

ANADOLU

GÜNCEL TIP DERGİSİ



ANATOLIAN CURRENT MEDICAL JOURNAL

CİLT: 1 SAYI: 2 YIL: 2019



EDİTÖR KURULLARI

ONURSAL EDİTÖR

Şenay DURMAZ CEYLAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kırıkkale

EDİTÖR

İrfan KARAHAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İNGİLİZCE DİL DANIŞMANI

Şadiye Visal BUTURAK

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

BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

YARDIMCI EDİTÖR

Ercan YUVANÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet ZENGİN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

EDİTÖR KURULLARI

Neşet AKAY

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

Çağlar ALP

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Nilgün ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle EAH, Neonatoloji Bilim Dalı,
Ankara

Mehmet BAŞTEMİR

SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Nuray BAYAR MULUK

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

Nesrin BÜYÜKTORTOP GÖKÇINAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Salih CESUR

Ankara EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara

Kenan ÇADIRCI

Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

Abdullah ÇAĞLAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği
Bölümü, Afyon

Aylin ÇAPRAZ

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya

Atilla ÇİFCİ

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

Mehmet Emin DEMİR

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

Özlem ER

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Süleyman GÖKMEN

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

Yeşim GÜZEYARAS

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya

Nihal HATİPOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kayseri

Birgül KAÇMAZ

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

Mahmut KALEM

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

Selma KARAAHMETOĞLU

Ankara Numune EAH, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Muhammed KARADENİZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Murat KEKİLLİ

Ankara EAH, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Bülent KILIÇOĞLU

Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kastamonu

Ebru OLGUN

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim
Dalı, Kırıkkale

Mustafa ÖĞDEN

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

Adnan ÖZDEMİR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Faruk PEHLİVANLI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kırıkkale

İbrahim Ethem PİŞKİN

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

Ünsal SAVCI

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

Bahar SAY

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Murat SONGÜR

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

Mehmet ŞAHİN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı,
Isparta

Ziya ŞENCAN

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

Gökçe ŞİMŞEK

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

Fatih TEKİN

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

Yaşar TOPAL

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

Kevser TÖRE ONBAŞI

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Kütahya

Ayça Törel ERGÜR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,
Ankara

Engin TUTKUN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yozgat

Halil İbrahim YAKUT

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

Selim YALÇIN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Mahmut İlkin YERAL

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

Kadri YILDIZ

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

Ercan YUVANÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Bülent Cavit YÜKSEL

Ankara Numune EAH, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

YAYIN KURULU

Harun AKAR

Tepecik EAH, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Ayşegül ALTUNKESER

Konya EAH, Radyoloji Kliniği, Konya

Fevzi ALTUNTAŞ

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

Ayşe BAÇÇIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Fatih BATTAL

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

Mustafa CESUR

Ankara Güven Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara

Ela CÖMERT

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

Mustafa ÇAPRAZ

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya

Ayşe ÇARLIOĞLU

Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Kliniği, Erzurum

Murat DOĞAN

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

Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

Serdar GÜL

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

Aşkın GÜNGÜNEŞ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Meltem HENDEK

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mustafa KAPLAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi EAH, Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir

Fatma NİŞANCI KILIÇ

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

Muhammed KIZILGÜL

Kilis Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü

Ömer KURTİPEK

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

Turgut KÜLTÜR

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

Adem ÖZKARA

Ankara Numune EAH, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara

Gülnur TARHAN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

Hatice TOPAL

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

Alpaslan TUZCU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Mehmet Akif TÜRKÖĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenterolojik Cerrahi Biim Dalı, Ankara

Özge VERGİLİ

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Bölümü, Kırıkkale

Erdal YILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Deniz YÜKSEL

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

Yücel YILMAZ

Kayseri EAH, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Michele CASSANO

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Foggia, İTALYA

Can CEDİDİ

Estetik, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Bremen, ALMANYA

Bahadır CELEP

Genel Cerrahi ve Gastroenterolojik Cerrahi Kliniği, Viyana, AVUSTURYA

Roger CHEN

Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Sidney, AVUSTRALYA

Demetrios DEMETRIADES

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

Zaim JATIC

Aile Hekimliği Kliniği, Sarayevu, BOSNA HERSEK

Hakan KAYA

İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Hematoloji Kliniği, Spokane, ABD

Ranko MLADINA

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Zagreb, HIRVATİSTAN

Neven SKITARELIC

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Zadar, HIRVATİSTAN

Vedat TOPSAKAL

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antwerp, BELÇİKA

Emre VURAL

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Arkansas, ABD

İMTİYAZ SAHİBİ

İrfan KARAHAN

TASARIM

İbrahim YIKILMAZ

YAZIŞMA ADRESİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Tel: +90 318 333 50 00

MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<http://dergipark.gov.tr/journal/2384/dashboard>

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Öncelikli olarak dergimize olan ilginizden dolayı teşekkürü bir borç biliyorum. Dergimizin bu sayısında da tıbbın birçok bölümünden çok değerli bilim insanlarının katkıları bizi onurlandırmıştır. Gün geçtikçe artan sayıda makaleyi paylaşmaktan dolayı mutluluk duyuyoruz. Emeği geçen herkese bilimsel destekleri için yürekten teşekkür ederim. Bu sayıda ilginizi çekeceğini düşündüğüm ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağına inandığım enfeksiyon hastalıkları ve diyabet gibi konular ile ilgili makaleleri, ilginç olgu sunularını ve eğitici olacağını düşündüğümüz derlemeleri bulacaksınız. Bilimsel çalışmalarınızda yer alacağını düşündüğüm bu sayıdaki bilimsel katkıların çalışmalarınızda bir bahar havası yaratmasını dilerim. Esen kalın.

Prof. Dr. Şenay DURMAZ CEYLAN

Onursal Editör

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma makalesi / Research article

Oruç tutan diyabet hastalarının oruç esnasında gelişen istenmeyen olaylarına geriye dönük bakış 20

Retrospective view on the adverse events of diabetic patients during fasting

Sağlık personeline uygulanan kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısının yan etkilerinin değerlendirilmesi..... 23

Evaluation of side effects of measles-mumps-rubella vaccine administered to health care workers

Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olan hastalardan alınan, IL-2 ile üretilen T hücrelerinin kontrollerle karşılaştırılması..... 26

IL-2 propagated T cells of patients with Epstein-Barr virus infection as compared to controls

Derleme / Review

Bal: kısa bir tıbbi bakış ve kronik yara bakımı 32

Medicinal honey: a short view and chronic wound care

Hastanelerde güncel bir sorun: çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi 37

*A recent problem at hospitals: treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections*

Olgu Sunumu / Case Report

Sarkomatoid renal hücreli karsinom: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi 42

Sarcomatoid renal cell carcinoma: case report and review of the literature

Petröz apisit tanılı iki olgunun manyetik rezonans görüntüleme bulguları 47

Magnetic resonance imaging findings of two cases diagnosed with petrous apicitis

Araştırma makalesi / Research article

Oruç tutan diyabet hastalarının oruç esnasında gelişen istenmeyen olaylarına geriye dönük bakış*

*Retrospective view on the adverse events of diabetic patients during fasting**

İrfan Karahan, Aydın Çifci

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

ÖZ

Amaç: Tip 2 diyabet ülkemizde artan, ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Günlük hayatın bir parçası olan oruç ibadetini yapmak diyabet hastaları tarafından da talep edilmekte ve hekim görüşü istenmektedir. Bu çalışmada oruç tutan diyabet hastalarının yaşadığı istenmeyen olay sıklığı araştırılmak istenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2018 yılı ay takvimine göre Ramazan ayında oruç tutmuş ardından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran 30 hasta değerlendirildi. Hipoglisemi, hipoglisemi semptomu, presenkop, senkop, dehidratasyon, hipotansiyon, ciddi ağırlık kaybı veya kendilerinin tariflediği herhangi bir yakınma olup olmadığı sorgulandı. Hastane veya acil servis başvuruları sorgulandı. Hastaların yaşları ve HbA1c düzeyleri irdelendi. Ramazan öncesi hekim görüşü almadıkları soruldu.

Bulgular: Ortanca yaş 53, ortanca HbA1c: %7,3 olan 11 erkek, 19 kadın hasta değerlendirildi. Hastaların iki tanesinde hipoglisemi, bir tanesinde kan şekeri normalken hipoglisemi semptomu olduğu öğrenildi. Diğer istenmeyen olaylar gözlemlenmedi. Hipoglisemi saptanan hastaların hekim görüşü almadan eski tedavilerine devam ettikleri öğrenildi.

Sonuç: Oruç tutmak isteyen diyabet hastalarının risk grubunun belirlenerek, hastaya uygun bireysel tedavilerin uygulanması ve yakın takip edilmesi istenmeyen olayların yaşanmaması için yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ramazan, oruç, diyabet, hipoglisemi

ABSTRACT

Aim: Type 2 diabetes prevalence continues to increase and the disease is still healthcare problem. Fasting, which is a part of daily life, is demanded by diabetics and the opinion of the physician is requested. In this study, it was aimed to investigate the frequency of adverse events experienced of diabetic patients by fasting.

Material and Method: After 2018 Ramadan, 30 patients that were admit to Kırıkkale University Medical Faculty Internal Diseases outpatient clinic were evaluated. Hypoglycemia, symptoms of hypoglycemia, presyncope, syncope, dehydration, hypotension, severe weight loss, or any symptoms they described were questioned. Hospital or emergency room applications were questioned. Patients' ages and HbA1c levels were examined. Before Ramadan, they were asked whether they received a doctor's opinion.

Findings: Median age was 53, median HbA1c was 7.3%. Eleven male and 19 female patients were evaluated. Two patients had hypoglycemia and one had hypoglycemia symptoms. No other adverse events were observed. It was learned that the patients who had hypoglycemia continued their old treatment without taking the physician's opinion.

Conclusion: It is useful to determine the risk group of diabetic patients who want to fast, and to follow up closely about the appropriate individual therapies for avoiding any adverse events.

