Bu sırada BLM'nin 15 U'lık flakon formu PBS içinde çözdürüldü. Anestezi altındaki ratların boyun ön bölgesi orta hat kesisi ile açıldı, cilt altı dokular klempları ile dikkatlice ekarte edilerek trakeaya ulaşıldı. Trakea içerisine 100 u'lık insülin enjektörü ile girilerek BLM uygulaması yapıldı, BLM'nin akciğere tam ulaşabilmesi için ratların kafa kısmı yukarı kaldırılarak 30 sn kadar beklendi. Kontrol grubuna da aynı şekilde PBS verildi. İşlem bittikten sonra kesi bölgesi sütür ile

kapatılarak, enfeksiyon gelişmemesi yönünden günlük antiseptik solüsyon ile silinerek yara bakımı yapıldı.

Çalışmanın 14. gününde BLM-I grubundaki ratlar ve 29. günde diğer gruplardaki ratlar anestezi koşullar altında (xyalzine 5 mg/kg, ketamin 75 mg/kg) medyan sternotomi ile toraks kafesi açıldı, sağ ventrikülden (kalp) yaklaşık 10 ml kan alındı, kan alımı ile sakrifiye edilen ratlara trakeal kanül aracılığıyla akciğerlere BAL işlemi yapıldı (5 kez 1 ml PBS verilerek yaklaşık 4 ml (%80) sıvı geri alındı). BAL işlemi yapıldıktan hemen sonra BAL'da hücre sayımı için gerekli işlemler yapılarak yayma hazırlandı. Ratlardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Sol akciğer %10 formaldehit içerisinde fikse edilerek doku kesitleri hazırlandı. Sağ akciğer ise hidroksiprolin ölçümü için kullanıldı. BAL (MDA ölçümü için ayrılan), serum ve akciğer doku örnekleri laboratuvar çalışmasına kadar -80°C'de saklandı.

BAL Malondialdehit (MDA) ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı (Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 95: 351-358, 1979.) Doku hidroksiprolin tespiti Woessner'in tarif ettiği yöntemle kısmen modifiye edilerek yapıldı (Woessner JF Jr. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. Arch Biochem Biophys. 1961 May;93:440-7.) Bronkoalveoler lavajda hücre sayımı; Bronkoalveoler lavaj sıvısından hazırlanan yaymalar HematoksilinEozin (HE) ve May-Grunwald-Giemsma (MGG) ile boyandı. Her yaymada randomize ortalama 300 adet hücre sayılıp yüzdesi alındı.

Histopatolojik inceleme; Ratların sol akciğerleri histopatolojik değerlendirme için %10 formalin solüsyonunda 24 saat bekletilerek tespit edildi. Tüm akciğeri temsil edecek şekilde sagittal doku örnekleri alındı. Rutin doku takibinden sonra parafin blok haline getirildi ve 4 µ kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitler Hematoksilin-Eozin (HE) ve fibrozisin değerlendirilmesi için Masson Trichrom (MT) boyasıyla boyandı. Fibrozisin derecelendirilmesi; MT ile boyalı kesitlerde 100'lük büyütmede rastgele seçilen 10 alanda Ashcroft skorlamasına (J Clin Pathol 1988;41:467-470) göre yapıldı. Mikroskopik inceleme kör olarak yapıldı.

Serum örneklerinin Total Antioxidant Status (TAS) düzeylerinin ölçümü, Total Oxidant Status (TOS) düzeylerinin ölçümü, Tümör Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) düzeylerinin ölçümü, Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-β1) düzeylerinin ölçümü, Makrofaj İnflamatuar Protein 2 (MIP-2) düzeylerinin ölçümü, Matrix Metalloproteinase 1 (MMP 1) düzeylerinin ölçümü ve Matrix Metalloproteinase 7 (MMP 7) düzeylerinin ölçümü kit prosedürlerine uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve posthoc test olarak LSD testi kullanıldı.

Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm gruplarda akciğer dokusunda fibrozis derecesi ve akciğer hidroksiprolin miktarı, serum TGF β 1, MIP-2, MMP-1, MMP-7, TNF α düzeyleri, serum TAS, TOS ve BAL MDA düzeyleri ortalama±standart sapma verilerle karşılaştırılmıştır. BAL nötrofil düzeyleri, BLM I, BLM II, NAC gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,011$). ERD grubunda ise BLM I, BLM II ve NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,015$, $p=0,022$). BAL lenfosit düzeyleri, BLM I grubunda ERD ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulunurken, (Sırasıyla; $p=0,030$, $p=0,010$) NAC grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,017$). Tüm gruplarda BAL'da hücre yüzdeleri, akciğer dokusunda fibrozis derecesi ve akciğer hidroksiprolin miktarı, serum TGF β 1, MIP-2, MMP-1, MMP-7, TNF α düzeyleri, serum TAS, TOS ve BAL MDA düzeyleri ortalama±standart sapma olarak **Tablo 1-2**'de verilmektedir.

Serum TNF α düzeyleri BLM I, BLM II ve NAC gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken

(Sırasıyla; $p=0,018$, $p=0,002$, $p=0,011$) grupların diğer ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Serum TAS düzeyleri, BLM I, BLM II ve NAC gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (BLM II grubu için $p=0,006$, diğer gruplar için $p<0,001$). ERD grubunda ise BLM I-II ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (BLM II için $p=0,002$, diğer gruplar için $p<0,001$). BLM gruplarının Serum TAS düzeyleri karşılaştırıldığında BLM I grubunda BLM II grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,038$).

Serum TOS düzeyleri, BLM I grubunda kontrol, ERD ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,032$). ERD grubunda BLM II ve NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,009$ ve $p=0,025$).

BLM II grubunda ortalama serum TGF- β 1 düzeyleri diğer gruplara göre yüksek olmakla birlikte (BLM II ile Kontrol grubu için $p=0,051$) grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Serum MIP 2 düzeyleri, BLM I grubunda kontrol, ERD ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulunurken, (Kontrol grubu için $p=0,001$, diğer iki grup için $p=0,004$). BLM II grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,025$).

Serum MMP 1 düzeyleri, BLM I-II ve NAC gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,032$). ERD grubunda BLM I-II gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,007$ ve $p=0,022$). Kontrol grubu ile NAC grubu Serum MMP 7 düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında; NAC grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,042$).

Tablo 1. Tüm gruplarda serum TGF β 1, MIP 2, MMP1, MMP7, TNF α , TAS, TOS ve BAL MDA düzeyleri

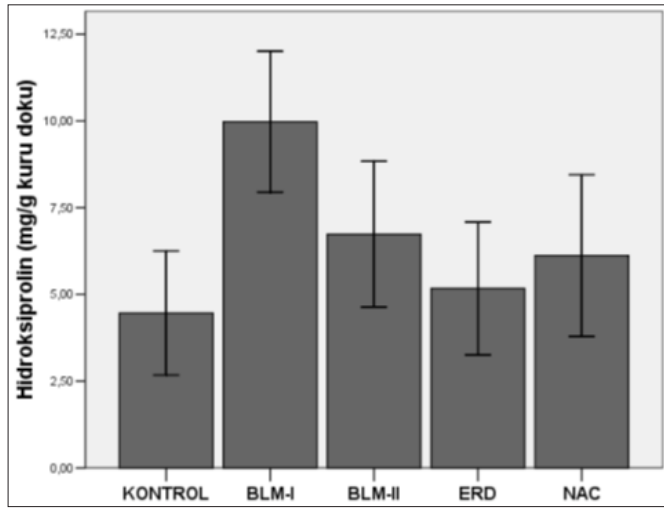
	Kontrol	BLM-1	BLM-2	NAC	ERD
Serum TGF β 1(pg/ml)	210,5±14,4	237,1±58,9	246,8±20,9	225,9±19,1	231,6±36,6
Serum MIP-2 (pg/ml)	11,8±2,2	26,2±8,6	20,1±9,7	14,8±4,3	14,4±4,6
Serum MMP-1(pg/ml)	953,6±314,8	1646,3±264,8	1530,7±430,0	1342,8±264,4	1078,5±299,9
Serum MMP-7(pg/ml)	25,4±10,9	48,2±12,0	38,4±6,7	47,6±29,7	27,4±24,5
Serum TNF α (pg/ml)	2,0±0,2	3,7±2,1	2,7±0,3	2,5±0,3	2,5±0,3
Serum TAS (mmol/l)	1,1±0,2	0,4±0,1	0,7±0,2	0,5±0,3	1,2±0,2
Serum TOS(μ mol/l)	97,7±22,0	190,2±56,2	143,8±56,6	130,1±50,4	70,3±36,1
BAL MDA (μ mol/l)	0,1±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1

Tablo 2. Tüm gruplarda BAL'da hücre düzeyleri, akciğer dokusunda fibrozis derecesi ve akciğer hidroksiprolin miktarı

	Kontrol	BLM I	BLM II	NAC	ERD
Makrofaj (%)	92±4,04	20,00±11,42	64±30,04	57,57±4,04	93,66±11,12
Nötrofil (%)	0,57±0,79	64,80±20,95	29,33±32,49	39,17±30,74	3,00±6,87
Lenfosit (%)	7,43±3,50	15,46±6,66	6,66±5,92	2,85±1,86	3,33±4,32
Fibrozis	0,14±0,38	6,20±0,84	5,33±1,21	5,29±1,38	2,33±1,97
Hidroksiprolin (mg/g kuru doku)	4,47±1,93	9,98±1,64	6,74±2,00	6,12±2,51	5,17±1,82

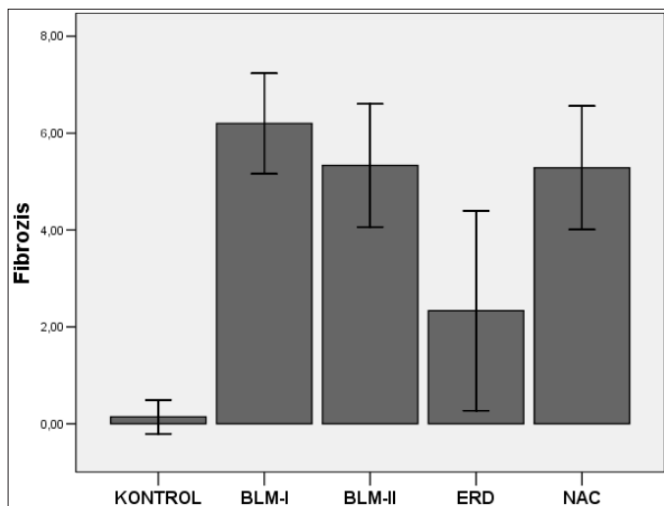
BAL MDA düzeyleri, BLM I grubunda kontrol ve ERD gruplarına göre anlamlı yüksek bulunurken, (Sırasıyla; $p=0,010$ ve $p=0,026$) grupların diğer ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Akciğer doku hidroksiprolin düzeyleri, BLM I grubunda kontrol, BLM II, ERD ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,014$, $p=0,001$, $p=0,003$). ERD grubunda ise ortalama akciğer doku hidroksiprolin düzeyi BLM II ve NAC gruplarından düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Tüm gruplarda akciğer doku hidroksiprolin düzeyleri

Akciğer dokusu fibrozis derecesi BLM I, BLM II, ERD ve NAC gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (ERD grubu için $p=0,005$, diğer gruplar için $p<0,001$). Fibrozis derecesi ERD grubunda BLM I, BLM II ve NAC gruplarına göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). BLM I ve BLM II arasında ve NAC ile BLM grupları arasında fibrozis derecesi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Tüm gruplardaki doku fibrozis dereceleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada BLM ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozis modelinde, akciğerlerde inflamasyon ve fibrozis gelişimini takiben geç fibrotik dönemde ERD ve NAC'ın herhangi bir teröpatik etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Son zamanlarda İPF patogenizinde miyofibroblastların rolü daha fazla dikkati çekmektedir. Tip-II pnömositler, fibroblast aktive eden sitokinler "TGF- β 1 ve TNF- α " salgılar. İPF'de fibroblastlar, fibroblastlara benzer rol oynamaktadır (21). Yıldırım ve ark. (14)'ün çalışmasında da i.t BLM verilen ratlarda 14. günde BAL sıvısında total hücre sayısının, nötrofil, makrofaj ve lenfosit sayılarının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. NAC ve ERD ile tedavi verilen gruplarda bu artışın baskılandığı görülmüştür. Bu çalışmada i.t. BLM uygulamasının BAL nötrofil oranlarında belirgin artışa neden olduğu ve nötrofil oranının 29. günde hala yüksek olduğu görüldü. ERD tedavisinin BLM enjeksiyonuna bağlı nötrofil artışını 29. günde anlamlı derecede baskıladığı ve NAC tedavisine anlamlı yanıt olmadığı görüldü. BAL lenfosit oranlarının ise 29. günde bakıldığında NAC ve ERD gruplarında BLM I grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, benzer çalışmalarda olduğu gibi ERD'nin BLM ile oluşturulan akciğer inflamasyonunu baskıladığını göstermektedir.

