



Journal of

e-ISSN: 2636-8579

HEALTH SCIENCES & MEDICINE

VOLUME: 2

ISSUE: 1

YEAR: 2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ve TIP DERGİSİ



JHSM



Journal of Health Sciences and Medicine

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi

January / Ocak 2019, Volume / Cilt: 2, Issue / Sayı: 1
Journal is Published Quarterly / Dergi Üç Ayda Bir Yayımlanmaktadır

HONORARY EDITOR

Osman GÜLER

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

EDITOR

Murat KEKİLLİ

Department of Gastroenterology, Ankara Training and
Research Hospital, Ankara

ENGLISH LANGUAGE CONSULTANT

Mustafa ŞAHİN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Aydın ÇİFCİ

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kırıkkale

ASSOCIATE EDITOR

Serkan TURSUN

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

STATISTICS EDITOR

Şenay DURMAZ CEYLAN

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

EDITORIAL BOARD

Harun AKAR

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

Ayşegül ALTUNKESER

Department of Radiodiagnostic, Konya Training and
Research Hospital, Konya

Nilgün ALTUNTAŞ

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

Mehmet BAŞTEMİR

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

Ela CÖMERT

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

Kenan ÇADIRCI

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

Abdullah ÇAĞLAR

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

Mustafa ÇAPRAZ

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

Mehmet Emin DEMİR

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

Özlem ER

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

Süleyman GÖKMEN

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

Nihal HATİPOĞLU

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

Mahmut KALEM

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

Muhammed KARADENİZ

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

Ebru OLGUN

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

Faruk PEHLİVANLI

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

İbrahim Ethem PİŞKİN

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

Ünsal SAVCI

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

Murat SONGÜR

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

Mehmet ŞAHİN

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

Ziya ŞENCAN

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

Gökçe ŞİMŞEK

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

Fatih TEKİN

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

Yaşar TOPAL

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

Ayça TÖREL ERGÜR

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

Alpaslan TUZCU

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

M İlkin YERAL

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

Kadri YILDIZ

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

PUBLICATION BOARD

Behlül Bülent ALTUNKESER

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

Fevzi ALTUNTAŞ

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

Fatih BATTAL

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

Nuray BAYAR MULUK

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

Mustafa CESUR

Ankara Güven Hospital, Department of Endocrinology, Ankara

Salih CESUR

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

Aylin ÇAPRAZ

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

Ayşe ÇARLIOĞLU

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

Murat DOĞAN

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

Yeşim GÜZEYARAS

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

Meltem HENDEK

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

Mustafa KAPLAN

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

İrfan KARAHAN

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

Bülent KILIÇOĞLU

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

Ömer KURTİPEK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara

Fatma NİŞANCI KILIÇ

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

Kevser TÖRE ONBAŞI

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

Gülnur TARHAN

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

Engin TUTKUN

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

Özge VERGİLİ

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

Yücel YILMAZ

Department of Cardiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri

Mehmet ZENGİN

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

Can CEDIDI

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

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Demetrios DEMETRIADES

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

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology Hematology, Spokane, USA

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

FRANCHISE OWNER

Aydın ÇİFCİ

DESIGN

İbrahim YIKILMAZ

E-mail: iyikilmaz@gmail.com

CORRESPONDENCE ADDRESS

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

Phone /Tel: +90 318 333 50 00

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS

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

EDITORIAL

Our journal, which has started its publication life in DergiPark last year, is experiencing the excitement of having the first issue of Volume 2 of the Journal of Health Sciences and Medicine. Last year, our journal, which started its publication life within the *DergiPark*, is starting the new year by subtracting the number 1 issue of Volume 2, which is the first issue of the *Journal of Health Sciences and Medicine*. After the 3rd issue in September 2018, we applied to the *TR Dizin-ULAKBİM* index which is a necessary and important index for the Associate Professorship in November 2018, and we hope to be included in this index after the first numbers of the new year. In our journal, original clinical, laboratory or experimental studies, case reports, reviews, letters to the editor, short reports and original images written in Turkish or English are published in every branch of health sciences and medicine. In this issue of our journal, there are four research articles, one review, a two case report and one letter to the editor. I would like to thank all of our colleagues, both as writers and readers, who paid attention to our journal and to the editorial board members and the referees who endeavored to finalize the evaluation process of the publications as soon as possible and to improve the quality of our journal. Hope that the new year will bring peace and happiness to our country and all humans.

Assoc. Prof. Dr. Aydın ÇİFCİ
Editor-in-Chief

EDİTÖRDEN

DergiPark bünyesinde geçen yıl yayın hayatına başlayan dergimiz *Journal of Health Sciences and Medicine* 2. Cilt ilk sayısını çıkartmış olmanın heyecanını yaşamaktadır. Eylül 2018’de çıkarttığımız 3. Sayıdan sonra Kasım 2018’de Doçentlik için gerekli ve önemli bir indeks olan *TR Dizin-ULAKBİM* indeksine müracaat ettik, yeni yılın ilk sayılarından sonra da bu indekse dahil olmayı ümidediyoruz. Dergimizde sağlık bilimleri ve tıpla ilgili her branşta, Türkçe veya İngilizce yazılmış orijinal klinik, laboratuvar veya deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve orijinal görüntüler yayımlanmaktadır. Dergimizin bu sayısında da dört araştırma makalesi, bir derleme, iki olgu sunumu ve bir editöre mektup vardır. Gerek yazar gerekse okuyucu olarak dergimize teveccüh gösteren tüm meslektaşlarımıza, yayınların değerlendirme sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmak ve dergimizin kalitesini yükseltmek için gayret gösteren editöriyel kurul üyelerine ve hakemlerimize teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Yeni yılın ülkemize ve tüm insanlara huzur ve mutluluk getirmesi dileğiyle.

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ
Baş Editör

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Research Article / Araştırma Makalesi

A different perspective to the tumour microenvironment in periampullary cancers: a neglected ring in tumorigenesis 1

Periampuller kanserlerde tümör mikroçevresine farklı bir bakış açısı: tümörjenezde ihmal edilmiş bir halka

Muş ilinde marketlerdeki bazı geleneksel et ve et ürünlerinin güvenilirliği üzerine bir araştırma..... 9

A study on the reliability of grocery stores some traditional meat and meat products in Muş province

Üst üreter taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalgaları ile taş kırma sonuçlarımız 13

Our results of extracorporeal shock wave lithotripsy treatment in upper ureteral stones

Diyabetik retinopatili gözlerde katarakt ameliyatı sonunda ön kamaraya verilen deksametazonun makula ödemi üzerine etkisi..... 18

The effect of intracameral dexamethasone used at the end of cataract surgery on macular edema in eyes with diabetic retinopathy

Review / Derleme

New oral anticoagulants 24

Yeni oral antikoagülanlar

Case Report / Olgu Sunumu

Serratia marcescens-associated bacteremic urinary tract infection: a case report 30

Serratia marcescens ilişkili bakteremik üriner sistem infeksiyonu: olgu sunumu

Vankomisin tedavisine bağlı olarak red neck sendromu gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjitisi olgusu 34

A case of penicillin resistant pneumococcal meningitis who developed red neck syndrom due to vancomycin therapy

Letter to the Editor / Editöre Mektup

Asymptomatic trochlear calcification with Behcet disease 38

Behçet tanılı hastada asemptomatik troklear kalsifikasyon

A different perspective to the tumour microenvironment in periampullary cancers: a neglected ring in tumorigenesis

Periampuller kanserlerde tümör mikroçevresine farklı bir bakış açısı: tümörojenezde ihmal edilmiş bir halka

 Mehmet Zengin

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

ABSTRACT

Aim: Increasing evidences shows that the microenvironment of a tumour plays a significant role in tumour development and progression and this is not only a passive observer. In this study, the immunohistochemical staining pattern of the stromal cells in the tumour microenvironment, which is rarely discussed in the literature, has been demonstrated by considering p53 and HSF1 which are important molecular proteins in the tumorigenesis.

Material and Method: Sixty-nine pancreaticoduodenectomy specimens that performed between 2000 and 2012 were re-evaluated in the terms of HSF1/P53 expressions for tumour microenvironment and tumoral cells. The findings were statistically analyzed.

Results: Significant difference was observed between tumoral microenvironment and tumoral cells in the terms of HSF1 staining ($p < 0.05$). For P53, this difference was only observed in pancreatic carcinomas ($p < 0.05$).

Conclusion: Significant staining of two well-known immunomarkers as P53 and HSF1 in stromal cells has further increased the importance of tumour microenvironment in tumorigenesis.

Keywords: Tumour microenvironment, pancreas, ampullary, P53, HSF1

ÖZ

Amaç: Tümör mikroçevresinin tümörün gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ve sadece pasif bir gözlemci olmadığına dair kanıtlar artmaktadır. Bu çalışmada literatürde nadiren tartışılan tümör mikroçevresindeki stromal hücrelerin immünohistokimyasal boyanma paterni, tümörojenezde önemli moleküler proteinlerden olan p53 ve HSF1 ele alınarak gösterilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2000 ve 2012 yılları arasında yapılan 69 pankreatikoduodenektomi spesmeni, tümör mikroçevresin ve tümöral hücrelerde HSF1/P53 ekspresyonu açısından tekrar değerlendirildi. Bulgular istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda, tümör mikroçevresi ve tümöral hücreler arasında HSF1 boyaması açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). P53 için anlamlı fark sadece pankreatik karsinomlarda ($p < 0.05$) gözlemlendi.

Sonuç: P53 ve HSF1 gibi iyi bilinen immünmarkerin stromal hücrelerde de anlamlı olarak boyanması, tümör mikroçevresinin tümörojenezdeki önemini daha da artırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tümör mikroçevresi, pankreas, ampulla, P53, HSF1

Corresponding author: Mehmet Zengin, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

E-mail: mz1379@hotmail.com

Cite this article as: Zengin M. A different perspective to the tumour microenvironment in periampullary cancers: a neglected ring in tumorigenesis. J Health Sci Med 2019; 2(1); 1-8.

INTRODUCTION

Progressing in the poor course of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDC) is still limited, although there are important resources (1). The desmoplastic stromal response decreases microvasculature and drug distribution in tumoural cells, thus contributing to the difficulty of treatment by increasing tumour progression, metastasis and chemotherapy resistance (2). In fact, the reduction in tumour aggressiveness with diminished stroma clearly demonstrates the complexity of the stroma - tumour interaction (3).

Current cancer surveys focusing mainly on cancer cells and provide an increased database on deviations in genetic composition (4). However, tumours live in a microenvironment that contains complex cellular components that do not contain only cancer cells thus inflammatory cells and fibroblasts play a significant act in tumour growth (5). All these cell types can critically affect the multistage tumorigenesis process. Findings from different studies indicate that tumours can change the stroma to allow tumour progression and create a supportive environment (6). Moreover, there is a strong finding that stromal cells show a significant action in cancer development and progression (7).

Tumour protein 53 (P53) / heat shock factor-1 (HSF1) expressions in the tumour microenvironment and tumour cells in periampullary regional tumours were analyzed in this study. The main aim of our work is to draw attention to the significance of the tumour microenvironment in carcinogenesis from a different perspective, as well as to open possible clinical trials and new treatment strategies.

MATERIAL AND METHOD

1. Case Selection

In this study, 69 pancreaticoduodenectomy material was included from 2000 to 2012. These cases were separate to 2 groups as pancreas and ampulla. Clinical, laboratory and radiological information of these cases were obtained from archival records. Tumoural cells and tumour microenvironment cells in both groups were examined statistically in terms of HSF1 and P53 staining.

2. Histological Differentiation and Staging

All the hematoxylin & eosin (H & E) painted archive preparations of the cases were re-examined. Reconstructed sections were taken from the required blocks. All cases were re-grouped according to 2016 World Health Organization's classification and sta-

ging system of the exocrine pancreas and ampullary tumours.

3. Immunohistochemical Study

One of the routine blocks of the specimens that best reflects the characteristics of a tumour was selected and sections were taken. HSF1 (E-4: SC-17757 (1: 30), Mouse monoclonal, cat no: Lot-A0411, Santa Cruz Biotechnology, USA) and P53 (Ab-5 (1: 200), Mouse monoclonal, cat no: MS-186-P1, Thermo Scientific, USA) antibodies were used in immunohistochemical (IHC) screening. As a positive control, invasive ductal carcinoma tissue of the breast for HSF1 and colon adenocarcinoma tissue for P53 were used. The IHC study was performed by streptavidin/avidin/biotin method. Leica Bond-Max (Leica biosystem, Germany) branded fully automated immunohistochemical staining device was used for staining.

4. Immunohistochemical Scoring

Nuclear staining for HSF1 and P53 was accepted as positive in the IHC screening. At least 1000 tumour nucleus were counted in each a tumour and stromal cell, and the presence of staining, staining intensity and staining prevalence in the cells were examined using a semiquantitative and subjective grading system. The prevalence of staining was semiquantitatively grouped as follows: 0: 1-5%; 1: 5-10%; 2: 10-100%. The staining intensity was grouped as strong, moderate and weak. During statistical evaluation, group 0 and group 1 case were combined.

5. Statistical Evaluation

In the descriptive statistics of the data, the ratio and frequency values were used. Chi-Square (χ^2) test was used for categorical data, Fischer test was used when the χ^2 test was not available. SPSS version 21.0 (IBM institute, North Castle, New York, ABD) was used in the analyzes. Data presentation was done using numbers, ratio, the smallest and the largest values. The limit of significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

72.4% were male and 27.6% were female (n=69) and the mean age was 61.8 (range 36 - 88). When age distribution was examined, 49.2% of the cases were between 51-80 years old.

1. Tumour Localization

47.8% of the tumours were located in the pancreas, and 52.2% were located in ampullary (n=69).

2. Tumour Size

The size of tumours was between 1 cm and 7 cm. In 34.7% of the cases, the tumour diameter was found as 2 cm or less and 65.2% was found as over than 2 cm (n=69).

3. Positive Lymph node

Regional lymph node metastasis was detected in 55.1% of the cases and not detected in 44.9% of the cases. The range of 1 to 13 metastatic lymph nodes was observed in the cases.

4. Stage

31% of the cases were detected as PT2, 56% of the cases as PT3 and 13% of the cases as PT4 (n=69).

5. Prognosis

68.7% of the cases dead and 31.2% of them were alive (n=48). The mean survival time was 50.5 months (range 6 to 83 months).

6. Histological Differentiation

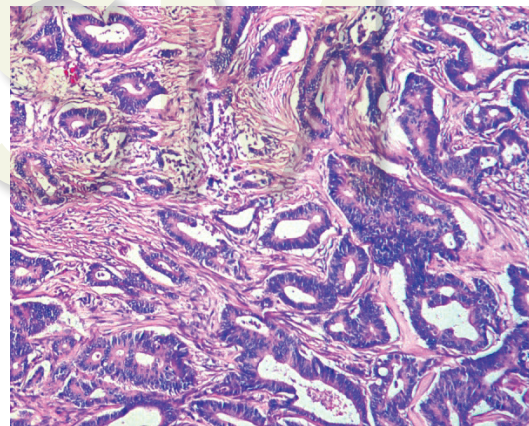
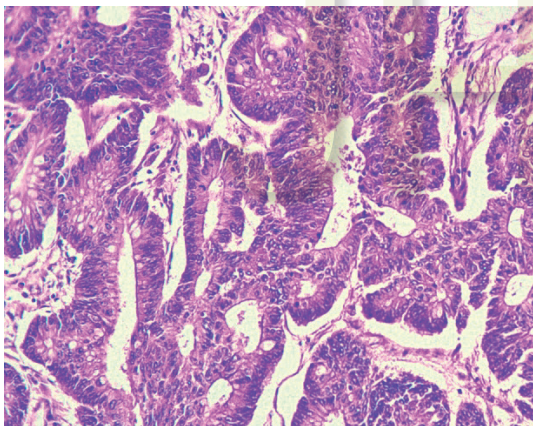
8.7% of a tumour was well differentiated, 78.2% of a tumour as moderately differentiated and 13.1% of a tumour as poor differentiated (n=69) (Picture 1).

7. Immunohistochemical Findings

HSF1 staining was not observed in 60.8% of the cases and 39.1% of the cases had a positive result with HSF1. In 14.8% of these staining cases, the prevalence of staining was low than 10% and in 85.2% of the cases was over than 10% (Picture 2).

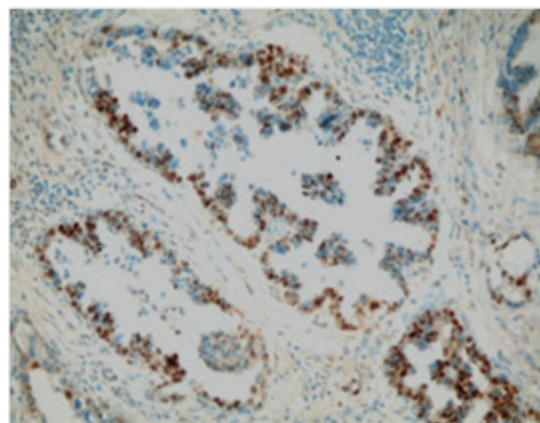
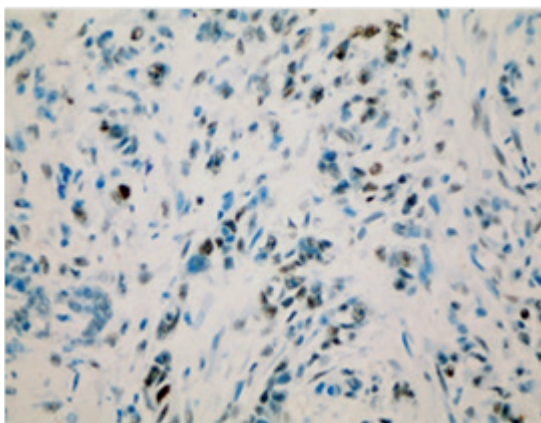
Nuclear-positive HSF1 staining is seen in PDC (right) (x20) and in ampullary region adenocarcinoma (left) (x20), over 10%. (HSF1: Heat shock factor-1, PDC: Pancreatic ductal carcinoma, arrows: nuclear positive staining with HSF1)

P53 staining was not observed in 50.4% of the cases and 49.6% of the cases had a positive result with P53. In 10.5% of these staining cases, the prevalence of staining was low than 10% and in 89.5% it was over than 10% (Picture 3).

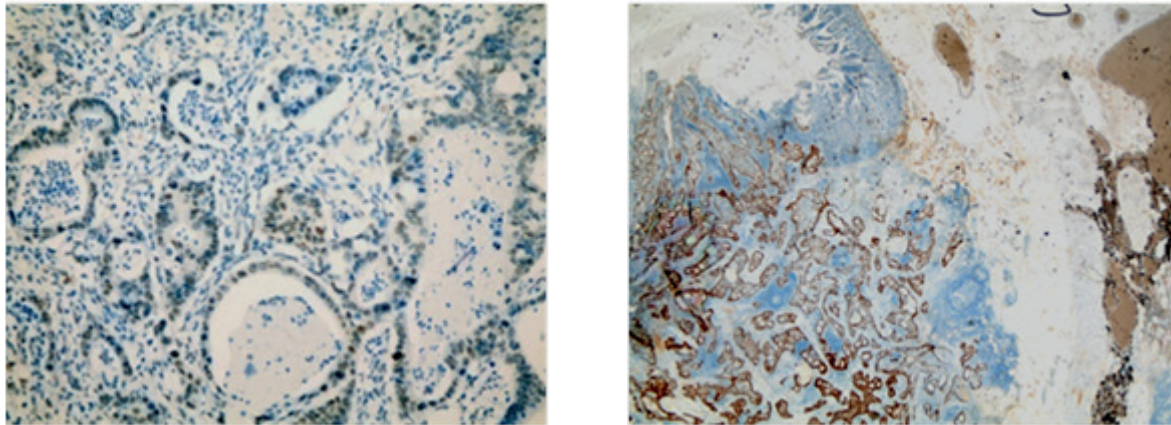


Picture 1. PDC (right) and ampullary region adenocarcinoma (left)

Well-differentiated PDC (right) (x20, H&E) and well-differentiated ampullary region adenocarcinoma (left) (x20, H&E) is seen. (PDC: pancreatic ductal carcinoma, H&E: Hematoxylin & Eosin staining)



Picture 2. HSF1 staining for the PDC (right) and ampullary region adenocarcinoma (left)



Picture 3. P53 staining for the PDC (right) and ampullary region adenocarcinoma (left)
Nuclear-positive P53 staining is seen in the PDC (right) (x20) and in the ampullary region adenocarcinoma (left) (x20), over 10%. (HSF1: Heat shock factor-1, PDC: Pancreatic ductal carcinoma, arrows: nuclear positive staining with P53)

7.1. HSF1 staining in normal pancreatic ductal cells

Normal ductal epithelial cells in the pancreas, ampullary and whole group showed significant difference with HSF1 staining ($p < 0.05$) (Table 1).

7.2. P53 staining in normal pancreatic ductal cells

Normal ductal epithelial cells in pancreas, ampullary and whole group showed significant difference with P53 staining ($p < 0.05$) (Table 2).

7.3. HSF1 staining in desmoplastic stromal cells

Desmoplastic stromal cells in pancreas, ampullary and whole group showed significant difference with P53 staining ($p < 0,05$) (Table 3 / Picture 4)

7.4. P53 staining in desmoplastic stromal cells

Desmoplastic stromal cells showed significant difference with P53 staining ($p < 0,05$) in pancreas and

whole group but showed no differences ($p > 0,05$) in ampullary group (Table 4 / Picture 5).