Keywords: Ramadan, fasting, diabetes, hypoglycemia

Sorumlu Yazar: İrfan Karahan, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: irfan_karahan@yahoo.com

*Bu makale 15. Metabolik Sendrom Sempozyumu'nda (2018, Bodrum) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 16.11.2018 **Kabul Tarihi:** 29.12.2018 **Makale ID:** 483744

Cite this article as: Karahan İ, Çifci A. Oruç tutan diyabet hastalarının oruç esnasında gelişen istenmeyen olaylarına geriye dönük bakış. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 20-22.

GİRİŞ

Günden güne artan sıklığıyla diabetes mellitus toplumumuzda olduğu gibi dünyada da ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalık günlük yaşantıyı da etkilemekte olup yaşamın bir çok alanında belli düzenlemeleri gerektirmektedir. Müslümanların önemli bir çoğunluğu oruç tutmakta ve bunların bir kısmını da diyabet hastaları oluşturmaktadır (1,2). Diyabet hastalarının karşılaşılabileceği sorunlar arasında; hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, dehidratasyon ve tromboz yer almaktadır. Özellikle kan şekeri 70 mg/dl'nin altına düşenlerde orucun bırakılması önerilmiştir (3). Her yıl Ramazan öncesi, diyabet hastaları, iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerimize başvurularında oruç ibadeti ve tedavileri ile ilgili hekim görüşü istemektedir. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında oruç esnasında gelişen istenmeyen olay sıklığı ve ciddiyeti belirlenmek istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, 2018 yılı Hicri takvime göre Ramazan ayında kendi isteğiyle oruç tuttuğunu belirtip Ramazan sonrası kontrole gelen 30 tip 2 diyabet hastası sorgulandı. Aldıkları tedaviler değerlendirildi. Ramazan öncesi hekim görüşü alıp almadıkları değerlendirildi. Anamnezlerinde hipoglisemi (semptomatik/asemptomatik), hipoglisemi semptomu, presenkop, senkop, dehidratasyon, hipotansiyon, ciddi ağırlık kaybı veya kendilerinin tariflediği herhangi bir yakınma olup olmadığı sorgulandı. Hastane veya acil servis başvuruları sorgulandı. Hastaların yaşları ve HbA1c düzeyleri irdelendi.

Etik Durum: Kurum onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Tanımlayıcı değerlerden normal dağılımda olanlar için ortalama±standart sapma düzeyleri, normal dağılmayanlar için ortanca ve minimum-maksimum değerleri verildi. Sıklıklar yüzde (%) olarak hesaplandı. Normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler IBM SPSS Statistics 25. Sürüm ile hesaplandı.

BULGULAR

Otuz tip 2 diyabet hastasının ortanca yaş: 56 (34-72), ortanca HbA1c: %7,3 (5,6-13,5) olarak hesaplandı. Hastaların 11'i erkek, 19'u kadındı. Hastalardan 8 kişi sadece metformin, 11 kişi metformin ve/veya başka bir oral antidiyabetik, 10 kişi oral antidiyabetik ve herhangi bir insülin tedavisi, bir kişi de sadece insülin tedavisi alıyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Yaş	ortanca (min-maks)	56 (34-72)
Kadın cinsiyet	n	11
Erkek cinsiyet	n	19
HbA1c (%)	ortanca (min-maks)	7,3 (5,6-13,5)
İlaçsız izlem	n (%)	0
Metformin monoterapi	n (%)	8
Metformin+ bir veya birden fazla OAD	n (%)	11
Yalnızca insülin	n (%)	1
İnsülin+bir veya birden fazla OAD	n (%)	10

*OAD= Oral antidiyabetik

Hipotansiyon, senkop, presenkop, dehidratasyonu veya ciddi kilo kaybı olan hasta yoktu. Acil servis başvurusu olan hasta yoktu. İki hastada hipoglisemi saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. İstenmeyen olay sıklığı

	n
Hipoglisemi	2
Hipoglisemi semptomu	1
Senkop/presenkop	0
Dehidratasyon ve tromboz	0
Kilo kaybı	0
Hastane başvurusu	0
Diğer	0

Bu hastalar insülin kullanıyordu, hekime danışmadan ve eski tedavi dozlarına devam ederek oruç tutuyorlardı. İki hastanın da kan şekeri iftar öncesi düşmüştü; birinin kan şekeri 22 mg/dl, diğerinin 70 mg/dl olarak ölçülmüştü. Hastaların hastane yatışı gerektirecek hipoglisemileri olmamıştı. Başka bir insülin kullanan hastanın da kan şekeri 90 mg/dl iken hipoglisemi semptomu olmuştu. Diğer sekiz insülin kullanan hasta Ramazan öncesi bir hekime başvurup sıkı takip edilip tedavileri ayarlanmış hastalardı. Oral antidiyabetik kullanan hastaların hepsi hekim kontrolünde takipte olan hastalardı.

TARTIŞMA

Tip 2 DM hastalarının oruç tutması konusu birçok tartışmaya neden olmuştur. Bu durumun yönetiminde bireysel özellikler ve farklılıkların dikkate alınması görüşü hakimdir. Çünkü hem oruç hem diyabet sosyal hayatı etkileyebilmekte, trafik gibi sosyal hayatın bir parçası olan önemli bir faktör üzerinde olumsuz etkiler yapabilmektedir (4). Amerikan Diyabet Derneği'nin yayımladığı bir raporda hastaların risk değerlendirmesi yapılarak hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, dehidratasyon ve

tromboz gibi istenmeyen durumların önlenmesini hedef olarak önerilmiştir. Aynı raporda tip 1 ve 2 diyabet hastaları risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük riskli hastalar; diyet, metformin veya tiazolidinedionlarla tedavi edilenler, orta riskli hastalar; insülin sekretoglarıyla tedavi gereksinimi olanları oluştururken bunların dışında kalan insülin tedavisi gerektiren, glisemik regülasyonu kötü, komorbidite ve komplikasyon açısından özellikli hastalar yüksek ve çok yüksek risk grubunu oluşturmuştur (3).

Serimizde 30 hastadan ikisinde hipoglisemi saptanmış, bunun dışında istenmeyen ciddi olay yaşanmamıştır. Bir hastada da kan şekeri hipoglisemik düzeyde değilken hipoglisemi semptomu tariflemiştir. Çarpıcı olan durum ise hipoglisemi yaşayan hastaların hekim takibinde olmadan tedaviye devam etmiş olmalarıdır. Diğer hastalar hekim görüşü alarak ve tedavi şekillendirilerek yakın takiple oruç tutan hastalardı. Bu durum, tedavinin bireyselleştirilip çok yakın takibin ne kadar önemli olduğunun göstergesi olabilir. Görüş alan hastaların yüksek risk grubunda olanların sorun yaşamaması dikkat çekiciydi. Bulgularımıza destekler nitelikte El Toony ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada Ramazan öncesi hastalara eğitim verilmesinin hipoglisemi riski, kolesterol düzeyleri ve glisemik regülasyon açısından olumlu etkileri gösterilmiştir.

Ramazan orucu esnasında tedavinin gözden geçirilmesi önemlidir. Yapılan bir çalışmada üç veya daha fazla ilaç kullanımının hipoglisemi özellikle de asemptomatik hipoglisemi riskini arttırdığı ve dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (6).

Hipoglisemi yapmayan ilaçların oruçta güvenilir olduğu bilinmektedir(3). Son dönemde kullanılmaya başlanan güncel ilaçlardan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri ile oruç çalışmaları yapılmıştır. SGLT-2 inhibitörleri kullanımı oruç esnasında güvenli bulunmuş ancak insülin veya diğer hipoglisemi yapan ajanlarla kullanımında hipoglisemi riskinin arttığı saptanmıştır (7,8). İnsülin kullanan hastalarda da araştırma yapılmış premiks insülinlerin güvenli olabileceği ve tercih edilebileceği söylenmiştir (9).

Çalışmamızda olgu sayısının sınırlı sayıda olması ve tek merkezde değerlendirme yapılmış olması çalışmanın kısıtlı yönleridir. Toplum hayatını etkileyen ve düzenleyen bu gibi konularda daha geniş ve kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Özellikle diyabet hastalarının tanı yaşları, vücut ağırlıkları ve komorbiditelerinin ayrı ayrı değerlendirilerek, oruç tutmak isteyen hastalardaki risklerinin ülkemiz popülasyonlarının özelliklerine göre belirlenmesi yararlı olacaktır.

SONUÇ

Oruç tutmak isteyen diyabet hastalarının risk grubunun belirlenerek, hastaya uygun bireysel tedavilerin uygulanması ve yakın takip edilmesi istenmeyen olayların yaşanmaması için yararlı olacaktır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Beshyah SA. Fasting during the month of Ramadan for people with diabetes: Medicine and fiqh united at last. *IJMBS* 2009; 1: 58–60.
2. Ghani F. Most Muslims say they fast during Ramadan. 2013. Available at <http://www.pewresearch.org/fact-tank/2013/07/09/global-median-of-93-of-muslims-say-they-fast-during-Ramadan>.
3. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: 1895-902.
4. Ghouri N, Hussain S, Mohammed R, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000520.
5. El Toony LF, Hamad DA, Omar OM. Outcome of focused pre-Ramadan education on metabolic and glycaemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 761-7.
6. Bashir M, Elhadd T, Ali H, et al. A pilot study using flash continuous glucose monitoring in patients with type-2 diabetes on multiple anti-diabetic agents during Ramadan. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 965-8.
7. Bashier A, Khalifa AA, Abdelgadir EI, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) during the month of Ramadan in Muslim patients with type 2 diabetes. *Oman Med J* 2018; 33: 104-10.
8. Shao Y, Lim GJ, Chua CL, et al. The effect of Ramadan fasting and continuing sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor use on ketonemia, blood pressure and renal function in Muslim patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 85-91.
9. Mohan V, Kalra S, Kesavadev J. Consensus on initiation and intensification of premix insulin in type 2 diabetes management. *J Assoc Physicians India* 2017; 65: 59-73.