Makrofaj inflamatuvar protein 2, akciğer hasarına neden olan nötrofil birikiminin potansiyel bir mediatörüdür (22). BLM'nin uygulamasını takiben fibrotik sürecin gelişiminde akciğerde interstiyel alanda inflamatuvar hücreler birikirler (23,24). Çoğu araştırmacı BLM'nin indüklediği fibrotik değişikliklerin gelişimi esnasında akciğerde MCP 1, MİP 1 α ve MİP-2 üretiminin arttığını ve bu kemokinlere karşı nötralizan monoklonal antikorlar uygulandığı zaman fibroziste azalmayı göstermişlerdir (25,26). Yara ve ark'ları (27) farelerde BLM ile indüklenen akciğer fibrozisinde MİP-2'nin 3 ve 7. günlerde maksimum düzeye ulaştığını, 14 ve 28. günlerde azaldığını bildirmişlerdir. Hagiwara ve ark. (28) sadece BLM verilen ratlarda MİP -2 seviyelerinin 7. günde pik yaptığını ve sonrasında hızlı bir şekilde azaldığını, NAC 'in bu artışı engellediğini göstermişlerdir. Erden ve ark. (13) BAL MİP -2 düzeylerinin BLM grubunda anlamlı derecede yükseldiğini, ERD tedavisinin bu yükselmeyi engellediğini saptamıştır. Mevcut çalışmada BLM gruplarında 14. ve 29. günde serum MİP-2 düzeyleri kontrol grubuna göre ve 14. günde ERD ve NAC gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı. Bu veriler, ERD'in MİP-2 düzeyini azaltarak inflamasyon alanında inflamatuvar hücre sayısını azaltabileceğini düşündürülebilir.

Malondialdehit biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunu göstermek için sık kullanılan bir tür aldehittir (29). Yüksek olarak bulunması o ortamda lipid peroksidasyonu olduğunu gösterir (30). Yıldırım ve ark. (14) yaptığı çalışmada BLM grubunda akciğer dokusunda MDA düzeylerinde belirgin artış olduğu, NAC ve ERD tedavisi verilen grup-

larda MDA düzeylerinin baskılandığı görülmüştür. Erden ve ark. (11) çalışmasında ERD'nin BLM'nin neden olduğu lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada BLM uygulaması BAL MDA düzeylerinde anlamlı artışa yol açmıştır ve ERD tedavisi de MDA düzeyinde düşmeye neden olmuştur.

Hidroksiprolin düzeyi dokudaki kollejen miktarın tespiti için kullanılan iyi bir biyokimyasal yöntem olarak kabul edilmektedir (29). Erden ve ark. (13)'ün yaptığı bir başka çalışmada BLM uygulamasıyla fibrozis derecesinin kontrol grubuna göre yaklaşık 7 kat arttığı ve ERD tedavisinin bunu anlamlı düzeyde önlediği bildirmiştir, ek olarak BLM'nin akciğer hidroksiprolin içeriğini yaklaşık 2 kat artırdığı ve ERD tedavisinin bu artışı belirgin olarak engellediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, BLM gruplarında akciğer fibrozisi ve doku hidroksiprolin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. ERD tedavisi verilenlerde doku hidroksiprolin düzeyi düşük, fibrozis skoru anlamlı derecede düşük bulundu.

Tümör nekrozis faktör- α Pulmoner fibrozisin patojenizinden büyük ölçüde sorumlu tutulmuş ve terapötik müdahaleler için potansiyel hedef olarak kabul edilmiştir (23,31,32). TGF- β 1 profibrogenik etkisinden dolayı İPF gelişiminde kritik medyatörlerden biri olarak kabul edilir literatürdeki bir çok çalışmada BLM ile indüklenen akciğer fibrozisi sonrası BAL da TNF α ve TGF- β 1 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Serrano-Mollar ve ark. (33)'ün çalışmasında; BLM ile akciğer fibrozisi oluşturulan ratlarda 15. günde BAL TNF- α düzeyinin kontrol ve NAC gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Li ve ark. (34)'ün çalışmasında BLM ile indüklenen akciğer fibrozisinde BLM gruplarında serum TGF- β 1 seviyelerinin 9. günde pik yaptığı ve 35. güne kadar yüksekliğini koruduğu ve NAC verilen gruplarda bu artışın baskılandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada serum TNF- α seviyeleri BLM uygulaması ile anlamlı düzeyde artmıştır. NAC ve ERD tedavileri verilen gruplarda BLM I grubuna göre düşük olmakla birlikte TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamışken TGF- β 1 seviyelerinde ise BLM ve tedavi gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, bu seviyelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi

BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisinde oksidan/antioksidan dengesizliğinin rol oynadığı savunulmuştur (15). TAS son zamanlarda geliştirilen bir ölçüm yöntemi olup, serumdaki enzimatik olan ve olmayan tüm antioksidanların durumunu yansıtabilmektedir. Oksidatif hasarına yol açan serbest radikal reaksiyonlarına karşı ölçülmektedir (35,36). TOS ise dokuda oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarı yansıtan parametre olarak kullanılmaktadır. Kılıç ve ark. (37) BLM oluşturulan akciğer fibrozisinde, akciğer dokusunda TOS düzeylerini anlamlı yüksek, TAS düzeylerini anlamlı düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada BLM uygulaması 14. günde serum TOS düzeylerinde anlamlı artışa,

serum TAS düzeylerinde anlamlı düşüşe yol açmıştır. NAC tedavisinin serum TAS, TOS düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi görülmezken; ERD tedavisi serum TAS düzeylerinde anlamlı artışa ve serum TOS düzeylerinde anlamlı düşüşe neden olmuştur.

Matriks metolloproteinazlar (MMPs)'ler her türlü ekstraselüler matriksi parçalama yeteneğine sahip bioaktif moleküllerdir. MMPs'nin yapısal ve fonksiyonel olarak farklı tipleri vardır. İnterisyel kollejenazlar tarafından en fazla MMP-1 eksprese edilir. Henry ve ark. (38) BAL'da MMP-1 düzeylerinin İPF'li hastalarda anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda serum MMP-1 düzeyleri BLM uygulaması ile anlamlı düzeyde artmıştır. 29. günde bu düzeylerde bir miktar düşme olmakla birlikte anlamlı yüksekliğini sürdürmüştür. ERD tedavisi serum MMP-1 düzeylerinde anlamlı düşüşe neden olmuştur. Verma ve ark. (29) çalışmasında ratlarda BLM ile indüklenen akciğer fibrozisinde plazma ve BAL'da MMP-7 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, ERD'nin MMP ekspresyonunu inhibe ederek akciğerde fibrozis gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada NAC tedavisinin BLM'ye bağlı gelişen akciğer inflamasyonu ve fibrozisi üzerine anlamlı bir teröpatik etkisi olmamıştır. Buna karşın ERD'nin BLM ile oluşturulan akciğer inflamasyonu ve fibrozis üzerine tedavi edici etkisinin olduğunu görülmüştür. ERD, bu etkiyi akciğerde çeşitli kemokin ve kollagenaz düzeylerini ve inflamatuvar hücre birikimini azaltarak, oksidan/antioksidan dengesini düzenleyerek gösterebilir.

Bu çalışmanın sonuçları, ERD'nin İPF'de ileri fibrosis dönemi de dahil olmak üzere bir tedavi seçeneği olabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte bu sonuçları destekleyebilecek kapsamlı çalışmalara, özellikle klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu deneysel çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2012-09/09-6).

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Antoine M, Mlika M. Interstitial Lung Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 3, 2021.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- Okutan O, Ayten Ö. Tanım ve Sınıflama In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editörs. İdiyopatik pulmoner fibrozis güncel tanı ve tedavi rehberi. TÜSAD Eğitim kitapları serisi. İstanbul: G.M. Matbaacılık; 2013.p.2.
- Goldstein RH, Fine A. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 1995; 108: 848-55.
- Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 15: 915-8.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-61.
- Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014; 8: 55-62.
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
- Silva CL, Müller NL, Fujimoto K, et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 221-9.
- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J* 2011; 37: 743-6.
- Ergur GA, Bingöl Z, Kumbasar ÖÖ, ve ark. Türk Toraks Derneği idiyopatik pulmoner fibrozis tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2018. Bilimsel Tıp Yayinevi, Ankara 2018.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the pulmonary Scientific Council of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
- Erden ES, Kirkil G, Devenci F, et al. Ratlarda bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisinde erdosteinin inflamasyon ve fibrozis üzerine etkileri [Effects of erdostein on inflammation and fibrosis in rats with pulmonary fibrosis induced by bleomycin]. *Tüberk Toraks* 2008; 56: 127-38.
- Yildirim Z, Kotuk M, Iraz M, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oral sulfhydryl containing antioxidants in rats: erdostein and N-acetylcysteine. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 367-73.
- Moeller A, Ask K, Warburton D, Gauldie J, Kolb M. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis?. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 362-82.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdostein on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30: 143-52.
- Inglesi M, Nicola M, Fregnan GB, Bradamante S, Pagani G. Synthesis and free radical scavenging properties of the enantiomers of erdostein. *Farmacologia* 1994; 40: 703-8.
- Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdostein protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 238-41.
- van Herwaarden CL, Dekhuijzen PN, van Schayck CP, van Weel C, Molema J. Drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 1996;140(14):761-5.
- Türker H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mukolitikler ve antioksidanlar. In: Umut S ve Erdinç E; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İstanbul: 2000; 2: 124-7.
- Erdoğan Y. İdiyopatik interstisyel pnömoniler In: Özlü T, Metintaç M, Karadağ M, Kaya A. editörs. Solunum Sistemi ve Hastalıkları 1 ed. İstanbul: istanbul medikal yayıncılık; 2011.p.1069.
- Keane MP, Standiford TJ, Strieter RM. Chemokines are important cytokines in the pathogenesis of interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1199-202.
- Smith RE, Strieter RM, Phan SH, Lukacs N, Kunkel SL. TNF and IL-6 mediate MIP-1alpha expression in bleomycin-induced lung injury. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 528-36.
- Zhang K, Gharaee-Kermani M, McGarry B, Phan SH. In situ hybridization analysis of rat lung alpha 1(I) and alpha 2(I) collagen gene expression in pulmonary fibrosis induced by endotracheal bleomycin injection. *Lab Invest* 1994; 70: 192-202.
- Smith RE, Strieter RM, Zhang K, et al. A role for C-C chemokines in fibrotic lung disease. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 782-7.
- Keane MP, Belperio JA, Moore TA, et al. Neutralization of the CXC chemokine, macrophage inflammatory protein-2, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1999; 162: 5511-8.
- Yara S, Kawakami K, Kudiken N, et al. FTS reduces bleomycin-induced cytokine and chemokine production and inhibits pulmonary fibrosis in mice. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 77-85.
- Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 225-31.
- Verma R, Kushwah L, Gohel D, Patel M, Marvania T, Balakrishnan S. Evaluating the ameliorative potential of quercetin against the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in wistar rats. *Pulmonary Med* 2013; 2013: 921724.
- Oury TD, Thakker K, Menache M, Chang LY, Crapo JD, Day BJ. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by a catalytic antioxidant metalloporphyrin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 164-9.
- Piguet PF. Is "tumor necrosis factor" the major effector of pulmonary fibrosis?. *Eur Cytokine Netw* 1990; 1: 257-8.
- Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, Yu MC, Rom WN. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J Immunol* 1993; 150: 4188-96.
- Serrano-Mollar A, Closa D, Prats N, et al. In vivo antioxidant treatment protects against bleomycin-induced lung damage in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1037-48.
- Li S, Yang X, Li W, et al. N-acetylcysteine downregulation of lysyl oxidase activity alleviating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Respiration* 2012; 84: 509-17.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85.
- Işık A, Koca S: Behçet hastalığında total antioksidan cevap ve oksidatif stres. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 2006; 20: 415-21.
- Kilic T, Parlakpınar H, Polat A, et al. Protective and therapeutic effect of molsidomine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2014; 37: 1167-78.
- Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002; 20: 1220-7.