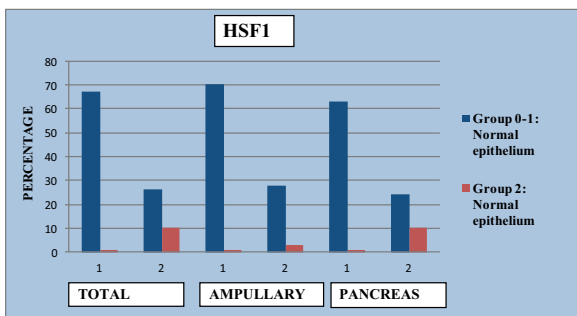


Table 1. Percentage of HSF1 staining in normal pancreatic ductal cells

The HSF1 staining percentage for normal pancreas duct cells was significantly higher (HSF1: Heat shock protein-1). Note 1: Column 1 shows the adjacent areas to cancer and column 2 shows the far areas from cancer.

Note 2: Group 0-1 shows HSF1 positive staining in 1-10% of cells, Group 2 shows positive staining in 10-100% cells

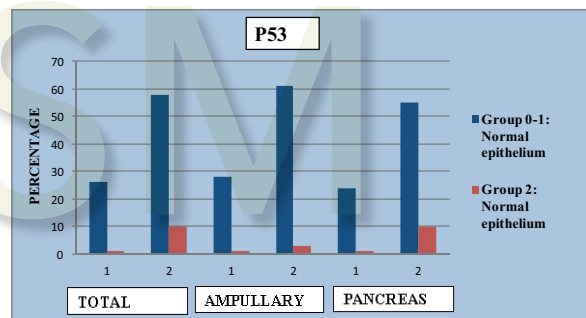


Table 2. Percentage of P53 staining in normal pancreatic ductal cells

P53 staining percentage for normal pancreas duct cells was significantly higher (P53: tumour protein 53).

Note 1: Column 1 shows the adjacent areas to cancer and column 2 shows the far areas from cancer

Note 2: Group 1 shows P53 positive staining in 1-10% of cells, Group 2 shows positive staining in 10-100% cells

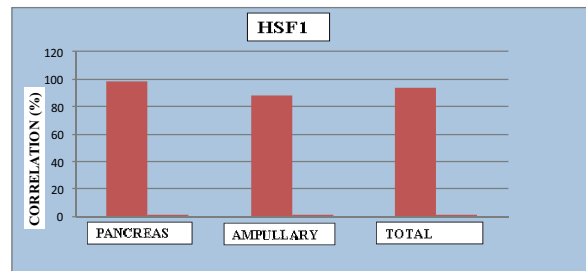


Table 3. Correlation of HSF1 staining between desmoplastic stromal cells and tumour cells

There was a significant correlation between desmoplastic stromal cells and cancer cells for HSF1 staining (HSF1: Heat shock protein-1)

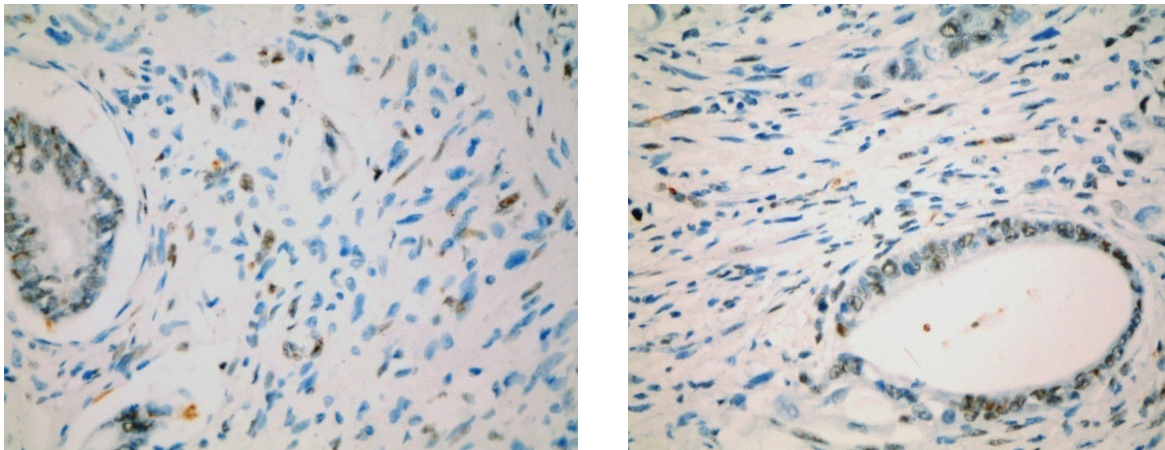


Figure 4. HSF1 staining of desmoplastic stromal cells for the PDC (right) and ampullary region adenocarcinoma (left) Nuclear-positive HSF1 staining in desmoplastic stromal cells is seen in PDC (right) (x20) and in ampullary region adenocarcinoma (left) (x20), over 10%. (HSF1: Heat shock factor-1, PDC: Pancreatic ductal carcinoma, arrows: nuclear positive staining with HSF in desmoplastic stromal cells)

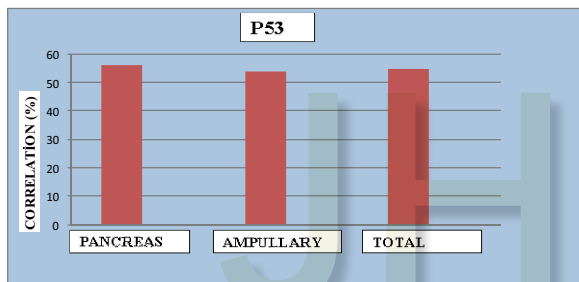


Table 4. Correlation of P53 staining correlation between desmoplastic stromal cells and

There was a significant correlation between desmoplastic stromal cells and cancer cells for P53 staining (P53: tumour protein 53)

DISCUSSION

PDC is highly malignant neoplasia which is the fifth most frequent cause of death in worldwide. It is waited to take second place in Western countries in 2030 (1). The treatment option is only surgical for PDC, with overall survival of 5% to 15% even after curative resection (1). In addition to surgical resection, an adjuvant multimodal treatment that combined radiotherapy and chemotherapy is accepted. Chemotherapy that most used treatment option, has not been implemented as an active method due to various immunosuppressive effects (1,2). Several basic mechanisms that lead to therapeutic difficulties, such as desmoplastic stromal response, infiltration of T cells and the elimination of regulative cells, have been emphasized (2). Among these, the desmoplastic stromal response, especially around the

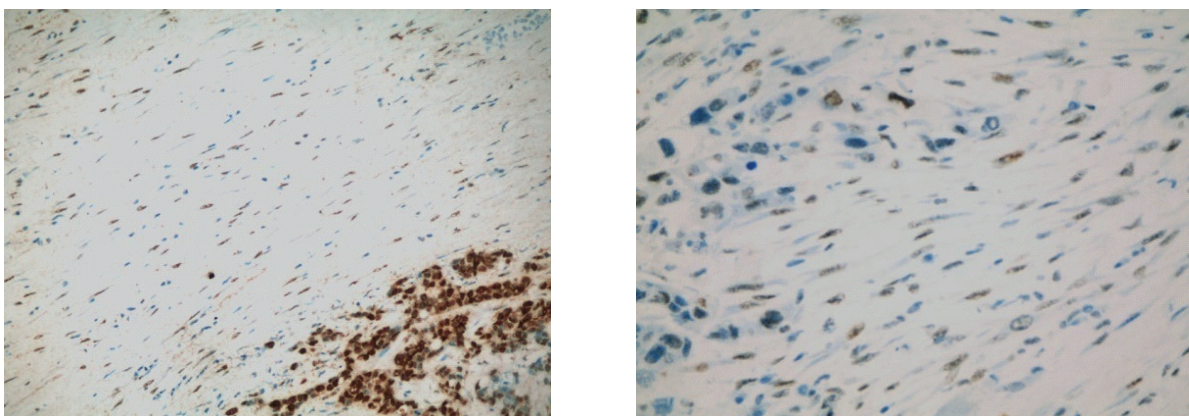


Figure 5. P53 staining of desmoplastic stromal cells for the PDC (right) and ampullary region adenocarcinoma (left) Nuclear-positive P53 staining in desmoplastic stromal cells are seen in PDC (right) (x20) and in ampullary region adenocarcinoma (left) (x20), over 10%. (HSF1: Heat shock factor-1, PDC: Pancreatic ductal carcinoma, arrows: nuclear positive staining with P53 in desmoplastic stromal cells)



tumour, is also a target for new treatment strategies (3). We wanted to draw attention to this tumour microenvironment in this study. Now, let's get to know the tumour microenvironment.

Carcinomas are heterogeneous structures composed of various proportions of neoplastic epithelial and stromal cells called tumour microenvironment (4). Until now, although most of the cancer investigations have focused on the examination of carcinomatous epithelium, many shreds of evidence suggest that the tumour stromal cells play an important role in the development of tumour progression. There are important steps to be taken by cancer cells on the carcinogenesis to distant metastasis (5). In order for cancer cells to successfully complete this challenging process, they must have acquired some special abilities such as to gain epithelial/mesenchymal changeability, to trigger lymphangiogenesis, to make lymphatic metastases, to colonize by multiplying in the remote organ. All of these are related to cells in the tumour microenvironment (6,7). This microenvironment is a three-dimensional dynamic structure containing many different proteins, glycoproteins, proteoglycans and polysaccharides (6). Nowadays, investigator well known that tumour microcirculation acts a significant role in many places such as growth and feeding of cancer cells, resistance to cell death, immune system evasion, invasion / metastatic ability (8,9). Now let's look at studies dealing with the importance of the tumour environment on tumours development.

Studies have shown that a normal stromal circumference is required for the development of epithelial neoplastic lesions (10). Fibroblasts can age during environmental stress and may support to tumorigenesis by secreting metalloproteases, cytokines and growth factors (10,11). Also, tumour microenvironment fibroblasts are transformed to contractile myofibroblasts called cancer-associated fibroblasts (CAF) (11,12). Recent studies show that a strong relationship between the tumour environment and lysosomal process. These CAF's, pre-ageing cells, and autophagic images are among the factors that cause tumour progression (13).

Differences between the tumour stroma and the normal stroma have been extensively followed up by pathologists for a long time and have reported, for example, that phenotypes of CAF due to breast carcinoma are different from those of normal breast epithelium-related fibroblasts (14). DNA alterations in CAF's in experimental mouse models may lead to the ability to induce cancer (14,15). Some reports suggest that loss of heterozygosity (LOH) in human breast cancers also occurs in cancer environment, supporting the genomic instability (16). However, Qiu et al. (17), challenges the opinion that the tumo-

ur environment is affected by cancer. Some studies showed that the stromal cells affected directly the epithelium and cause epithelial dysplasia and neoplasia. In these studies on mice with fibroblast-specific ablation of the type II TGF- β (Tgfr2) gene, it has been shown that precancerous lesions develop in the prostate and stomach (18-20).

The literature information listed above suggests that the stromal component may be an important marker and target in the treatment of cancers. In this study, we focused on the stromal cells of the tumour periphery that we frequently encounter in pancreatic cancer. We decided to look at the expression of mutated tumour proto-oncogenes in stromal cells to determine the effect of these cells on tumour cells, and we chose p53 and HSF1. Now let's look at the similar study on this topic. Since the study with HSF1 is not available in the literature, we will only look at p53.

P53 is an important tumour suppressor that inactivated in the most cancer subtypes (21). Much research into the act of P53 has focused on DNA damage or oncogene activation, that is the ability of cells with a tendency for malignancy of P53 to arrest apoptosis or arrest growth. However, activation of P53 in a cell can also induce various effects in neighbouring cells through secretory factors, endocrine and paracrine mechanisms (22). For example, cancer stromal P53 may support tumour development and progression. These cancer cells under this effect gain some capacity either for silencing stromal P53 or for inhibition of stromal P53 (22, 23). For this reason, the stromal P53 activation by adjuvant therapy may be part of the explanation that causes cancer regression in these treatments.

Evaluating P53 in stromal cells around the tumour is important to confirm the association of stromal P53 with cancers. As a matter of fact, important discussions on this subject still continue. The first stromal P53 mutation report is made by Wernert et al. (24) who recognized the stromal mutant P53 in breast and colon cancers. Later, the high presence of stromal P53 mutations in breast cancer has been described (25). In addition, P53 mutations were found at high levels in leukemic bone marrow stromal cells (26). However, it has been described that P53 mutations in stromal cells of hereditary breast cancer cases are more common than sporadic breast cancer cases. Furthermore, the presence of stromal P53 mutations in breast cancers has been correlated with lymph node metastasis (27). Recently, Heisebe et al recognized that immunohistochemical staining of stromal P53 in breast cancer correlated with poor prognosis (28). Many studies have also emphasized the paracrine role of this versatile tumour suppression. Studies have indicated that activation of P53 in a cell affects the environment by modulating the exp-

ression of a number of secretory factors genes (29). However, some studies show that P53 activation in normal tissue may affect also distant tumours through endocrine mechanisms (29). In another study, an unexpected way of affecting p53 in peripheral stromal cells was described as stromal p53 inactivation may be undergone by phagocytosing DNA released from apoptotic cancer cells (30).

All these findings suggest that there is a relationship between the stromal P53 mutations and tumour progression, and stromal P53 has a capacity to affect the tumour development in many different ways. In our study, significant immunohistochemical staining of P53 and HSF1 in stromal cells was an important indicator that tumour stroma affects the tumour development for carcinogenesis. Although our study shows the contribution of stroma to tumour formation, further work is needed to support these findings at the molecular level. According to us, genetic alterations in the tumoural cells are not enough to start and progress the tumours without the tumour microenvironment. A detailed understanding of this area has critical implications for both cancer's basic biology, as well as prevention of treatment strategies.

CONCLUSION

Carcinomas are not an individual disease of the epithelial cells, and it seems now clear that the importance of stromal microenvironment with many unanswered questions. Although the many treatment methods focus on the targeting of cancer cells treatments, effective therapeutic targeting requires a detailed demonstrating of the interaction between stroma and tumour. There is a much need for wide-ranging studies in different directions, for the detailed understanding of this topic in the tumorigenesis.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the members of the Department of Pathology, Istanbul education and research hospital for their support and participation in the study.

Funding

The author has no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Compliance with ethical standards

The study was conducted under Istanbul education and research hospital and was approved by The Regional Committees on Health Research Ethics for Istanbul education and research hospital, Istanbul, Turkey. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standard of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Competing interests

Author declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Neumann CCM, Von Horschelmann E, Reutzel-Selke A, et al. Tumour-stromal cross-talk modulating the therapeutic response in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 7: 1499-3872.
2. Qu C, Wang Q, Meng Z, Wang P. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: should they be deleted or reeducated? *Integr Cancer Ther* 2018; 23: 1534-73.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
4. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumour progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-37.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
6. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumour microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 5591-6.
7. Ansari D, Chen BC, Dong L, Zhou MT, Andersson R. Pancreatic cancer: translational research aspects and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1417-24.
8. Fukino K, Lei S, Satoshi M, et al. Combined total genome loss of heterozygosity scan of breast cancer stroma and epithelium reveals the multiplicity of stromal targets. *Cancer Res* 2004; 64: 7231-6.
9. Paterson RF, Thomas MU, Gregory MT, et al. Molecular genetic alterations in the laser-capture microdissected stroma adjacent to bladder carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1830-6.
10. Capparelli C, Guido C, Whitaker-Menezes D, et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically support tumour growth and metastasis via glycolysis and ketone production. *Cell Cycle* 2012; 11: 2285-302.
11. Chang HY, Sneddon JB, Alizadeh AA, et al. Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: similarities between tumours and wounds. *PLoS Biol* 2004; 2: E7.
12. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401.
13. White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 401-10.
14. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumour growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-48.



15. Pelham RJ, Rodgers L, Hall I, et al. Identification of alterations in DNA copy number in host stromal cells during tumour progression *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19848–53.
16. Moinfar F, Man YG, Arnould L, et al. Concurrent and independent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: implications for tumorigenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 2562–6.
17. Qiu W, Hu M, Sridhar A, et al. No evidence of clonal somatic genetic alterations in cancer-associated fibroblasts from human breast and ovarian carcinomas. *Nat Genet* 2008; 40: 650–5.
18. Kojima Y, Acar A, Eaton EN, et al. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signalling drives the evolution of tumour-promoting mammary stromal myofibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 20009–14.
19. Bhowmick NA, Chytil A, Plith D, et al. TGF-beta signalling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004; 303: 848–51.
20. Li X, Placencio V, Iturregui JM, et al. Prostate tumour progression is mediated by a paracrine TGF-beta/Wnt3a signalling axis. *Oncogene* 2008; 27: 7118–30.
21. Soussi T, Wiman KG. Shaping genetic alterations in human cancer: The P53 mutation paradigm. *Cancer Cell* 2007; 12: 303–12.
22. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of P53: Growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 749–58.
23. Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of P53 targets *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 724–37.
24. Wernert N, Locherbach C, Wellmann A, Behrens P, Hugel A. Presence of genetic alterations in the microdissected stroma of human colon and breast cancers. *Anticancer Res* 2001; 21: 2259–64.
25. Fukino K, Shen L, Patocs A, Mutter GL, Eng C. Genomic instability within tumour stroma and clinicopathological characteristics of sporadic primary invasive breast carcinoma. *Jama* 2007; 297: 2103–11.
26. Narendran A, Ganjavi H, Morson N, et al. Mutant P53 in bone marrow stromal cells increases VEGF expression and supports leukaemia cell growth. *Exp Hematol* 2003; 31: 693–701.
27. Patocs A, Zhang L, Xu Y, et al. Breast-cancer stromal cells with P53 mutations and nodal metastases *N Engl J Med* 2007; 357: 2543–51.
28. Hasebe T, Okada N, Tamura N, et al. P53 expression in a tumour stromal fibroblasts is associated with the outcome of patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Sci* 2009; 100: 2101–8.
29. Khwaja FW, Svoboda P, Reed M, et al. Proteomic identification of the Wt/P53regulated tumour cell secretome. *Oncogene* 2006; 25: 7650–61.
30. Ehnfors J, Kost-Alimova M, Persson NL, et al. Horizontal transfer of tumour DNA to endothelial cells in vivo *Cell Death Differ* 2009; 16: 749–57.

Muş ilinde marketlerdeki bazı geleneksel et ve et ürünlerinin güvenilirliği üzerine bir araştırma

A study on the reliability of grocery stores some traditional meat and meat products in Muş province

 Süleyman Gökmen

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Karaman, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda gıda maddelerinde yapılan taklit ve tağşişlerin arttığı görülmüştür. Yapılan taklit ve tağşişlerden dolayı haksız rekabet artmakta ve işletmeler ekonomik baskıya maruz kalmaktadır. Bu sorunların önüne geçmek için gerekli denetimlere ve bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle geçim kaynağı hayvancılığa dayanan, et ve et ürünlerinin sıklıkla tüketildiği Doğu Anadolu Bölgesinde çalışmalara ağırlık verilmelidir. Bu çalışma, Muş ilinde marketlerde yer alan ve tüketime sunulan bazı et ve et ürünlerinin güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2010-2017 yılları arasında her yıl için piyasadan rastgele alınan 48 şer adet çiğ et, sucuk, salam, sosis örnek alınıp PCR ve ELİSA yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Araştırma sonuçlarına göre alınan kırmızı et örneklerinde at, eşek ve domuz etlerine rastlanmamıştır. Benzer şekilde sucuk, salam ve sosilerden alınan örneklerde de kanatlı etlerine rastlanmamıştır.

Sonuç: Muş ilinde marketlerde satışa sunulan et ve et ürünlerinin güvenilir olduğu belirlenmiştir. Ancak analiz için alınan numuneler hijyen ve sanitasyon kurallarına uygun depolanmadıkları tespit edilmiştir. Marketlerde satış yerlerindeki görevli personelin gıda hijyeni ve muhafazası konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca konuyla ilgili benzer çalışmaların yapılması gerektiğinin sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Muş, et, et ürünleri, tağşiş

ABSTRACT

Aim: As a result of research conducted in recent years, it has been seen that the imitations and adulterations in foods increased. Unfair competition increases due to imitation and adulteration and enterprises are exposed to economic pressure. To avoid these problems, necessary inspections and scientific research are needed. Especially in Eastern Anatolia Region, where meat and meat products based on livestock breeding are frequently consumed, emphasis should be placed on studies. For this purpose, the reliability of some meat and meat products that are available for consumption in Mus province was investigated.

Material and Method: In this study, for every year between 2010 and 2017, 48 raw meat, sausages, salami and sausage samples had analyzed taking randomly for each year using PCR and ELISA methods.

Results: According to the results of the study, horse, donkey and pork were not found in red meat samples. Similarly, poultry meat was not also found in sucuk, sausage, salami samples.

Conclusion: It was found to be reliable that meat and meat products offered for sale in Muş province grocery stores according to these results. However, the samples taken for analysis were not stored according to hygiene and sanitation rules. Staff in the sales of the grocery stores should be informed about food hygiene and preservation. It was also concluded that similar studies should be carried out on the subject.

Keywords: Muş, meat, meat products, adulteration

Sorumlu Yazar: Süleyman Gökmen, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Karaman, Türkiye

E-posta: sugokmen42@hotmail.com

Cite this article as: Gökmen S. Muş ilinde marketlerdeki bazı geleneksel et ve et ürünlerinin güvenilirliği üzerine bir araştırma. J Health Sci Med 2019; 2(1); 9-12.

GİRİŞ

İnsan beslenmesinde önemli bir yere sahip olan et ve et ürünleri Doğu Anadolu Bölgesi'nde önemli bir besin kaynağını oluşturur. Muş ili Doğu Anadolu Bölgesinde yer alan bir ilimizdir. Muş ili'nin temel geçim kaynağı tarım ve hayvancılığa dayanır. Bu nedenle İl'de kırmızı et tüketimi önemli düzeydedir. Et, insanın beslenmesinde çok önemli yeri olan temel besin maddelerinden birisidir. Bu besin maddesinin insan sağlığı ve dini değerler açısından taşıdığı en büyük riski; tüketilen hayvanların orjini, nasıl üretilip, hangi koşullarda ambalajlanıp tüketiciye nasıl ulaştırılmasının tam olarak bilinmemesidir (1).