Araştırma makalesi / Research article

Sağlık personeline uygulanan kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısının yan etkilerinin değerlendirilmesi*

*Evaluation of side effects of measles-mumps-rubella vaccine administered to health care workers**

✉ Birgül Kaçmaz¹, ✉ Ayşegül Tuna¹, ✉ Serdar Gül¹, ✉ Okan Çalıřkan¹, ✉ Gökçe Ayvaz¹, ✉ Burçin Tuncel¹, ✉ Cemal Bulut¹, ✉ Selver Kandemir²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşiresi, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu araştırmada hastanemizde kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı uygulanan sağlık personeline aşıya bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 24 Mayıs-30 Ekim 2016 tarihleri arasında sağlık personeline bir ay aralya iki doz KKK aşısı uygulanmıştır. Birinci ve ikinci doz aşı uygulamasından sonra sağlık personeli lokal ve sistemik yan etkilerin değerlendirilmesi için 1., 2., 6., 14. ve 21. günlerde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 120 sağlık personeline iki doz KKK aşısı uygulanmıştır. Altmış yedi kadın, 53 erkek aşılanmıştır. Aşılananların hepsinde (%100) 24. saatin sonunda enjeksiyon yerinde ağrı saptanmıştır. Ağrı şikayeti 48. saatin sonunda kaybolmuştur. Üç kişide (%2,5) (iki kadın, bir erkek) ikinci doz aşılamadan ortalama 14 (11- 16) gün sonra tüm vücutta yaygın olmayan tarzda ortalama 10-15 adet makülopapüler döküntü gelişmiştir.

Sonuç: Aşılamadan sonra tüm hastalarda enjeksiyon yerinde ağrı saptanmıştır. Üç kişide döküntü görölmüştür. Sonuç olarak KKK aşısından sonra enjeksiyon yerinde en sık ağrı görölrken nadiren aşıya bağlı döküntü de görölebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık personeli, kızamık-kabakulak-kızamıkçık , aşılama

ABSTRACT

Objective: In this study it's aimed to evaluate the side effects of measles-mumps-rubella (MMR) vaccines administered to health care workers in our hospital.

Material and Method: Two MMR vaccines were administered one month apart to health care workers in our hospital between 24 May 2016- 30 October 2016. The health care workers were examined for side affects at the 1,2,6,14 and 21 days after vaccination.

Results: Totally 120 healthcare workers were vaccinated. 67 of them were female and 53 of them were male. All of the vaccinated health care workers had pain at the injection site 24 hours after vaccination but no one had pain at the 48th hour. Three of them (%2.5) (two female an done male) had non generalised maculopapular rash 14 days average (11-16 days) after the second vaccine.

Conclusion: All of the health care workers had pain at the injection side after 24 hours from vaccination. Three of them also developed rash. In conclusion, while the pain in the injection site is the most common side effect, maculopapular rash can also be seen rarely.

Keywords: Health care workers, measles-mumps-rubella, vaccination

Sorumlu Yazar: Birgül Kaçmaz, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: kacmazbirgul@myynet.com

*7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi, 8-13 Mayıs 2018, Antalya sözlü sunu olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 11.01.2019 **Kabul Tarihi:** 20.02.2019 **Makale ID:** 511831

Cite this article as: Kaçmaz B, Tuna A, Gül S ve ark. Sağlık personeline uygulanan kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısının yan etkilerinin değerlendirilmesi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 23-25.

GİRİŞ

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşı ile önlenebilir bulaşıcı hastalıklardandır. Bu üç hastalıktan da korunmak amacıyla kombine canlı virüs aşısı kullanılmaktadır (1).

Kızamık virüsü, döküntü, öksürük, burun akıntısı, gözde kızarıklık ve yüksek ateşe neden olan akut bir enfeksiyondur. Ensefalit gibi bazı komplikasyonlar da görülebilir. Yaşla birlikte mortalite riski artmaktadır. Gebelerde erken doğuma ve spontan abortusa yol açabilir (2).

Kabakulak virüsü parotis bezinde şişlik ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle kendi kendini sınırlar ama orşit, ooforit, aseptik menenjit ve ensefalit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Erişkinlerde çocuklara göre komplikasyonlar daha sık görülmektedir (2,3).

Kızamıkçık virüsü hafif seyirli kızamığa benzeyen ateşle seyreden döküntülü bir hastalığa neden olur. Erişkin yaştaki hedef kitle doğurganlık çağındaki kadınlardır. Gebelikte kızamıkçık fetüse büyük zarar vermektedir. Konjenital rubella sendromu, düşük ve fetal ölümlerin önlenmesi için özellikle doğurganlık çağındaki kadınların aşılması önemlidir (2,3).

Aşılamadan sonra bazı yan etkilerin geliştiği bilinmektedir. Ateş (>39,4°C) %5-15 oranında aşılamadan sonra 6-12. günler arasında görülebilir. Yaklaşık %5 oranında döküntü saptanabilir. Çocuklarda %5, erişkinlerde %20 oranında geçici lenfadenopati bildirilmiştir. Genellikle küçük periferik eklemeleri etkileyen eklem ağrısı da raporlanmıştır. Aşı içeriğinde bulunan neomisin ya da jelatine bağlı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmektedir. İdiopatik trombositopenik purpura (1 olgu/30.000 doz) ve febril nöbetler de (1 olgu/3000-4000 doz) istenmeyen etkilerdendir (4).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kızamık Ulusal Doğrulama Komitesi tarafından kızamık hastalığının önlenmesi ve kontrol edilmesi amacıyla bazı kararlar alınmıştır. Sağlık personeline yönelik iki dozluk aşılama stratejisi bu kararlardan biridir. Aşılamanın kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı ile en az bir ay arayla iki doz olacak şekilde yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada hastanemizde KKK aşısı uygulanan sağlık personeline kısa süreli yan etkiler değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 24 Mayıs - 30 Ekim 2016 tarihleri arasında sağlık personeline bir ay arayla iki doz KKK aşısı uygulanmıştır. Birinci ve ikinci doz aşı uygulamasından son-

ra sağlık personelleri lokal ve sistemik yan etkilerin takibi için 1., 2., 6., 14. ve 21. günlerde değerlendirilmiş ve bugünler dışında şikayetleri olması durumunda kontrole gelmeleri söylenmiştir. Kontrolde enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, döküntü, lenfadenopati, eklem ağrıları gibi aşıya bağlı olabilecek yan etkiler sorgulanmıştır.

Etik Durum: Kurum onayı alınmıştır.

BULGULAR

Toplam 120 sağlık personeline iki doz KKK aşısı uygulanmıştır. Altmış yedi kadın, 53 erkek aşılanmıştır. Aşılananların yaş ortalaması 37 (23-57) yaş idi. Aşılananların hepsinde (%100) 24. saatin sonunda enjeksiyon yerinde ağrı saptanmıştır. Ağrı şikayeti 48. saatin sonunda kaybolmuştur. Üç kişide (%2,5) (iki kadın, bir erkek) ikinci doz aşılamadan ortalama 14 (11-16) gün sonra tüm vücutta yaygın olmayan tarzda ortalama 10-15 adet makülopapüler döküntü gelişmiş ek olarak hiçbir şikayet saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşılması bu enfeksiyonların önlenmesinde etkilidir. 1960'larda aşılama programının başlatılması ile vaka sayılarında anlamlı bir azalma saptanmıştır (1,2). Aşının kızamık enfeksiyonuna karşı %90-99, kabakulağa karşı %84-100 ve tek doz aşı ile kızamıkçığa karşı serokonversiyon oranlarının %95 olduğu gösterilmiştir (5-7). İmmün sistemi sağlam bireylerde nadiren iki doz aşıdan sonra immünite sağlanamamaktadır. Aşı, canlı atenüe kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsleri ile küçük miktarlarda neomisin ve jelatin içerir (1). Aşılama öncesi aşılanacak bireyler KKK aşısının önceki dozundan sonra veya aşı komponentlerine karşı (neomisin, jelatin) ciddi alerjik reaksiyon gelişimi yönünden sorgulanmalıdır. Ciddi alerjik öyküsü olanlar aşılanmamalıdır. Gebe veya kısa sürede gebelik planlayan kadınlar aşılanmamalı, teorik konjenital rubella sendromu riskinden dolayı aşıdan sonra 28 gün gebe kalınmaması söylenmelidir. Ciddi immün yetmezliği olan bireylere de aşı uygulanmamalıdır (1).

Ateş, döküntü, lenfadenopati, eklem şikayetleri, aşırı duyarlılık reaksiyonları, immün trombositopeni ve nöbet gelişimi bu aşının istenmeyen yan etkileridir. Bu reaksiyonların genellikle ilk aşı dozundan sonra ortaya çıktığı gözlenmiştir. Aşı uygulanan alanda lokal hassasiyet sık olarak görülmektedir (8).

Bu çalışmada da aşılamadan sonra tüm hastalarda enjeksiyon yerinde ağrı saptanmıştır. Üç kişide (%2,5) döküntü görülmüştür. Ting ve ark. (9)'nın yaptıkları bir çalışmada KKK aşısı uygulanan 125 çocuğun 26'sında ateş ve döküntü görülmüştür. Po-

limeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle dört hastada vahşi tip, 2 hastada aşı ilişkili kızamık virüsü saptanmıştır. On beş hastada virolojik inceleme yapılamamış beş hastada ise değişik yöntemlerle respiratuar virüs antijeni ve enterovirus bulunmuştur. Jenkin ve ark. (10) ise 17 aylık bir çocuk hastada aşılamadan sonra 12. günde aşı ilişkili kızamık döküntüsü oluşan bir olgu sunmuşlardır. Aşı uygulananların yaklaşık %5'inde döküntü ve ateş gelişebileceği bilinmektedir (9, 10). Bu durumun genellikle kızamık aşı virüsüne bağlı olabileceği düşünülse de vahşi tip kızamık virüsüne ve diğer viral hastalıklara bağlı da gelişebilir. Ayırıcı tanı için viral serolojik testlerin çalışılması önerilmektedir (8). Bu araştırmada döküntü gelişen kişilerde ateş saptanmamış, laboratuvar koşulları uygun olmadığı için serolojik çalışmalar yapılamamıştır. Aşılananların takibinde diğer yan etkiler gözlenmemiştir.