Evaluation of the relation between epicardial adipose tissue and hepatosteatosis with coronary atherosclerosis using multidetector computed tomography

Epikardiyal yağ dokusu ve hepatosteatoz ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkinin çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi

Elif Uzun Ata, Nilgün Işıksalan Özbülül

Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Uzun Ata E, Işıksalan Özbülül N. Evaluation of the relation between epicardial adipose tissue and hepatosteatosis with coronary atherosclerosis using multidetector computed tomography. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 143-148.

ABSTRACT

Background: In this study, the relationship of CAD (coronary artery disease) with EAT (epicardial adipose tissue) volume and hepatosteatosis were investigated by using multidetector computed tomography (MDCT).

Material and Method: EAT (Epicardial Adipose Tissue) volume, CCS (coronary calcium score) and CT density of liver (CTDL) were measured by using 64-detector computed tomography in 96 patients who were clinically referred for the evaluation of CAD. The relationship between EAT volume, CCS, CTDL and their effectiveness in detecting coronary heart disease were investigated. Data analysis was done with MedCalc (Version 9.6.2.0) package program.

Results: CCS (AUC=0.866) and EAT volume (AUC=0.672) were significantly effective in determination of CAD. The diagnostic accuracy of CCS in detecting CAD was higher than of EAT volume. EAT volume was higher in patients with CAD ($85.81 \pm 34.51 \text{ cm}^3$), compared to patients without CAD ($68.38 \pm 29.23 \text{ cm}^3$) ($P=0.0119$). CTDL in patients with CAD ($58.74 \pm 12.22 \text{ HU}$) was significantly lower than in patients without CAD (63.02 ± 8.93) ($P=0.0553$). There was no statistically significant relationship between EAT volume and CCS ($r=0.1620$, $P=0.1148$), EAT volume and CTDL ($r=0.0046$, $P=0.9648$), and CCS and CTDL ($r=0.0109$, $P=0.9162$).

Conclusion: There was no relationship between EAT volume, CTDL and CCS. EAT volume is higher in patients with CAD than in patients without CAD. EAT volume had moderate but lower diagnostic power than CCS, to determine CAD.

Keywords: Coronary atherosclerosis, epicardial adipose tissue, hepatosteatosis, MDCT

ÖZ

Giriş: Bu çalışmada çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) kullanılarak, epikardiyal yağ doku volümü ve hepatosteatozun koroner arter hastalığı ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Koroner arter hastalığı (KAH) ön tanısıyla koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi tetkiki yapılan 96 hastada epikardiyal yağ volümü, koroner kalsiyum skoru ve karaciğer BT dansitesi ölçüldü. Epikardiyal yağ volümü, koroner kalsiyum skoru ve karaciğer dansitesi arasındaki ilişki ile koroner kalp hastalığını saptamadaki performansları araştırıldı. Verilerin analizi MedCalc (Version 9.6.2.0) paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Koroner kalsiyum skoru (EAA=0,866) ve epikardiyal yağ volümü (EAA=0,672) koroner aterosklerozu belirlemede istatistiksel olarak etkin bulundu. Koroner arter hastalığını saptamada koroner kalsiyum skoru ölçümünün tanınal etkinliği, epikardiyal yağ volümü ölçümünün tanınal etkinliğinden yüksek bulundu. KAH olanlarda epikardiyal yağ volümü ($85,81 \pm 34,51 \text{ cm}^3$), KAH olmayanlara göre ($68,38 \pm 29,23 \text{ cm}^3$) daha yüksek bulundu ($P=0,0119$). KAH olanlarda karaciğer BT dansitesi ($58,74 \pm 12,22 \text{ HU}$), KAH olmayanlara göre ($63,02 \pm 8,93$) istatistiksel olarak sınırdan düşük bulundu ($P=0,0553$). Epikardiyal yağ volümü ile kalsiyum skoru arasında ($r=0,1620$, $P=0,1148$), epikardiyal yağ volümü ile karaciğer BT dansitesi arasında ($r=0,0046$, $P=0,9648$) ve kalsiyum skoru ile karaciğer BT dansitesi arasında ($r=0,0109$, $P=0,9162$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epikardiyal yağ volümü, hepatosteatoz ve koroner kalsiyum skoru arasında bir ilişki yoktur. Epikardiyal yağ volümü KAH olanlarda, KAH olmayanlara göre daha yüksektir. Epikardiyal yağ volümü ölçümü, KAH'ı göstermede orta derecede tanınal etkinliğe sahiptir ancak güçlü koroner kalsiyum skorlamasına göre daha azdır.

Anahtar Kelimeler: Koroner ateroskleroz, epikardiyal yağ doku, hepatosteatoz, ÇKBT

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Elif Uzun Ata, Ankara Bilkent City Hospital, Neurology-Orthopedics Hospital, Ankara, Turkey

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

Received/Geliş: 06.10.2021 **Accepted/Kabul:** 06.12.2021



INTRODUCTION

Obesity is an important health problem with high mortality rates (1-3) due to its metabolic and cardiovascular complications (4). The obesity related cardiovascular complications are related to visceral adipose tissue, which is exerting deleterious effects by secreting metabolically active, proatherogenic, proinflammatory and prothrombotic bioactive molecules (1-7). Epicardial adipose tissue (EAT) is similar to visceral fat tissue, in that, it has better association with cardiovascular diseases than subcutaneous fat tissue (8-10). Furthermore, EAT is thought to have a contribution in the pathogenesis of coronary artery disease because of its proximity to coronary artery adventitia (11-15). The amount of EAT was associated with metabolic syndrome, cardio-metabolic risk factors and coronary artery disease (CAD) (16).

Hepatosteatosi is recognized as a marker that represents the increase of total body fat (17). The quantitative assessment of hepatosteatosi can be made with high accuracy through liver parenchyma density measurement by using multidetector computed tomography (MDCT) (18). However, there is no consensus up to date about the relationship between hepatosteatosi with epicardial adipose tissue (EAT) and coronary calcium scoring (CCS).

The aim of the present study was to investigate the relationship between EAT volume and hepatosteatosi as a marker of general body fat deposition and CAD.

MATERIAL AND METHOD

Study Population

This study was conducted in accordance with the Principles of Helsinki Declaration and after study protocol approval by Ankara Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 26.10.2010, Decision No: 245).

The study population was consisted of 96 patients (60 male, 36 female) aged between 23 to 76 (mean 53.5 ± 11.2 years) who were referred for the clinical evaluation for CAD by MDCT. The exclusion criteria for MDCT were previous coronary artery by-pass surgery which can influence EAT volume and implanted coronary artery stents which may affect CCS. The patients who had known liver failure or a liver mass which may deteriorate the measurement of CT density of liver (CTDL) were also excluded. The demographic data of all patients were recorded using hospital database software. Previous diagnosis of diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, presence of family history of these diseases and current smoking status were recorded.

MDCT Examination

Coronary CT angiography examinations were performed by using 64-detector MDCT (Toshiba Aquillion 64, Tokyo, Japan). The patients were monitored before the study for the assessment of heart rate and rhythm. The patients which had the resting heart rate above 70 beats per minute were received metoprolol (50-100 mg) per orally, 90-120 minutes before the MDCT scan. The patients were excluded who had irregular rhythms such as ectopic pulses, atrial fibrillation, ventricular block, or the resting heart rate above 70 beats per minute.

All image acquisitions were performed in supine position in inspiratory breath-hold with mild hyperventilation. Firstly, pre-contrast images were acquired prospectively which started at carina extended to the 1 cm below the heart base with 3-mm collimation, 120 kV, 60 mA. After that, the level of coronary artery origins was detected on pre-contrast images and started to scan from 1-cm above the origins of the coronary artery to the 1-cm below of the base of heart with retrospective electrocardiographic gating. The imaging parameters were a slice collimation of 64 mm x 0.5 mm, gantry rotation time of 330 ms, tube voltage of 120 kV, and tube current of 250-600 mA. Contrast material was intravenously injected (90 mL nonionic contrast material, with 370 mg I/mL at a rate of 5 mL/s) through an 18 G cannula placed into the right median antecubital vein. Image acquisition was triggered automatically at 180 HU in the descending aorta.

After acquisition of the raw data, images were reconstructed at 70% of the R-R interval which was the most motion-free phase of the cardiac cycle. These images were transferred to a workstation for processing (Vitrea, Version 3.2, Vital Images, Minneapolis, USA).

Image Evaluation

Pre-contrast axial images were evaluated by a radiologist using a dedicated Workstation (Vitrea, Version 3.2, Vital Images, Minneapolis, USA) in order to search for calcific plaque presence within the coronary arteries. If a calcific plaque was detected, it was marked, and then total calcium score (Agatston score) was calculated automatically by using Smartscore (GE Medical Systems, USA). The overall Agatston score was documented for each coronary vessel in each patient. Epicardial adipose tissue was defined as the fatty area which lies between the outer surface of myocardium and the parietal pericardium on pre-contrast images at a dedicated Workstation (Vitrea, Version 3.2, Vital Images, Minneapolis, USA). Firstly, EAT borders were determined by tracing parietal pericardium manually from aortic root to the apex in every four slices on

pre-contrast axial images with 3-mm thickness. Secondly, attenuation values were adjusted between -30 HU and -190 HU. Afterwards, by means of using computer software, EAT volume (cm³) was calculated automatically for the selected area.

After the evaluation of coronary CT angiography images, CAD was diagnosed if the patients had 50% or more stenosis at least in one coronary artery. The study population was divided into CAD positive and CAD negative groups. In order to scan for hepatosteatosis, three density measurements of the liver (HU) were obtained from the liver parenchyma in the scanning area on precontrast images with a ROI of approximately 1 cm² and the mean value was recorded.

Statistical Analysis

All statistical analyses of our study were performed using MedCalc (Version 9.6.2.0) software program. Numerical values were defined as mean±standard deviation. The power of EAT volume and CTDL of predicting CAD diagnosis was investigated with ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis. The correlations between EAT volume, CCS and CTDL were tested with Pearson correlation test. If P value was <0.05, it was considered as statistically significant.

RESULTS

Demographic characteristics of the patients, and the risk factors for the prediction of CAD were shown in the **Table 1**. The value of EAT volume ranged from 23.4 cm³ to 184.5 cm³ (mean 74.1±31.8 cm³). The measurements of CCS ranged from 0 to 1304 (mean 103.9±229.0). The values of CTDL ranged from 23.3 HU to 77.3 HU (mean 61.7±10.2 HU).

The ROC curves were generated, and area under curve (AUC) was calculated for determining the accuracy of CCS, EAT volume and CTDL to indicate CAD (**Figure 1**, **Table 2**). CCS (AUC=0,866) and EAT volume (AUC=0,672) were statistically effective in detecting CAD (**Table 3**). Diagnostic accuracy of CCS in detecting CAD was higher according to ROC analysis (P=0.010) than of EAT volume measurement (**Table 4**).

EAT volume was higher in patients with CAD (85.81±34.51 cm³) when compared to patients without CAD (68.38±29.23 cm³) (**Figure 2**). CTDL in patients with CAD (58.74±12.22 HU) was significantly lower when compared to those without CAD (63.02±8.93) (P=0.0553) (**Figure 3**).

There were no statistically significant correlations between EAT volume and CCS (r=0.1620, P=0.1148), EAT volume and CTDL (r=0.0046, P=0.9648), and CCS and CTDL (r=0.0109, P=0.9162) (**Figure 4**).