Son yıllarda sıkça karşılaştığımız bir konu olan et ve et ürünlerinin üretim maliyetlerini azaltmak için sığır etlerine domuz eti, eşek eti vb. etlerin katılması ve ucuz etler katılması gibi olumsuzluklar gıda maddelerine olan güveni sarsmaktadır. Bu tür olumsuzlukların üstesinden gelebilmek için Gıdalarda uygun etiketleme de insan sağlığının korunması ve endüstride adil ticaret için önemlidir (2). Aksi halde firmalar arasında haksız rekabet oluşmasına ve tüketicilerin aldatılmasına da sebep olmaktadır. Bunun önlenmesi için üretici firmaların ürünlerin paketlenmesi ve etiketlenmesi sürecinde dikkatli olması, etiketin doğruluğunun analiz sonuçlarıyla raporlaması gerekmektedir (3,4). Ancak bu şekilde oluşabilecek haksız rekabetin önüne geçilebilir (5).

Bu çalışma Muş ilinde marketlerde yer alan ve tüketime sunulan bazı et ve et ürünlerinin güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2010-2017 yılları arasında Muş il merkezinde süpermarket ve kasaplardan her yıl rastgele alınan çiğ et, sucuk, salam, sosisin her biri için 48'şer adet örnek alınıp analiz edilmiştir. Analizler Van İl Kontrol Laboratuvarı'ndan yapılmıştır (3). Kanatlı eti ve tek tırnaklı etlerinin tespitinde DNA bazlı analizler gıda işleme yöntemlerinden etkilenmediği için yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Et ve et ürünlerinde tür tayini PCR ve ELİSA yöntemleriyle belirlenmiştir. Bu amaçla örnekler aşağıdaki aşamalardan geçirilmiştir.

1. PCR Yöntemiyle Et Ürünlerinde Tür Tayini

a. Türe spesifik primer dizaynı: Araştırmada at, eşek ve domuz türlerinin tespitinde kullanılmak üzere; mitokondrial DNA üzerinde her bir türe spesifik oligonükleotid primerler dizayn edilmiştir.

b. DNA izolasyonu: Taze ve islenmiş et örneklerinden DNA izolasyonunda, Lockley et al. (6) tarafından bildirilen metot kullanılmıştır.

c. PCR: At, eşek ve domuz türlerine spesifik olarak dizayn edilen primerlerin ortak çalışma koşulları belirlendikten sonra gradient PCR kullanılarak metot optimizasyonu yapılmıştır.

d. Elektroforez: Elektroforez ortamda çözülmüş moleküllerin elektriksel yüklerine göre göç etme prensibine dayanır. Büyük moleküller yürümede zorluk çekerken küçük moleküller rahat hareket ederek yürütülerek göç ederler. DNA ve RNA moleküllerinin içeriğindeki serbest fosfat gruplarından dolayı (-) yüklüdürler. Bundan dolayı jel üzerinde bu moleküller katot'dan anoda doğru hareket ederler. PCR amplifikasyon ürünleri, %2'lik agaroz jel elektroforezinde 70 Volt 'da yaklaşık 2 saat edilmiştir (6).

2. ELİSA Yöntemi Kullanılarak Et Ve Et Ürünlerinin Analizi

İmmünoenzimatik yöntem olarak bilinen ELİSA hassas, basit ve hızlı bir metottur. Hileli et karışımlarının saptanması için etkili bir yöntemdir (7,8).

a. Örneklerin hazırlanması

Alınan 25 g çiğ et, sucuk, salam, sosis örnekleri tartılıp 100 ml fizyolojik tuzlu su ilave edilip stomacher da 2 dakika süre ve 230 rpm de homojen hale getirilmiştir. Örnek süzgeç kağıtlarından süzülüp örnek tüplerine aktarılmıştır.

b. Test prosedürü

Kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığı koşullarına getirilmiştir. Farklı hayvan türü tayini kitinden yeterli sayıda kuyucuk hesaplanarak stripler taşıyıcısına yerleştirilmiştir. Stripteki kuyucuklardan 1 adet pozitif kontrol, 2 adet negatif kontrol kuyucuğu ayrılmıştır. Pozitif kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuklara da diğer pozitif kontrollerden 100 µl pipetlenmiştir. Geri kalan kuyucuklara örnek süzüntülerinden 100 µl konularak, plaklar oda sıcaklığında (18–25 °C) 45 dakika bekletilmiştir ve süre sonunda yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Daha sonra plak kuyucuklarına 50 µl türe ait spesifik antiserum (Anti-species Biotinylate) pipetlenmiş ve plak 45 dakika süre ile oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Plaka dökülerek tekrar yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkanmıştır. Bu kez kuyucuklara 50 µl konjugat (Avidin Peroxidase) ilave edilerek hafifçe çalkalanmış ve plak tekrar 15 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. Süre sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanmış ve kurutma kağıdına vurularak kurutulmuştur. İşlem sonrası kuyucuklara, hazırlanmış substrat (TMB substrat) 100 µl pipetlenmiştir ve 45 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Süre sonunda tüm kuyucuklara stop çözelti-

den 50 µl ilave edilerek reaksiyon durdurulmuştur. ELISA okuyucusunda (ELX 800 Universal Microplate reader, Bio-tek Inst., USA) 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür.

c. Hesaplama ve sonuçların değerlendirilmesi

Deneyde uygulanan negatif kontrollerin absorbans değerlerinin toplamı negatif kontrollerin sayısına bölünmekte ve çıkan sonuç F değeri (2.5) ile çarpılarak cut-off değeri bulunmaktadır. Numunelerin absorbans değerleri cut-off değeri ile kıyaslanmaktadır. Cut-off değerine eşit ve daha yüksek absorbans değerine sahip örnekler pozitif olarak tespit edilmektedir (7-9).

BULGULAR

Araştırma sonuçlarına göre alınan kırmızı et örneklerinde at, eşek ve domuz etlerine rastlanmamıştır (Tablo 1). Benzer şekilde sucuk, salam ve sosislerden alınan örneklerde de kanatlı etlerine rastlanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. PCR ile serolojik muayene sonucunda ürünlerdeki et türlerinin araştırılması

Numune	Sonuç (Kanatlı hayvan eti ve domuz eti aranması (Var/Yok testi))
48 adet sucuk numunesi	Tespit edilemedi

Tablo 2. ELİSA ile serolojik muayene sonucu ürünlerdeki et türlerinin araştırılması

Numune	Sonuç (At, eşek domuz eti aranması (Var/Yok testi))
48 adet çiğ et numunesi	Tespit edilemedi
Dana etinden üretilmiş 48'er adet Salam ve Sosis Numuneleri	Tespit edilemedi

TARTIŞMA

Et ürünleri gibi kıymet takdiri yüksek olan ürünlerde taklit ve tağşişler sıklıkla yasanmasından ve Muş ili gibi geçim kaynağı hayvancılığa dayanmasından dolayı Muş ilinde tüketime sunulan bazı et ve et ürünlerinin güvenilirliği araştırılmıştır. Sözü edilen taklit ve tağşiş kavramları ;

Taklit bir ürünün diğer ürünle ikamesi, tağşiş ise bir ürünün içeriğinin değişmesi (örnek dana kıymaya sakatat karışımı, sucuğa kanatlı eti yada domuz eti katılması) olarak tanımlanmaktadır. Özellikle tağşişte etlere domuz etlerinin katılması üründe vitamin içeriğini düşürmekte hastalık ve bozulma riskini arttırmakta ve en önemlisi tüketicilerin dini değer-

lerine zarar vermektedir. Son yapılan araştırmalara göre hazır et ürünlerinin etiketlerinde yazılanın %20'den fazlasında doğru olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu nedenle haksız rekabet ortamı oluşturulmakta, tüketiciler aldatılmakta ve işletmeler zarar görmektedir (10). Bu nedenlerle Muş ilinde tüketime sunulan bazı et ve et ürünlerinin güvenilirliği araştırılmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre alınan tüm örneklerde farklı tür bir hayvan etine rastlanmamıştır. Aynı şekilde et üretim ve tüketiminin yaygın olduğu Kırklareli'nde üretilen dana köfterin güvenilirliği ile ilgili yapılan bir çalışmada rastgele alınan 24 örnekte domuz eti vb. et türleri tespit edilemediği rapor edilmiştir (11).

Bu çalışmada etlerde tür tayininin tespit edilmesi amacıyla moleküler tekniklerden immünojenik, elektroforetik ve DNA hibridizasyon yöntemleri kullanılmıştır. Kullanılan yöntemlerden biri de polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemidir. Bu yöntemde izole edilen doku ya da hücrelerdeki DNA'nın çoğaltılarak görüntülenmesi sağlanmıştır (12).

Yapılan bir çalışmada sığır, koyun, at, hindi ve tavuk et örneklerinden standart organik ve dodecyltrimethylammonium bromide (DTAB) yöntemleri ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Sığır, koyun, tavuk, hindi, domuz ve at türlerine ait spesifik primerler kullanılarak PCR ile yükseltgenmiştir. Tüm PCR ürünleri %2 agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılmıştır. Et örneklerinde gözlenen PCR ürünlerinin varlığı yönünden pozitif ve negatif kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. DTAB DNA izolasyon yönteminin ısl işlem görmüş et ürünlerinin DNA izolasyonunda daha etkin olduğu tespit edilmiştir (13).

Konuyla ilgili diğer bir çalışmada ise domuz mitokondriyal DNA'sına ait tanımlanmış 12S ribozomal RNA fragmentinin PCR ile çoğaltılması ve karakterizasyonu ile domuz ürünü varlığının ispatı gerçekleştirilmiştir (14). Aynı şekilde PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) metodu ile mitokondriyal DNA kullanılarak domuz eti varlığını tespit edilmiştir (15).

Etlerde tür ve miktar tayini ile ilgili yapılan bir çalışmada TaqMan problemleri PCR yönteminde kullanılmış kalitatif analizde (var/yok) yeterli ancak kantitatif analizde yetersiz bulunmuştur (16).

Bu çalışmada kalitatif analiz yapılmış olduğundan, kullanılan metotlar yeterli bulunmuştur. Bu metotla yapılan analizlerle etlerde tür tayini rahatlıkla tespit edilmiştir. Etlerde tür tayini günümüzde önemi gün geçtikçe artmaktadır (9,12,16). Konuyla ilgili tüketicilerin et ve et ürünlerini satın alma davranışlarını belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada tü-

keticilerin ürün kalitesi, çevresel, kültürel, dini ve sosyoekonomik faktörlerden etkilendikleri belirlenmiş olup tüketicilerin konuyla ilgili eğitim almaları gerektiği rapor edilmiştir (17).

Et ve et ürünlerindeki hilelerden dolayı son yıllarda bu ürünlere duyulan güven gittikçe azalmaktadır. Antalya ve İstanbul'da yapılan araştırmalarda tüketicilerin %50'sinden fazlası et ve et ürünlerinin tüketimi açısından tedbirli yaklaşmakta olduğu bildirilmiştir (18). Et ve et ürünlerine tedbirli yaklaşımın kaldırılması için mutlaka etiket bilgilerinin kontrol edilmesi ve doğruluğunun kanıtlanması gerekir. Bunu denetlemeler ve kontroller yeterince ve sağlıklı bir şekilde yapılırsa toplumun bu ürünlere olan güveni yeniden artabilir. Ülkemizde özellikle et ve et ürünlerine tedbirli yaklaşımları insanlarımızın dini ve ulusal kimliklerinin gereği olarak gittikçe artmaktadır (19). Bu nedenle üretilen et ve et ürünlerinin gerek etiketlenmesi gerekse etiket içeriğinin doğruluğunun raporlanması esas teşkil etmektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre kırmızı çığ ette farklı tür bir hayvan etine rastlanmamıştır. Et ürünlerinden salam, sosis ve sucuk örneklerinde kanatlı eti tespit edilmemiştir. Muş ilinde tüketilen et ve et ürünlerinin standartlara uygun olduğunun ve tüketicilerin de bu ürünleri satın alıp rahatlıkla tüketebilecekleri sonucuna varılmıştır. Buna karşın bu çalışmada et ve et ürünlerinin sağlıklı olmayan ve iyi bir niteliğe sahip olmayan depolama koşullarında depolandıkları tespit edilmiştir. Üreticiden tüketiciye ulaşana kadar oluşan zincirin son halkasına kadar kontrolün esas olduğu ve satış yerlerindeki personelin de gıda hijyeni ve muhafazası konusunda bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre;

- Gıdalarda yapılan hileler eski çağlara kadar uzanmaktadır. Yapılan hileler ile gıdalarda kalite kayıplarının yanı sıra tüketicilerin sağlık, sosyal, kültürel ve dini değerlerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Gıdalarda gün geçtikçe artan bu hilelerin önlenmesi amacıyla hile tespiti amacıyla İnfrared gibi yeni teknolojilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.
- Bireylerin dini inançlarına uygun sağlıklı ve helal ürün alması ve tüketmesinin sağlanması insani bir görev kabul edilmesi gerekmektedir.
- Bireylerin sağlıklı ve dini inançlarına uygun ürünlere ulaşabilmesinin sağlanmasında gıda üretimi yapan işletmelerde helal gıda sertifikası alması ve üretim teknolojilerinde modifikasyonlara gitmeleri önemli katkı sağlayacaktır.

Teşekkür: Analizlerin yapılması ve verilerin elde edilmesi sürecinde katkılarından dolayı Muş Tarım İl Müdürlüğü'ne teşekkür ederiz.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Sarıçoban C, Yetim H. Helal Gıda Üretimi Açısından Et Ürünleri. Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya 2013.
2. Kaya M, Arıkan A, Asan Ş, Başaçık K Ticari Kitler Kullanarak Et Ürünlerindeki Tavuk ve Sığır Eti Miktarının Belirlenmesi. International Helal and Healthy Food Congress. (2015).
3. Anonim, 2018a, Et ve ürünlerinin güvenilirliği, http://traglor.cu.edu.tr/common/object_metadata.aspx?id=1509 Erişim Tarihi: 20.10.2018
4. Anonim, 2018b, Et ve et ürünlerinde yapılan hileler, <https://slideplayer.biz.tr/slide/2995143> Erişim Tarihi: 20.10.2018
5. Ayaz Y, Ayaz ND. ELİSA tekniği ile et ve et ürünlerinde tür tayini. I. Ulusal Veteriner Gıda Hijyeni Kongresi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara. 2004.
6. Lockley AK, Bardsley RG. DNA based methods for food authentication. Trends Food Sci Technol 2000 ; 11: 67-77.
7. Kangethe EK, Jones SJ, Patterson RLS. Identification of the species origin of fresh meat using an ELISA procedure. Meat Sci 1982; 3: 229-40.
8. King, NL. Species identification of cooked meats by enzyme staining of isoelectric focusing Gels. Meat Sci 1984; 11: 59-72.
9. Ayaz Y, Ayaz ND, Erol Y. ELISA tekniği ile et ve et ürünlerinde tür tayini. I. Ulusal Veteriner Gıda Hijyeni Kongresi, Ankara Üniversitesi Basımevi 2004; 355-62.
10. Kozan H İ, Sarıçoban C, Gökmen S, Yetim H. Et ve et ürünlerinde yapılan taklit ve tağşişler. Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya, 2013.
11. Çetin B, Atik A. Kırklareli'nde Üretilen Et Ürünlerinde Domuz Eti Varlığının Tespiti Edilmesi. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya 2013.
12. Özüğür G. Et ürünlerinde, moleküler tekniklerle yapılan tür tayinleri. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya 2013.
13. Kurar E, Güzeloğlu A. Et ve et ürünlerinde pzt temelleri tür tayini. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya 2013.
14. Savaş H B, Çatalbaş T, Gültekin F. Helal gıda belgelendirmesinde biyokimya laboratuvarının rolü. Acta Medica Alanya 2017; 1: 28-32.
15. Cebirbay MA, Aktaş N. Et ve et ürünlerine yönelik kalite ipuçları: tüketici bakış açısı. Uluslararası 3. Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, İstanbul 2015.
16. Kozan Hİ, Sarıçoban C, Gökmen S, Yetim H. Et ve et ürünlerinin orijinlerini belirlemede kullanılan bazı enstrümental metotlar. Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kong. Konya 2013.
17. Gökmen S, Sayaslan A, Sarıçoban C, Yetim H. Gıdalardaki hilelerin tespitinde infrared (IR) radyasyonun uygulanabilirliği. Uluslararası 3. Helal ve Sağlıklı Gıda kongresi İstanbul 2015.
18. Anonim, 2018c, Et ürünlerinde yapılan taklit ve tağşişler, <http://gidabilgi.com/Makale/Detay/et-ve-et-urunlerinde-yapilan-hile-ve-tagsisler-7bb0fa> Erişim Tarihi: 20.10.2018
19. Anonim, 2018d, Helal gıdaların tüketimi, <http://www.helalplatform.com/> Erişim Tarihi: 20.10.2018

Üst üreter taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalgaları ile taş kırma sonuçlarımız

Our results of extracorporeal shock wave lithotripsy treatment in upper ureteral stones

Engin Köllükçü¹, Şahin Kılıç², Bekir Süha Parlaktaş³, Nihat Uluocak³, Doğan Atılğan³,
Emre Alkan³, Fikret Erdemir³, Muhammed Ali Eser³

¹ Tokat Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Tokat, Türkiye

² Fethiye Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Muğla, Türkiye

³ Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada üst üreter taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalgası ile taş kırma (ESWL) sonuçlarımız analiz edilmiş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında üst üreter taşı tanısı ile ESWL tedavisi yapılan 18 yaş üstü 64 hastaya ait bilgiler geriye dönük olarak incelendi. Hastaların cinsiyetleri, taş boyutları, hidronefroz dereceleri, tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları, taş boyutları ve uygulanan ESWL seans sayıları sırası ile $50,02 \pm 18,03$ yıl, $13,36 \pm 3,24$ mm ve $1,85 \pm 0,99$ idi. Toplam 52 (%81,25) hastanın üst üreter taşı tamamen temizlendi. Geri kalan 12 hastanın 5'inde distal üreterde taş yolu oluşması, 3'ünde ESWL tolere edememesi ve 4'ünde yetersiz taş fragmentasyonu sebebi ile tedavide üreterorenoskopi kullanıldı. Hiçbir hastada hayati tehlike oluşturacak majör komplikasyon izlenmedi.

Sonuç: Üst üreter taşlarının tedavisinde düşük komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile ESWL'nin ön planda değerlendirilmesi gereken bir tedavi modalitesi olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Üst üreter, taş, vücut dışı, şok dalga, taş kırma

ABSTRACT

Objective: In this study, our clinical results of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in the treatment of upper ureteral stones were analyzed, and discussed under the literature knowledge.

Material and Method: The data of 64 patients over 18 years old and who were treated with ESWL between March 2017 and August 2018, were evaluated retrospectively. The sexes, stone dimensions, hydronephrosis grades and treatment results were evaluated.

Results: The mean age, stone size and number of the ESWL session of the patients were 50.02 ± 18.03 years, 13.36 ± 3.24 mm and 1.85 ± 0.99 , respectively. A total of 52 (81.25%) patient's upper ureteral stones were completely eliminated. Five patients had stone street in the distal ureter, 3 patients did not tolerate ESWL and 4 patients had insufficient stone fragmentation. Ureterorenoscopy was used for the treatment of these patients. None of the patients had major life-threatening complication.

Conclusion: We think that, with low complication and high success rates in the treatment of upper ureteral stones, ESWL should be preferred primarily.

Keywords: Upper ureter, stone, extracorporeal, shock wave, lithotripsy

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

E-posta: drenginkolukcu@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.11.2018

Kabul Tarihi: 17.12.2018

Doi: 10.32322/jhsm.486315

Cite this article as: Köllükçü E, Kılıç Ş, Parlaktaş BS, et al. Üst üreter taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalgaları ile taş kırma sonuçlarımız. J Health Sci Med 2019; 2(1); 13-17.

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalıkları antik çağlardan beri bilinmekte olup toplum sağlığını önemli düzeyde etkilemektedir (1). Üroloji kliniklerinde enfektif patolojiler ve prostat hastalıklarından sonra en sık izlenen üçüncü klinik antitedir (2). Etiyolojisinde yaş, cinsiyet, kalıtım, beslenme kültürü, yaşlanılan coğrafyanın iklim ve sosyoekonomik durumu gibi bir çok etmen rol oynamaktadır (3). Geçmiş yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar ele alındığında üriner sistem taş hastalığı insidans ve prevelansının coğrafyalar arasında çok ciddi farklılıklar gösterdiği açıkça görülmektedir. Iguchi ve arkadaşlarının Japonya'da 1975 bireyi inceledikleri çalışmalarında katılımcılarının %7'sin üriner sistem taş hastalığı öyküsüne sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek taş prevalansı %8,8 olarak raporlanmıştır (5). Asya toplumlarında taş hastalıklarının analiz edildiği derlemelerinde bölgeler arasında büyük değişiklikler göstermekle birlikte ürolitiazisin prevalansının %5-19,1 arasında olduğunu bildirilmiştir (6). Ülkemizde 14 farklı bölgede üriner sistem taş hastalıklarının yılda genel prevalansının %14,8 ve insidansının %2,2 olduğu tespit edilmiştir (7). Çalışmada yer alan hastaların değerlendirildiği Tokat ilinde yapılan bilimsel yayında ise üriner sistem taş hastalığının yaşam boyu prevalansının %11,42 olarak literatüre kazandırılmıştır (8).

Eski dönemlerde üriner sistem taş hastalıklarının tedavisinde açık cerrahi yöntemler alternatifsiz olarak görülmekteydi. Bu yöntemler hastaların hastanede kalış sürelerinde uzamaya ve günlük rutin aktivitelerine dönmelerinde büyük güçlükler yaşamalarına neden olmaktaydı. Öte yandan bu tedavi modaliteleri yüksek maliyet ve komplikasyon oranlarını da beraberinde getirmekteydi (3,9). Bu durum zaman içerisinde tıp dünyasında ortaya çıkan teknolojik yeniliklere paralel olarak üriner taş hastalarının tedavisinde büyük mesafe kat edilmesine neden olmuştur. Günümüzde bir çok klinik üriner sistem taş hastalığı ile başvuran olgularda minimal invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında anestezi gerektirmemesi, kolay ve pratik uygulama olanakları sunması ile ESWL en dikkat çeken tedavi modaliteleri arasındadır (10).