SONUÇ

Sonuçta; KKK aşısından sonra enjeksiyon yerinde en sık ağrı görülürken nadiren aşıya bağlı döküntünün de olabileceği unutulmamalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1.
2. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, et al. Measles, mumps, and rubella vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1.
3. Özkök S. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği ve aşılamalarında güncel durum. *Okmeydanı Tıp Derg* 2016; 32 (Ek sayı): 20-3.
4. www.who.int/vaccine-safety/initiative/tools/vaccinfosheets. Erişim tarihi: 05.02.2019.
5. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (The Pink Book)*, 12th ed, Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J. (Eds), The Public Health Foundation, Washington, DC 2011.
6. Ma SJ, Li X, Xiong YQ, et al. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1721.
7. American academy of pediatrics. Rubella. In: *Red Book:2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.688.
8. Erişkin Bağışıklama Rehberi. 2. Güncelleme 2016.

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Arvin Yayınevi, Mayıs 2016, İstanbul.

9. Ting CY, Tee NW, Thoon KC. Could a fever and rash after measles, mumps and rubella vaccination indicate wild-type measles? *Acta Paediatr* 2015; 104: e232.
10. Jenkin GA, Chibo D, Kelly HA, Lynch PA, Catton MG. What is the cause of a rash after measles-mumps-rubella vaccination? *Med J Aust* 1999; 171: 194-5.

Araştırma makalesi / Research article

Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olan hastalardan alınan, IL-2 ile üretilen T hücrelerinin kontrolle karşılaştırılması

IL-2 propagated T cells of patients with Epstein-Barr virus infection as compared to controls

Şafak Ceren Uçak¹, Mustafa Torun²

¹İstanbul Şişli Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

²Özel Medigün Hastanesi, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Epstein-Barr virüs (EBV) ile enfekte hastalarından alınmış ve IL-2 ile üretilmiş lenfositler ile sağlıklı vericilerden alınan lenfositler arasındaki farkların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: EBV ile enfekte hastalardan gelen kan örnekleri alındı. Öncelikle EBV hastaları PCR ile belirledi daha sonra lenfositlerin fenotiplendirilmesi akım sitometrisi ile yapıldı.

Bulgular: T lenfositlerin TCRA/b, Granzyme B, CD2, CD86 ve CD3 ekspresyon ettikleri fakat CD56, CD25 ve TRAIL ekspresyon etmedikleri görülmüştür. Özellikle EBV PCR pozitif T lenfositlerde CD16 ve CD95-L ekspresyon edilmezken, sağlıklı vericilerden alınan T lenfositlerde CD16 ve CD 95-L (CD178) ekspresyonunun fazla olduğu, CD80 ekspresyonunun ise olmadığı görülmüştür.

Sonuç: EBV enfeksiyonu sonucu T hücre reseptörlerinde farklılaşmalar olmaktadır. Bu moleküler düzeydeki değişimlerin saptanması, ileriye dönük araştırma ve tedavi geliştirmeleri için faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Epstein-Barr virüs (EBV), CD marker, T hücre

ABSTRACT

Aim: We asked whether IL-2 propagated lymphocytes from patients with Epstein-Barr virus (EBV) disease are different from IL-2 propagated cells of healthy donors and our study comes through helping about vaccine produce that use for cell therapy.

Material and Method: We took blood samples from patients in polyclinic or clinic. First we determined patient with EBV disease by PCR and then we phenotyped of lymphocytes by Flow cytometry.

Results : All T lymphocytes expressed TCRA/b, Granzyme B, CD2, CD86 and CD3 but were not expressed CD56, CD25 and TRAIL. Especially T lymphocytes that EBV PCR positive were not expressed CD16 and CD95-L. On the other hand T lymphocytes from healthy donors expressed CD16 and CD 95-L but not expressed CD80.

Conclusion: As a result of infections such as EBV, CMV, there are differences in T cell receptors.

Keywords: Epstein-Barr virus (EBV), CD marker, T cell

Sorumlu Yazar: Şafak Ceren Uçak, İstanbul Şişli Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

E-posta: safakceren.ucak@sisli.edu.tr

Geliş Tarihi: 08.01.2019 **Kabul tarihi:** 22.03.2019 **Makale ID:** 510413

Cite this article as: Uçak ŞC, Torun M. Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olan hastalardan alınan, IL-2 ile üretilen T hücrelerinin kontrolle karşılaştırılması. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 26-32.

GİRİŞ

Epstein-Barr virüs (EBV), Burkitt tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. EBV, Herpesviridae ailesinin alt familyasına ait olan lenfokriptovirüstür. Yüksek dozda immün sistemi baskılayıcı terapi ya da fonksiyonel eksiklik, oksidatif stres ya da transplant, EBV gibi virüslerin aktivasyonunu sağlayabilir. Akut enfeksiyon ile enfeksiyöz mononükleoz, aktivasyonu ile lenfoproliferatif hastalıklara (posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi) ve hemofagositik lenfositozise sebep olabilir (1).

T lenfositler omurgalı immün sisteminde bulunan beyaz kan hücreleridir. Lenfositler, vücut savunmasında önemli ve tamamlayıcı rol oynarlar (2). T lenfositler, hücrel immün sistemin ana hücreleridir. Bu hücreler, fetusta karaciğer, dalak gibi organlarda bulunan pluripotent hematopoetik ana hücrelerden oluşmaktadır. Embriyonik hayatta ana hücrelerden kaynaklanan büyük lenfoblastik hücreler, timusa doğru hareket ederler. Timusta matürasyona uğrayan lenfositler, periferik kana ve lenfoid sisteme katılırlar (3). Bu çalışmada EBV ile enfekte hastalarından alınmış ve IL-2 ile üretilmiş lenfositler ile sağlıklı vericilerden alınan lenfositler arasındaki farkların araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç

Kullanılan materyal Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Monoklonal antijenler

CD Antijenler	Florokrom	Kaynak	Klon
1. CD16	FITC	Caltag Laboratories	3G8
2. CD 80	FITC	Immunotech	2331 (FUN-1)
3. CD 95-L (CD178)	FITC	Anhücre	Alf-2.1a
4. CD 56	PE	Becton Dickinson	NCAM 16.2
5. CD 2	PE	Beckman Coulter	39C1.5
6. TRAIL	PE	eBioscience	RIK-2
7. TCR α/β	FITC	BD Biosciences	WT31
8. Gyanzyme B	PE/FITC	PeliCluster/Alexis	CLB-GB11/B18.1.
9. CD86	FITC	BD Biosciences	92014
10. CD3	FITC	Dako	UCHT1
11. CD25	FITC/PE	Becton Dickinson	2A3
Sitokin antijenler			
Antijen	Florokrom	Kaynak	
1. IL-2	FITC	Caltag Laboratories	



Şekil 1. Yaş-cinsiyet tablosu

Kan örnekleri

Kan örnekleri Almanya Ulm Üniversitesi’nde izlenen hastalardan alındı. Hasta kanları numaralandırılarak çalışmaya alınmıştır. Örnekler için kurum onayı alınmıştır.

Sağlıklı vericiler; #8287, #9078, #9077 EBV hastaları; #9076, #8926, #6428 olarak kodlandı. Yaş ve cinsiyete göre; #8287 kadın, 52; #9078 kadın, 40; #9077 erkek, 25; #9076 erkek, 61; #8926 erkek, 63; #6428 kadın, 74 olarak belirlendi (Şekil 1).

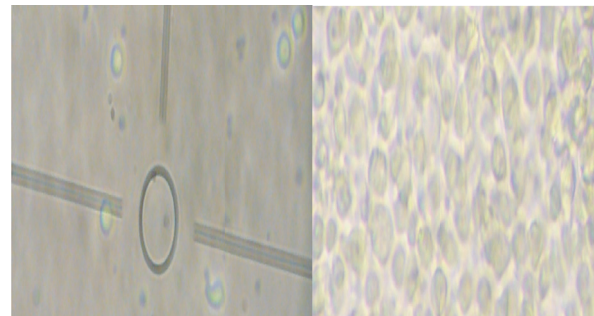
Yöntem

1. T hücre kültüründe üretim

İnsan periferik kan mononükleer hücreleri Ficoll-density gradient ile elde edilir ve santrifuj edilir. Hücreler RPMI 1640 medium içinde kültür edilir ve 10% FCS ile 103 IU/ml of rhIL-2 ilave edilir. 7 gün kültürde bırakılır.

2.1. Akım Sitometrisi (FACS)

Akım sitometrisi ya da FACS hücreleri büyüklüklerine, yüzey özelliklerine ve yapısal bileşenlerine göre tanımlar. Hücreler antikor kullanılarak işaretlenir ve bunlar hücrel yapıya bağlanırlar. Bu antikor her iki florasanla da boyanmıştır. Bununla beraber hücreler ölü hücrelerle de işaretlenebilir. Akım sitometrisinde hücreler tabakadan geçerler ve lazer tarafından tesbit edilir. Işığın kırılımı sonucu hücreler büyüklüklüğü, floresanı ve granületisine göre belirlenir.



Şekil 2. Aktif olmayan Lenfositler ve IL-2 ile in vitro kültür edilmiş aktif lenfositler (d+42)

Tablo 2. T lenfosit

FITC	PE
Mause Ig2G2a	Mause IgG1
CD16	CD56
CD80	CD2
CD86	CD25
Perforin	Granzyme B
CD95-L	TRAIL
TCR α/β	CD3

2.1. Hücre Yüzey Antijenlerinin Akım Sitometrisi ile Belirlenmesi

Hücreler PBS ile yıkanır ve 850 rpm de 5 dk. santrifuj edilir. Supernatant alındıktan sonra 20 μ l normal rabbit serum (NRS) eklenir. Her tüpe 20 μ l hücre süspansiyonu ve 5 μ l florokrom konjugat reagent eklenir (Tablo 2). Hücreler buzda ve karanlık ortamda 30 dk. inkübe edilir. Hücreler iki defa Perm Wash Buffer ya da FACS buffer ile yıkanır ve 50 μ l hücrefix ile fikse edilir ve 4 °C de saklanır.

2.2. Sitoplazmik Antijenlerin Akım Sitometrisi ile Belirlenmesi

Hücreler PBS (Gibco) ile yıkanır ve 850 rpm de 5 dk. santrifuj edilir. Supernatant alındıktan sonra 150 μ l Citofix eklenir ve 20 dk. buz üzerinde inkübasyon

na bırakılır. İnkübasyondan sonra 2 defa 10 μ l Perm Wash Buffer ile yıkanır ve 850 rpm de 5 dk. santrifuj edilir. Supernatant alındıktan sonra 20 μ l normal rabbit serum (NRS) eklenir. Her tüpe 20 μ l hücre süspansiyonu ve 5 μ l florokrom konjugat reagent eklenir (Tablo 1). Hücreler buzda ve karanlık ortamda 30 dk. inkübe edilir. Hücreler iki defa Perm Wash Buffer ya da FACS buffer ile yıkanır ve 50 μ l hücrefix ile fikse edilir ve 4 °C de saklanır.