Age, years*	53.5±11.7
Gender (male)**	60 (63%)
Weight (kg)*	81.2±11
Height (cm)*	168±8
BMI (kg/m ²)*	28.8±3.9
Diabetes mellitus**	17 (17.7%)
Hypertension**	41 (43.7%)
Hyperlipidemia**	47 (49.4%)
Current smoking**	48 (50.52%)
Family history of CAD**	55 (58.3%)
CCS*	103.9±229.0
CAD*	30 (31.5%)

* Mean±SD, **n (%), BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, CCS: Coronary calcium score, SD: Standard deviation

Parameters	The difference between AUCs (95% CI)	P value
CCS – EAT volume	0.194 (0.047-0.341)	0.010
EAT volume – CTDL	0.092 (-0.068-0.253)	0.260
CCS – CTDL	0.286 (0.143-0.429)	<0.001

CCS: Coronary calcium score, CTDL: CT Density of liver, EAT: Epicardial adipose tissue

Parameters	Area under ROC curve (95% CI)
EAT Volume	0.672 (0.569 – 0.765)
CCS	0.866 (0.781 – 0.927)
CTDL	0.580 (0.475 – 0.680)

CCS: Coronary calcium score, CTDL: CT Density of liver, EAT: Epicardial adipose tissue

Parameters	r	P value
CCS – EAT Volume	0.1620	0.1148
EAT Volume – CTDL	0.0046	0.9648
CCS – CTDL	0.0109	0.9162

CCS: Coronary calcium score, CTDL: CT Density of liver, EAT: Epicardial adipose tissue

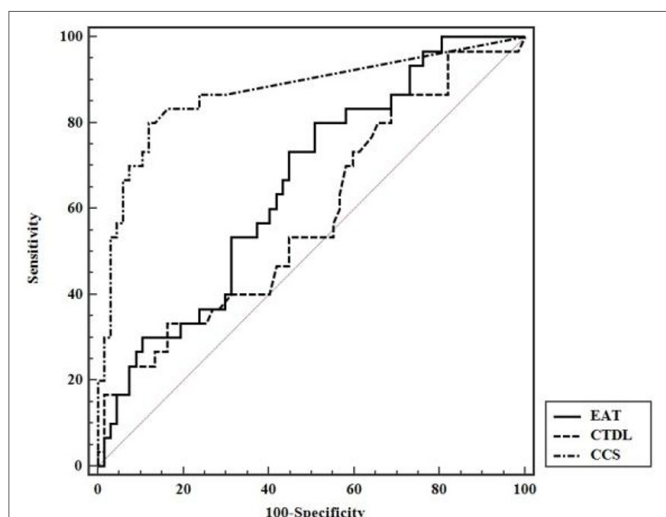


Figure 1. Graph shows the comparison of receiver operating characteristic curve (ROC) for EAT, CTDL, and CCS to detect CAD

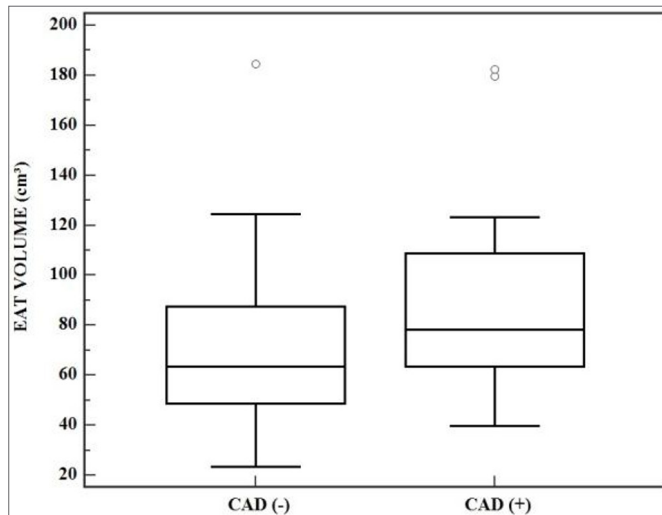


Figure 2. Graph shows EAT volumes in patients with CAD and without CAD.

DISCUSSION

Several non-invasive imaging modalities such as transthoracic echocardiography (TTE), MDCT and magnetic resonance imaging (MRI) have been used for the measurement of EAT volume. Among these, the most commonly used method in clinical practice and in studies which evaluated the relationship between EAT and CAD was TTE (8,14,19,20). The measurement of EAT volume with TTE is more practical compared to that with MDCT. On the other hand, echocardiography is quite dependent on acoustic windows thus it might not provide sufficient EAT windows surrounding all cardiac segments and compartments. MDCT has some advantages like having high temporal and spatial resolution, providing 3-dimensional imaging of heart and epicardial surface.

It is well known that the increased body fat is associated with CAD. In particular, many studies showed that abdominal visceral fat deposition and CAD risk were strongly correlated (5,19). Visceral adipose tissue is considered as a complex endocrine organ which produces various substances causing local and systemic effects. It has the capability of secreting various bioactive molecules that have proatherogenic, proinflammatory and prothrombotic effects (6,7,9,11).

Epicardial adipose tissue protects coronary artery from tension or torsion and serves energy to the myocardium (9,10). Apart from physiological functions, EAT is also visceral fat deposition which has a variable amount and distribution pattern situated beneath epicardium around both ventricles. Hence as there is no fascia-like structure between EAT and myocardium, it was hypothesized that substances produced in adipocytes and macrophages infiltrating epicardial adipose tissue affect adjacent myocytes with paracrine mechanisms. Recent studies have shown that increased EAT volume might have been

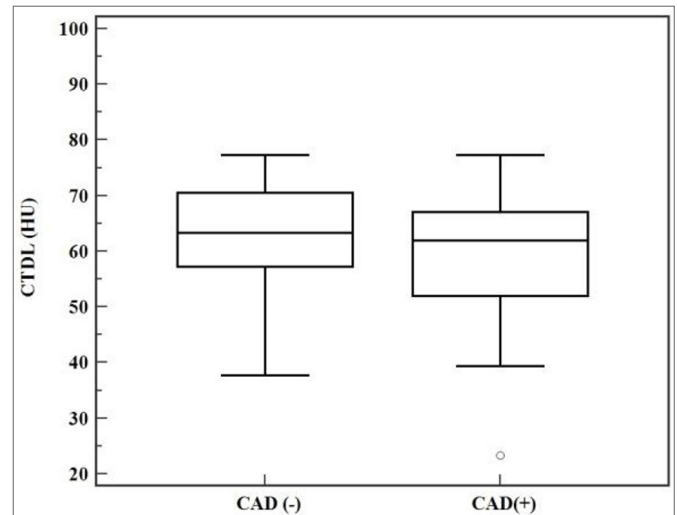


Figure 3. Graph shows CTDL (HU) in patients with CAD and without CAD.

an important risk factor for cardiac diseases (8,12,13). It has been proved that proinflammatory cytokine concentrations were increased in EAT (6,9-11). Some other studies also showed that EAT played an important role in CAD development by secreting proinflammatory molecules which facilitated the progression of coronary artery atherosclerosis (9,11,13,15,16).

There were many studies which investigated the relationship between EAT and CAD with controversial results (12-15). In some of them, the authors used the maximum thickness of EAT on MDCT images while others measured EAT around the heart on echocardiographic images (21,22). EAT thickness varies depending on the location around the heart, therefore the calculation of the EAT volume using the MDCT images gives more accurate information. In our study, we performed the calculation of the EAT volume on diastolic phase MDCT images which were nearly motion-free. Although there was a mild relationship between EAT volume and the severity of CAD, a previous study found that increase in severity of coronary atherosclerosis had no relationship with an increase in EAT volume (13). According to our results, EAT volume had an efficacy to determine CAD which was compatible with the previous studies (14,15,16,22). We also found that EAT volume was higher in patients with CAD than without CAD.

According to current data, it is not exactly known which type of fat tissue, such as EAT, abdominal obesity or visceral fat, plays the most important role leading to CAD. The relationship between central obesity and CAD can be explained by the fact that EAT storage is increased in centrally obese patients. It is still unclear that if EAT is a marker which is a mere sign for abdominal obesity or if abdominal visceral fat deposition causes pathogenic cardiac fat deposition.

CCS is a useful method for evaluating the degree of coronary atherosclerosis. Although researchers suggested to include CCS to the conventional cardiovascular risk assessment (23), combining calcium scoring with conventional estimation methods could not achieve any predictive power (24). CCS has not been recommended to be used in daily practice in asymptomatic patients. However, CCS could be useful in some selected patients.

In a study carried out with Djaberli et al. (15) mean EAT volume was found to be significantly higher in patients with CCS over 10 compared to patients with a score of equal or lower than 10. They also demonstrated that increase in the degree or severity of atherosclerosis had not caused significant increase in EAT volume. If the risk factors are taken into an account, EAT volume might be used as an indicator of coronary atherosclerosis. Conversely, in another study, Chaowalit et al. (13) showed no relation between EAT thickness and angiographically confirmed CAD.

In our study, we did not find significant relationship between EAT volume and CCS. This could be explained by properties of our study population. The mean EAT volume in our study population ranged between 23.4 cm³ and 184.5 cm³. If we had more patients in our study population which had increased EAT volume, we may have found a significant relationship between EAT volume and CCS.

In our study, we defined CAD if a patient's stenosis degree was 50% and above at least in one coronary artery and found the diagnostic accuracy of EAT volume measurement was lower than CCS for detecting CAD. Additionally, we obtained no correlation between CCS and EAT volume. Our results showed that EAT volume measurement does not indicate the severity of coronary atherosclerosis, therefore, it is not suitable for detecting CAD.

Increased EAT volume in patients with CAD does not imply a cause-and-effect relationship between CAD and EAT volume. Since EAT volume expands with age and visceral adiposity, CAD incidence also increases with advanced age and visceral fat deposition (13,14,21,23).

It has been claimed that fat deposition in liver could also be responsible for developing CAD. Alper et al. (25) found a relationship between NAFLD and CAD detected with coronary angiography. Furthermore, Matteoni et al. (26) demonstrated that cardiovascular mortality was increased in patients diagnosed with NAFLD. On the other hand, in our study we did not find significant relationship between CTDL and CAD. However, regarding the CCS in our study population, we had quite a few patients with CAD. Additionally, the mean value

of EAT volume was not high. It was not a surprise for us that our study population had low EAT volume and had CCS was mostly below 400. Hence, we could say that our study population was in low-risk category in terms of cardiac pathology and cardiac fat deposition. In this context, low abdominal visceral adiposity in our study population might have been the reason for us not to have found a statistically significant relationship between CAD and CTDL and EAT volume. Further studies with large number of CAD patients with wide range of atherosclerosis degree and EAT volume are needed to clarify the relation between CAD and CTDL.

There are some limitations in our study. Firstly, we only included the patients referred to our department for cardiac CT, therefore we could not measure abdominal visceral fat volume. Secondly, the dome of the liver and a small portion of the right lobe could only be observed on pre-contrast images so the CTDL measurements could only be performed in these parts of liver. The ideal CTDL measurements should cover the whole liver, which requires extended scanning area and necessitates more radiation exposure of the patient. Thirdly, the markers of inflammation which may support our results were not determined.

CONCLUSION

We did not find a significant relationship between EAT volume, CTDL and CCS which is considered as a predictive marker of coronary atherosclerosis. Mean EAT volume is higher in patients with CAD compared to patients without CAD. Finally, EAT volume showed moderate but lower diagnostic power than CCS to determine CAD.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: This study conducted after study protocol approval by Ankara Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 26.10.2010, Decision No: 245).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–56.
2. Iacobellis G, Leonetti F, Mario UD. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity. *Clin Cardiol* 2003; 26: 237.
3. Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 26: S5–S7.
4. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087–94.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet* 2005 Nov 5; 366: 1640–9.
6. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of procytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4620–7.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
8. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163–8.
9. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.
10. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007; 8: 253–61.
11. Baker AR, Silva NE, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 1.
12. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2008; 29: 777 – 83.
13. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006; 186: 354–9.
14. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 536–9.
15. Djaber R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1602–7.
16. Wu FZ, Chou KJ, Huang YL, Wu MT. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:62.
17. Vega GL, Chandalia M, Szczepaniak LS, Grundy SM. Metabolic correlates of nonalcoholic fatty liver in women and men. *Hepatology* 2007; 46: 716–22.
18. Shores NJ, Link K, Fernandez A, et al. Non-contrasted computed tomography for the accurate measurement of liver steatosis in obese patients. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 2145–51.
19. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304–10.
20. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: e7.
21. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 767–71.
22. Demircelik MD, Yilmaz OÇ, Gurel OM, et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics* 2014; 69: 388– 92.
23. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic individuals. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 243–52.
24. Raggi P. Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 27A–34A.
25. Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008; 36: 376– 81.
26. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413– 19.

Bir olgu nedeniyle varicella zoster ensefaliti ve tüberküloz menenjit birlikteliği

Coexistence of varicella zoster encephalitis and tuberculous meningitis due to a case

Salih Cesur, Fatoş Ersoy, Merve Sarı, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Cesur S, Ersoy F, Sarı M, Ataman Hatipoğlu Ç, Kaya Kılıç E, Kınıklı S. Bir olgu nedeniyle Varicella zoster ensefaliti ve tüberküloz menenjit birlikteliği. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 149-152.

ÖZ

Bu yazıda literatürde nadiren bildirilen bir durum olan varicella zoster ensefaliti ile tüberküloz menenjiti birlikteliği olan 58 yaşında erkek hasta sunuldu. Orbitofrontal bölgede zona tanısıyla valasiklovir tedavisi alırken hastada varicella zoster virüse bağlı olarak ensefalit kliniği gelişti. Tedavi sonrası ateşinin düşmemesi üzerine yapılan incelemelerde beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu testinde Mycobacterium tuberculosis kompleks'in pozitif saptandı. Hastaya tüberküloz menenjit tanısı konuldu. Tedavi sonrasında hastanın ateşi ve klinik yakınmaları tamamen düzeldi.