Bu çalışmada üst üreter taşı tanısı ile ESWL yapılan hastalar geri dönük olarak analiz edilerek başarı ve komplikasyon oranlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde üst üreter

taşı nedeni ile ESWL uygulanan 18 yaş üstü 64 hastaya ait bilgiler retrospektif olarak incelendi. Sadece kayıtlarına eksiksiz olarak ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Antikoagulan kullanımı, gebelik, abdominal aort anevrizması, aktif üriner sistem enfeksiyonu gibi ESWL için kontrendikasyon olarak kabul edilen durumlar titizlikle sorgulanarak bu patolojilere sahip hastalara işlem uygulanmadı (11). Hastalar işlem öncesi idrar analizi, rutin hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri ile değerlendirildi. Öte yandan olguların genel durumları göz önünde tutularak bir veya daha fazla görüntüleme yöntemi-ne başvuruldu. Kullanılan görüntü yöntemleri direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi, intravenöz pyelografi ve kontrastsız bilgisayarlı batın tomografi idi. Üreter taşlarının seviyelerinin belirlenmesinde sakroiliak eklem başlangıç noktası baz alındı. Bu belirlenen noktanın üzerindeki üreter taşları üst üreter taşı olarak kabul edildi. Odaklama elipsoid odaklı C kollu skopi ile yapıldı. Odaklamada güçlük çekilen hastalar ek olarak ultrasonografi ile ikinci defa değerlendirildi. Tüm hastalardan işlem öncesi sözlü ve yazılı onam alındı. İşlem elektromanyetik yapıda ESWL (Siemens Variostar) cihazı kullanılarak supin pozisyonda gerçekleştirildi. Hastalara rutin bir takip programı uygulanmamış olup takipler hastaların klinik statüsüne göre belirlendi. Hiçbir hastaya barsak temizliği verilmedi. Yine benzer şekilde hastalara işlem öncesi rutin analjezi uygulanmadı. İşlemi tolere edemeyen hastalara ağrı algı düzeyleri ve genel durumlarına göre intramüsküler antienflamatuvar (diklofenak sodyum), intravenöz narkotik analjezik (pethidin HCL), nonsteroid antienflamatuvar (deksketoprofen ampul) ajanlar kullanıldı. Bununla birlikte işlem sonrası ülkemizdeki yükselen antibiyotik dirençleri de göz önünde tutularak hastalara rutin antibiyotik tedavisi başlanmamıştır. Üroloji dünyasında üriner sistem taş hastalıklarının vücut dışında atılması amacı ile medikal ekspulsif tedavinin yıllardır kullanıldığı görülmektedir.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar ele alındığında bu amaçla etkin hidrasyon ile birlikte non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, steroidler, kalsiyum kanal blokörleri, antimuskarinik ilaçlar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ve alfa blokör ajanlar gibi çok farklı tedavi modalitesinin incelendiği görülmektedir (12). Çalışmamızda benzer şekilde tüm hastalara özgün bir şekilde medikal ekspulsif tedavi önerilerinde bulunulmuştur. Öte yandan nonsteroid antienflamatuvar ajanların başta gastrointestinal sistem yan etkileri olmak üzere birçok olumsuz etkileri de göz önünde tutularak rutin olarak başlanmamış olup ağrı yönetimi olguların klinik durumlarına göre spesifik olarak belirlenmiştir.

Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, taş boyutları, hidronefroz dereceleri

ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Bu bilgilere ek olarak ESWL cihazına ait datalar, hastaların beden kitle indeksleri (BKİ), endürolojik girişim sonuçları ve tüm işlemlerin komplikasyon oranları analiz edilmiştir. Hasta verileri ortalama \pm standart sapma (minimum maksimum) şeklinde belirtildi. Veri analizinde SPSS (Statistical Packetfor Social Sciences Inc PAWS Statistics) 18.0 yazılımı kullanıldı. Geri dönük olarak dosyalar analiz edilerek gerçekleştirilen bu çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak hazırlanmıştır.

BULGULAR

Üst üreter taşı tanısı ile ESWL uygulanan 39'u erkek, 25'i kadın olmak üzere toplam 64 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları ortalama $50,02 \pm 18,03$ (18-79) yıl idi. Tüm hastaların ana başvuru yakınması yan ağrısıydı. Hiçbir hastada birden fazla üreter taşı izlenmedi. Çalışmaya alınan hastaların 39'unda (%60,94) ailede taş hastalığı öyküsü mevcuttu. 13 hastanın tıbbi öyküsünde ise üriner sistem taş hastalığı tanısı ile tedavi uygulandığı tespit edildi. Bu hastaların 4'ünde geçirilmiş perkütan nefrolitotomi, 3'ünde endoskopik üreter taşı cerrahisi, 5'inde ESWL ve birinde endoskopik sistolitotomi öyküsü olduğu öğrenildi.

Değerlendirilen hastalar arasında soliter böbrekli hasta mevcut değildi ve ortalama taş boyutu $13,36 \pm 3,24$ mm (7-19) olarak hesaplandı. Hastalara ortalama $1,85 \pm 0,99$ (1-4) seans ESWL uygulandı. İlk seansta taşlarından tamamen arındırılan hastalar değerlendirmeye alınmadığında iki seans arasında geçen ortalama süre $10,05 \pm 2,58$ gün idi. İşlem öncesi hastaların böbrekleri kaliektazi yönünden değerlendirildiğinde 29 hastada grade 1, 20 hastada grade 2, 15 hasta ise grade 3 ve üstü dilatasyon izlendi. Özellikle 1 cm büyük taşlarda ESWL kararı verilmesinde; kliniğimizde yakın takip olanaklarımızın olması, ESWL cihazının son derece profesyonel olarak kullanılması, özellikle hastaların cerrahi ve anestezi riskleri göz önünde tutulan faktör oldu. Toplam 52 hasta ESWL seansları sonrasında taştan yoksun hale getirildi. ESWL ortalama 1500-4000 (ortalama: 2300) şok dalgası 90 şok dalgası/dakika olacak şekilde uygulandı ve ortalama 15 kV güç kullanıldı. Hastaların 3'ünde etkin aneljeziye rağmen ESWL'yi tolere edememesi, 4'ünde yetersiz taş fragmentasyonu ve 5'inde distal üreterde taş yolu oluşması nedeniyle ESWL fayda sağlanamadığı tespit edildi. Bu hastaların tedavisinde ureterorenoskopi kullanıldı. Bu hastaların 5'inde işlem öncesi üreter taşlarının lokalizasyonunun değiştiği gözlemlendi. Üreterorenoskopi kararı ortalama $2,17 \pm 1,11$ seans sonra verildi. En son ESWL seansından endoskopik üreter taşı cerrahisi için ortalama geçen süre ise $10,92 \pm 4,8$ gün idi. Dünya sağlık örgütü bireylerin kilo aşama-

larını tanımlamak amacıyla BKİ terimini kullanmaktadır. Bu değer kilo değerlerinin boyun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilmektedir. Buna göre BKİ 25 ile 29,9 arasında olan bireyler 'fazla kilolu', 30 veya üzeri ise 'obezite' olarak sınıflanmaktadır. Öte yandan 40 veya üzerinde değerler ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (13). Bu bağlamda çalışmaya alınan 64 hasta değerlendirildiğinde 3'ün obezite, 8'nin ise fazla kilolu sınıfına girdiği görüldü. Hiçbir hasta morbid obezite kategorisinde değildi. Yetersiz taş fragmentasyonu yapılan 4 hastanın 2'sinin obez, 1'nin ise fazla kilolu sınıfına girdiği gözlemlendi. Diğer bir hasta ise beden kitle indeksi 25'in altı indi. Distal üreter taş yolu izlenen hastaların 2'sinin beden kitle indeksi 25-29,9 aralığında olup diğer hastalar normal sınırlarda izlendi. Öte yandan etkin aneljezi sağlanamayan tüm hastalarının beden kitle indeksleri normal sınırları idi. Teknik yetersizlikten ötürü taş-cilt arasındaki mesafe değerleri çalışmamızda yer verilemedi. Komplikasyon oranlarına bakıldığında 4 hastada 24 saatten kısa süren kan tranfüzyonu gerektirmeyen makroskopik hematüri, bir hastada lomber peteşi izlendi. Öte yandan 2 hastada ise ESWL sonrası taş fragmanlarının üreterde obstrüksiyonuna sekonder piyelonefroz gelişmesi nedeniyle lokal anestezi altında ultrasonografi eşliğinde perkütan nefrostomi kateteri takılarak hospitalize edildi. Hiçbir hastada ürosepsis, renal hematom gibi majör komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Tüm üriner sistem taş hastalıklarının %20'sini üreter taşlarının oluşturduğu tahmin edilmektedir (14). Üreter taşlarının çok büyük bir bölümü böbrek toplayıcı sisteminden köken almaktadır. Özellikle üst üreter segmentinde izlenen taşlar oval veya yuvarlak şekildedir. Bununla birlikte uzun süre aynı konumda kalan üreter taşları elonge bir görünüme sahip olabilmektedirler. Bulunduğu üreter seviyesi ve lümenin doğal yapısı ile bağlantılı olarak 4 mm'den küçük taşlar çoğunlukla kendiliğinden üriner sistemi terk etmektedir. Güncel literatür bilgilerimiz ışında 2 cm üstü üreter taşı son derece nadir sıklıkta gözlenen bir durumdur. Büyük boyutlara ulaşan üreter taşları üriner; sistem tüberkülozu, primer megaüreter ve üretroel gibi üriner sistem anomalilerine ikincil olarak da izlenebilmektedir (13). Üreter taşı olgular kliniklere sıklıkla renal kolik yakınması ile başvurmaktadır. Bununla birlikte üriner sistem enfeksiyonu, makroskopik hematüri, hidronefroz ve renal fonksiyon bozukluğu gibi birçok patoloji üreter taşlarına ikincil olarak meydana gelebilmektedir (16,17).

Üreter taşlarının tedavisinde ana amaç olguların düşük mortalite ve morbitide oranları ile tamamen taştan yoksun hale gelmesini sağlanmasıdır. Tedavi

yöntemlerinin seçiminde bir çok faktör rol oynamaktadır. Taşın büyüklüğü, lokalizasyonu, hastanın genel vücut yapısı, eşlik eden medikal problemleri, sağlık hizmeti veren kuruluşun teknik olanakları, klinisyenin deneyim ve bilgi birikimi bu faktörler arasında en çok göze çarpanlarıdır (18). Geçmişten günümüze üreter taşı tedavisinde uygulanan seçeneklere bakıldığında ESWL, retrograd üreterorenoskopi, antegrad perkütan üreterorenoskopi, açık veya laparoskopik üreterolitotomi gibi bir çok farklı yöntemin kullanıldığı görülmektedir (18,19).

ESWL ilk düşüncesi 1950 yılında Rusya hava sahasında yağmur damlalarının uçaklara verdiği hasarlar analiz edilirken ortaya atılmıştır. Yapılan incelemeler neticesinde şok dalgalarının katı cisimleri kırabilecek bir güç oluşturduğu ve benzer mekanizma ile şok dalgalarının vücuttaki üriner sistem taşlarının tedavisinde kullanılabileceği fikri gün yüzüne çıkmıştır. Litetatur bilgilerimiz ışında 80'li yıllarda ESWL ilk defa insan üzerinde kullanılmaya başlandığı görülmektedir (20). ESWL'nin ana mekanizması; vücut dışında yer alan kaynaktan sağlanan ses dalgalarının şok dalgaları haline dönüştürülerek üriner sistemde lokalize taşa yönlendirilmesiyle taşın fragmantasyonun sağlanması esasına dayanmaktadır (3). Günümüzde kliniklerde kullanılan bütün litotriptörler şok dalgası üreten bir enerji kaynağı, odaklayıcı sistem, temas ortamı, lokalizasyonu sağlayan görüntüleme sistemi ile karakterizedir. Enerji üretimi için temel olarak elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik olmak üzere üç farklı jeneratör kullanılmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı klinikte elektromanyetik yapıda Siemens marka ESWL cihazı kullanılmıştır. Bu jeneratör modelinde şok dalgaları; bir elektrik impulsunun silindirik şok tüpünün üzerine yerleşen sirküler membranın hareket etmesi esasıyla meydana gelmektedir (20,21)

ESWL ilk kullanıma girdiği dönemlerde neredeyse hiçbir yan etkisinin olmadığı düşüncesi gelişen analiz yöntemleri ile birlikte terk edilmiştir. Günümüzde artık ESWL minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak gösterilmekle birlikte bazı tedavi komplikasyonları da barındırdığı kabul edilmektedir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında hematüri, subrenal hematoma, ciltte ekimoz, üreteral obstrüksiyon, piyelonefrit, ürosepsis, iliak ven trombozu, kardiyak ritim bozukluğu, işitme kaybı, komşu organ hasarı, üreteral obstrüksiyon, perirenal kapillerin konjesyonu, ürotelyumda hasar, hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında azalma, böbrekte skar gelişimi kadar birçok yan etkinin bildirildiği görülmektedir (20-24). Çalışmamızda yer alan hastalarda izlenen komplikasyonlara bakıldığında hastaların 4'ünde makroskopik hematüri, birinde lomber peteşi, 2'sinde ise taş fragmanlarının obstrüksiyonu sekonder piyelonefroz geliştiği tespit edilmiştir.

ESWL'nin ilk kullanımı girdiği periyotta klinisyenlerin bu tedavi yöntemine kısmen ön yargılı yaklaşımlarına rağmen ilerleyen dönemlerde bir çok otorite tarafından özellikle 2 cm'in altındaki taşlar için tercih edilen bir tedavi modalitesi haline gelmiştir. Yöntemin başarısında taşın hacmi, üriner sistemdeki konumu, kimyasal bileşimi ve hastanın anatomik yapısı son derece önemlidir (19,25). Konu ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında birçok farklı analizin olduğu görülmektedir.

Üreter taşlarına uygulanan ESWL'nin etkinliğini değerlendiren Birleşik Devletler'de 18825 olgu üzerinde yapılan klinik çalışmada hastaların %84'ünün taştan arındırıldığı ve tekrar tedavi oranının ise %11 kadar düşük olduğu raporlanmıştır (26). Arıdoğan ve ark. (27) 25'i proksimal üreter taşı olan 46 olguyu inceledikleri çalışmalarında proksimal üreter taşı bulunan hastalarda ESWL'nin başarı oranının %92 olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada benzer şekilde ESWL başarı oranı üst üreter taşlarında %90 olarak ortaya konulmuştur (28). Nakamura ve ark. (29)'nın yapmış olduğu çalışmada 113'ü üst üreter taşı olmak üzere toplam 226 olgu ele alınmıştır. Yaptıkları klinik analiz sonrasında 1. ayın sonunda toplam taşsızlık oranının üst üreter taşları için %73,5 olarak sunmuşlardır. ESWL sonuçlarını değerlendiren benzer bir çalışmada Koyalıoğlu ve ark. (25) üst üreter taşlarında başarı oranını %80,53 olarak raporlamışlardır. Güneş ve ark. (3)'nün 34'ü üst üreter taşı olmak üzere toplam 238 olguyu değerlendirdikleri kapsamlı klinik çalışmada taş boyutundan bağımsız olarak üst üreter taşlarında başarı oranının %87 olduğu bildirilmiştir (3). Yine benzer şekilde yapılan başka bir klinik çalışmada üst üreter taşları için ESWL başarısının oranın %86-91,1 arasında olduğu bildirilmiştir (30). Aynı şekilde hazırlanmış farklı bir klinik analizde Ziaee ve ark. (31) 10 mm ile 15 mm boyutlarındaki proksimal üreter taşlarının tedavisinde ESWL'nin yeterli etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

ESWL; tıp dünyasındaki teknolojik yeniliklerle birlikte, kullanım kolaylığı, genel anestezi gerektirmemesi, düşük komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile üst üreter taşının tedavisinde kullanımının son derece uygun olduğu kanaatindeyiz.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 975-81.

2. Kölükçü E, Mercimek MN, Erdemir F. Efficacy and safety of holmium laser lithotripsy in the treatment of posterior urethral Stones. *J Clin Anal Med* 2018; 9: 552-6.
3. Güneş M, Pirinççi N, Geçit İ, et al. Üriner sistem taşlarının ESWL ile tedavisinde taşın boyut ve lokalizasyonunun taştan temizlenme oranına etkisi. *Van Tıp Derg* 2011; 18: 136-40.
4. Iguchi M, Umekawa T, Katoh Y, Kohri K, Kurita T. Prevalence of urolithiasis in Kaizuka City, Japan-an epidemiologic study of urinary stones. *Int J Urol* 1996; 3: 175-9.
5. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62: 160-5.
6. Liu Y, Chen Y, Liao B, et al. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol* 2018; 5: 205-14.
7. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991; 20: 200-3.
8. Uluocak N, Erdemir F, Atılğan D, Erkorkmaz Ü, Çetin İ, Parlaktaş BS. The prevalence of urinary system stone disease in Tokat province. *Turk J Urol* 2010; 36: 81-6.
9. Davarcı M, Rifaioğlu M, Yalçınkaya RF, İnci M. Üriner sistem taşlarında iki senelik şok dalgası ile taş kırma tedavisi sonuçları. *Dicle Med J* 2012; 39: 377-80.
10. Choong S, Whitfield H, Duffy P, et al. The management of paediatric urolithiasis. *BJU Int* 2000; 86: 857-60.
11. Shafi H, Moazzami B, Pourghasem M, Kasaeian A. An overview of treatment options for urinary stones. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 1-6.
12. Atan A, Tuncel A. Üreter taşları için medikal ekspulsif tedavi. *Turk J Urol* 2010; 36: 302-8.
13. Tedik SE. Fazla kilo/ obezitenin önlenmesinde ve sağlıklı yaşamın desteklenmesinde hemşirenin rolü. *Turk J Diab Obes* 2017; 2: 54-62.
14. Tepeler A, Akçay M, Armağan A. Üreter taşlarının minimal invaziv tedavisi. *Endoürol Bül* 2014; 7: 94-8.
15. Ayaz YÜ, Dilli A, Aldemir M. Staghorn özellikte dev üreter taşı. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2007; 60: 38-40.
16. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 101-3.
17. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999; 162: 688-90.
18. Özkan B, Çoşkuner ER, Yalçın V. Üreterorenoskopi ile proksimal üreter taşı ekstraksiyonu sonrası gelişen iatrojenik üst kaliks rüptürü. *ACU Sağlık Bil Derg* 2010; 172-5.
19. Panah A, Patel A, Bourdounis A, Kachrilas A, Buckholz N, Masood J. Üreter Taşı Tedavisinde Acil ESWL (eESWL) başarısını belirleyen faktörler, tek merkezli çalışma. *Endoürol Bül* 2013; 6: 62-4.
20. Bedir S, Kilciler M, Özgök Y, Dayanç M. vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma. *Turk Urol Sem* 2011; 2: 55-60.
21. Çakıroğlu B, Hazar Aİ, Can Balcı MB, Sinanoğlu O, Özkan A, Nuhoglu B. İki santimetre üzerindeki böbrek taşlarının tedavisinde şok dalga litotripsinin (SWL) etkinliği. *JAREM* 2012; 2: 77-81.
22. Al Karawi MA, Mohamed ARE, El Etaibi KE, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy induced erosions in upper gastrointestinal tract. *Urology* 1987; 30: 224-7.
23. Abe H, Nisimura T, Osawa S, Miura T, Oka F. Acute pancreatitis caused by extracorporeal shock wave lithotripsy for bilateral renal pelvic calculi. *Int J Urol* 2000; 7: 65-8.
24. Delius M, Enders G, Xuan ZR, Liebich HG, Brendel W. Biological effects of shock waves: kidney damage by shock waves in dogs-dose dependence. *Ultrasound Med Biol* 1988; 14: 117-22.
25. Konyalıoğlu E, İpek B. İkinci basamak sağlık birimi hastanesinde 611 böbrek ve üreter taşı tanılı olguda vücut dışı şok dalga litotripsisi sonuçlarımız. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2014; 24: 13-8.
26. Mobley TB, Myers DA, Jenkins JM, Grine WB, Jordan WR. Effects of stents on lithotripsy of ureteral calculi: treatment results with 18,825 calculi using the Lithostar lithotripter. *J Urol* 1994; 152: 66-7.
27. Ardıçoğlu A, Taşdemir C, Geçit İ, Barazi M, Atikeler MK, Uyar ÖA. Üreter taşlarının stonelith-v3 litotriptör kullanarak extracorporeal shock wave lithotripsisi (ESWL) tedavisi. *F.Ü. Sağlık Bil Derg* 2004; 18: 211-4.
28. Gnanapragasam VJ, Ramsden PD, Murtly LS, Thomas DJ. Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy in management of ureteric calculi: Results with a third generation lithotripter. *BJU Int* 1999; 84: 770-4.
29. Nakamura K, Tobiume M, Narushima M, Yoshizawa T, Nishikawa G, Kato Y. Treatment of upper urinary tract stones with extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) Sonolith vision. *BMC Urol* 2011; 11: 26.
30. Mogensen P, Andersen JT. Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 159-63.
31. Ziaee SA, Halimiasl P, Aminsharifi A, Shafi H, Beigi FM, Basiri A. Management of 10-15 mm proximal ureteral stones: ureteroscopy or extracorporeal shockwave lithotripsy? *Urology* 2008; 71: 28-31.