2.3. Etik Durum

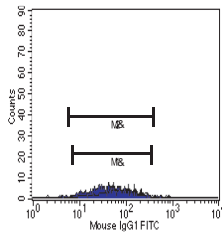
Kurum izni alınmıştır.

BULGULAR

Öncelikle EBV hastaları PCR ile belirlendi, daha sonra lenfositlerin fenotiplendirilmesi akım sitometrisi ile yapıldı. EBV PCR pozitif T lenfositlerde CD16 ve CD95-L eksprese edilmezken (Şekil 1), diğer yandan sağlıklı vericilerden alınan T lenfositlerde CD16 ve CD 95-L (CD178) ekspresyonunun fazla olduğu, CD80 ekspresyonunun ise olmadığı görülmüştür (Şekil 3).

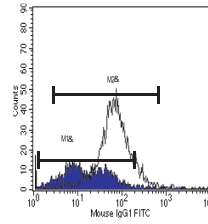
EBV PCR – hücre kültürlerinde CD25, CD56 ve TRAIL ekspresyonu yoktur, EBV PCR + lerde ise CD16 ve CD95L ekspresyonu yoktur. Diğer yandan sağlıklı donörlerden alınan T lenfositler CD16 ve CD95L eksprese ederken CD80 eksprese etmezler.

Kontrol (EBV PCR -)

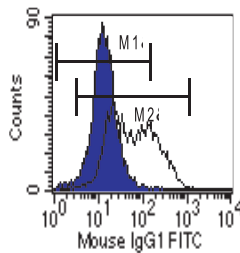


CD80- 9078 IL-2 hücre line (d+7) EBV PCR -

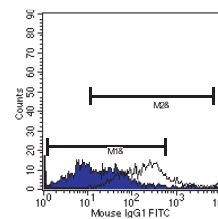
EBV hastası (EBV PCR +)



CD80+ 6428 IL-2 hücre line EBV PCR +



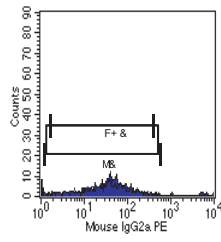
CD86+ (düşük) 9078 IL-2 hücre line (d+7) EBV PCR -



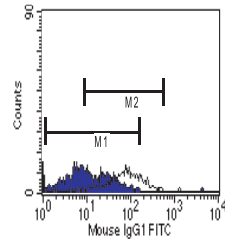
CD86+ 6428 IL-2 hücre line EBV PCR +

Şekil 3. İşaretlenmiş T hücrelerinin flow sitometrik analizi. Bu şemada IL-2 de üretilmiş T hücrelerinin sağlıklı donörlerle karşılaştırılması yapılmıştır.

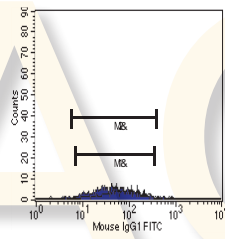
Kontrol (EBV PCR -)



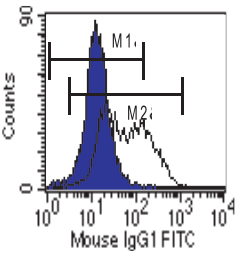
TRAIL- 8287 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -



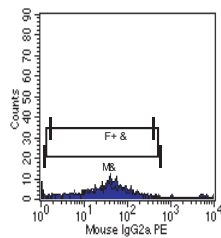
TCR α/β + 8287 IL-2 hücre line (d+7)
hücre line (d+7)



CD80- 9078 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -

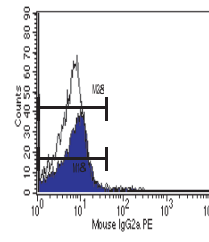


CD86+ (düşük) 9078 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -

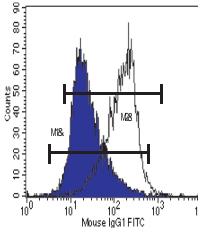


TRAIL- 8287 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -

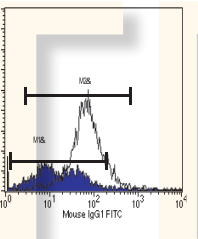
EBV hastası (EBV PCR +)



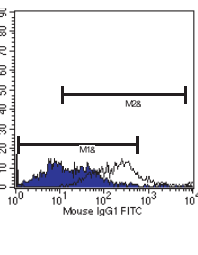
TRAIL- 9076 IL-2 hücre line
EBV PCR +



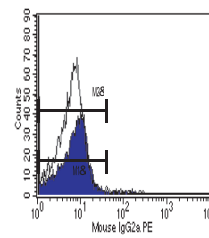
TCR α/β + 8926 IL-2
EBV PCR - EBV PCR +



CD80+ 6428 IL-2 hücre line
EBV PCR +



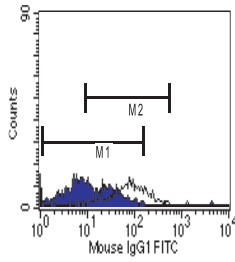
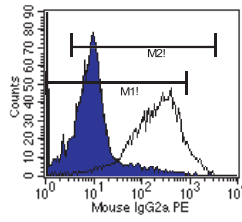
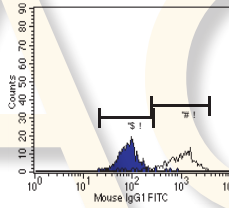
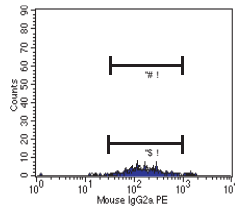
CD86+ 6428 IL-2 hücre line
EBV PCR +



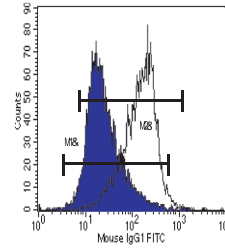
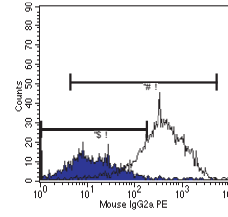
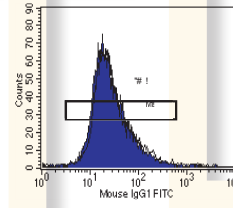
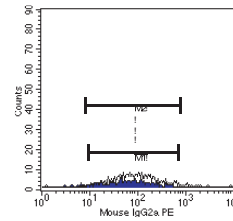
TRAIL- 9076 IL-2 hücre line
EBV PCR +

Şekil 3. (devamı)

Kontrol (EBV PCR -)

TCR α/β + 8287 IL-2 hücre line (d+7)
hücre line (d+7)CD2+ 9078 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -CD 95-L + 8287 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -CD56- 8287 IL-2 hücre line (d+7)
(d+7) EBV PCR -

EBV hastası (EBV PCR +)

TCR α/β + 8926 IL-2
EBV PCR - EBV PCR +CD2+ 6428 IL-2 hücre line
EBV PCR +CD 95-L - 8926 IL-2 hücre line
EBV PCR +CD56- 9076 IL-2 hücre line
EBV PCR +

Şekil 3. (devamı)

TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulgusu, T lenfositlerin TCRA/b, Granzyme B, CD2, CD86 ve CD3 ekspresye ettikleri fakat CD56, CD25 ve TRAIL ekspresye etmedikleri görülmüştür. Özellikle EBV PCR pozitif T lenfositlerde CD16 ve CD95L ekspresye edilmezken, sağlıklı vericilerden alınan T lenfositlerde CD16 ve CD 95L (CD178) ekspresyonunun fazla olduğu, CD80 ekspresyonunun ise olmadığı görülmüştür.

Literatüre bakıldığında EBV ile genetik değişimler içerisinde CD95 önemli araştırma alanı bulmuştur. Özellikle primer EBV enfeksiyonunun erken evrelerinde virüse karşı spesifik CD8 sitotoksik T hücrelerinde dramatik oligoklonal artış dikkati çekmektedir (4,5). T hücrelerinde iki temel moleküler mekanizma dikkati çekmektedir. Bunlar perforin temelli ve Fas temelli mekanizmalardır (6). CD95 geni (FAS) NF-kB, STAT-1 ve/veya p53 genlerince kodlanmaktadır. CD95'in konağın immun yanıtında temel rolü oynadığı uzun vadede B hücre üzerinde hücre ölümünü engelleyerek lenforproliferatif hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (7). Yapılan bir çalışmada CD80 ve CD86 kostimulatörlerinin EBV tarafından indüklendiği, Fas/FasL yolağıyla EBV'nin transforme ettiği lenfoblastoid hücrelerin apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (8). Bu moleküler yolların incelenmesi ileri araştırma ve tedaviler için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın kısıtlı yanları bulunmaktadır. Öncelikle örneklem sayımız düşüktür. Bu konuda daha geniş kapsamlı, büyük örneklemler, invitro ve in vivo çalışmaların yapılmasının katkısının büyük olacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

EBV enfeksiyonu sonucu T hücre reseptörlerinde farklılaşmalar olmaktadır. Bu moleküler düzeydeki değişimlerin saptanması, ileriye dönük araştırma ve tedavi geliştirmeleri için faydalı olabilir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Kieff E, Dambaugh TH. The biology and chemistry of Epstein Barr virus. *J Infect Dis* 1982; 146: 506- 17.
2. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunol* 2005; 6: 1023-32.
3. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic

lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93: 1869-74.

4. Callan MF. The evolution of antigen-specific CD8_ T cell responses after natural primary infection of humans with Epstein-Barr virus. *Viral Immunol* 2003; 16: 3-16.
5. Callan MF, Steven N, Krausa P, et al. Large clonal expansions of CD8 T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med* 1996; 2: 906-11.
6. Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* 1994; 265: 528-30.
7. Le Clorennec C, Youlyouz-Marfak I, Adriaenssens E, Coll J, Bornkamm GW, Feuillard G. EBV latency III immortalization program sensitizes B cells to induction of CD95-mediated apoptosis via LMP1: role of NF-kB, STAT1, and p53. *Blood* 2006; 107: 2070-8.
8. Park GB, Kim YS, Lee HK, Cho DH, Kim D, Hur DY. CD80 (B7.1) and CD86 (B7.2) induce EBV-transformed B cell apoptosis through the Fas/FasL pathway. *Int J Oncol* 2013; 43: 1531-40.