Anahtar Kelimeler: Varicella zoster ensefaliti, tüberküloz menenjit, koenfeksiyon

ABSTRACT

In this article, a 58-year-old male patient with coexistence of varicella zoster encephalitis and tuberculous meningitis, a condition rarely reported in the literature, is presented. While receiving valacyclovir treatment with the diagnosis of shingles in the orbitofrontal region, the patient developed encephalitis clinic due to varicella zoster virus. In the examinations made after the fever did not decrease after the treatment, the polymerase chain reaction test in the cerebrospinal fluid was positive for Mycobacterium tuberculosis complex. The patient was diagnosed with tuberculous meningitis. After the treatment, the patient's fever and clinical complaints completely resolved.

Keywords: Varicella zoster encephalitis, tuberculous meningitis, coinfection

GİRİŞ

Varicella zoster virüs (VZV), Herpesviridae ailesinde yer alan çift iplikli, zarflı bir DNA virüsüdür. VZV, primer enfeksiyonu olan suçiçeğinin sonrasında dorsal kök ganglionlarında latent olarak kalır; reaktivasyonu sonucunda rekürren enfeksiyonu olan herpes zoster (zona) ortaya çıkar. VZV reaktivasyonu sonucunda ensefalit, menenjit, Ramsay Hunt sendromu, serebellit, myelit ve serebrovasküler olayla ilişkili sendromlar gibi klinik tablolar görülebilir (1,2). VZV'nün tüm yaş gruplarında herpes simpleks virüs (HSV)'ünden sonraki en yaygın viral ensefalit etkeni olduğu bildirilmiştir. VZV ile ilişkili ensefalitte mortalitenin tedaviiyle

%5-20 arasında değiştiği, hayatta kalan hastalarda ise hafif veya şiddetli çeşitli nörolojik sekellerin geliştiği bildirilmektedir (1-3). Tüberküloz menenjit, tüberkülozun en ağır formlarından biridir. Kesin tanısı; BOS'ta asido rezistan boyama ile tüberküloz basillerinin görülmesi, BOS kültüründe etkenin üretilmesi veya BOS'da PZR pozitifliği ile konmaktadır (4). Bu yazıda, varicella zoster ensefaliti ön tanısıyla asiklovir tedavisi alan, ancak tedaviye rağmen ateşi devam eden ve yapılan incelemeler sonucunda tüberküloz menenjit tanısı konulan bir olgu sunuldu.

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad., Altındağ, Ankara, Türkiye
E-mail/E-posta: scesur89@yahoo.com

Received/Geliş: 13.07.2021 **Accepted/Kabul:** 02.08.2021



OLGU

Orbitofrontal bölgede zona tanısıyla üç gün süreyle oral valasiklovir tedavisi alan 58 yaşında erkek hasta, son iki gündür süren bilinç kaybı, uykuya meyil baş ağrısı şikayetiyle acil servise başvurmuş. Özgeçmişinde; diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı mevcuttu. Daha önce akciğer tüberkülozu geçirme öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; vücut ısısı 37,5°C, kan basıncı 140/70 mmHg, oksijen saturasyonu (SpO₂) 93 idi. Hastanın bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu kısıtlı idi. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları negatifti. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı 7000/mm³, CRP 39,9 mg/L (normali 0-5 mg/L), sedimentasyon hızı 60 mm/saat idi. Biyokimyasal testleri; serum Na 128 mmol/L (normali: 136-145 mmol/L) olup düşüktü, serum glukoz 190 mg/dL (normali: 70-100 mg/dL), AST 76 U/L, ALT 63 U/L, D-dimer 4330 ng/ml (normali: 80-630 ng/ml) değerleri yüksekti. Hastanın anti-HIV ELISA testi negatif, postereanterior akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi.

Hastaya santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısıyla lomber ponksiyon yapıldı. Hücre sayımı, biyokimyasal testler, kültür, viral ve bakteriyel etkenlere yönelik PZR testi için BOS örneği alındıktan sonra, hastaya varicella zoster ensefaliti ön tanısıyla asiklovir 3×750 mg intravenöz yolla başlandı. BOS'da, 220 lökosit, 1600 yeni eritrosit, 8000 eski eritrosit saptandı. BOS biyokimyasında glukoz 31 g/dL (eş zamanlı kan glukozu 157 mg/dL), BOS proteini 2445 mg/L (normali: 150-450 mg/L) idi. BOS kültüründe üreme olmadı. BOS'da viral ve bakteriyel PZR panelinde etken saptanmadı. Biyokimyasal testlerinde hiponatremi (Na değeri 129 mmol/L) saptanan hastaya dahiliye önerisi ile hipertansiyon için almakta olduğu ramipril kesilerek amlodipin tedavisi başlandı, hipertonik sodyum klorür replasmanı uygulandı. Tedavi ile hiponatremi düzeldi. Asiklovir tedavisi ile hastanın bilinç bulanıklığı ve uykuya eğilimi düzeldi. Tedavisinin 6. gününde hasta kısa süreli nöbet geçirdi. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve elektroensefalografi (EEG) ile nörolojiye danışılan hastada akut patoloji düşünülmedi, BT ve EEG normal olarak değerlendirildi. Asiklovir tedavisinin 8. gününde vücut ısısı 39°C'ye kadar yükseldi. Hastanın tedavisine ampirik olarak piperasilin tazobaktam 3×4,5 gr dozda intravenöz (i.v) yolla eklendi. Dahiliye kliniğine danışılan hastanın hiponatremisi övolemik hiponatremi olarak değerlendirildi. Tedaviye rağmen yüksek ateşi devam eden hastada, piperasilin-tazobaktam tedavisi kesildi, meropenem tedavisi 3×1 gr dozda i.v başlandı. Hastanın enfeksiyon odağı saptamaya yönelik yapılan testlerinde; ultrasonografi, ekokardiyografi incelemelerinde odak bulunamadı, nazofarengeal sürüntü örneğinde ise, Covid-19 PZR testi negatif saptandı. İkinci kez lomber ponksiyon yapılan hastada travmatik hemorajik BOS

mevcuttu. BOS'da hücre sayısı 2400 lökosit, yeni ve eski eritrositler saptandı. BOS glukozu 24 (eş zamanlı kan şekeri 150 mg/dL), klor 109 mmol/L, protein 1986 mg/L, laktat 8,4 (normali: <2,8 mmol/L) idi. Meropenem tedavisine ampirik olarak vankomisin eklendi. Lomber ponksiyon öncesinde çekilen kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de apse ve kontrastlanma saptanmadı. BOS kültüründe, BOS'da bakteriyel ve viral etkenlere yönelik PZR testinde etken saptanmadı. BOS'da brusella aglütinasyon testi negatif saptandı. Asiklovir tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Referans Laboratuvarı'na gönderilen BOS örneğinde PZR sonucu *Mycobacterium tuberculosis* complex olarak raporlandı. Meropenem ve vankomisin tedavinin 10. gününde kesilerek izoniyazid, pirazinamid, rifampin, etambutol ve deksametazon tedavisi başlandı. Kontrol tetkiklerinde lökosit sayısı 6100/mm³, CRP 9,2 mg/L eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/saat olarak belirlendi. Antitüberküloz tedavinin 8. gününde ateşi olmadı, klinik bulguları düzeldi, hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Santral sinir sistemi enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tüberküloz menenjit, akciğer dışı tüberkülozun en ağır şekillerinden biridir. Kesin insidans ve prevalans bilinmemekle birlikte, akciğer tüberkülozu olgu sayısı yüksek olan ülkelerde, insidansın orantılı olarak yüksek olması beklenir (4). Tüberküloz menenjit tüberkülozlu hastaların yaklaşık %1-5'inde görülür (5).

Baş ağrısı, kusma, meningeal irritasyon belirtileri (ense sertliği, Kernig, Brudzinski), fokal defisitler, görme kaybı, kranial sinir felci ve artmış kafa içi basıncı belirgin klinik özelliklerdir. Hastalardaki belirgin patolojik süreçler, meningeal inflamasyon, bazal eksüdatlar, vaskülit ve hidrosefalidir. Tanısı, karakteristik klinik bulgular, BOS bulguları (BOS'ta artmış protein, düşük glikoz düzeyi ve lenfosit hakimiyeti) ve santral sinir sistemi görüntüleme bulgularındaki anormalliklere dayanmaktadır. BOS'ta EZN boyamada asido-rezistan basillerin görülmesi, etkenin kültürde üretilmesi veya PZR yöntemiyle saptanması bakteriyolojik doğrulama için zorunludur. Hastalığın mortalitesi ve morbiditesi son derece yüksektir, menenjit sonrası kalıcı sekillere neden olabilir. Hızlı tanısı ve erken tedavisi bu açıdan çok önemlidir. Antitüberküloz tedaviye başlama kararı genellikle ampiriktir. Antitüberküloz tedavinin 9 veya 12 ay süreyle uygulanması önerilmektedir. Tedaviye kortikosteroidler de eklenmelidir (4). Tedaviye rağmen, mortalite oranı erişkinlerde %50, çocuklarda %20 olarak bildirilmektedir (5).

Sunduğumuz olguda uykuya meyil, bilinç kaybı olması ve orbital bölgede zona lezyonunun olması nedeniyle klinik olarak varicella zoster ensefaliti düşünüldü. Varicella zoster ensefalitine yönelik başlanan asiklovir tedavisi sonrası bilinç bulanıklığı ve uykuya meyil bulguları düzeldi. Tedavi esnasında hastanın ateşinin devam etmesi, başka bir enfeksiyon odağı saptanmaması, tedavi altında kısa süreli nöbet geçirmesi nedeniyle hastada başka bir santral sinir sistemi enfeksiyonu olabileceği düşünülerek lomber ponksiyon planlandı. Hastanın ateşinin olması ve BOS bulgularının tüberküloz menenjitte uyumlu olması üzerine istenilen BOS PZR sonucunun pozitif saptanması üzerine antitüberküloz tedavi ve kortikosteroid tedavisi başlandı.

Varicella zoster virüs, Herpesviridea ailesinde yer alan zarflı DNA virüsü olup, primer enfeksiyonu suçiçeği hastalığına, latent kalan virüsün reaktivasyonu sonucunda rekürren enfeksiyon şeklinde en sık zonaya neden olur. VZV reaktivasyonunun en sık ve önemli komplikasyonu nedeni tam bilinmeyen ve tedaviye genellikle yanıt alınmayan postherpetik nevraljidir. VZV'nin reaktivasyonu ayrıca çok çeşitli nörolojik sendromlara neden olabilir, bunlardan en önemlisi, kortikosteroidler ve antiviral ilaç asiklovir ile tedavi edilen bir vaskülitir. Diğer VZV reaktivasyon komplikasyonları arasında; ensefalit, segmental motor zayıflığı ve miyelopati, kranial nöropatiler, Guillain-Barré sendromu yer alır (3).

VZV ve HSV ensefalitinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), tanı için altın standarttır ve ilk tercih görüntüleme yöntemi MRG'dir (6). Sunduğumuz olguda hastanın ensefalitle uyumlu bilinç değişiklikleri olması, orbitofrontal bölgede zonasının olması nedeniyle hastadan PZR için BOS örneği alındıktan sonra asiklovir tedavisi başlandı.

Enfeksiyöz ensefalit insidansı, salgınlar dışında, 1,5-7 vaka/100.000 kişi/yıl olarak tahmin edilmektedir. Enfeksiyöz ensefalit ve immün aracılı ensefalit, benzer klinik belirti ve semptomları paylaşır. HSV, çalışmaların %65'inde en sık görülen patojendir ve bunu çeşitli çalışmalarda VZV izlemektedir (7).

İsviçre'de yapılan bir çalışmada santral sinir sistemi enfeksiyonu etkeni olarak en sık görülen etkenler; *Streptococcus pneumoniae*, varicella zoster ve herpes simplex tip 1 ve 2 olarak rapor edilmiştir. Çalışmada, çok değişkenli analizde, laktat konsantrasyonları ve azalmış glukoz oranları, bakteriyel enfeksiyonun tek bağımsız prediktörleri iken, artmış CSF mononükleer hücreler, viral enfeksiyonların tek prediktörü olarak belirlenmiştir (8).