Diyabetik retinopatili gözlerde katarakt ameliyatı sonunda ön kamaraya verilen deksametazonun makula ödemi üzerine etkisi

The effect of intracameral dexamethasone used at the end of cataract surgery on macular edema in eyes with diabetic retinopathy

Tevfik Oğurel¹, Kemal Örnek², Reyhan Oğurel³, Zafer Onaran¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

²Kudret Göz Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Reyhan Oğurel Göz Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Diyabetik retinopati (DR)'li hastalarda katarakt ameliyatı sonunda ön kamaraya verilen deksametazonun makula ödemi (MÖ) üzerine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya DR'li ve makula ödemi olan 28 katarakt hastası dahil edildi. Bütün hastalara katarakt operasyonu öncesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK), biyomikroskopik ön segment değerlendirmesi, Goldmann üç aynalı lensi ile fundus muayeneleri ve Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç (GİB) ölçümlerinden oluşan oftalmolojik muayenenin ardından, makula ödeminin değerlendirilmesi amacıyla fundus fluorescein anjiyografi (FFA) çekildi. Katarakt operasyonunun sonunda hastalara kesi yerinden 0,1 cc deksametazon verildi. Hastalar birinci ay sonunda EDGK, GİB ve FFA ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 52-87 arasında değişen ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan 18 (%64,3) kadın ile 10 (%35,7) erkek hastanın 31 gözü dahil edildi. Hastaların tamamında tip 2 diyabet mevcuttu. Olguların ortalama yaşı 65,25±8,57 olup gözlerden 16 (%25,8)'sında diffüz, 8 (%25,8)'inde kistoid, 7 (%22,6)'sında hem diffüz hem de kistoid makula ödemi (KMÖ) mevcuttu. 19 (%61,3) hastada postoperatif makula ödeminde herhangi bir değişiklik gözlenmezken 12 (%38,7) hastada maküler ödemde azalma söz konusuydu (p=0,201). Operasyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,10±0,11 olup, operasyon sonrası 1.ay görme keskinliği 0,2±0,22 düzeylerindedi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Sonuç: DMÖ ve katarakt olan gözlerde, katarakt ameliyatı sonunda ön kamaraya deksametazon uygulamasının, cerrahi işlemin MÖ üzerine olan olumsuz etkisini azalttığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon, makula ödemi, katarakt, diyabetik retinopati

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of intracameral dexamethasone on diabetic macular edema injected at the end of cataract surgery in patients with diabetic retinopathy.

Material and Method: Thirty patients with diabetic retinopathy and cataract were included in this study. All patients underwent a complete ophthalmic examination which consisted best-corrected visual acuity (BCVA), anterior segment evaluation with slit lamp microscopy, fundus examination with Goldman three mirror lens, intraocular pressure (IOP) measurement with applanation tonometry before cataract surgery. Fundus fluorescein angiography (FFA) was taken following each ocular examination. At the end of cataract surgery 0,1 cc dexamethasone was given intracamerally from the cataract incision. Each patient was reevaluated with BCVA, IOP and FFA at 1st month after surgery.

Results: Thirty one eye of 18 (%64.3) women and 10 (%35.7) men whose ages ranging from 52 to 87 were enrolled in this study. All of patients had type 2 diabetes. Mean age of the patients was 65.25±8.57 and 16 (%25.8) eyes had diffuse diabetic macular edema, 8 (%25.8) eyes had cystoid macular edema and 7 (%22.6) eyes had both diffuse diabetic macular edema and cystoid diabetic macular edema. Macular edema did not change in 19 (%61.3) eyes and decreased in 12 (%38.7) eyes. The mean corrected visual acuity was preoperatively 0.10±0.11, postoperatively 0.2±0.22 at first month. Postoperative increase in visual acuity was found statistically significant (p<0,001).

Conclusion: Intracameral dexamethasone injection appears to be effective in reducing the effect of surgery on diabetic macular edema in eyes with diabetic retinopathy and cataract.

Keywords: Dexamethasone, macular edema, cataract, diabetic retinopathy

Sorumlu Yazar: Tevfik Oğurel, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: ogureltevfik@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.12.2018 **Kabul Tarihi:** 12.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.491881

Cite this article as: Oğurel T, Örnek M, Oğurel R, Onaran Z. Diyabetik retinopatili gözlerde katarakt ameliyatı sonunda ön kamaraya verilen deksametazonun makula ödemi üzerine etkisi. J Health Sci Med 2019; 2(1); 18-23.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), endojen insülinin olmayışı veya etkisinin azalmasına bağlı hiperglisemiyle karakterize sistemik bir hastalıktır. Birçok organ ve sistemle beraber gözü de etkilemektedir. Gözde özellikle retinal kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir mikroanjyopati olarak karşımıza çıkmakta ve 20-65 yaşları arasındaki bireylerde ortaya çıkan yasal körlüklerin en önemli sebebinin teşkil etmektedir (1,2). Dünya genelinde diyabetli hasta sayısının gittikçe artması nedeniyle, diabetik retinopati (DR) ve diabetik makulopatinin (Dm) ilerleyen yıllarda görme kaybının ana sebebinin oluşturacağı düşünülmektedir (2).

DR'nin ileri aşamaları, iskemiye sekonder olarak gelişen anormal retina damarları ile karakterizedir. Bu damarlar hipoksik retinaya oksijenli kan sağlamak amacıyla gelişmektedir. Diyabetik hastalarda ayrıca DR gelişim sürecinin herhangi bir aşamasında makuler bölgede kalınlaşmayla karakterize olan makulopati tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu olgular da kan-retina bariyerinin bozulması ile birlikte bazal membrandaki değişiklikler ve perisit sayısındaki azalma, retina damarlarında geçirgenlik artışına neden olmakta, neticede çevre dokulara plazma sızarak diabetik makula ödemi (DMÖ) gelişmektedir (3). Makula ödemi (MÖ), 20 yıl ve üzerinde diyabeti bulunan hastaların %29'unu etkilemekte ve bu hastalarda görme kaybının en önemli nedenini oluşturmaktadır (1). Sistemik hastalığın tedavisi MÖ'nün progresyonunu ve görme kaybı riskini azaltsa da tamamen önleyememektedir. Sistemik herhangi bir hastalığı olmayan kişilerde bile katarakt cerrahisi makula kalınlığında artışa neden olabilmektedir ve bu risk diabetik hastalarda çok daha fazladır. Biz bu çalışmada DR'li hastalarda katarakt ameliyatının makula üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için, katarakt ameliyatı sonunda antiinflamatuvar etkinliği bilinen ve ön kamaraya verilen deksametazonun bu patolojik yolak üzerindeki etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Prospektif olarak Mayıs 2009 ve Şubat 2010 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran DM'li 28 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Daha önce laser tedavisi uygulanıp makula ödeminde düzelme olmayan hastalar çalışmaya dahil edilirken, kan şekeri regüle olmayan, son 6 ay içerisinde makula ödeme yönelik lazer fotokoagülasyon e intravitreal antiödem tedavisi alan hastalar dahil edilmedi. Hastaların tüm sistemik hastalıkları kaydedildi ve ameliyat öncesi ve sonrası açlık ve tokluk kan şekeri,

HbA1c düzeyleri, üre, kreatin, sedimantasyon, trigliserit, kolesterol, HDL ve LDL seviyelerine bakıldı. Yapılan tetkikler sonucunda kan değerleri fizyolojik sınırlarda olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansiyonu olan hastalar kontrol açısından kardiyoji bölümüne konsülte edildi. Gözlerden hiçbirinin daha önce geçirilmiş intraoküler veya ekstraoküler operasyon öyküsü yoktu.

Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak alınan etik kurul kararından sonra hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Katarakt operasyonu öncesinde ayrıntılı bir anamnez alınarak en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK), biyomikroskopik ön segment muayenesi, Goldmanın üç aynalı lensi ile fundus muayenesi ve aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç (GİB) ölçümlerinden oluşan oftalmolojik muayenenin ardından fundus floresin anjiyografi (FFA) ile makula ödemi değerlendirildi.

Cerrahi teknik

Katarakt ameliyatı öncesi tüm hastalara retobulber anestezi uygulandı ve her göz %10 povidon-iyodin ile yıkandı. Yapılan korneal insizyonlar sonrası stop and chop tekniğiyle nukleus fakoemulsifiye edildi ve korteks bakıyeleri bimanuel irrigasyon/aspirasyon (I/A) ile temizlendi. Katlanabilir hidrofilik akrilik lens begin içine yerleştirildi. Viskoelastik temizlendikten sonra korneal insizyonlar stromal hidrasyonla kapatıldı. İşlemin sonunda her hastaya side porttan 0,1 cc (4mg/ml) deksametazon ön kamaraya verildi. Subkonjonktival gentamisin-deksametazon uygulamasının ardından göz antibiyotikli pomat ile kapatıldı. Fakoemülsifikasyon için Pentasys cihazı kullanıldı ve ameliyata bağlı hiçbir komplikasyon izlenmedi. Gözlerin tümü aynı cerrah (KÖ) ve aynı teknikle opere edildi. Ameliyat sonrası bütün hastalara topikal antibiyotik ve steroid (pred-fort 7x1, vigamoks 7x1) tedavisi verildi. Hastalar 1.gün, 1.hafta ve 1.ay kontrollere çağrılarak ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıp, EDGK ve GİB'leri not edildi. 1. ay kontrolünde makula ödeminin operasyon sonrası durumunu değerlendirmek için tekrar FFA çekildi.

Verilerin istatistiksel analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 52 ile 87 arasında değişen ve DMÖ olan 18 (%64,3) kadın, 10 (%35,7) erkek 28 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamında Tip 2 DM mevcuttu. Olguların ortalama yaşı $65,25 \pm 8,57$ olup gözlerden 16 (%25,8)'inde diffüz, 8 (%25,8)'inde KMÖ, 7(%22,6)'sinde hem diffüz hem de KMÖ mevcuttu.

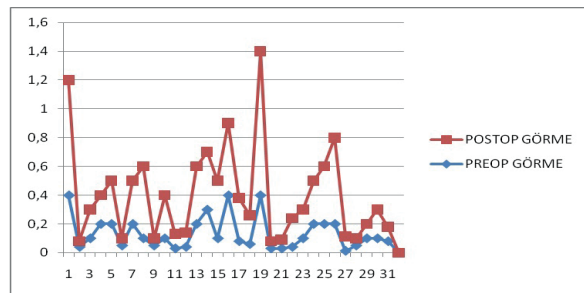
Cinsiyete göre olguların yaş ortalamaları ve diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Erkek(n:10)	Kadın (n:18)
Yaş	$68,30 \pm 10,71$	$63,80 \pm 7,20$
Ortalama Diyabet Süresi	$13,00 \pm 7,34$	$15,44 \pm 7,68$
Pakimetri	$562 \pm 29,60$	$555 \pm 39,11$

Tablo 2. Hastaların preop ve postop görme düzeyleri ve GİB değerleri (EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı)

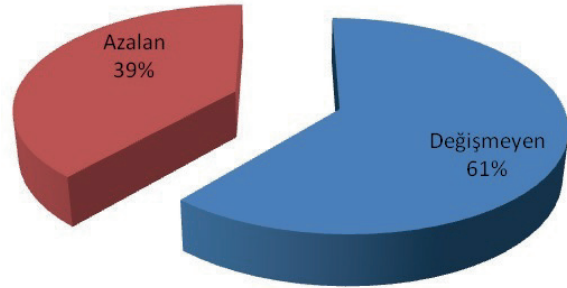
	Preop	Postop 1.gün	Postop 1.hafta	Postop 1. ay	P
EDGK	$0,10 \pm 0,11$	NA	NA	$0,2 \pm 0,22$	$<0,001$
GİB	$15,43 \pm 2,17$	$17 \pm 2,28$	$15,60 \pm 2,41$	$15,50 \pm 2,80$	$<0,001^a$ $>0,05^b$ $>0,05^c$



Şekil 1. Hastaların preop ve postop snellen eşeline göre görme düzeyi

Hastaların operasyon öncesi [preoperatif (preop)] EDGK düzeyleri Snellen eşeline göre $0,10 \pm 0,11$ olup, operasyon sonrası 1.ay görme keskinliği $0,2 \pm 0,22$ düzeylerindedi. Hastaların preop görme keskinlikleri ile operasyon sonrası [postoperatif (postop)] 1.aydaki görme keskinliği değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p < 0,001$, Şekil 1). Olguların %83,9'unda görme artışı olurken %16,1'de görme düzeylerinde bir değişiklik yoktu. Hastaların hiçbirinde preop görme düzeylerine göre bir azalma olmadı.

Tüm hastaların 19 (%61,3)'unda postop makula ödemi aynı kalırken, 12 (%38,7)'inde mevcut durumda bir azalma söz konusuydu (Şekil 2). Bu azalma klinik olarak anlamlı olsa bile istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,201$)



Şekil 2. Postop 1.ay operasyon öncesine göre makula ödemindeki değişiklik

Hastaların preop yapılan göz içi basınç (GİB) ölçümü $15,43 \pm 2,17$ mmHg, postop 1. gün $17 \pm 2,28$ mmHg, 1. hafta $15,60 \pm 2,41$ mmHg, 1. ay $15,50 \pm 2,80$ mmHg idi. Hastaların postop 1. gün GİB değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0,001$, Tablo 2), 1. hafta ve 1. ay kontrollerdeki GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece 3 (%9,6) hastanın postop GİB değerleri 21 mmHg ve üzerindedi. Tüm hastaların operasyon öncesi kornea kalınlık ortalamaları $557,45 \pm 35,97$ μ idi.

Preop hastaların kan glikoz düzeyleri $275,64 \pm 95,9$ mg/dl, postop $262,97 \pm 98,83$ mg/dl düzeylerindedi. DM süreleri ortalama 15 yıldır. Hastaların preop ve postop kan şekeri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Gelişen tedavi modaliteleri ile diyabetik hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve diyabetin görülme sıklığında artış, DR ve Dm görülme sıklığını da arttırmıştır (3). DMÖ diyabetik hastalarda görme kaybının en önemli ve en yaygın nedenini oluşturmaktadır (1). DMÖ DR'nin herhangi bir aşamasında görülmeyle birlikte non proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) döneminde görme keskinliğindeki azalmanın %80'den sorumludur (5).

DMÖ hipergliseminin neden olduğu vasküler endoteldeki yapısal bozulmalar sonucunda gerçekleşen plazma sızıntısı nedeniyle oluşmaktadır. Bu sızıntılar sadece mikro anevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı olabilmekte, fakat kan-retina bariyerinin yaygın hasarında daha geniş bir alanda görülebilmektedir. DMÖ tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de lazer fotokoagülasyondur ve erken tedavi ile olguların %50'sinde görme kayıpları engellenebilir.

mektedir (6,7). Ancak lazer fotokoagülasyon tedavisine rağmen gözlerin %15'inde MÖ devam edilmektedir (8). Lazer tedavisi özellikle fokal DMÖ tedavisinde etkili olup, diffüz ve iskemik tiplerde başarı şansı genellikle düşük düzeydedir. Traksiyon oluşturan vitreoretinal bandı olan diffüz makula ödemli olgulara cerrahi olarak pars plana vitrektomi tedavisi uygulanabilmektedir (9). Ancak bu işlemin yüksek maliyeti ve her olguda başarılı olmaması diffüz makula ödemi tedavisinde yeni arayışlara yol açmaktadır.

Diyabetik hastalarda MÖ katarakt cerrahisi sonrası görme düşüklüğü nedenlerinden biridir. Postop MÖ ayrıca katarakt cerrahisinin postop önemli bir komplikasyonudur. Dolayısıyla hem diyabet hemde katarakt cerrahisinin kendisi MÖ insidansını arttırabilmektedir. Sorunsuz katarakt cerrahisi bile diyabetik hastalarda makula ödeminde alevlenmeye neden olabilmektedir (10,11)

Çalışmamızda hastaların %77'sinde kataraktın yoğunluğu ve fundusun net izlenememesi nedeniyle cerrahi öncesi lazer tedavisi uygulanamadı. Tüm hastaların %61'de postop MÖ'de bir değişiklik izlenmezken %39'da azalma mevcuttu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, hiçbir hastada katarakt cerrahisine rağmen postop MÖ'de bir artışın olmaması klinik olarak oldukça anlamlıydı. Çünkü MÖ'sü olan DR'li hastalarda katarakt cerrahisinden sonra postop MÖ artışına bağlı görme azlığı olmakta ve bu durum önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

Kortikosteroidler uzun yıllardır intraoküler enflamasyonu baskılamak ve damarlardan sızıntıyı engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Olası sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsantrasyona ulaşmak için subkonjonktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır. Mc Cuen ve ark. (12) da yaptıkları çalışmada 21 tavşan gözüne 1 mg intravitreal triamsinolon asetonid enjekte etmişler ve herhangi bir oküler toksisite tespit etmemişlerdir. Wang ve ark. (13)'nin streptozosinle indüklenmiş diyabeti olan ratlarda yaptıkları çalışmada ise intravitreal olarak dexametazon verilmiş ve in vitro ölçümlerde deksametazonun VEGF ve interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)' nün ekspresyonunu azaltmak suretiyle retinada lökosit birikimini ve vasküler permeabiliteyi azalttığını göstermişlerdir. Grover ve ark. (14)'nin daha önce yayınlamış olan çalışmaları derlemeleri sonucu elde ettikleri verilere göre, 633 DMÖ' lü göze intravitreal veya cerrahi implantasyon yoluyla verilen steroidlerin (triamsinolon asetat, flusinolon asetonid implantı ve deksametazon yavaş salınım sistemi) persistan ya da inatçı DMÖ'de görme düzeylerini arttırabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalar daha çok kalıcı ya da inatçı DMÖ'li

gözlerde yapılmış olup, intravitreal steroid tedavisinin DMÖ'nün özellikle daha erken dönemlerinde tek tedavi olarak veya lazer fotokoagülasyon gibi diğer tedavilerle kombine olarak kullanımının daha iyi sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür (14).

Katarakt ameliyatını takiben postop enflamasyona bağlı olarak DR' de kötüleşme ve sıklıkla da ciddi MÖ şeklinde bir tablo geliştiği gösterilmiştir. Jaffe ve Burton (15), önceden lazer fotokoagülasyon yapılmamış, NPDR'li gözlerde DR'nin progresyonunu izlemişler, çalışmalarında 8 gözün 6'sında görme keskinliğinin operasyon öncesine göre azaldığını bildirmişlerdir. Olguların hiçbirinde 20/50 ve üzeri görme elde edememişlerdir. Bununla birlikte retinopatisi olmayan veya az olan diyabetik gözlerde prognoz iyidir (16). Henricsson ve ark. (17) retinopatisiz veya minimal retinopatisli diyabetiklerin %89'unda katarakt ekstraksiyonunu takiben 20/40 veya daha iyi görme elde etmişlerdir. Çalışmamızda hastaların postop görme keskinliği preop düzeylere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sadece hastaların %16'sında görme düzeyinde bir değişiklik olmamasına rağmen hiçbir hastada görme keskinliğinde bir azalma saptanmadı.

Postop enflamasyon çoğu zaman hafif ve kontrol edilebilir durumdadır. Bununla birlikte bazı vakalar MÖ ve sekonder glokom gibi kalıcı sekellere neden olan ilerleyici enflamasyonla komplike olabilmektedir. Karalezli ve ark, katarakt cerrahisi sırasında ön kamaraya verilen 1 mg triamsinolon asetonidin oküler enflamasyonu kontrol etmede oldukça etkin, güvenilir ve tolere edilebilir olduğunu bildirmişler ve bunun postop dönemde kullanılan topikal steroid dozunu ve süresini azaltabileceğini belirtmişlerdir (18). İntrakameral yavaş salınımlı ilaç sistemi olan IBI-10090 ile topikal %1 prednizolon asetatın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada etkinlik ve güvenilirliğin benzer olduğu, IBI-10090 'nın topikal damlalar yerine tercih edilebileceği vurgulanmıştır (19). Chang ve ark. (20) ise çoğunluğu glokomlu hastalarda olmak üzere 176 göz üzerinde yaptıkları çalışmada intrakameral 0,4 mg dexametazonun postoperatif enflamasyonu azaltmada glokomun değişik tiplerinde, hatta steroide bağımlı GİB yükseklik öyküsü olan hastalarda bile oldukça güvenli ve etkili olduğunu göstermişlerdir. Kwak ve ark. (21) aköz humor volümündeki hızlı değişim ve intraoküler deksametazonun kısa yarılanma ömrü, uzun süreli topikal steroid kullanımına bağlı gelişen korneal ve sistemik yan etkiler ile oküler hipertansiyon gibi riskleri azaltmada yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca katarakt cerrahisi sırasında oluşturulan parasentez yoluyla enjekte edilen bu uygulama, subtenon ve intravitreal enjeksiyonlarda görülen glob rüptürü, santral retinal arter oklüzyonu ve ilacın koroidal veya retinal dolaşıma enjekte edilmesi

gibi komplikasyonları da en aza indirebilir (22,23). Yapılan çalışmalar intrakameral dexametazonun topikal ilaçların postop enflamasyonun standart yönetimi olarak yerini alması muhtemel olmasa da, rutin katarakt ameliyatından sonra postop enflamasyonu kontrol etmek için güvenli ve etkili bir yöntem olabileceğini göstermektedir (24).

Çalışmamızda da hastaların GİB değerleri preop düzeylerle karşılaştırıldığında sadece postop 1.gün istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına rağmen klinik olarak anlamlı değildir. Çünkü hastaların ortalama GİB değeri 17.00 mmHg ve sadece 3 (%9,6) hastanın GİB'i 21 mmHg ve üzerindedir. Postop 1. hafta ve 1. ay GİB düzeyleri ile preop GİB'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Klinik olarak anlamlı MÖ'nün katarakt cerrahisinden önce tedavisi tartışma götürmeyen bir konudur. Katarakt ekstraksiyonunu takiben MÖ'nün ortaya çıkabileceği veya progresyon gösterebileceği gerçeği, katarakt cerrahisi uygulanacak hasta için bize önem henüz klinik olarak anlamlı olmadan bile tedavi için müdahale izni verir. Gerçekte katarakt ameliyatı öncesi DMÖ'nün lazer fotokoagülasyon ile tedavisi, postoperatif DMÖ insidansı ve ciddiyetini önleyebilmekte veya azaltabilmektedir (25).