Derleme / Review

Bal: kısa bir tıbbi bakış ve kronik yara bakımı

Medicinal honey: a short view and chronic wound care

Ali Korhan Sığ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Arı ve arı ürünlerinin tıbbi kullanımı tıbbin ilk günlerinden beri merak konusu olmuş bir öznedir. Bal, polen, arı sütü (royal jelly), propolis, arı zehri ve bal mumunun hepsi ayrı ayrı farklı kimyasal yapılara ve etkinliğe sahiptir. Balın gerek lokal gerekse de sistemik tıbbi kullanım potansiyeli yüksek olsa da, bugün özellikle plastik cerrahi ve kronik yara bakımında bal ve ballı yara örtüleri rutin kullanımdadır. Farklı iklim koşulları ve farklı coğrafyalardan elde edilmiş doğal ballar üzerine yapılan çalışmalarda; balın asiditesi, hidrojen peroksit içeriği, osmotik etkisi, besleyici ve antioksidan içerikleri doku iyileşmesini hızlandırıcı, antibakteriyel etki gösteren, bağıışıklığı uyaran ve skar formasyonunu azaltıcı etkileri olduğu ortaya konmuştur. Ancak; coğrafya, mevsim, balın gördüğü işlem, depolama ve arı türü balın farmakolojik aktivitesi (balık içeriği, potensi vs) üzerine doğrudan etkilidir. Ayrıca balın kontaminasyon riski de ayrı bir sorundur. Bu nedenle her balın tıbbi kullanıma uygunluğu dillendirilememekte ve balların tıbbi kullanımdan önce özel işlemlerden geçmesi gerekmektedir. Bu makaledeki amaç, tamamlayıcı ve bütünleyici tedavilerin bir parçası olan "Bal"ın, güncel kullanım alanlarını ve tıbbi terapötik potansiyelini ortaya koymaktır. Bu şekilde araştırmaya muhtaç kısımlar görülebilir hale getirilerek, araştırmacıları yönlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bal, arı ürünleri, yara örtüleri, kronik yara bakımı, biyofarmasötikler

ABSTRACT

Utilities of honey-bee and its products have been always a moot point in medicine. Honey, pollen, royal jelly, propolis, bee venom and beeswax are all in a different chemical composition and efficiency. Even though honey itself has a great potential of both local and systemic medical usage, nowadays, honey dressings and honey itself are involved in routine medical procedures especially for chronic wound care and plastic surgery. Studies on natural honeys from various climatic and geographic conditions revealed that their acidity, hydrogen peroxide content, osmotic effect, nutritional and antioxidant contents have antibacterial, immunomodulatory, wound healing effects and decrease scar formation. However, climatic and geographic conditions, storage method, bee species and pre-usage processings strongly affect on its pharmacological activity (e.g; its potency and ingredients). In addition, risk of contamination is a major problem. So, it is hard to state that every honey is suitable for medical purposes and medicinal honeys must be pre-processed before its medical usage. The aim of this article is to state "Medicinal Honey", as one of complementary and integrative medicinal methods, how current usage in medicine is and what its potential as a medical therapeutic is. In this way, it is aimed to present research gaps on this subject and to lead researchers.

Keywords: Medicinal honey, honey-bee products, wound dressing, chronic wound care, biopharmaceuticals

Sorumlu Yazar: Ali Korhan Sığ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Patoloji Binası 3. Kat, 06340, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

E-posta: dr_korhan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 31.01.2019

Kabul Tarihi: 11.03.2019

Makale ID: 520196

Cite this article as: Sığ AK. Bal: kısa bir tıbbi bakış ve kronik yara bakımı. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 32-36.

GİRİŞ

Geçmişten günümüze din adamları, büyücüler ve antik tıp insanları tarafından uygulanan “tıbbi” prosedürler; kanıta dayalı tıbbın ortaya çıkmasıyla tartışılır hale gelmiş, hatta “şarlatanlık” olarak sınıflandırılmışlardır. Modern tıbbın getirdiği ve kanıta dayalı olarak sunulan teşhis ve tedavi yöntemlerinin %100 sonuç vermemesi (ki bilimsel olarak da mümkün değildir) ve her tedavinin her hastada aynı etkiyi göstermemesi, insanları kimi zaman bu tür eylemlere itmektir. Bu yöntemlerin yıllardan beri denenmiş olması ve etkinliklerinin “öznel olarak” da olsa gözlenmiş olması, ayrı bir avantaj şeklinde önümüze serilmektedir. Ancak bu yöntemlerin suistimale açıklığı da ortadadır. Halk arasında “merdiven altı” olarak tabir edilen bu uygulamaların “yapılmalı mı” tartışmasını bir kenara bırakırsak; profesyonel olmayan eller tarafından uygulanması da ayrıca sorun teşkil etmektedir ve tıbbın ilk kuralı olan “asla zarar verme”nin ayaklar altına alınabileceği de açıktır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre; Avrupa, Kuzey Amerika ve diğer sanayileşmiş toplumlarda nüfusun %50’si en az bir defa tamamlayıcı veya alternatif tedavileri denemiştir. Bu rakam, Kanada’da %70, Almanya’da %90’a ulaşmaktadır (1). Tüm bunların yanında bu uygulamaların, çok ciddi bir ekonomik sektör olduğu da unutulmamalıdır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde “doğal ürünlere” insanların harcadığı tahmini rakam 2008 yılında 14,8 milyar doları bulmaktadır. Ayrıca, DSÖ’nün 2012 yılındaki verilerine göre, bu tür tedavileri tercih eden insanların %56’sının üniversite düzeyinde eğitimi olmayan, %30’unun üniversite eğitimi olan insanlar olduğunu ortaya koymuştur. Kültürel farklılıklar da bu tür eğilimleri doğrudan etkilemektedir. Örneğin Güney Kore ve Singapur gibi bölgelerde nüfusun %76–86’sı aktif olarak geleneksel tedavi yöntemlerini tercih etmektedir. Düzgün bir tıbbi bakıma ulaşımın olmayışı da (Afrika gibi), geleneksel tedavilere yönelimin bir diğer sebebidir (2).

Ülkemizde ve Dünya’da halk arasında yaygın olan geleneksel yöntemler, 27 Ekim 2014 tarihinde 29158 sayılı Resmi Gazete’de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” (3) ile ülkemizin gündemine gelmiştir. Yönetmelik ile, Akupunktur, Apiterapi, Hirudoterapi (Sülük Tedavisi) ve benzeri yöntemlerin resmi sağlık ünitelerinde uygulanabilme yolu açılmıştır. Bugün ilerleyen bir şekilde bu tamamlayıcı ve bütünleyici yöntemler (complementary and integrative) “alternatif tıp” olarak değil, çok disiplinli tıbbi yaklaşımların bir parçası olarak kabul edilmektedirler.

Bal, arı ürünleri ve arı zehri kullanımı, günümüz modern tıbbının babası olarak tanımlanan Hipokrat’ın (MÖ 460-370) yazılarında dahi geçen; yüzyıllar boyunca Avrupalılar, Orta Doğulular, Asyalılar ve daha sonra bulunan bilgilere göre Amerikalılarca da sıklıkla uygulanmış tedavilerdir. Arıların ürünleri, arı soylarının devamı için gereklidir. Bal, polen, arı sütü (royal jelly), propolis, arı zehri ve bal mumu hepsi bu hedef için üretilmiş materyallerdir. Tedavi olarak; arı zehri, bal ve propolis gibi arı ürünlerinin kullanımı halen tüm dünyada yaygındır. Modern tıp, bilimsel klinik araştırmalarla bu tedavilerin etkinliklerini göstermeye başlamıştır ve hatta bu yöntemlerin bir kısmı şu anki klinik kullanımda yerlerini almıştır (4). Bal ise bunlar içerisinde en çok çalışmaya konu olanıdır. Çalışmalarda araştırmacılar temelde iki gruba ayrılmaktadırlar: balı bir bütün olarak çalışanlar ve balın içeriklerini tek ve izole olarak çalışanlar. Bu iki yaklaşım birbirine zıt gibi gözükse de aslında ikisi birbirini tamamlayan yaklaşımlardır. Balın tek tek içerikleri de, bir bütün olarak kendisi de tedavi potansiyeli taşımaktadır. Bu makalede de balın şimdiye kadar yapılan çalışmalarda tespit edilen etkilerine tıbbi bir bakış yapılmaya çalışılmış ve çalışmalardaki açık kalan noktalar ile soru işaretleri vurgulanmak istenmiştir.

BAL VE YARA BAKIMI İLİŞKİSİNE BAKIŞ

Kronik ve enfekte yara bakımı çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu tamamlayıcı ve bütünleyici yöntemler, halk sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından çok büyük avantajlar ortaya koymaktadır. Modern tıp, son yıllardaki araştırmalar sonucu tamamen doğal bir ürün olan “Bal”ı geçerli bir yöntem olarak eklemiştir. Arı ürünü olarak yüzyıllardır gıda ürünü olan balın tıbbi ürün olarak kullanımı aslında çok eskiye dayanmakta; Eski Mısır ve Yunan kayıtlarında tıbbi bal kullanımına rastlanmaktadır. Ancak son dönemlerde, farklı iklim koşulları ve farklı coğrafyalardan elde edilmiş doğal ballar üzerine yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, balın asiditesi, hidrogen peroksit içeriği, ozmotik etkisi, besleyici ve antioksidan içerikleri ve henüz araştırma safhasında olan tanımlanmamış diğer içerikleri ile doku iyileşmesini hızlandırıcı, epitelizasyonu arttırıcı, antibakteriyel etki gösteren, bağıışıklığı uyaran ve skar formasyonunu azaltıcı etkileri olduğu ortaya konmuştur (5). Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, topikal bal uygulanmasının daha az ödemli, daha az lökosit infiltrasyonu olan, daha az nekrozlu ve daha iyi kontraksiyon sağlanan yara oluşumları gözlenmiştir (6). Yaranın enfekte olmasının yara iyileşmesindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında ve ilaca dirençli mikroorganizma sorununu da bu duruma eklediğimizde, lokal olarak uygulanan yara bakımının bu iki durumu da elimine etmesi gerekliliğinin öne-

mi anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalar, topikal bal uygulaması (TBU) ile, yukarıda bahsedilen etkilerin yanında, antibakteriyel etkiyi de saptamışlar, bunu da avantajlar içerisine eklemişlerdir. TBU, yanıklar, bası yaraları, diyabet ülserleri, yüzeysel ülserler, Fournier gangreni ile kronik ve enfekte birçok yarada denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (4,5).