Birleşik Devletlerde HSV ve VZV santral sinir sistemi enfeksiyonu olan 98 erişkinin hastada klinik belirtiler, BOS incelemesi, görüntüleme bulguları ve

olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili prognostik faktörler araştırılmıştır. Çalışmada hastaların 25'inde ensefalit [20 (%20,4) HSV, 5 (%5,1) VZV ensefaliti] ve 73'ünde menenjit saptanmıştır [60 (%61,1) HSV ve 13 (%13,3) VZV]. HSV ve VZV mide bulantısı ve döküntü dışında benzer bulgulara sahip olduğu, BOS özellikleri açısından HSV ve VZV enfeksiyonu arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Anormal nörolojik görüntüleme bulguları, olguların %11,6 (10/86) beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'lerinde, %21,3 (16/75)'ünde ise beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde saptanırken, elektroensefalografi, %57,9 (11/19)'da anormal saptanmıştır. Hastaların 16 (%16,3)'sında olumsuz klinik sonuç bildirilmiştir (sırasıyla; 10 HSV ensefaliti olgusunda, 3 VZV ensefaliti olgusunda ve 3 VZV menenjiti olgusunda). Hastalara 48 saat içinde uygulanan intravenöz asiklovir tedavisinin olumsuz klinik sonuçlara karşı önleyici olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, lojistik regresyon analizinde, sadece Charlson komorbidite skorunun 1'den büyük olması ve ensefalit prezentasyonu bağımsız olarak olumsuz istenmeyen durumlarla ilişkili saptanmıştır. Sonuç olarak, HSV ve VZV'ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarının benzer klinik ve laboratuvar bulgularına sahip olduğu, komorbiditeleri ve ensefaliti olan hastalarda istenmeyen klinik sonuçların daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (9). Sunduğumuz olguda da BOS'da PZR negatif saptanması ve görüntüleme bulguları normal olmasına rağmen, klinik olarak VZV ensefaliti düşünülmüş ve antiviral tedavi ile hastanın bilinç kaybı, uykuya meyil ve baş ağrısı yakınmaları düzelmiştir.

Literatür tarandığı kadarıyla, varicella zoster ensefaliti ile tüberküloz menenjit birlikteliği sadece bir olguda bildirilmiştir (10). Sunduğumuz olgu, ingilizce literatür tarandığı kadarıyla, VZV ensefaliti ile tüberküloz menenjit birlikteliğinin görüldüğü ikinci olgudur.

SONUÇ

Varicella zoster virus ensefaliti tedavisine rağmen ateşi ve klinik bulguları düzelmeyen ve başka bir enfeksiyon odağı saptanamayan olgularda *Mycobacterium tuberculosis* gibi başka bir etkenle birlikte santral sinir sistemi enfeksiyonu olabileceği akılda tutulmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Whitley RJ. Chickenpox and herpes zoster (varicella zoster virus) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 1731-7.
2. Büyükdemirci A, Yüksekkaya E, Cesur S, Kılıç EK, Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S. Herpes zoster ophthalmicus sonrasında gelişen ensefalit olgusu. Klimik Derg 2018; 31: 157-60.
3. Peter G E Kennedy, Anne A Gershon. Clinical features of Varicella-Zoster virus infection. Viruses 2018; 10: 609.
4. Garg RK. Tuberculous meningitis. Acta Neurol Scand 2010; 122: 75-90.
5. Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? Curr Opin Infect Dis 2020; 33: 259-66.
6. Stahl JP. Update on HSV and VZV infections of the brain. Rev Neurol (Paris) 2019; 175: 442-4.
7. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect 2017; 47: 221-35.
8. Dittrich T, Marsch S, Egli A, et al. Predictors of infectious meningitis or encephalitis: the yield of cerebrospinal fluid in a cross-sectional study. BMC Infect Dis 2020; 20: 304.
9. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. Infection 2016; 44: 337-45.
10. Aibar-Arregui MA, de Escalante-Yanguela B, Tejero-Juste C, Martín-Forteza MP. Mixed meningoencephalitis caused by *Mycobacterium tuberculosis* and varicella zoster virüs. Rev Neurol 2009; 48: 91-3.

ARTICLE INDEX/YAZI DİZİNİ

ISSUE/SAYI 2021/1

Karbapenemaz üreten <i>Enterobacteriaceae</i> üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi.....	2021; 2(1): 1-6
COVID-19 salgınıyla ilişkili semptomların Türkiye'den gerçekleştirilen internet arama motoru sorgularının incelenmesi.....	2021; 2(1): 7-14
Türkiye'de retinal ven tıkanıklığı tanısında endikasyon dışı ilaç kullanımı.....	2021; 2(1): 15-20
Palyatif ve yaşam sonu bakım.....	2021; 2(1): 21-24
İlk doz kolistin kullanımı sonrasında kolistine bağlı olarak nöropati gelişen bir olgu.....	2021; 2(1): 25-27
Çocukluk çağında paratiroid hormon bağımlı hiperkalsemi; üç olgu nedeni ile.....	2021; 2(1): 28-34

ISSUE/SAYI 2021/2

Vücut-kitle indeksi ile <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu arasındaki ilişki: bir vaka kontrol çalışması	2021; 2(2): 35-39
The effect of emotional labor levels on the attitudes of neonatal intensive care nurses towards palliative care.....	2021; 2(2): 40-46
Evaluation of the in vitro efficacy of non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing and non-producing <i>Klebsiella</i> spp. and <i>Escherichia coli</i> strains	2021; 2(2): 47-53
COVID-19 ve palyatif bakım.....	2021; 2(2): 54-57
Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı konulan ve komplikasyonla seyreden bir pnömokok menenjitisi olgusu.....	2021; 2(2): 58-61
Nüks granüler hücreli tümör: olgu sunumu	2021; 2(2): 62-65

ISSUE/SAYI 2021/3

Bir aile hekimliği birimine başvuran hipertansiyon tanılı bireylerin hastalıkla ilişkili bilgi düzeyi ve tutumları	2021; 2(3): 66-70
Our experience of laparoscopic partial adrenalectomy in surrenal adenomas.....	2021; 2(3): 71-76
Yoğun bakım ünitesi ve palyatif bakım servisinde çalışan hekim ve hemşirelerinin iyi ölüme ve saygın ölüm ilkelerine ilişkin tutumları.....	2021; 2(3): 77-85
Diabetes mellitus tanısı olan hastalarda hiperlipidemi ve HbA1c'deki değişimin MPV ve RDW üzerine etkisi.....	2021; 2(3): 86-90
Orbital plasmositom.....	2021; 2(3): 91-94
A rare presentation of Graves' disease: bilateral pitting edema of the legs.....	2021; 2(3): 95-97
In vitro fertilization pregnancy and posterior fossa abscess: case report and twin pregnancy experience.....	2021; 2(3): 98-101
A case of acute hepatitis associated with COVID-19 in a geriatric patient.....	2021; 2(3): 102-104

ISSUE/SAYI 2021/4

Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi.....	2021; 2(4): 105-112
Sinovitli osteoartrit hastalarında herpesvirusler ve parvovirüs B19'a karşı oluşan antikor yanıtının serum ve sinoviyal sıvıda araştırılması.....	2021; 2(4): 113-117
Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarında OXA 48 ve mcr-1 gen varlığının in house-PCR yöntemi ile araştırılması	2021; 2(4): 118-123
The relationship of the anterior inferior cerebellar artery diameter and the vascular loop type with the clinical manifestations in vascular loop syndrome: a clinical radiologic study.....	2021; 2(4): 124-130
Retrospective analysis of patients applying to a health board to determine disability rates	2021; 2(4): 131-135
Ratlarda bleomisin ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde erdoistein ve N-asetilsistein'in fibrozis üzerine etkilerinin incelenmesi	2021; 2(4): 136-142
Evaluation of the relation between epicardial adipose tissue and hepatosteatosis with coronary atherosclerosis using multidetector computed tomography	2021; 2(4): 143-148
Bir olgu nedeniyle varicella zoster ensefaliti ve tüberküloz menenjit birlikteliği.....	2021; 2(4): 149-152

SUBJECT INDEX/KONU DİZİNİ

- A**
Acute hepatitis, 2021; 2(3): 102-104
Adrenal insufficiency, 2021; 2(3): 71-76
Adrenalectomy, 2021; 2(3): 71-76
Akciğer fibrozisi, 2021; 2(4): 136-142
Aminoglycoside, 2021; 2(2): 47-53
Anterior inferior cerebellar artery, 2021; 2(4): 124-130
- B**
Bakteriyel etkenler, 2021; 2(2): 58-61
Balthazard, 2021; 2(4): 131-135
BlaOXA-48, 2021; 2(4): 118-123
Bleomisin, 2021; 2(4): 136-142
- C-Ç**
Cancer, 2021; 2(4): 131-135
Cerebellar abscess, 2021; 2(3): 98-101
CMV, 2021; 2(4): 113-117
Coronary atherosclerosis, 2021; 2(4): 143-148
Coronavirus (COVID-19), 2021; 2(3): 102-104
Cortex sparing surgery, 2021; 2(3): 71-76
COVID-19, 2021; 2(1): 7-14, 2021; 2(2): 54-57
Çocukluk çağı hiperkalsemi, 2021; 2(1): 28-34
Çoğul ilaca dirençli *K. pneumoniae*, 2021; 2(1): 25-27
- D**
Diabetes mellitus, 2021; 2(3): 86-90
Disability report, 2021; 2(4): 131-135
- E**
EBV, 2021; 2(4): 113-117
Edema, 2021; 2(3): 95-97
Ekstramedüller plazmasitom, 2021; 2(3): 91-94
Endikasyon dışı ilaç, 2021; 2(1): 15-20
Enterobacteriaceae, 2021; 2(1): 1-6
Epicardial adipose tissue, 2021; 2(4): 143-148
Erdosteine, 2021; 2(4): 136-142
Etiyoloji, 2021; 2(1): 28-34
Extended-spectrum beta-lactamase, 2021; 2(2): 47-53
- G**
Gastrit, 2021; 2(2): 35-39
Göz, 2021; 2(3): 91-94
Gram-negatif basiller, 2021; 2(4): 118-123
Granüler hücreli tümör, 2021; 2(2): 62-65
Graves' disease, 2021; 2(3): 95-97
- H**
Halk sağlığı bilişimi, 2021; 2(1): 7-14
Helicobacter pylori, 2021; 2(2): 35-39
Hemşirelik, 2021; 2(3): 77-85
Hepatosteatoz, 2021; 2(4): 143-148
HHV-6, 2021; 2(4): 113-117
Hiperlipidemi, 2021; 2(3): 86-90
Hipertansiyon, 2021; 2(3): 66-70
Histopatolojik bulgular, 2021; 2(2): 35-39
Hyperthyroidism, 2021; 2(3): 95-97
- I-İ**
Infection, 2021; 2(3): 102-104
İnternet, 2021; 2(1): 7-14
İntravitreal tedavi, 2021; 2(1): 15-20
İyi ölüm, 2021; 2(3): 77-85
- K**
Karbapenem direnci, 2021; 2(4): 118-123
Karbapenemaz, 2021; 2(1): 1-6
Koenfeksiyon, 2021; 2(4): 149-152
Kolistin, 2021; 2(4): 118-123, 2021; 2(1): 25-27
Koruyucu hekimlik, 2021; 2(3): 66-70
Kromojenik besiyeri, 2021; 2(1): 1-6
- L**
Laparoscopy, 2021; 2(3): 71-76
- M**
Mcr-1, 2021; 2(4): 118-123
MDCT, 2021; 2(4): 143-148
Meme kanseri, 2021; 2(4): 105-112
Menenjit, 2021; 2(2): 58-61
Minimal inhibitory concentration, 2021; 2(2): 47-53
MPV, 2021; 2(3): 86-90
Multipleks-PZR, 2021; 2(2): 58-61
- N**
N-asetilsistein, 2021; 2(4): 136-142
Newborn emotional labor, 2021; 2(2): 40-46
Nörotoksosite, 2021; 2(1): 25-27
Nurse, 2021; 2(2): 40-46
Nüks, 2021; 2(2): 62-65
- O**
Otoimmün tiroid hastalığı, 2021; 2(4): 105-112
- P**
Palliative care, 2021; 2(2): 40-46
Palyatif bakım, 2021; 2(1): 21-24, 2021; 2(2): 54-57, 2021; 2(3): 77-85
Parvovirüs B19, 2021; 2(4): 113-117
Plazma hücreli neoplaziler, 2021; 2(3): 91-94
Posterior fossa, 2021; 2(3): 98-101
Prognostik ve prediktif faktörler, 2021; 2(4): 105-112
- Q**
Quinolone, 2021; 2(2): 47-53
- R**
Rapidec Carba NP test, 2021; 2(1): 1-6
Rat, 2021; 2(4): 136-142
RDW, 2021; 2(3): 86-90
Retinal ven tıkanıklığı, 2021; 2(1): 15-20
- S**
Saygın ölüm ilkeleri, 2021; 2(3): 77-85
Semptomlar, 2021; 2(1): 7-14
Sırt, 2021; 2(2): 62-65
Sinovit, 2021; 2(4): 113-117
Streptococcus pneumoniae, 2021; 2(2): 58-61
- T**
Tedavi, 2021; 2(1): 28-34
Tinnitus, 2021; 2(4): 124-130.
Tüberküloz menenjit, 2021; 2(4): 149-152
Twin pregnancy, 2021; 2(3): 98-101
- V**
Varicella zoster ensefaliti, 2021; 2(4): 149-152
Vascular loop, 2021; 2(4): 124-130
Vertigo, 2021; 2(4): 124-130
Vücut-kitle indeksi, 2021; 2(2): 35-39
- Y**
Yan etki, 2021; 2(1): 25-27
Yaşam kalitesi, 2021; 2(1): 21-24.
Yaşam sonu bakım, 2021; 2(1): 21-24
Yaşam tarzı, 2021; 2(3): 66-70.
Yoğun bakım, 2021; 2(2): 54-57, 2021; 2(3): 77-85