Cerrahi tekniklerin ilerlemesi ve fakoemülsifikasyonun diğer tekniklere göre daha avantajlı olmasına rağmen, başarılı bir fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrasında dahi DR ve MÖ'nün ilerleyebileceği akıldan tutulmalıdır. Dm olan hastalarda, günlük kan şekeri ve HbA1c düzeyleri normal sınırlarda olsa bile katarakt ameliyatını planlarken daha özenli olunmalı ve makulayı etkileyebilecek komplikasyonlara karşı tedbirler alınmalıdır.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı çalışmanın yapıldığı dönemde makula ödemi için iyi değerlendirilecek olan optik kohrens tomografi cihazının bulunmaması ve bu nedenden dolayı foveal kalınlık değerlerinin olmayışındır. Her ne kadar FFA, MÖ düzeyini tam olarak belirlemese de günümüzde sızıntının lokalizasyonu ve boyutunu değerlendirmede önemini korumaktadır.

SONUÇ

İntrakameral deksametazonun DMÖ primer tedavisinde etkin görünmemesine karşın, preop herhangi bir nedenden dolayı tedavi edilemeyen hastaların, katarakt cerrahisi sırasında ve postop dönemdeki DMÖ'yü kötüleştirici faktörleri azaltabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında katarakt cerrahisine rağmen hiçbir hastada DMÖ'de artmanın ve GİB değerlerinde klinik olarak anlamlı bir yükselmenin

olmaması olumlu ve tercih edilebilir bir yöntem olarak görünmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
2. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
3. Bresnick GH. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-97.
4. Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M ve ark. Diyabetik Makulopati ve Tedavisi. *Diyabetik retinopati*. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000: 23-36.
5. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 137-61.
6. Ünal M, Akman A, Yaylalı V, Sönmez M, Acar S. Diffüz diyabetik makula ödeminde lazer fotokoagülasyon ve asetazolamid etkinliğinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 1999; 29: 421-5.
7. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-602.
8. Mittra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology* 2000; 118: 912-7.
9. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 178-86.
10. Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2007; 221: 118-31.
11. Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 39-43.
12. McCuen BW II, Besler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 785-8.
13. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2008 Aug; 31: 1541-6.
14. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD005656.
15. Jaffe GJ, Burton TC. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy following cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 745-9.
16. Sebestyen JG. Intraocular lenses and diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 425-8.
17. Henricsson M, Heijl A, Janzon L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 789-93.

18. Karalezli A, Borazan M, A. Akova Y. Intracameral triamcinolone acetonide to control postoperative inflammation following cataract surgery with phacoemulsification. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 183-7.
19. Donnenfeld ED, Solomon KD, Matossian C. "Safety of IBI-10090 for inflammation associated with cataract surgery: Phase 3 multicenter study." *J Cataract Refractive Surg* 2018; 44: 1236-46.
20. Chang DT, Herceg MC, Bilonick RA, Camelo L, Schuman JS, Noecker RJ. Intracameral dexamethasone reduces inflammation on the first postoperative day after cataract surgery in eyes with and without glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 345-55.
21. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 259-66.
22. Morgan CM, Schatz H, Vine AK, et al. Ocular complications associated with retrobulbar injections. *Ophthalmology* 1988; 95: 835-7.
23. Giles CL. Bulbar perforation during periocular injection of corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 438-41.
24. Shah TJ, Conway MD, Peyman GA. Intracameral dexamethasone injection in the treatment of cataract surgery induced inflammation: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2223.
25. Akduman L, Olk RJ. Diode laser (810 nm) versus argon green (514nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997; 104: 1433-41.

JHSM

New oral anticoagulants

Yeni oral antikoagülanlar

 Hüseyin Kandemir

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital, Cardiology Department, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Oral anticoagulants are medications that have an important place in the prevention and treatment of thromboembolic events that can be seen in the course of many diseases today. Warfarin, vitamin K antagonists are the most commonly known and used oral anticoagulants. Drugs known as new oral anticoagulants have emerged due to the difficulties in treatment and follow-up with warfarin. New oral anticoagulants exhibit anticoagulant effects, disrupting the structure and function of some factors in the coagulation cascade. There are many advantages such as monitorisation requirement, constant dose use, patient compliance and ease of follow-up. Meta-analyses of large studies with new oral anticoagulants have shown that they are non-inferior from warfarin in the prevention and treatment of thromboembolic events, and even superior in some cases. Due to the ease of use and advantages of these new agents, they have been rapidly spreading and taking place in the prevention and treatment of embolism and ischemic events. Therefore, the areas of use of these drugs, the location of treatment, follow-up, possible side effects and most importantly management of bleeding complications should be well known and applied.

Keywords: New oral anticoagulants, warfarin, thromboembolism, ischemia, bleeding

ÖZ

Oral antikoagülanlar günümüzde birçok hastalığın seyirinde görülebilen tromboembolik olayların engellenmesinde ve tedavisinde çok önemli yeri olan ilaçlardır. Varfarin vitamin k antagonistlerinden en çok bilinen ve kullanılan oral antikoagülanlardır. Varfarin ile yapılan tedavi ve takiplerinde görülen zorluklarından dolayı yeni oral antikoagülanlar olarak bilinen ilaçlar ortaya çıkmıştır. Yeni oral antikoagülanlar, koagülasyon kaskatında bazı faktörlerin yapı ve işlevlerini bozarak antikoagülan etki göstermektedirler. Monitorizasyon gerektirmemesi, sabit dozda kullanımı, hasta uyumu ve takip kolaylığı gibi birçok avantajları vardır. Yeni oral antikoagülanlar ile yapılan büyük çalışmaların meta-analizlerine bakıldığında, tromboembolik olaylardan koruma ve tedavisinde varfarinden aşağıda kalmadığı, hatta bazı durumlarda üstün olduğu saptanmıştır. Bu ajanların kullanım kolaylığı ve avantajlarından dolayı emboli ve iskemik olaylardan korunma ve tedavisinde hızlı bir şekilde yer bulmuş ve yaygınlaşmıştır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı, tedavideki yerleri, takipleri, olası yan etkileri ve en önemlisi kanama komplikasyonlarının yönetimi iyi bilinmeli ve uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yeni oral antikoagülanlar, varfarin, tromboemboli, iskemi, kanama

Corresponding Author: Hüseyin Kandemir, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital, Cardiology Department, Kırıkkale, Turkey

E-mail: dr_hsynkndmr@hotmail.com

Received: 27.08.2018

Accepted: 09.10.2018

Doi: 10.32322/jhsm.455382

Cite this article as: Kandemir H. New oral anticoagulants. J Health Sci Med 2019; 2(1); 24-29.

ANTICOAGULANTS

Thromboembolic events is one of the leading causes of mortality and morbidity in this age. Thrombosis is caused by injury of the endothelium that provides vascular integrity, and induction of the tissue factor pathway and thrombocytes in the coagulation system. Anticoagulant drugs reduce blood coagulation ability by impairing the synthesis and efficacy of clotting factors and increasing anticoagulant factor activity. This prevents the formation of new thrombi or the further growth of the existing thrombus. Anticoagulant therapy is an important treatment modality in the prophylaxis and treatment of thromboembolic events seen in the course of many diseases (1).

Anticoagulant drugs are studied in two groups according to their mechanism of action; parenteral and oral. Parenteral anticoagulants; Low molecular weight heparins (LMWH) obtained by depolymerisation of polysaccharides in heparin or by fractionation of standard heparin, fondaparinux mediated by factor Xa inhibition by antithrombin, direct thrombin inhibitor lepirudin, bivaluridine (antithrombin III) and argotran. Parenteral anticoagulants are used in the acute phase of thromboembolic events and are difficult to use in the long term. Oral anticoagulants, which are easier to use and control in chronic period after thromboembolic event are used (1,2).

Protein C and protein S anticoagulant molecules increase the thrombosis tendency in the early phase of warfarin therapy, as their half-lives are shorter than coagulation factors. Risk of thrombotic events may be encountered if warfarin therapy is initiated without effective anticoagulation with a parenteral anticoagulant. The most important cause of warfarin-induced skin necrosis is inadequate parenteral anticoagulation therapy. The succession of the warfarin 2, 7, 9, and 10 of warfarin's effective dose is measured by measuring the prothrombin time (PT) following the activity. In order to be a standard parameter all over the world and not to be affected by laboratory differences, they need to be monitored using INR (international normalized rate), a laboratory parameter based on PT standardisation. The aim is to keep the PT or INR values within the limits of the thrombosis protection and treatment limitations and to prevent the occurrence of hemorrhagic complications due to the narrowness of the drug's therapeutic window. There are also many foods and medicines that interact with warfarin albumin and cause liver metabolism. Because of this, strict INR and dose follow-up is very important to protect both ischemia and embolism from hemorrhage complications (2-5).

The areas of use of anticoagulants are quite extensive. However, the most common uses are (4,5);

- Atrial fibrillation
- Mechanical heart valve
- Prolonged immobilisation
- Venous disease
- Deep vein thrombosis
- Pulmonary thromboemboli
- Cerebrovascular Disease
- Left ventricular mural thrombus

There are many difficulties in using warfarin from oral anticoagulants. These can be summarized as follows (5);

- Narrow treatment interval
- Interaction with drugs and foods
- Side effect
- Dose adjustment and laboratory monitoring
- Patient incompatibility
- Slow effect
- Late termination of effect after stop
- Parenteral anticoagulation needs to be achieved until efficacy is achieved

These difficulties and limitations are due to new medications that are easier to use and do not require follow-up. Thereby, new oral anticoagulants have been developed that affect different coagulation factors in different regions of the coagulation cascade. Currently there are four different drugs approved by the FDA (5,6).

NEW ORAL ANTICOAGULANS (NOAC)

New oral anticoagulants are classified into two groups as F IIa inhibitors and FXa inhibitors (Table 1).

Table 1. New oral anticoagulants

F IIa inhibitors	FXa inhibitors
Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban

(If these new oral anticoagulants are compared with warfarin); (5) it is more effective and quicker, and its use is stable, and there is very few interaction with food and drugs. The four existing oral anticoagulant drugs are used as rivaroxaban, edoxaban and apixaban as direct oral factor Xa inhibitors and dabigatran as a factor 2a inhibitor. The oral bioavailability is high with the cause of being active drugs (>50%). Approximately 1-3 hours after oral ingestion, the plasma reaches the peak level. Direct oral thrombin inhibitor, dabigatran is activated by esterases in the plasma and thus bioavailability is low (6,5%) (6). However, due to the addition of tartaric acid to inc-

**Table 2.** Comparison of new oral anticoagulants and warfarin

	Varfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban
Target	Vit K Epoxide reduktase	Thrombin (Faktör IIa)	Factor Xa	Factor Xa
Pre drug	No	Yes	No	No
Bioavailability%	100	6	80	50
Effect peak	4-5 days	1-3 hours	2-4 hours	1-3 hours
Dose	Variable	2x1 tb	1x1 tb	1x1 tb
Half life	40 hours	12-17 hours	9-12 hours	9-14 hours
Renal excretion%	No	80	65	25
Antidote	Yes	No	Yes	No
Dialysis breakthrough	No	Yes	No	No

rease the absorption of the drug, the initial effect is rapid and plasma peak times are similar to other new agents (7) (Table 2).

About the renal metabolism of new oral anticoagulants, 80% of the dabigatran, one third of the rivaroxaban, one fourth of the apixaban were throw away as from the body by the kidneys. All new agents, especially dabigatran, are in the presence of severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL / min) accumulation in the body and dose adjustment is required according to creatinine clearance. However, this is not suitable in warfarin. Because the inactive metabolites of warfarin are excreted through the kidney and the dose is adjusted according to the INR follow-up (8).

Many drugs and foods interactions alter plasma activity and INR value by affecting heparin metabolism and pharmacodynamics in vivo, especially in the liver. However, new anticoagulants do not have less known drug interactions and there is no need for laboratory parameters to monitor plasma activity. There is no specific coagulation test to determine the efficacy of NOAC drugs. For this purpose; Determining the time of thrombin or 'ecarin clotting time' in dabigatran patients is considered to be the most beneficial approach. Another test that can be used during dabigatran treatment is active partial thromboplastin time. However, it should be kept in mind that aPTT may give false results at high blood levels of the drug. The coagulation test to be used in patients using Rivaroxaban is prothrombin time. Another test that can be used for rivaroxaban, edoxaban and apixaban monitoring is to determine the factor Xa level (9).

Comparison of oral anticoagulants (10)

DABIGATRAN

Dabigatran is the first approved a new oral anticoagulant. It is a specific, reversible direct thrombin inhibitor. It is a prodrug and is activated by plasma esterases. It inhibits both free and fibrin-bound thrombin in plasma. Rapid absorption leads to plasma peak concentration in 1-3 hours. Oral bioavailability is 6.5%. However, due to the addition of tartaric acid to increase the absorption of the drug, the initial effect is rapid and the plasma peak times are similar to the other new agents. The plasma half-life is about 12-17 hours. aPTT is extended without dose-dependent. 80% of the kidney is removed. Dyspepsia is the most common side effect due to added tartaric acid for increased absorption. Dabigatran is also indicated for non-valvular AF reducing systemic emboli and pulmonary emboli, and for venous thrombophilia in the lower extremity. Dabigatran has also been approved for using in venous thromboemboli (9-11).

The largest study of dabigatran is the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) compared with warfarin. This is a prospective, randomized study comparing the efficacy and safety of dabigatran and warfarin for stroke and systemic embolism in patients with AF. In this study, dabigatran was given 110 mg or 150 mg twice a day and warfarin was adjusted to keep between INR 2-3. In the study, 18,113 patients with a mean CHADS2 score of 2.1 were included and followed for 2 years. In primary outcome, dabigatran 150 mg dose (1.11% / year) was superior to warfarin (1.71% / year) warfarin (1.71% / year) non-inferior in terms of stroke and systemic embolism. Dabigatran was found to be less risky about major and fatal hemorrhages than low dose warfarin, but higher risk was reported with high dose dabigatran than warfarin. Intracranial hemorrhages were observed less at both low and high doses dabigatran than warfarin. High doses dabigatran is a frequent gastrointestinal bleed-

ding reason than warfarin but low doses are similar to warfarin (10-12).

RIVAROXABAN

It is the first oral direct and recycled FXa inhibitor approved by the FDA and released to the market. It inhibits free and fibrin-bound FXa activity and prothrombinase activity. Oral bioavailability is 60-80%. The plasma half-life is about 5-13 hours. Drug is taken from the liver in two-thirds and kidney in one-third. The greatest study with Rivaroxaban is ROCKET-AF (Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). It is a double-blind randomized multicenter study comparing rivaroxaban with warfarin in non-valvular AF patients. This is a prospective, randomized trial comparing the efficacy and safety of rivaroxaban and warfarin for stroke and systemic embolism in patients with AF. Patients included 14,264 patients with a mean CHADS2 score of 3.5 to study for an average of 590 days; In the rivaroxaban group, warfarin was given a single dose of 20mg or 15mg daily (creatinine clearance 30-49 mL / min of disease) rivaroxaban, warfarin as held INR between 2-3. Both groups were given a placebo tablet to preserve blindness. In this study, CHADS2 scores of patients included in the study were higher than those of RE-LY, ARISTOTLE and AVERROES. In ROCKET-AF, primary outcome was noninferiority of rivaroxaban (1.7% / yr) warfarin (2.2% / yr) in terms of stroke and systemic embolism, but no superiority was detected. There was no significant difference between the rivaroxaban and warfarin groups in terms of major bleeding (3.6% and 3.4%, respectively; $p=0.58$), but the major bleeding in the rivaroxaban group (3.2%) and warfarin group ($p < 0.001$). Intracranial and lethal hemorrhages were significantly less frequent with rivaroxaban (12-15).

APIXABAN

It is a direct, reversible and competing inhibitor of Factor Xa. The oral bioavailability of the drug is 50%. The plasma half-life is about 9-14 hours. 25% of the drug taken from the body is excreted from the kidneys while the remaining 75% is excreted via the fecal route. INR and aPTT are dose dependent, but this effect is minimal in therapeutic doses. The largest study done with Apixaban is ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) study (13). It is a randomized, double-blind study in which 18,201 patients who were compared with warfarin and apixaban in patients with AF were followed for an average of 1.8 years for patients with an average

CHADS2 score of 2.1. Dosimetric warfarin treatment was given to keep between 2x5 mg or INR 2-3 of apixaban. It was found that the primer outcomes including stroke and systemic embolism were superior to warfarin (1.60%) of apixaban (1.27% / year). Major bleeding occurred more frequently in the warfarin group (3.09% / year) than the apixaban group (2.13% / year). In addition, apixaban caused less intracranial hemorrhage and mortality. The superiority of the primitive primer on termination is also valid in the subgroup analysis (13-15).

EDOXYBAN

Oral anticoagulant, a direct factor Xa inhibitor, is the latest FDA approved drug. The oral bioavailability of the drug is 62%. Oral uptake reaches the plasma peak concentration within about 1-2 hours. The plasma half-life is about 10-14 hours. 50% of the drug is excreted by the renal route. The greatest study with edoxaban is ENGAGE AF-TIMI 48 (14), which is a study of atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48. In this study, approximately 21,000 non-valvular AF patients were compared with Edoxaban 60 mg and 30 mg compared to warfarin INR 2-3. The mean CHADS2 score of the study subjects was 2.8 at the end of the study; Both doses were found to be as effective as warfarin in stroke and systemic embolism, and major bleeding and intracranial hemorrhage were found to be lower with both doses of edoxaban compared to warfarin. Compared with warfarin, high doses of edoxaban and gastrointestinal bleeding are more similar to lower doses of edoxaban. Bleeding and cardiac death were found to be significantly lower in the edoxaban group (14-16).

META-ANALYSIS OF STUDIES

AF studies have shown that the primary composite endpoint of stroke and systemic embolization is not worse than the challenge of the four new oral anticoagulants in preventing it. A relative risk reduction of 34% for dabigatran 150 mg arm warfarin and 21% for warfarin arm was determined. Thereby these two drugs are superior to vaccines in preventing primary outcome. When the causes of stroke were evaluated separately, only dabigatran 150 mg arm was superior to warfarin (24% relative risk reduction) in the prevention of ischemic stroke. On the other hand, there were significantly fewer haemorrhagic strokes compared to warfarin with four new oral anticoagulants. When we look at mortality rates due to all causes, we see that all new agents provide about 10% reduction compared to warfarin. Bleeding data at safety endpoints showed that dabigatran 110 mg, edoxaban and apixaban was superior to warfarin, dabigatran



150 mg and rivaroxaban were similar to warfarin in terms of major bleeding. When major bleeds are analyzed according to bleeding location; four new oral anticoagulants in intracranial hemorrhages are significantly more severe than warfarin. Dabigatran 150 mg, edoxaban 60 mg and rivaroxaban were observed more frequently than warfarin in the arm, while the gastrointestinal system bleeds were similar to warfarin in dabigatran 110 mg, edoxaban 30 mg and apixaban arm (15,16).

DRUG SELECTION

Warfarin should be preferred because NOAC (new oral anticoagulation drugs) don't have enough evidence with studies already in the case of AF with mechanical prosthetic valve or cap disease. If a patient is using long-lasting warfarin and their INR values are steady, there is no need to go to NOAC. The fact that new agents are not required to start with parenteral anticoagulants at the time of starting the new agents, the rapid onset of action and the rapid termination of the effect after cessation, the minimal effect of drug or food interactions is a significant advantage compared to warfarin. In patients with liver dysfunction, it is not appropriate to choose IACs. Because almost all of the NOACs are metabolized by the liver (17).

In general, those with creatinine clearance below 30 mL / min are not eligible candidates for this group of drugs. In patients with creatinine clearance ≤ 15 mL / min, NOAC should not be used. In patients with 15-30 mL / min, low doses of dabigatranian extrinsic factor Xa inhibitors should be preferred, and in patients with 30-50 mL / min, dose should be selected according to bleeding risk. Creatinine clearance should be measured every 3 months if renal dysfunction is present, and once a year if kidney function is normal. In patients at risk for gastrointestinal bleeding, apixaban and edoxaban 30mg are the most safe option. Dabigatran (150 mg twice a daily) over 75 years of age and rivaroxaban have been shown to cause more gastrointestinal system bleeding compared with warfarin. If we consider all of these conditions, there is no risk factor such as upper gastrointestinal bleeding story, past acute coronary syndrome, creatinine clearance 30-60 mL / min, HASBLED hemorrhage score ≥ 3 if we are under 75 years old, apixaban, dabigatran edoxaban or rivaroxaban any one can be preferred (18).

BLEEDING MANAGEMENT

In patients with NOAC, this treatment method is ineffective due to lack of factor deficiency in the environment and the presence of thrombin or factor Xa inhibitor. The best way to treat these drugs

is due to their short half-lives. The lower the creatinine clearance, the longer the time required for normalization of hemostasis. Different algorithms and recommendations are available for the treatment of patients with moderate, severe or life-threatening hemorrhage. As a general opinion, the first treatment that needs to be done is to skip the dose, to determine the area and size of the bleeding, to provide local and surgical bleeding control, liquid and if necessary blood products. Plasma coagulation factor level is normal in patients using IOP. Since the enzymatic mechanisms are blocked during thrombus formation, factor concentrate administration is limited to a limited extent. However, prothrombin complex concentration (PCC), recombinant FVIIa and active PCC activities may not be proven in cases of emergency or continuation of the bleeding. Since dabigatran is not bound to plasma proteins and is injected through the kidneys by 80%, hemodialysis can be useful if dialysis is performed in emergency conditions, especially if dabigatran has been taken within the last 4 hours (17).