BALIN ETKİ MEKANİZMALARI

Balın etki mekanizmalarından bahsedecek olursak;

I. Hidrojen Peroksit (H_2O_2): Hidrojen peroksit özellikle nötrofiller tarafından salınan bir sitotoksik üründür. Serbest radikallerin oluşumuna öncülük ederek, antimikrobiyal etkinin yapıtaşını oluşturur. Ayrıca inflamasyon bölgesine gelen makrofajları vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılamaya iter ve bu şekilde neoanjiogenezi uyarır. Çalışmalar, farklı dilüsyonlarda uygulanan balın, içerisindeki bir enzim olan glukoz oksidaz aracılığı ile yoğun H_2O_2 ürettiği göstermiştir. Üretilen H_2O_2 miktarı bal konsantrasyonunun azaltılmasıyla artmaktadır yani ters orantılıdır. Balın yaraya uygulanırken dilüe edilerek muamele edildiği düşünülürse, saf baldan daha fazla oranda H_2O_2 elde edilecektir. Çalışmalar, antibakteriyel etki ile H_2O_2 konsantrasyonunun korele olduğunu da ortaya koymuştur. Ancak; balın antibakteriyel etkisinde H_2O_2 'in yeri olsa da, balın bundan bağımsız olarak da bu etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etkinin çok sayıda mekanizmanın birlikte etkisiyle sağlandığı düşünülmektedir. Bal, birçok antioksidan molekül de içermekte ve bu şekilde H_2O_2 'in oksidatif etkilerini de dengelemektedir. Bal kaynaklı H_2O_2 konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle doku hasarına neden olan etkisi de asgaridir. H_2O_2 , ayrıca, fibroblast proliferasyonunu ve daha önce de bahsettiğimiz VEGF salınımını da provoke etmektedir (4,5,7-11).

II. Metilgliksal (MGO): Balın, nonperoksit antibakteriyel niteliğini oluşturur. Çalışmalarda, özellikle manuka balı içerisinde tespit edilen bu maddenin konsantrasyonu ile antibakteriyel etkinlik arasında korelasyon bulunmuştur (7,8,11).

III. Bee Defensin-1: Daha önceleri arı sütü ve arı hemolenfi içerisinde tespit edilmiş olan bu madde, son dönemde bal içerisinde de belirlenmiştir. Araştırmacılar her bal içerisinde olmadığını, ancak bazı ballarda (Örn, Revamil® Wound Care Products with Honey, Hollanda) tespit edildiğini belirtmektedirler. Gram pozitif bakterilere karşı potent antibakteriyel etkisi vardır (4,7,11).

IV. Osmolarite: Bal, yoğun bir higroskopik (su tutucu) ve hiperosmolar niteliğe sahiptir. Balın, dehidrate edilmiş fruktoz ve glukoz jellerin uygulamasına göre 2 kat daha fazla osmotik özellik gösterdiği be-

lirlenmiştir. Yüksek osmolaritenin yara enfeksiyonu ile savaşmadaki etkisi daha önce de bilindiğinden, balın antibakteriyel etkisinin bu osmotik etkiye bağlı olabileceği çalışmalara konu olmuştur ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Yüksek osmolarite, ayrıca, doku ödemi azaltmada da önemli bir etkidir. Öte yandan, bu hiperosmolar ortam, hücreler için besleyici nitelik taşımakta ve doku iyileşmesini de hızlandırmaktadır (7-11).

V. Antioksidan Etki: H_2O_2 üzerinden üretilen serbest radikallerin doku hasarına aracılık edebileceğini ancak balın, antioksidan moleküller ile bunun önüne geçtiğini daha önce belirtmiştik. Bal, oksijen radikali sentezinde gerekli olan serbest demiri (sFe) inaktive ederek sentez basamaklarını bozar ve antioksidan etki gösterir (4,7,9,10).

VI. Asidite: Bal içerisindeki glukronik asit, ortamı asidik hale sokmakta (pH 3.2-5.5) ve böylece bakteri üremesi için uygun olmayan bir ortam oluşturmaktadır. Asidik ortam, ayrıca, proteaz aktivitelerini de engelleyerek, büyüme faktörlerinin ortamdaki uzaklaşmasını ve iyileşme için gerekli protein fiberlerinin yıkımını engeller. Çalışmalar, bal ile pH'dan her %1'lik azalışın, yara yüzeyinde %1 azalmaya tekabül ettiğini göstermiştir. Düşük pH'lı ortamlara direnç gösterebilen birçok bakteri olduğu düşünülürse, bu mekanizmanın tek başına bir etki değil, birçok mekanizmaya yardım eden bir etki olduğu not düşülmelidir (5-8).

VII. Nitrik Oksit (NO): NO, hem yara iyileşmesinde hem de patojenle mücadelede (direk veya immün aracılı) çok etkili bir moleküldür. Çalışmalarda, bal içerisinde NO aracılı son ürünlere rastlanmış, intravenöz bal uygulaması ile plasma ve idrar NO son ürünlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Mekanizmalar tam olarak çözülememiş olsa da, muhtemel bir mekanizma ile karşı karşıya olunduğu da ortadadır (5,7).

VIII. Yara Bakımı Üzerine Etkiler: Kontraksiyon miyofibroblastlarca yapılan ve yara iyileşmesindeki kilit noktalardan biri olan aşamadır. Genellikle yaralanmadan bir hafta sonra, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesiyle başlar. Haftalarca sürebilir ve tamamen epitelizasyon gerçekleştikten sonra bile sürebilir. Kontraksiyon ile, büyük bir yara, % 40 ile 80 oranlarında küçülebilir. Aşırı kontraksiyon ise yara iyileşmesinin düzensiz olmasıyla sonuçlanır hatta kontraktür oluşabilir. Buradan da anlaşılacağı üzere düzgün bir kontraksiyon yara iyileşmesi için kritiktir. Bal üzerine yapılan hayvan çalışmalarında, bal uygulanan yaralar ve kontrol grupları arasında yara kontraksiyonu açısından fark tespit edilmiştir. Bal uygulanan yaralarda daha iyi kontraksiyon oluştuğu ve yara iyileşmesi sonrası kontraksiyon aracılı deformite gözlenmediği tespit edilmiştir (5,6,10).

Yara iyileşmesinde sitokin salınımının önemi aşikardır. Yapılan çalışmalarda, bal uygulanan yaralarda, kontrol gruplarına göre daha fazla proinflamatuar sitokin salınımı (Tümör nekroz faktör – alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6)) uyardığını göstermiştir. Ayrıca, hücre kültüründe yapılan çalışmalar, B ve T lenfositlerin de bal ile uyarıldığını göstermiştir (4,5).

Bal uygulanan hastalarda prostaglandin sentezinin de azaldığı ve balın bu etkisinin zamanla arttığı gösterilmiştir. Prostaglandinlerin T ve B lenfosit etkinliğini baskıladığı, antikor üretimini azalttığı ve immün cevabı inhibe ettiği bilindiğinden, balın prostaglandin etkisini engelleyen etkisi ile immün cevabı tetiklemesi de ihtimal dahilindedir. Prostaglandin inhibisyonunun hem siklooksijenaz-1 hem de siklooksijenaz-2 üzerinden olduğu düşünülmektedir. Prostaglandinlerin ağrı mediatörleri olduğu düşünülürse, bal uygulamasının, hasta konforu açısından bir diğer önemi daha anlaşılacaktır (5,10).

Öte yandan, henüz daha mekanizması ortaya konulamamış olsa da, bal uygulanan hastalarda antikor üretiminin de uyarıldığı gösterilmiştir. Prostaglandin üretiminin baskılanması ve B lenfositlerin uyarılması muhtemel bir mekanizmadır. Prostaglandin sentezinin baskılanması ile, ayrıca, antijen sunumu da tetiklenmektedir. Bu şekilde humoral ve hücrel immünitinin uyarılması da muhtemel bir mekanizmadır (4,5,7).

Tüm bunlara ek olarak, daha önce de bahsettiğimiz NO aracılı mekanizmalar da etkili olabilir. NO çok önemli bir immün mediatör olduğundan, yara yerinde ve serumdaki değişimleri immün aracılı birçok mekanizmaya eşlik edebilir (5,7). Balın, yara yerindeki veya sistemik olarak bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak yukarıdaki bahsedilenler, yara iyileşmesi ve enfekte yaranın üzerindeki etkilerine ışık tutabilecek veriler içermektedir.

Tüm bu etkileri incelediğimizde yara iyileşmesinin her aşamasında balın etkileri açıkça görülmektedir. Bunlara ek olarak, debris ve nekrotik dokunun yok edilmesi, biyofilm oluşumunun engellenmesi ve fibroblast gibi yara iyileşmesinde görev alan hücrelere nutrisyonel etki göstermesi gibi mekanizmalar mevcuttur (5,8).