AUTHOR INDEX/YAZAR DİZİNİ

- A**
Acar E, 2021; 2(2): 62-65
Akhanlı P, 2021; 2(3): 95-97
Aksoy B, 2021; 2(2): 62-65
Altun Demircan Ş, 2021; 2(1): 1-6, 2021; 2(2): 58-61
Arslan K, 2021; 2(1): 28-34, 2021; 2(2): 58-61
Ataman Hatipoğlu Ç, 2021; 2(4): 149-152
Atıla D, 2021; 2(3): 66-70
Aydın N, 2021; 2(2): 54-57
- B**
Barışık V, 2021; 2(3): 66-70
Battal Havare S, 2021; 2(3): 91-94
Bayar B, 2021; 2(1): 15-20
Baydar A, 2021; 2(2): 35-39
Bayrak M, 2021; 2(3): 102-104
Benek S, 2021; 2(2): 35-39
Bostan H, 2021; 2(3): 95-97
- C-Ç**
Cesur S, 2021; 2(1): 25-27, 2021; 2(2): 58-61, 2021; 2(4): 118-123, 2021; 2(4): 149-152
Ceylan Ş, 2021; 2(4): 105-112
Coşar R, 2021; 2(4): 105-112
Çadircı K, 2021; 2(3): 102-104
Çakal E, 2021; 2(3): 95-97
Çakır M, 2021; 2(3): 77-85
Çalıköğlü EO, 2021; 2(3): 66-70
Çankal F, 2021; 2(4): 124-130
Çelik D, 2021; 2(3): 77-85
Çetin AU, 2021; 2(3): 86-90
Çıtırık M, 2021; 2(1): 15-20
Çifci A, 2021; 2(1): 21-24, 2021; 2(4): 105-112
- D**
Demirköse M, 2021; 2(4): 136-142
Dursun N, 2021; 2(3): 91-94
Düğer H, 2021; 2(3): 95-97
- E**
Erden EŞ, 2021; 2(4): 136-142
Erel B, 2021; 2(2): 40-46
Ersoy F, 2021; 2(1): 25-27, 2021; 2(4): 149-152
Ertem GT, 2021; 2(1): 25-27
Esen MF, 2021; 2(1): 7-14
- G**
Gelişigüzel G, 2021; 2(2): 58-61
Gökmen O, 2021; 2(3): 98-101
Gücin Z, 2021; 2(2): 62-65
Güngüneş A, 2021; 2(4): 105-112
Gürbüz T, 2021; 2(3): 98-101
Gürsöz H, 2021; 2(1): 15-20
- I**
Işıksalan Özbülbül N, 2021; 2(4): 143-148
- K**
Kahya İS, 2021; 2(4): 131-135
Kara R, 2021; 2(3): 86-90
Karaahmetoğlu S, 2021; 2(3): 86-90
Kaya Kılıç E, 2021; 2(1): 1-6, 2021; 2(4): 149-152
Kaymaz E, 2021; 2(1): 28-34
Keskin A, 2021; 2(4): 131-135
Kılıç Öztürk Y, 2021; 2(3): 66-70
Kınıklı S, 2021; 2(1): 1-6, 2021; 2(2): 58-61, 2021; 2(4): 149-152
Kızılgül M, 2021; 2(3): 95-97
Korkmaz M, 2021; 2(4): 113-117
Kotil K, 2021; 2(3): 91-94
- Ö**
Özdedeoğlu M, 2021; 2(3): 71-76
Öztoprak Siyah Ü, 2021; 2(2): 58-61
Öztürk R, 2021; 2(4): 113-117
- P**
Pampal A, 2021; 2(1): 28-34
- R**
Rahmanlar H, 2021; 2(1): 15-20
- S-Ş**
Sarı M, 2021; 2(4): 149-152
Savaşır TD, 2021; 2(3): 77-85
Sevmiş M, 2021; 2(2): 35-39
Şahin F, 2021; 2(4): 118-123
- T**
Tarhan G, 2021; 2(4): 118-123
Timurkaynak F, 2021; 2(2): 47-53
Törel Ergür A, 2021; 2(1): 28-34
Tural Büyük E, 2021; 2(2): 40-46
- U-Ü**
Uçan B, 2021; 2(3): 95-97
Uyaner İ, 2021; 2(4): 131-135
Uzun Ata E, 2021; 2(4): 143-148
Üçgül Atılğan C, 2021; 2(1): 15-20
Ünal Çetin E, 2021; 2(3): 86-90
- Y**
Yalçın S, 2021; 2(4): 105-112
Yapar Toros G, 2021; 2(2): 47-53
Yetişir F, 2021; 2(3): 71-76
Yıldırım MB, 2021; 2(3): 71-76
Yıldız M, 2021; 2(3): 77-85
Yılmaz N, 2021; 2(4): 113-117
- Z**
Zengin M, 2021; 2(2): 35-39, 2021; 2(2): 62-65, 2021; 2(3): 91-94
Zergeroğlu S, 2021; 2(2): 35-39.

REVIEWER LIST/HAKEM LİSTESİ

A

AKAY Fahrettin
ALANYA TOSUN Şebnem

B

BERBER İlhami
BEYAZIT Fatma
BEYAZIT Yavuz

C-Ç

CESUR Salih
CİHAN Murat
ÇADIRCI Kenan
ÇAPRAZ Aylin
ÇAPRAZ Mustafa

D

DEMİRCİ Taner
DERELİ Necla
DERHEM Baki
DOĞAN Serkan
DÜĞEROĞLU Harun

E

ERGEN Pınar

G

GÜL Serdar
GÜNEY Bünyamin
GÜNGÜNEŞ Aşkın

İ

İNAL Mikail

K

KABALCI Mehmet
KARADAŞ Ömer
KARAHAN İrfan
KAYA Mustafa
KEKİLLİ Murat
KILIÇ Lütfiye
KÜLTÜR Turgut
MOULİNE DOĞAN Marwa

Ö

ÖRÜM Mehmet Hamdi
ÖZÇELİK Esmâ
ÖZÇELİK Semra
ÖZTÜRK Reyhan

P

PEHLİVANLI Faruk
PEKCİCİ Mevlüt Recep

S

SALMAN YILMAZ Seda
SARI Oktay
SAVCI Ünsal
SAYAR İlyas
SELÇUK Engin Burak
ŞENGÜL AYÇİÇEK Gözde

T

TANOĞLU Alpaslan
TUNA Tibel

Y

YALÇINKAYA Burhanettin
YENİÇERİ Murat

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

AUTHOR GUIDELINES

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the **DergiPark** system. All numbers are available at our <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac/archive> web address and **DergiPark** web page for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times (**March, June, September, December**) a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the **Committee of International Medical Journal Editors** (www.icmje.org) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>). Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard. The **English** name of the journal will be used in the article operating system and citations.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) it is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal is **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both English and Turkish. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. The editor, co-editor and publisher do not take any responsibility for the articles published in the journal. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>.

JOURNAL NAME

Journal of Medicine and Palliative Care

ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

J Med Palliat Care/JOMPAC/jompac

CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/3258/submission/step/manuscript/new>.

ARTICLE GENERAL WRITING RULES

All scientific responsibility of the manuscripts belongs to the author (s). The editor, co-editor and publisher do not accept any responsibility for the articles published in the journal.

EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

Manuscripts sent to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are evaluated in terms of format and plagiarism. Manuscripts that do not conform to the format are sent back to the author responsible for evaluation. Spelling rules should be reviewed to avoid such a waste of time. All manuscripts submitted for publication are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation of the articles is made considering the scientific importance and originality. Manuscripts that are accepted for publication can be rearranged by the editorial board without informing the authors. After the article is submitted to the journal or accepted for publication, the order of names cannot be changed, author name cannot be added or removed.

SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

The editorial and the publication processes of **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (**WAME**), the Committee on Publication Ethics (**COPE**), the International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**), the Council of Science Editors (**CSE**), the European Association of Science Editors (**EASE**) and National Information Standards Organization (**NISO**). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The protocol for clinical research articles must be approved by the **Ethics Committee**. In all studies conducted on humans, the “Material and Method” section was approved by the relevant committee or the **Helsinki Declaration of Principles** (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form. The articles submitted to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** will be deemed to have been conducted in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles**, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible. If “Animal” was used in the study, the authors stated in the Materials and Methods section of the article that they protect animal rights in accordance with the principles of the **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (www.nap.edu/catalog/5140.html), and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. It is difficult. In case reports Informed Consent should be obtained from patients regardless of the identity of the patient. If the **Ethics Committee Approval** is required in the article; the received document should be sent with the article. The article should be passed by the authors for **academic plagiarism prevention program**. It is the authors’ responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

All manuscript submissions should be scanned for plagiarism research and then uploaded to the journal system. In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the **COPE** guidelines. See **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**- www.icmje.org). The **ICMJE** recommends that authorship should be based on the following 4 criteria: (1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; (2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; (3) Final approval of the version to be published; (4) Agreement to be accountable of all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged and thanked on the title page of the article. If the editorial board suspects that someone who does not meet the authorship requirements has been added as a writer, the article will be rejected without further investigation.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the **ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form** should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal’s Editorial Board within the scope of **COPE** and **ICMJE** guidelines. The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of **COPE** guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints. When submitting a manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

Each author should indicate to the editor on the presentation page that part or all of the manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page with the name of the congress, place and date. All responsibility for the articles published in the journal (ethics, scientific, legal, etc.) belongs to the authors.

COPYRIGHT TRANSFER FORM

Copyright Transfer Form (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/page/9856>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

WRITING LANGUAGE CONTROL

The publication language of the journal is **Turkish** and **English**, and the articles are accepted in both Turkish and English. Proper use of Turkish is important in articles written in Turkish. For this reason, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or www.tdk.org.tr address should also be based on a glossary of terms related to the branches of Turkish medical associations. English articles and English Abstract should be checked by a professional linguist before being submitted. The spelling and grammatical errors in the manuscript are corrected by our English language consultant and editorial committee.

STATISTICS EVALUATION

All prospective, experimental and retrospective research articles should be evaluated in terms of statistics (if required by the statistical expert) and indicated by appropriate planning, analysis and reporting.

ACCEPTANCE OF PUBLISHING

After the approval of the editors and referees, the publication date of the article is taken into consideration. A Doi number is obtained for each post.

ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review articles and research articles should not exceed 4000 words, case reports 2000 words, letters to the editor should not exceed 500 words (This limits to all article types are excluding Abstract and References section). Pages should be numbered from the abstract page.

SECTIONS OF MANUSCRIPT

1. Presentation to the Editor

This is the article that the author of the article sends to the editor of the journal. In this section, it should be noted that part or all of the article is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time, "**Material Support and Interest Relationship**" status, language and statistical checks are made.

2. Title Page

The category of the article submitted at the beginning of the page should be indicated (clinical analysis, research article, experimental study, case report, review, etc.). The names and surnames of all authors should be numbered after the superscript and numbered from 1, and they should be added under the names of the institutions, clinics, cities and countries. On the title page, each author's **Orcid ID** should be his/her e-mail address. This page should include the Authorized Author (s), name, full address, telephone and **e-mail** (address information should be indicated in Turkish if the language of the article is Turkish and English if it is English). Oral or Poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page by giving the name, place and date of the congress.

3. Article File

There should be no names of authors and institutions, only this information should be on the title page.

Title: There should be a short and clear title. It should not contain abbreviations and should be written in Turkish and English. **Abstract:** Turkish and English abstracts should be written. In research articles; It should be divided into sections of Aim/Introduction, Material and Method, Results/Findings and Conclusion and should not exceed 400 words. In the review, case reports and the like, **Öz;** it should be short and one paragraph, and should not exceed 300 words in reviews and 250 words in case reports.