The search for antidotes has begun and antidote trials have begun to take place to control the bleeding caused by these drugs and to rapidly reverse the effects of these drugs, due to the fact that the number of new drugs and usage areas increase at the same time. Recent up-to-date important studies are idarucizumab, a specific antidote for dabigatran, class specific andexanet. Only idarucizumab, a specific antidote for dabigatran, was approved for use by the FDA in 2015 (19,20). Other studies and new antidote studies are still continuing (17,18).

There is no need for bridge treatment with the reason that the duration of the effect on preoperative evaluation is short in patients using IOP. Pre-treatment cessation times vary directly with the renal function of the patients. In patients with creatinine clearance > 50 mL / min, new oral anticoagulants should be removed approximately 24-36 hours prior to the procedure. If the operation to be performed is a process with a high risk of bleeding, it can be cut off 48 hours beforehand. In patients with lower creatinine clearance, this time can be extended to 72-96 hours. In the postoperative period, it is not decided when to start the treatment of NOAC by performing individual evaluation according to the bleeding risk and the stroke and embolism risk of the procedure. Patients with low risk of bleeding, high risk of stroke and embolism should be treated with intensive care after 24 hours postoperatively. If the risk of blood is high and the risk of stroke and emboli is low, this period can be extended to 48-72 hours. Bridge therapy with parenteral anticoagulant therapy may not be considered in patients who exceed these durations and have a high risk of stroke emboli (18-20).

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

1. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. Cilt: Hacettepe-Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2000.
2. Uzun S, Arslan F. Warfarin kullanan bireylerin eğitiminde hemşirenin rolü. *MN Kardiyoloji* 2006; 5: 352-4.
3. Poller L, Jacobson A, Deykin D, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22-38.
4. Kearon C, Hirsh J. Changing indications for warfarin therapy. Poller L, Ludlam CA (eds) *Recent Advances in Blood Coagulation* New York: Churchill Livingstone 1997: 141-60.
5. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *ASH Education Program Book* 2012; 2012: 536-40.
6. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinetics* 2009; 48: 1-22.
7. Hammersley D, Signy M. Navigating the choice of oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation in the NOAC era. *Therapeutic Advances In Chronic Dis* 2017; 8: 165-76.
8. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM, editors. *The new oral anticoagulants in clinical practice*. Mayo Clinic Proceedings 2013: Elsevier.
9. Konkle BA. Direct oral anticoagulants: monitoring anticoagulant effect. *Hematology/Oncology Clinics* 2016; 30: 995-1006.
10. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med* 2014; 14: 165-75.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2009; 361: 1139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011; 365: 883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011; 365: 981-92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2013; 369: 2093-104.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; 383: 955-62.
16. Schulman S. New oral anticoagulant agents—general features and outcomes in subsets of patients. *Thrombosis Haemostasis* 2014; 112: 575-82.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart J* 2016; 37: 2893-962.
18. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 78: 227-39.
19. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al, editors. *Idarucizumab for dabigatran reversal: updated results of the re-verse ad study*. *Circulation*; 2016: Lippincott Williams & Wilkins Two Commerce Sq, 2001 Market St, Philadelphia, PA 19103 USA.
20. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Eng J Med* 2015; 373: 511-20.

Serratia marcescens-associated bacteremic urinary tract infection: a case report

Serratia marcescens ilişkili bakteremik üriner sistem infeksiyonu: olgu sunumu

Şükran Sevim, Salih Cesur, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Şerife Altun Demircan, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı

Ankara Training and Research Hospital, Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Serratia marcescens (*S. marcescens*) is a Gram negative bacilli in the family Enterobacteriaceae and is an important cause of health care-related infections and intensive care outbreaks. In this article, an 82-year-old female patient admitted to bed, who was a persistent urinary tract infection due to bacteremic urinary tract infection due to *S. marcescens*, was referred to the literature. In conclusion, it should be kept in mind that *S. marcescens* and other Gram-negative bacteria may cause bacteraemia-induced urinary tract infections especially in bedridden patients who have persistent urinary incontinence, and urine culture and blood cultures should be taken in these patients.

Keywords: *Serratia marcescens*, bacteriemi, urinary tract infection

ÖZ

Serratia marcescens (*S. marcescens*), Enterobacteriaceae ailesinde yer alan Gram negatif basil olup, sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar ve yoğun bakımda salgınların önemli bir etkenidir. Bu yazıda yoğun bakımda yatarken *S. marcescens*'e bağlı olarak bakteremik üriner sistem infeksiyonu gelişen kalıcı idrar sondası olan yatağa bağımlı 82 yaşında bir kadın hasta sunularak literatür gözden geçirildi. Sonuç olarak, özellikle kalıcı idrar sondası olan yatalak hastalarda *S. marcescens* ve diğer Gram negatif bakterilerin bakteriyemi ile seyreden üriner sistem infeksiyonlarına neden olabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda idrar kültürü ile birlikte kan kültürleri de alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Serratia marcescens*, bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonu

Corresponding Author: Salih Cesur, Ankara Training and Research Hospital, Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Ulucanlar Street, 06230, Ankara, Turkey

E-mail: scesur89@yahoo.com

Received: 05.09.2018

Accepted: 26.09.2018

Doi: 10.32322/jhsm.457420

Cite this article as: Sevim Ş, Cesur S, Ataman Hatipoğlu Ç, Altun Demircan Ş, Kaya Kılıç E, Kınıklı S. New oral anticoagulants. *J Health Sci Med* 2019; 2(1); 30-33.

INTRODUCCION

Serratia marcescens (*S. marcescens*) is a member of Klebsiellae tribe from the Enterobacteriaceae family, an opportunistic Gram-negative bacilli, an important factor in health care-associated infections and intensive care outbreaks. *S. marcescens* are important pathogens between Serratia species. There are *S. plymuthica*, *S. liquefaciens*, *S. rubidaea* and *S. odorifera* species which are reported to infest rarely within this genus. Serratia are other species of Enterobacteriaceae family; are less likely to be located in the gastrointestinal tract, with the presence of lipase, gelatinase and DNase enzymes (1-3).

It has been reported that it is prone to nosocomial infections in the respiratory system and urinary system, especially in intensive care units (3-6).

We wanted to review the literature by presenting this case with an important bacterial infection of the urinary system which leads to bacterial infections, lower respiratory tracts, surgical wounds and serious infections in the skin and soft tissues.

CASE

Eighty-two-year-old woman presented with an urgent complaint of not being able to speak, deterioration of general condition, somnolence and swelling in her body. He was diagnosed as having Alzheimer's disease, COPD and hypertension, and urinary incontinence. The patient was admitted to the emergency intensive care unit and inhaler therapy was initiated by COPD exacerbation suspicion. On the 12th day of admission, 39°C fever was admitted to the infectious disease clinic with leukocytosis (leukocyte count 18.57 /mm³ and CRP values greater than CRP 44 mg / L), urine and blood cultures were obtained from urinary bladder empirically, piperacillin-tazobactam treatment was initiated at a dose of 3x4.5 mg /day. *S. marcescens* was reported in urine and blood cultures on the second day of admission. The agent, which was isolated from both blood culture and urine culture as a result of the antibiogram, was susceptible to amikacin and tigecycline resistant to other antibiotics. The patient was treated with 1x1 gr iv and tigecycline 100 mg iv after 2x50 mg doses in the amikacin. Body temperature was normal on the 2nd day of the treatment. There was no proliferation in control urine and blood cultures. The leukocyte count was 7430 /mm³, CRP was 4.5 mg /L. After completion the current treatment to 10 days, with outpatient control plan; the patient was discharged.

DISCUSSION

Serratia bacteria consist of at least 20 species, including 8 species known to cause human disease.

S. marcescens is the most common affect in the genus Serratia. *S. marcescens* Gram-negative bacilli within the family Enterobacteriaceae, an opportunistic pathogen that can cause healthcare-associated infections. It is an important feature of forming red pigment in the medium (1,7,8).

It is thought that the infections caused by serratia species originate from extraneous environmental sources rather than commensal flora. *S. marcescens* and other species are generally associated with the environment and have the ability, in particular, to cause health care-related infections and hospital-acquired outbreaks. *S. marcescens* infections are widely reported in the world. The environmental resources of *S. marcescens* are quite extensive. It is found in water, soil, plants, animals, and insects. People often come into contact with environmental resources and are not infected with insect bites. Outbreaks associated with *S. marcescens* are often associated with contact with environmental or medical devices. Outbreak sources may be tap water, disinfectants, soap, blood products, intravenous solutions. In addition, they can be carried in the hands of healthcare personnel and spread by hand. Community-acquired infections have also been reported (7,8).

Apart from environmental sources, hospital patients may also be reservoirs for infections. The gastrointestinal tract is considered to be the dominant colonization region in *S. marcescens*, as it is for most members of the Enterobacteriaceae family. In studies conducted, *S. marcescens* showed that the rates of gastrointestinal carriage are largely dependent on the population being screened. Carrier rates are low in healthy host and non-immunocompromised patients (<1% and 3%, respectively). However, more than 30% of patients infected with *S. marcescens* were reported to carry the organism in the intestines, while the carrier rate in uninfected patients was 21% in affected services. Carriages have been reported in other body regions (mouth, nose) except the intestines (8). *S. marcescens* is an important cause of healthcare-associated infections in the adult and pediatric age group and may cause outbreaks in hospitals, rarely leading to community-acquired infections (7,8).

S. marcescens can cause urinary tract infections, pneumonia, catheter-related bloodstream infections, endocarditis, surgical site infections, wound infections, necrotizing fasciitis, osteomyelitis, septic arthritis, meningitis, meningoencephalitis, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, keratitis, contact lens-related keratitis, endophthalmitis (7-11).

Patients at risk for infection due to *S. marcescens*; bed-dependent severe illness or immunosuppressive disease, patients treated with broad-spectrum antibiotics and invasive devices in the intensive care unit.

Permanent urinary incontinence is an important risk factor for infection (13). The presence of underlying Alzheimer's disease and persistent urinary tract in our patients were risk factors for *S. marcescens* infection.

Urinary tract infections due to Gram negative bacterial strains, especially *E. coli*, are common, and bacteremia complications are frequent in these infections. It is estimated that 15% of patients with urinary prompt infection have bacteremia during infection (11,12).

Al Hasan et al. (11) reported that age-related infections have and community-acquired infections and urinary tract infections due to *E. coli* were associated with lower mortality but elderly patients have high mortality in the study of 540 patients with bacteriemic urinary tract infections. In the same study, trimethoprim-sulfamethoxazole and quinolone resistance were reported to increase linearly during the study period.

Ackermann et al. (13) in the study of 180 elderly patients with bacteriemic urinary tract infections; 61 patients were between 65-79 years of age, and 40 patients were over 80 years of age. It was determined that 64% of the patients were female and 36% of the patients were male. Gram-negative organisms constituted 80.3% of bacterial isolates and 54% of *E. coli* were found. Gram positive organisms were *Staphylococcus aureus* (13.1% and *Enterococcus species* (spp.) (5.5%). Male patients and patients with persistent urinary incontinence have been reported to have a higher incidence of Gram-positive organisms and infections due to gram-negative bacilli outside of *E. coli*. The mortality rate in the study was determined as 16%, it was reported that mortality was high in patients with chronic urinary incontinence, patients admitted to nursing homes and patients with Gram-positive proliferation and older age was not associated with mortality.

Artero et al. (14) retrospectively investigated the clinical impact of bacteremia in elderly patients with urinary tract infections requiring hospital admission. In the study, patients with elderly urinary tract infections who required hospitalization were reported to have no effect on the outcome, such as in-hospital mortality or length of stay, of bacteriemia presence or absence.

Liu et al. (9) reported a mortality rate of 5% in a study that retrospectively evaluated 329 nosocomial urinary tract infections caused by *S. marcescens*. In the study, female gender and secondary *S. marcescens* bacteremia were determined as independent prognostic factors for death. Although our patient had female gender and advanced age, the patient stayed alive.

Serratia species are intrinsically resistant to ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, narrow-spectrum cephalosporins (including cefazolin), cefamycins, cefuroxime, macrolides, tetracycline, nitrofurantoin and colistin. In addition, as a result of exposure to certain antibiotics, AmpC has the potential to induce or select broad spectrum beta-lactam antibiotic resistance through beta-lactamase production (7). The production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and carbapenemases in *Serratia species* has also been described (7,16).

Yu et al. (17) reported that the MIC value of amikacin against these microorganisms was lower than that of gentamicin and tobramycin and that the response rate was 80% for 25 severe infections caused by *S. marcescens* and *Pseudomonas* spp.

Creven et al. (12) reported that amikacin is particularly effective against multiple-infectious strains of *S. marcescens*-associated urinary tract infections, but that some strains may limit their ability to develop resistance to amikacin, particularly in the treatment of deep tissue infections.

In the present case, *S. marcescens* strains were susceptible to amikacin and tigecycline, while other antibiotics were resistant.

S. marcescens strains isolated from the urine and blood cultures of our patients had the same resistance pattern, and ESBL, ampC beta-lactamase and carbapenemase were not reported in strains.

As a result; it should be kept in mind that *S. marcescens* and other Gram negative bacteria may cause bacterial infections such as urinary tract infections in hospitalized patients, especially those who have persistent urinary incontinence and can not establish an infection center on the examination. In these patients, blood cultures must be taken with urine culture.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

1. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, eds; Erdem B. Enterobacteriaceae, Bölüm: 11, 1.Baskı, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1999, s: 471-515.
2. Ania B J: *Serratia*. Copyright 2002, eMedicine.com, Inc, 2002.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Chapter 4, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Company 1997; p: 171-252.
4. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream

- infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-44.
5. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 1997; 46: 903-12.
 6. Royo P, del Valle O, Boquete T. Epidemiology of *Serratia marcescens* between 1987 and 1995 at Vall d'Hebron Hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 519-27.
 7. Calderwood SB. Infections due to *Serratia* species. <https://www.uptodate.com/.../infections-due-to-serratia-species>.
 8. *Serratia* infeksiyonları Herra C, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. <http://www.antimicrobe.org/b26.asp>.
 9. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 81-8.
 10. Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. Transplant Proc 2011; 43: 2991-3.
 11. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, and Baddour LM. Bacteremia complicating Gram-negative urinary tract infections: A Population-Based Study. J Infect 2010; 60: 278-85.
 12. Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 349-52.
 13. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 927-33.
 14. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in elderly patients with urinary tract infection. Am J Med Sci 2016; 352: 267-71.
 15. Liu JW, Hsu YM, Huang YF. Independent prognostic factors for fatality in patients with urinary tract infection caused by *Serratia marcescens*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 80-2.
 16. Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2014-8.
 17. Yu VL, Rhame FS, Pesanti EL, Axline SG. Amikacin therapy. Use against infections caused by gentamicin-and tobramycin-resistant organisms. JAMA 1977; 238: 943-7.
 18. Craven PC, Jorgensen JH, Kaspar RL, Drutz DJ. Amikacin therapy of patients with multiply antibiotic-resistant *Serratia marcescens* infections: development of increasing resistance during therapy. Am J Med 1977; 62: 902-10.

Vankomisin tedavisine bağlı olarak red neck sendromu gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjitisi olgusu

A case of penicillin resistant pneumococcal meningitis who developed red neck syndrom due to vancomycin therapy

 Hüseyin Esmer ¹,  Salih Cesur ¹,  Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹,  Esra Kaya Kılıç ¹,  Sami Kınıklı ¹,
 Güler Vahaboğlu ²

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

²SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Vankomisine bağlı olarak gelişen yan etkilerden red neck (kırmızı boyun) sendromu histamin aşırı salınımına bağlı bazen hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur. Red neck sendromu gelişen hastalarda zorunlu hallerde kortikosterod ve antihistaminiklerle birlikte vankomisin tedavisine devam edilebilir veya alternatif bir antibiyotik tedavisine geçilebilir. Bu yazıda, penisiline dirençli pnömokok menenjitisi tanısıyla vankomisin tedavisi başlanan ve tedavinin 8. gününde red neck sendromu gelişen 54 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Hastanın o sabah verilen vankomisin infüzyonunun bir saatten kısa sürdüğü öğrenildi. Hastanın vankomisin tedavisi kesilerek intravenöz linezolid tedavisine geçildi.

Sonuç olarak, vankomisinin hızlı infüzyonuna bağlı olarak red neck sendromu gelişebilir ve bu olgularda tedavi yönetiminde alternatif ilaç olarak linezolid kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Penisiline dirençli pnömokok, menenjit, vankomisin, yan etki, red neck sendromu, tedavi yönetimi

ABSTRACT

Red neck syndrome which is a side effect of vancomycin, is associated with excessive release of histamine and is sometimes a life threatening complication. In patients who develop red neck syndrome, if necessary, vancomycin therapy may be continued with corticosteroids and antihistamines or an alternative antibiotic may be started. In this report, a 54 year-old female patient who was started vancomycin therapy because of penicillin resistant pneumococcal meningitis and developed red neck syndrome on 8th day of the therapy was presented. It was learned that the patient's vancomycin infusion that morning was shorter than one hour. Vancomycin therapy was stopped and intravenous linezolid was started. In conclusion, red neck syndrome may develop due to rapid infusion of vancomycin. In this patients linezolid may be used as alternative therapy.

Keywords: Penicillin resistant pneumococcus, meningitis, vancomycin, side effect, red neck syndrome, management

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 06230, Ulucanlar, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.10.2018 **Kabul Tarihi:** 29.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.471102

Cite this article as: Esmer H, Cesur S, Ataman Hatipoğlu Ç, Kaya Kılıç E, Kınıklı S, Vahaboğlu G. Vankomisin tedavisine bağlı olarak red neck sendromu gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjitisi olgusu. J Health Sci Med 2019; 2(1); 34-37.

OLGU

Elli dört yaşında kadın hasta baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Anamnezinden otit tanısıyla antibiyotik tedavisi başlandığı, meme kanseri nedeniyle beş yıl önce opere edildiği ve kemoterapi aldığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyonunun olduğu öğrenildi. Acil servisteki muayenesinde; ateş 38,5 °C, genel durumu kötü, bilinci kapalı, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlı idi, ağırlı uyarana yanıt vermiyordu. Ense sertliği ve Brudzinski pozitifliği, Kernig değerlendirilemedi. Beyin bilgisayarlı tomografide intrakraniyal yer kaplayan lezyon saptanmadı. Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS bulanıktı, BOS'ta 3200 /mm³ lökosit ve 500 /mm³ eritrosit görüldü. BOS'un biyokimyasal incelemesinde; BOS glukozu 1 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 130 mg/dl), protein 572 mg/dl, olarak saptandı. BOS kültürü ekildi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) için BOS örneği ayrıldı. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2 x 2 gr i.v. , ampicilin sulbaktam 4x3 gr i.v. ve 4x10 mg deksametazon i.v başlandı. BOS kültüründe penisiline yüksek düzey dirençli (Penisilin G MİK değeri 8 µg/ml) pnömokok rapor edildi. BOS'da PZR sonucu da *Streptococcus pneumoniae* olarak rapor edildi. Tedavinin ikinci günü ampicilin tedavisi kesildi, vankomisin tedavisi 2x1 gr dozda i.v. yolla verildi. Hastanın bilinci açıldı, tedavinin 7. gününde ağız çevresinde Herpes labialis ile uyumlu veziküler lezyonlar saptandı. Dermatoloji kliniğine konsülte edilen hastaya herpes simpleks veziküler dermatit tanısıyla valasiklovir tedavisi başlandı. Laboratuvar testlerinde; löko-

sit sayısı 13,660 /mm³ (%88 nötrofil lökosit) , CRP 21mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 11 mm/saat idi. Biyokimyasal testleri normaldi. Vankomisin tedavisinin 8. gününde vankomisin infüzyonunun hemen sonrasında boyun bölgesinde ve omuz üst kısmında red neck sendromu (RNS) ile uyumlu eritematöz cilt döküntüsü gelişti (**Resim 1**).

Hastanın tedavi şeması incelendiğinde o günkü sabah vankomisinin dozunu (1 gram) 1 saatten kısa süreli infüzyonla aldığı belirlendi. Hastada boyun bölgesindeki eritematöz döküntüye kaşıntı, halsizlik, taşikardi, anjiyoödem (dudaklarda) ve sırt ağrısı eşlik ettiğinden vankomisin tedavisi kesilerek linezolid 600 mg 2x1 i.v başlandı. Dermatoloji kliniğine konsülte edilen hastaya antihistaminik tedavi önerildi. Hastanın antibiyotik tedavisi toplam tedavi 14 gün süreyle uygulandı. Tedavi bitiminde hastanın klinik bulguları düzeldi. Laboratuvar testlerinde; lökosit 7160 /mm³, CRP 6,45 mg/L olarak belirlendi. Genel durumu düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Penisiline dirençli pnömokok infeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sorundur (1). Penisiline dirençli pnömokok menenjitinde pnömokok suşlarının penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≥ 0.12 µg/ml ise dirençli, ≤ 0.06 µg/ml ise duyarlı olarak kabul edilir (2). Penisiline yüksek düzey dirençli pnömokok suşlarına bağlı olarak gelişen menenjit gibi invaziv infeksiyonların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlere vankomisinin ilave



Resim 1. Vankomisin tedavisinin 8. gününde vankomisin infüzyonunun hemen sonrasında boyun bölgesinde ve omuz üst kısmında RNS ile uyumlu eritematöz döküntü

edilmesi önerilmektedir (1,3,4). Sunduğumuz olguda penisiline dirençli pnömokok infeksiyonu açısından risk faktörü hastanın önceden antibiyotik kullanımı öyküsü olmasıydı. Hastaya seftriakson ve vankomisin tedavisi birlikte başlanmıştı ve pnömokok suşunun penisiline dirençli olması nedeniyle vankomisin tedavisine devam edildi.

Vankomisin, penisiline dirençli pnömokok, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, metranidazole dirençli *Clostridium difficile* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen glikopeptid grubu bir antibiyotiktir (5).

Vankomisin iki tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir; bunlardan biri RNS (kırmızı boyun sendromu) veya diğer adıyla red man (kırmızı adam) sendromu, diğeri ise anafilaksidir. RNS, vankomisine özgü infüzyonla ilişkili bir reaksiyondur ve sık görülür. Kırmızı boyun sendromu belirtileri infüzyon başladıktan yaklaşık 4-10 dakika sonra veya tamamlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (6).