Keywords: Turkish Abstract and English should be found at the end of the abstract. A minimum of 3 and a maximum of 6 should be written. Words should be separated by semicolons. Keywords should be submitted in accordance with Subject **Medical Subject Headings (MESH)** (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish Keywords “Turkey Science Terms’ what should be in accordance with (www.bilimterimleri.com). If not, a one-to-one Turkish translation should be provided.

Figures, Photographs, Tables and Graphics: It should be indicated at the end of the sentence where it is mentioned in the text, should not be placed in the text, and should be added to the end of the text after the references. Abbreviations used should be indicated in the description below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics are used, written permission must be obtained and this permission should be stated in the description of figures, pictures, tables and graphics. The article should be passed by the authors for academic plagiarism prevention program. The picture/photo should be in jpeg and at least 300 dpi resolution.

Text Sections: The text samples to be sent for publication are as follows.

Editorial Comment/Discussion: It is the evaluation of the original research articles published by the expert other than the authors. It is published before the articles in the journal.

Research Article: Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Abstract (approximately 400 words; aim/introduction, material and method, results/findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, References.

Review: Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 300 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

Case Report: These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 250 words; no section; Turkish and English), Introduction, case report, discussion, conclusion.

Letter to the Editor: The articles that are published in the journal within the last year include a maximum of 500 words containing various opinions, experiences and questions of the readers. There are no Title and Abstract sections. The number of references is limited to 5 (max. 10). It should be indicated which article (number, date) is dedicated and at the end there should be the name, institution and address of the author. The answer to the letter is given by the editor or the author (s) of the article and published in the journal.

Education: Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

Book Evaluations: Evaluations of national or internationally accepted books of current value within the scope of the journal.

WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

ETHICAL DECLERATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Ethics Committee (Date:....., Decision No.).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in thisstudy (If study retrospective: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgements: If any, it should be written before references.

References: References should be written according to the order of arrival. If the number of authors in the source is 6 or less, all authors (surname and first name should be the first letter, the names of the authors should be separated by commas) should be specified; ("et al"), the name of the article (only the first letter of the sentence and the first letter of the special names will be capitalized), short journal name, year, volume, short page number (15-8, not 15-18) and a space between the punctuation marks. The format used for the manuscript submission should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The list of references should only include studies that have been published or accepted for publication or have a Doi number. Journal abbreviations should follow the style used in **Cumulated Index Medicus** (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). The number of references should be limited to 40 in research articles, 60 in reviews, 20 in case reports and 5 (max. 10) in letter to the editor. References should be given in parentheses at the end of the sentence just before the period. For example (4,5). The author (s) is responsible for the accuracy of the references. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Figures and Table Titles

Titles should be written after the references. Each must be submitted as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After the article is accepted for publication, the first copy of the string will be sent to the responsible author by e-mail. In this text, only the spelling errors will be corrected and no additions or substitutions will be made. The responsible author will notify the editorial center by e-mail of the corrections within 2 days.

SOURCE WRITING EXAMPLES

Excerpt from journals;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 15-8 (not 15-18).

Excerpt from the book;

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

Excerpt from the book, which is the only author and editor;

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

Excerpt from the book with multiple authors and editors;

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

If the editor is also the author of the chapter in the book;

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

Excerpt from PhD/Undergraduate Thesis;

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

Excerpt from an internet site;

Site name, URL address, author names, access date should be given in detail.

Giving a Doi number;

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

For other reference styles, see "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Eder I hereby declare that all or part of the material in this study has not previously been published in any place and is not currently being evaluated elsewhere for publication. electronic submissions and all kinds of pre-declarations.

Sponsorship Statement

Authors should declare, if any, the roles of sponsors of the study:

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

CHECKLIST/CONTROL LIST

The checklist must be complete.

What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

- Ethical Status,
- “Conflict of Interest”
- Orcid numbers and author information should be on this page.

—Main Text

—Copyright Transfer Form

1. **Presentation page to the Editor:** It should be written by the responsible author addressed to the editor. Phone and E-mail must be added. The title, short name of the submitted article, *mamiş* Unpublished previously, has not been sent to any journal for review and is the original work of the authors ”should include a Conflict of Interest Statement“.
2. **Title page:** Turkish and English Article titles/Short titles, Authors and Institutions, Corresponding Author’s postal address and telephone, **Orcid no** (mandatory since 2019) and **E-mail** addresses of all authors. **Special names and lowercase letters should be used in the title.**
3. **Main pages of the article:** Turkish and English Article Titles/Short Titles, Turkish and English Abstract and Keywords, Article Text, References, Table and Figure Titles, Tables. **This page will not contain author names or institution information.**
4. **Font:** Titles should be “Times New Roman 12 and 12 pt, with 11 pt, double-spaced line spacing and 2.5 cm indentation in all areas.
5. **Abstract:** Turkish abstract should start with ÖZ; “**Giriş/Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**”. The English abstract should begin with the title ABSTRACT and include the sections “**Introduction/Aim, Material and Method, Findings/Results, Conclusion**”.
6. **Keywords** should be added under the abstract in “**Keywords**”, under “**Abstract**”. Keywords should be at least 3, at most 6 words/words, separated by commas, and should be MeSH-compliant.
7. **Material and Method** section should indicate the approval of the **Ethics Committee** (it is recommended to include the place, date, ethics committee number). In articles that do not require Ethics Committee Approval, it should be stated that the Approval/Permission of the Institution has been obtained (in order to avoid Conflict of Interest). Related documents should be sent on request. It should be noted that the author (s) is responsible for ethical problems.
8. Statistical terms (such as p, r, α) should **not** be used in the discussion.
9. “**Financial Support/Conflict of Interest Status**”; should be stated before the bibliography and “**Acknowledgment**” should be written before the bibliography.
10. **References Representation;** should be as detailed in the spelling rules. Journal’s number number “(2)” **is not** in bibliography. In articles with up to six authors, the names of all authors should be written (with the first letter of surname and first name), and for articles with seven or more authors, the first three authors should be cited as et al (et al.). The name of the manuscript should be in the form of sentence usage (**except for special names and first letter**). **The journal should be given a short name.** A space must be left between the punctuation marks after the journal name.
11. Tables, Graphs, Pictures and Figures should be placed under a separate title after the bibliography. **Figures/Images** (at least 300 dpi resolution, must be **jpeg** file) and **Tables** should be submitted as one or more separate files.
12. **Copyright Transfer Form:** Must be filled in the original language of the manuscript. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Corresponding Author** may take responsibility and sign on behalf of all authors.

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

YAZARLARA BİLGİ

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) hakemli, açık erişimli, periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/archive> web adresinden ve **Dergipark** web sayfasından tüm sayılara ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez (**Mart, Haziran, Eylül, Aralık**) yayımlanmaktadır. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait **Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi** (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, **DergiPark** web sitemizden (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>) okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isteriz. Makale işletim sisteminde ve atıflarda derginin İngilizce adı kullanılacaktır.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC) kapsam olarak tıbbın ve tıpla ilgili sağlık bilimlerinin her branşı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac> web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

DERGİ ADI

Journal of Medicine and Palliative Care

DERGİ ADININ KISALTMASI

J Med Palliat Care/JOMPAC/jompac

YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

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

EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

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

BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)'in yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (**WAME**)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (**COPE**)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (**CSE**)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (**EASE**) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (**NISO**)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "**Gereç ve Yöntem**" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin **Bilgilendirilmiş Onam Formu**'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen makalelerdeki çalışmaların **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makale yazarlar tarafından **akademik intihal önleme programından** geçirilmelidir. Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm makale başvuruları intihal araştırılması için taranmalı ve sonrasında dergi sistemine yüklenmelidir. İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu **COPE** yönergelerine uygun olarak hareket eder. Bakınız: **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Yazar olarak listelenen her bireyin **Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org)** tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. **ICMJE** yazarlığın aşağıdaki 4 kriteri dayanmasını önerir: (1) Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması (2) Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götürecek şekilde katkı sağlanması (3) Yayımlanacak kopyanın son onayı (4) Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma.

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir. Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir.

Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)'e gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Editör Kurulu'na bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, **ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu**, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Editör Kurulu tarafından **COPE** ve **ICMJE** yönergeleri kapsamında çözümlenecektir. Derginin Editör Kurulu, tüm itiraz durumlarını **COPE** kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir. Yazarlar, dergiye bir makale gönderirken, yazıların telif haklarını **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e devretmiş olmayı kabul ederler. Yazı yayımlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayımlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir. **Journal of Medicine and Palliative Care'de (JOMPAC)** yayımlanan makalelerde belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

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

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Telif Hakkı Devir Formu (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/file/3177/show>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

YAZIM DİLİ KONTROLÜ

Derginin yayın dili **Türkçe** ve **İngilizce**'dir, makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu nedenle Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org.tr adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce Abstract gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanımız ve redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Tüm prospektif, deneysel ve retrospektif araştırma makaleleri istatistik yönünden (gerekirse istatistik uzmanı tarafından) değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAYIMA KABUL EDİLMESİ

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

MAKALE YAZIM KURALLARI

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (Makale Adı, Öz, Abstract, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Araştırma makalesi ve derleme 4000, olgu sunumu 2500, editöre mektup 500 kelimeyi (ABSTRACT/ÖZ ve REFERENCES/KAYNAKLAR hariç olmak üzere) geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Editöre Sunum Sayfası

Journal of Medicine and Palliative Care (Tıp ve Palyatif Bakım Dergisi)'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

2. Başlık Sayfası

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

3. Makale Dosyası

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

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

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

Şekil, Fotoğraf, Tablo ve Grafikler: Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli, metin içine yerleştirilmemeli, kaynaklardan sonra metin sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir. Resim/fotoğraf jpeg ve en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır.

Metin Bölümleri: Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

Editöriyel Yorum/Tartışma: Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Araştırma Makalesi: Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 400 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar.

Derleme: Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 300 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Olgu Sunumu: Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

Editöre Mektup: Dergide son bir yıl içinde yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve Öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 (en fazla 10) ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Eğitim: Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Kitap Değerlendirmeleri: Derginin kapsamı içinde güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

KAYNAKLARDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı (Eğer gerekiyorsa): “Çalışma için Etik Kurulu’ndantarih ve sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır (Olgu sunumlarında ve kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda mutlaka olmalıdır. Eğer çalışma retrospektif ise: “Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Hakem Değerlendirme Süreci: “Harici çift kör hakem değerlendirmesi” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Çıkar Çatışması: “Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Finansal Destek: “Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Yazar Katkıları: “Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar (soyadı ve adının ilk harfi olacak şekilde olmalı, yazar isimleri birbirinden virgül ile ayrılmalı) belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmeli, makale ismi (Tümce şeklinde sadece cümlelerin ilk harfi ve özel isimlerin ilk harfi büyük olacak), kısa dergi adı, yıl, cilt, kısa sayfa no (15-8. şeklinde olacak, 15-18 olmayacak) eklenmeli ve noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya Doi numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları **Cumulated Index Medicus**'ta kullanılan stile uymalıdır (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Kaynak sayısının araştırma makalelerinde 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 5 (en fazla 10) ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çıfci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 15-8 (15-18 değil).

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/lisans tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

Doi numarası vermek;

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

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

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

Sponsorluk Beyanı

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

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

KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler;

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

- Etik Durum,
- “Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle,
- Orcid numaraları ve yazar bilgileri bu sayfada olmalıdır.

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

1. **Editöre Sunum Sayfası:** Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.
2. **Başlık sayfası:** Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları/Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**
3. **Makalenin Ana Metin sayfaları:** Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları/Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz/Abstract ve Anahtar Kelimeler/Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**
4. **Yazı tipi:** Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.
5. **Öz/Abstract:** Türkçe özet **ÖZ** ile başlamalı; “**Giriş/Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “**Introduction/Aim, Material and Method, Findings/Results, Conclusion**” kısımlarını içermelidir.
6. **Anahtar Kelimeler/Keywords:** Türkçe Öz kısmının altına “**Anahtar Kelimeler**”, İngilizce “Abstract” kısmının altında “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime/sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH'e uygun olmalıdır.
7. **Gereç ve Yöntem** kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı/İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.
8. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r, α gibi) **kullanılmamalıdır.**
9. “**Maddi Destek/Çıkar Çatışması Durumu**” kaynakçadan önce belirtilmeli, “**Teşekkür Yazısı**” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.
10. **Kaynak Gösterimi;** yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır.** Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al. (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (**özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır**) olmalıdır. **Derginin kısa adı verilmelidir.** Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.
11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil/Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
12. **Telif Hakkı Devri Formu:** Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar** tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.