RNS tipik olarak yüz, boyun ve üst gövdeyi içeren kaşıntılı, eritematöz döküntü ile karakterize anafilaktoid tip bir reaksiyondur. Ekstremitelerin tutulumu nadiren görülebilir. Daha az sıklıkla hipotansiyon, taşikardi, kas spazmı ve anjiyoödem görülebilir. Hastalarda sıklıkla yanma hissi, kaşıntı ve genel rahatsızlık mevcuttur. Bazı olgularda, baş dönmesi, ajitasyon, ağız çevresinde parestezi, baş ağrısı, titreme gibi semptomlar da görülebilir. Şiddetli olgularda, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişebilir. Sıklıkla ilk vankomisin dozunun hızlı infüzyonu (1 saatten kısa süreli) ile ilişkilidir. Reaksiyon ardışık maruziyetle aynı ciddiyette olmayabilir, ancak; nadiren birkaç dozdan sonra veya yavaş infüzyonla da ortaya çıkabilir (5,6). Bu nedenle, hastane protokollerinin çoğu, vankomisin en az bir saat süreyle infüzyonla uygulanmasını önermektedir.

Sunduğumuz olguda RNS tedavinin 8. gününde ve infüzyonun bir saatten kısa sürede uygulanmasını takiben gelişmişti.

RNS insidansı, %4 ile 50 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda en şiddetli reaksiyonların, özellikle çocuklarda ve 40 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıktığı bildirilmektedir. RNS olguların %5-13'ünde, özellikle de infüzyon bir saatten daha kısa bir sürede verildiğinde ortaya çıkar (5,6). Polk ve ark. (7), 11 gönüllüden 9'unda (% 82) 1 g vankomisin bir saatlik infüzyonu sırasında bu reaksiyonu gözlemlemişler ve hastalarda plazma histamin düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Siprofloksasin, amfoterisin B, rifampisin, sefepim, amfoterisin B ve teikoplanin gibi antibiyotikler de potansiyel olarak kırmızı boyun sendromuna neden olabilir (5,6).

RNS, vankomisin sık görülen yan etkilerinden biridir ve sıklıkla vankomisin hızlı intravenöz infüzyonun sonucu gelişir. Sunduğumuz olguda vankomisin sabah dozunun infüzyonunun bir saatten kısa süreyle uygulandığı belirlendi. Nefrotoksisite ve otoksisite vankomisin diğer önemli yan etkileridir (8).

Kırmızı boyun sendromu IgE aracılıklı hipersensitivite reaksiyonundan ziyade bir ilaç yan etkisi reaksiyonu olarak da tanımlanır (6,8). Olgumuzda RNS boyun bölgesinde gelişti, ekstremitelere yayılmamıştı. RNS, genellikle infüzyon sırasında veya infüzyon tamamlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, ancak; nadiren son dozdan sonraki 7 güne kadar da ortaya çıkabilir. RNS, genellikle hafiftir ve kolayca yönetilebilir. Nadiren yaşamı tehdit eden RNS olguları da bildirilmiştir. Bu sendrom vankomisin mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını aktive etmesi sonucu gelişmektedir (5).

RNS klinik bulgular; hafif kaşıntıdan yaşamı tehdit eden semptomlara kadar değişebilir. Semptomlar sıklıkla infüzyon sırasında veya infüzyondan hemen sonra ortaya çıkar. Bu sendromun semptom ve bulguları; yüz, boyun ve gövde üst kısmında eritematöz döküntü, kaşıntı, bulantı-kusma, hipotansiyon, ateş, titreme, halsizlik, baş dönmesi, göğüs ve sırt ağrısı, anjiyoödem, taşikardiden oluşur. Sunduğumuz olguda boyun bölgesinde ve omuz üst kısımlarında eritematöz döküntü ile birlikte kaşıntı, halsizlik, taşikardi, anjiyoödem (dudaklarda) ve sırt ağrısı mevcuttu. Bu nedenle hastada vankomisin tedavisini kesilerek linezolid tedavisine geçildi.

RNS tanısı klinik olarak konur. Ciddi seyirli olguların IgE aracılıklı tip 1 aşırı duyarlılık (anafilaktik tip) reaksiyonlardan ayırd edilmesi gerekir. Hem anafilaksi hem de RNS'de kaşıntı, eritematöz döküntü ve taşikardi görülebilir. Anafilaktik reaksiyonlarda; stridor, anjiyoödem, ürtiker, hışırtılı solunumdan bronkospazma kadar değişen semptomlar görülebilir. Anafilaktik reaksiyonlar IgE aracılıdır ve önceden maruz kalma gerektirir. Oysa, RNS sıklıkla vankomisine ilk maruz kalma sırasında ortaya çıkan, uygulama hızıyla ilişkili (hızlı uygulama sonucu gelişen) bir anafilaktoid yan etkidir (5,6).

RNS tedavisinde intravenöz infüzyon derhal durdurulmalıdır. Hastaya destek tedavisi şeklinde antihistaminik (H1 ve H2 reseptör antagonistleri) ilaçlar uygulanabilir (5,6). Sunduğumuz olguda antihistaminik ilaç uygulandı, vankomisin tedavisi yerine intravenöz linezolid tedavisine geçildi ve boyun bölgesindeki döküntüsü geriledi. Vankomisin tedavisinin alternatifinin olmadığı durumlarda, hafif RNS olgularında (hafif döküntü ve kaşıntılı olgular) intravenöz difenhidramin ve ranitidin i.v yolla uygulandıktan sonra vankomisin tedavisinin iki saat sürecek şekilde yavaş

infüzyonla uygulanması önerilmektedir. Orta ve ağır derece RNS olgularında (ciddi döküntü, hipotansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmı, halsizlik ve anjiyoödem) durumunda hafif olgularda uygulanan antihistaminik tedaviye ilaveten hastada hipotansiyon olması durumunda serum fizyolojik uygulanır. Vankomisinin alternatifi başka bir antibiyotik mevcutsa alternatif tedaviye geçilmelidir (5,6). Vankomisinin alternatifi yoksa, bu durumda intravenöz difenhidramin ve ranitidin vankomisin dozundan bir saat önce uygulanmalı ve vankomisin infüzyonu dört saat boyunca yakın gözlem altında verilmelidir (5). Sunduğumuz olgu orta ile ağır derece arasında RNS olgusu olarak değerlendirildi ve vankomisine alternatif antibiyotik olarak linezolid tedavisine geçildi. Linezolid ve antihistaminik tedavi sonrasında hastanın boyundaki döküntüsü azaldı.

Lewy ve ark. (9) vankomisin tedavisi alan 650 çocuğun 11'inde (%1,6) RNS bildirmişlerdir. RNS gelişen 5 çocukta yavaş infüzyonun RNS gelişmesini önlediği ve azalttığı, uygulama oranının bu sendromun gelişmesi için önemli belirleyici olduğu bildirilmiştir. RNS gelişen çoğu hastada sendrom infüzyonun başlamasından 15 dakika sonra çoğunlukla yüzünde, boyunda ve kulakların çevresinde kızarıklık, eritemli döküntü şeklinde ortaya çıkmıştır. Kaşıntı 9 olguda üst gövde kısmında lokalize iken, iki olguda ise tüm gövdeye yayıldığı rapor edilmiştir. Sunduğumuz olguda döküntü boyun bölgesine lokalize idi ve gövdeye yayılmamıştı.

Atalan ve ark. (10) koroner arter baypas ameliyatı sonrasında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitisi gelişen 56 yaşındaki erkek hastada vankomisin tedavisinin beşinci gününde RNS geliştiğini bildirmişlerdir. Hastada vücudun üst kısmında daha fazla olmak üzere tüm gövdede yaygın, yer yer birbiriyle birleşen, kaşıntılı kızarıklıklar, eritematöz döküntüler ve hipotansiyon gelişmiştir. Dermatoloji ile konsülte edilen hastaya RNS tanısı konmuştur. Yapılan bir çalışmada histamin salımı ve reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu, reaksiyonun sıklığı ve şiddetinin müteakip dozlarla azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, plazma histamin konsantrasyonundaki artışın RNS'un şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (11).

Vankomisin'in i.v uygulanması dışında intraperitoneal yolla uygulanmasına bağlı olarak da RNS gelişebilir (12). Nadiren oral vankomisin tedavisine bağlı olarak da RNS geliştiği bildirilmiştir (13). Killian ve ark. (12) psödomembranöz enterokolit tanısıyla yüksek doz (6 saatte bir 500 mg) oral vankomisin tedavisi alan 67 yaşında bir kadın hastada ilk dozdan sonra RNS bildirmişlerdir.

Glikopeptid grubunda yer alan teikoplaninin vankomisinden daha hızlı infüzyonla uygulandığında bile

histamin salınımına ve bununla ilişkili semptomlara neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle vankomisine bağlı olarak RNS gelişen hastalarda alternatif antibiyotikler teikoplanin ve linezolid (11,14). Sunduğumuz olguda da vankomisin tedavisi kesilip, alternatif antibiyotik olan linezolid tedavisine geçildi.

SONUÇ

Sunduğumuz olguda olduğu gibi vankomisin'in hızlı infüzyonuna bağlı olarak RNS gelişebileceği akılda tutulmalı, hızlı infüzyonundan kaçınılmalı ve ciddi seyirli RNS olgularında mümkünse alternatif antibiyotikler kullanılmalıdır

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Ulusoy S. Dirençli pnömokok infeksiyonlarında antimikrobiyal ilaç seçimi. *Flora* 2003; 8: 22-6.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th International Supplement, 2010, M100-S20. CLSI, Wayne, PA.
3. Edward N. Janoff and Daniel M. Musher. *Streptococcus pneumoniae*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, 2015; 201: 2310-27.e5.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1267-84.
5. Martel TJ, Whitten RA. Red man syndrome. *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494112.*
6. Sivagnanam S and Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 2003; 7: 119-20.
7. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis* 1988; 157: 502-7.
8. Cheung RP, DiPiro JT. Vancomycin: an update. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 153-69.
9. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE. Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 572-80.
10. Atalan N, Fazlıoğulları O, Akgün S. Kırmızı adam (red man) sendromu. *GKDA Derg* 2013; 19: 106-8.
11. Polk RE. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl B: 17-29.
12. Barron J, Lattes A, Marcus EL. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 73.
13. Killian AD, Sahai JV, Memish ZA. Red man syndrome after oral vancomycin. *Ann Intern Med* 1991; 115: 410-1.
14. Lin SK, Mulieri KM, Ishmael FT. Characterization of vancomycin reactions and linezolid utilization in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 750-6.

Asymptomatic trochlear calcification with Behcet disease

Behçet tanılı hastada asemptomatik troklear kalsifikasyon

 Emrah Doğan

Muğla Sıtkı Koçman University, Training and Research Hospital, Department of Radiology

Dear Editor;

The trochlea is a structure formed by cartilaginous tissue. It is located in the superomedial part in the orbit. This structure permits unimpeded movement of the superior oblique tendon and sheath (1). We may frequently encounter incidental calcification of the trochlea on routine CT scans (1,2). They observed an increased prevalence of trochlear calcifications (TC) in male patients (3). TC is important since it can be an early sign for some disease. It's especially valuable in patient under 40 years old as an early mean of diagnosis of diabetes mellitus (1,2). According to some reports in previous studies, TC can accompany diseases that may create organ calcifications such as autoimmune disorders (including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn disease, Sjogren syndrome and scleroderma), endocrine diseases and chronic renal insufficiency. TC can be also seen among patients with dysregulations in calcium homeostasis (high serum calcium and alkaline phosphatase levels). Moreover, TC seems to be associated to alcoholism and HIV Infection (1,4).

Certain traumatic mechanisms can induct calcification of the trochlear apparatus. Generally, it takes a

long time for calcification to occur after trauma (3). Even, TC can be confused with a foreign body in post-traumatic patients (5).

Radiologically, it is bilateral. Location of TC is specific in the superomedial orbital part corresponding synovial sheath and superior oblique muscle. However, pathologic correlation is not available (2).

Our case is about 36 years old male patient newly diagnosed as behcet disease. Patient didn't report ophthalmological complaint and only had a mild grade myopia. He was admitted to hospital with infection symptoms several times. In the antecedent, we found a history of pharyngitis, urethritis, bronchopneumonia and upper respiratory tract infection. He was even admitted to the ENT department because the nasal deviation was considered to be a cause of remitting infection. In biochemistry reports; there was no abnormality. ALP and calcium level were also normal.

Several explorations by different specialties were asked before the diagnosis of behcet disease was made. We detected in old patient's radiological reports and graphics the presence of TC from a long time. In the radiological imaging, there was bilate-

Corresponding Author: Emrah Doğan, Muğla Sıtkı Koçman University, Education and Research Hospital, Department of Radiology, Muğla, Turkey

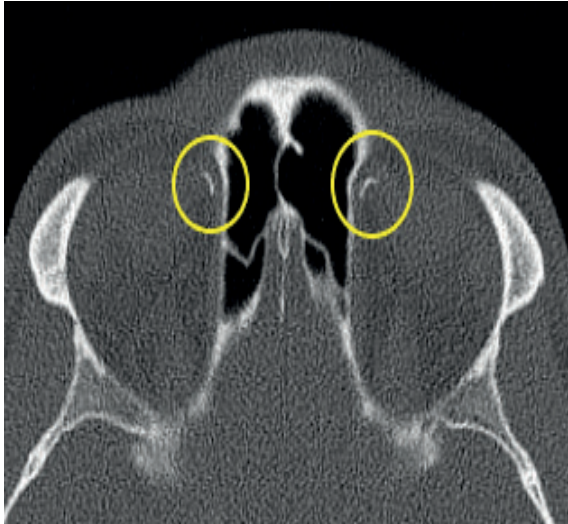
E-mail: dr_e_dogan@hotmail.com

Received: 16.10.2018

Accepted: 22.11.2018

Doi: 10.32322/jhsm.471077

Cite this article as: Doğan E. Asymptomatic trochlear calcification with Behcet disease. J Health Sci Med 2019; 2(1): 38-39.



Picture 1. Crescentic bilaterally calcifications in antero medial border of orbit in axial CT images



Picture 2. Superomedial localisation of TC in coronal CT images

rally supero-medial orbital calcifications with crescentic shape (Picture 1,2).

TC are commonly encountered entity in orbital radiological reports. It can be seen unimportant and generally even not noticed but it may be a valuable sign of some diseases, especially when it is bigger and has a crescentic shape like in our patient. Our case is remarkable since association between behcet disease and TC was not reported previously in the literature despite of its belonging to the group of autoimmune diseases. Moreover, our patient was younger than 40 years old and reports in the literature highlighted that TC can be an early sign of diseases if detected in this age group. Finding TC in young

patients is more valuable as it will help diagnose the disease at an early stage.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

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

REFERENCES

1. Buch K, Nadgir RN, Tannenbaum AD, Ozonoff A, Fujita A, Sakai O. Clinical significance of trochlear calcifications in the Orbit. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 Mar; 35: 573-7.
2. Hart BL, Spar JA, Orrison WW Jr. Calcification of the trochlear apparatus of the orbit: CT appearance and association with diabetes and age. *AJR Am J Roentgenol* 1992 Dec; 159: 1291-4.
3. KoS, KimY. Incidence of calcification of the trochlear apparatus in the orbit, *Korean J Ophthalmol* 2010; 24: 1-3.
4. Nanke Y, Kotake S, Akama H, et al. Alkaline phosphatase in rheumatoid arthritis patients: possible contribution of bone-type ALP to the raised activities of ALP in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 198–202.
5. Sobel RK, Goldstein SM. Trochlear calcification: a common entity. *Orbit* 2012 Apr; 31: 94-6.

SJM

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

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

Aim

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

Scope

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

Online Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard>. More information about sending texts can be found on this internet address. A unique number will be given for each article and it will be confirmed via e-mail. The "full-text" pdf form of the articles can be accessed from this page.

Journal Publication

Journal of Health Sciences and Medicine national refereed journal is published every three months, four times in a year (March, Jun, September, December). Journal of Health Sciences and Medicine can publish special issues after prior announcement.

Open Access Policy

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

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

Information to Authors

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

Abbreviation for the Name of the Journal

J Health Sci Med / JHSM

Correspondence Address

Articles should be sent by e-mail by the responsible author after entering <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> link at DergiPark and registering.

Article Language

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

The Article is not Published Elsewhere

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

Evaluation

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

Acceptance of Edition

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

Copyright Release Form

Copyright Transfer Form must be filled in the primary language of the article (if the language of the article is English, must be English, if the language of the article is Turkish, must be Turkish). It must be sent online via <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

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

Sections of the article

1. Presentation page

It is a letter to the editor of the magazine written by the author responsible for the article, which states that it is requested to be evaluated for publication in *Journal of Health Sciences and Medicine*. In this section,

it must be told that a section or whole of the article should not be published elsewhere and should not be in the process of being evaluated at the same time, also financial support and relationship based on self-interest status.

2. Title page

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

3. Article File

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

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

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

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

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

Ethical Guidelines: The protocol of clinical trials should be approved by the ethics committee. All work done on humans should include a statement that the work in the "Materials and Methods" section has been approved by the committee or that the work has been carried out in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles** (www.wma.net/e/policy/b3.htm). All persons included in the study must be indicated in the text signed by the informed consent form. *Journal of Health Sciences and Medicine* shall be deemed to have been made in conformity with the Helsinki Declaration and that institutional ethics and legal permits shall be taken and shall not be held responsible for this matter. If the "animal" item is used in the study, the authors must indicate that they have protected animal rights and have been approved by the ethical committees of their institutions in line with the principles of the article in the Materials and Methods section of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).

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

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

Sources: Sources should be written according to the order of arrival on the article. All authors should be listed if the number of authors in the source is 6 or less, and the first 3 names if 7 or more and could be added

“et al”. The format used for source writing should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The resource list should include only works that have been published or accepted to be published or have received a DOI number. Magazine abbreviations should follow the style used in “Cumulated Index Medicus”. It should be taken to limit the number of references to 40 in research and 60 in review articles, 20 in case presentations and 10 in editorials. References should be specified in parentheses immediately before the dot mark at the end of the sentence in the text. For example (4,5). The author (s) are responsible for the correctness of the sources. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Form and Table Headings

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

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

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

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

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

Excerpt from the books having only editor or writer;

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

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

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

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

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

Excerpt from Doctoral / Bachelor Thesis

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

Excerpt from a website;

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

Given DOI number;

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

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

Scientific Responsibility Statement

Before an accepted article is published, each author must declare that he / she has participated in the search to share the responsibility of his / her content. This participation may include: **1.** Creation of concepts and

designs of works, or collection of data **2.** analysis or expression **3.** Preparing the draft of the article or reviewing its scientific content **4.** Approving the final version of the article's print ready.

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

Sponsorship Statement

Authors should declare the role of sponsors in the following areas, if any: **1.** Design of the work **2.** Data collection, analysis and interpretation of the results **3.** Writing of the report

Control List

- 1.** Editor's presentation page (It must be written by the responsible author)
- 2.** Title page (Article title / short title in English and Turkish, authors, institutions, responsible author mailing address, e-mail addresses of all authors, telephone number of responsible author)
- 3.** Text page of the work (article title / short title in English and Turkish, Abstract / Keywords, article text, sources, table and figure titles, tables, figures)
- 4.** Tables and graphics should be in text.
- 5.** Shapes (at least 300 dpi resolution) should be sent as one or more files.
- 6.** Copyright Transfer Form

Correspondence Address

Associated Prof. Dr. Aydın Çifci

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

Phone: +90 318 333 50 00 / 53 33

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

Copyright Release Form can be reached from the link below. <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

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

Amac

Nisan 2018 itibariyle dergimiz “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ulusal hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. Tüm sayılara web adresimizden ve Dergipark web sayfasından (<http://dergipark.gov.tr/jhsm>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

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

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Makalelerin “full-text” pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Derginin Yayın Sıklığı

Journal of Health Sciences and Medicine yılda dört kez olmak (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi duyurusu önceden yapılmak koşuluyla özel sayılar çıkarabilir.

Açık Erişim Politikası

Journal of Health Sciences and Medicine açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

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

Yazarlara Bilgi

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

Dergi Adının Kısaltması

İngilizce: J Health Sci Med / JHSM

Yazışma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, DergiPark'a kayıt olunduktan sonra <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

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

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayınlanmamıştır” İbaresini

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

Değerlendirme

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

Basıma Kabul Edilmesi

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

Yayın Hakkı Devir Formu

Telif Hakkı Devir Formu, makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale Genel Yazım Kuralları

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

çalışma 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

Journal of Health Sciences and Medicine’de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, **maddi destek ve çıkar ilişkisi** durumu belirtmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmemiştir (klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1’den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada **“Sorumlu Yazar”** belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği Adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan **sözlü veya poster bildirilerin**, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale Dosyası

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

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

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

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

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

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

Tesekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. Olmaması durumunda da “Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur” şeklinde yazılmalıdır.

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

4. Şekil ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

DOI numarası vermek;

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

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

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir: **1.** Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması **2.** analizi ya da ifade edilmesi **3.** Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi **4.** Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

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

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: **1.** Çalışmanın dizaynı **2.** Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması **3.** Raporun yazılması

Kontrol Listesi

- 1. Editöre sunum sayfası** (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır).
- 2. Başlık sayfası** (Makale başlığı / kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası).
- 3. Makalenin metin sayfası** (Makale başlığı (Türkçe ve İngilizce-Makalenin dili hangisi ise o üstte olacak), Türkçe Öz ve İngilizce Abstract, Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil başlıkları, Tablolar, Şekiller).
- 4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.**
- 5. Şekiller** (en az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
- 6. Telif Hakları Devir Formu**

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
Tel: +90 318 333 50 00 / 53 33
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form/Telif Hakkı Devir Formu aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.
<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>