İlginç olan, işlenmemiş balın yaklaşık %26 oranlarında *Clostridium botulinum* sporu içermesidir. Özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda ciddi sorunlara yol açabilen bu durum balın yaraya uygulanmasını da sorgulanır hale getirmektedir. Derin yaralarda sporların aktive olabileceği anaerob ortamın bulunabileceği de düşünüldüğünde bu riski ortadan kaldırmak için balı, 120 °C'de 10 dk ısıtmak gerekmektedir. Ancak bu işlem, balın etkinliği

üzerinde olumsuz etki yapmaktadır ve bu nedenle balı gama radyasyonuna maruz bırakmanın iyi bir yöntem olabileceği (etkinlik veya enzimatik reaksiyonlara zarar vermemektedir) tartışılmıştır. Öte yandan; bal uygulaması sonrasında botulizm bildirimi yapılan vaka yoktur. Dolayısıyla böyle bir işleme gerçekten gerek var mı tartışma konusudur (8,12). Öte yandan, işleme tabii tutulan balların kontaminasyon riski söz konusudur. Olaitan ve ark. (13), saf balın üzerinde sporlu bakteriler dışında mikroorganizmaların canlı kalamayacağını ancak işlemden geçirilen ballarda mantar ve bakterilerin bulunabileceğinin altını çizmişlerdir. Ancak balın işlemden geçmesi de toksik etkisinin yok olması için bir gerekliliktir. Bu nedenle araştırmacılar, sterilite kontrolünü önermektedirler. Türkiye'nin Karadeniz Bölgesinde (özellikle Doğu Karadeniz) elde edilen "deli bal", *Rhododendron* bitkisinin (Ormangülü) nektarından gelen "Grayanotoksin" içerdiğinden kardiyak sorunlar (bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu gibi) oluşturma etkisi vardır. Bu toksin, voltaj bağımlı sodyum kanallarını aktive ve açık pozisyonda kitlemekte, hücre hiperpolarizasyonuna neden olmaktadır. Deli bal zehirlenmesi vakaları, hastalığın tanımlanmasından sonra azalmıştır (14). Balların direk tüketimi genelde yan etkiler oluşturur, bu nedenle işleme tabii tutmak gerekmektedir. Yapılan işlemler toksinleri dilüe etmekte ve etkisiz kılmaktadır. Tıbbi anlamda en çok çalışılan Manuka balıdır (*Leptospermum* ağacından) ve Avustralya – Yeni Zelanda bölgesinde üretilmektedir (8).

Dünyanın her yerinde, farklı coğrafyalarda, farklı iklimlerde, farklı ekosistemler içinde, farklı türdeki arılarca bal üretilmektedir. Tüm bu balların etkinlikleri açısından inceleyen araştırmacılar; kimi bal türlerinin diğerlerine göre daha fazla etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Balın farmakolojik aktivitesi, potansi ve içeriği; coğrafya, mevsim, balın gördüğü işlem, depolama ve arı türüne göre değişmektedir (7,8). Örneğin; Al-Waili ve ark. (7), beş farklı tipteki (Talah, Dhahian, Sumra-1, Sumra-2, Sidr) balın kimyasal komponentlerini ve antibakteriyel etkinliklerini farklı dilüsyonlarda çalışmışlar; koyu ballar olan Sumra 1 ve 2 ballarının en yüksek düzeyde flavanoid ve fenolik bileşiklere sahip olduğunu belirlemişler ancak öte yandan aynı balların hidrojen peroksit olarak da en zayıf olduklarını tespit etmişlerdir. Her ne kadar istatistiksel anlam bulamaları da Talah balının bakterilere, Dhahian ve Sumra-2 ballarının mantarlara karşı en etkili ballar olduklarını bildirmişlerdir. Voidarou ve ark.ları (9) da 4 ayrı bitkinin balını çalışmışlar (Coniferous, Citrus, Thyme, Polyfloral) ve antibakteriyel etkinlikler açısından farklılıklar tespit etmişler; ancak bu etkiler her bakteri için aynı olmamıştır. Genel görüş, manuka, süpürgeotu, kavun, kestane ve pamuk gibi bitkilerin koyu ballarının, açık ballara göre daha fazla

antibakteriyel etkisi olduğu, daha çok immün reaksiyon yarattığı ve daha fazla NO içerdikleri-ürettirdikleri yönündedir (5,7,8).

SONUÇ

Yirminci yüzyılda “kanıta-dayalı” tıp olarak anılan akımla birlikte, bilimsel metotlar ve küresel bilgi birikiminin kullanılmasıyla; meta-analizler ve rastgele kontrollü deneyler hız kazanmış; ancak etik sıkıntılar ve yapılan deneylerde insan ve hayvan hakları gibi kavramlarla yaşanan çelişkiler büyük tartışmalara neden olmuştur. Genetik ve moleküler biyolojide yaşanan gelişmeler tıpta yeni çığırılar açarken, yeni tartışma başlıklarını da ortaya atmıştır (15,16). Öte yandan, bu uygulamaların “geleneksel olarak” – gerçekten veya tesadüfen – “etkili” olduğu gözlerden kaçmadığından, modern tıp, “bunlar bir tedavi yöntemi olabilir mi?” sorusunu sormaktan kendini alamamıştır. Bitkiler, böcekler, özler, zehirler, hayvanlar, hipnoz, ses ve müzikler gibi ve daha birçok yöntem, bilim dünyasınca da araştırma konusu olmuş ve bilimsel araştırmalar sonucunda etkileri ve yan etkileri ispatlananlar ortaya çıkmış (tıbbi sülük, maggot debrütman tedavisi vb), gerek batı gerekse de doğuda modern tıbbın içerisinde girmiştir (17,18).

Bugün tıp dünyası; arı ve arı ürünlerini de tartışmakta ve bilimsel çalışmalara konu etmektedir. Daha önce de belirttiğimiz üzere, bal, özellikle kronik yara bakımı ve yara örtülerinde klinik tıpta yerini almıştır. Bal uygulaması, Amerika Birleşik Devletlerinde, İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almış, %100 bal içeren veya çeşitli yüzdelerde bal katkılı birçok ürün ticari olarak kullanıma açılmıştır (8). Bunun dışında, çalışmalar, balın daha birçok alanda potansiyelini de ortaya koymuştur. Ancak önümüzde aşılması gereken sorun, gerek balın seçiminde gerekse de yapılan çalışmalarda standardizasyonun sağlanamamış olmasıdır. Bu husus, hem çelişkili verilerin elde edilmesine yol açmakta, hem de verilerin güvenilirliği konusunda şüphe uyandırmaktadır.

Balın bir bütün olarak veya balın içeriklerinin tekizole olarak çalışması birbirini tamamlayan nitelikte araştırmalardır. Bugün, bal araştırmalarında yapılması gereken şey; aynı balların farklı etkinliklerinin ayrı ayrı çalışmasıdır. Tabii her bal için bu çalışmalar tek tek yapılmalı ve o etki için etkinliği yüksek bulunan balın içeriklerine göre “neden” sorusu sorulmalıdır. Bu şekilde balın özellikle ilaç sanayide faydalı sonuçlar verebileceği aşikardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

ETİK DURUM

Derleme makaledir, etik onay gereği yoktur.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/> (Erişim tarihi: 28 Ocak 2015).
2. World Health Organization (WHO). WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. World Health Organization, 2013. Erişim: <https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trmstrategy1423/en/>
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete No: 29158, 27 Ekim 2014.
4. Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim CMH, Mumcuoglu KY (eds). Biotherapy-history, principles and practice: A practical guide to the diagnosis and treatment of disease using living organisms. Springer Science & Business Media, Amsterdam, 2013.
5. Al-Waili NS, Salom K, Al-Ghamdi A. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *Sci World J* 2011; 11: 766-87.
6. Oryan A, Zaker S. Effects of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 1998; 45: 181-8.
7. Al-Waili NS, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, et al. Differences in composition of honey samples and their impact on the antimicrobial activities against drug multiresistant bacteria and pathogenic fungi. *Arch Med Res* 2013; 44: 307-16.
8. Stewart JA, McGrane OL, Wedmore IS. Wound care in the wilderness: is there evidence for honey Wilderness *Environ Med* 2014; 25: 103-10.
9. Voidarou C, Alexopoulos A, Plessas S, et al. Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Anaerobe* 2011; 17: 375-9.
10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins's and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.
11. Kwakman PHS, Zaat SAJ. Antibacterial components of honey. *IUBMB life* 2012; 64: 48-55.
12. Simon A, Traynor K, Santos K, et al. Medical honey for wound care—still the ‘latest resort’? *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6: 165-73.
13. Olaitan PB, Adeleke OE, Iyabo OO. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *Afr Health Sci* 2007; 7: 159-65.
14. Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clin Toxicol* 2008; 46: 437-42.
15. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Tıp> (Erişim tarihi: 28 Ocak 2015).
16. Snyder L. American College of Physicians ethics manual. *Ann Intern Med* 2012; 156: 73-104.
17. Sig AK. Biosurgery: Utility in chronic wounds. *J Health Sci Med* 1: 19-21.
18. Sig AK, Guney M, Uskudar-Guclu A, Ozmen E. Medicinal leech therapy-an overall perspective. *Integr Med Res* 2017; 6: 337-43.

Derleme / Review

Hastanelerde güncel bir sorun: çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi

A recent problem at hospitals: treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections

Metin Özsoy¹, Meliha Çağla Sönmezer², Sami Kınıklı¹

¹Sağlık Bakanlığı Ankara EAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Ankara EAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) birçok antimikrobiyal sınıfa direnç geliştiren, bütün dünyada, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere sağlık kurumlarında hastane kaynaklı patojenlerinin önde gelenlerinden biridir. *A. baumannii* çoğu yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere özellikle hastanede yatan hastalarda, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu ve bakteriyemilere neden olmaktadır. Bu patojenle gelişen enfeksiyonlar sıklıkla antimikrobiyal tedavilere de dirençlidir. Çeşitli antimikrobiyal sınıflarına dirençli *A. baumannii* ile gelişen salgınlar, ventilatör cihazı ya da sağlık bakım çalışanlarının ellerinden çapraz enfeksiyon gibi bilinen kaynakların kontaminasyonu ile gelişmektedir. Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin tanımı literatürde ve ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte üç veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli suşlar olarak tanımlanmaktadır. Bu antibiyotik grupları karbapenemler, aminoglikozidler ve florokinolonlar olabilir. Bu derlemede çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* izolatlarında direnç mekanizması ve tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, çoklu ilaca direnç, tedavi, enfeksiyon kontrol önlemleri

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) is one of the most prominent hospital-borne pathogens encountered worldwide in health institutions, mostly at intensive care units, which develops resistance to many antimicrobial classes. *A. baumannii* causes pneumonia, urinary tract infections, soft tissue infections, surgical site infections, catheter infections and bacteremia mostly in the intensive care units and inpatients. Infections, which develop with this pathogen are also often treatment-resistant. Epidemics arising from *A. baumannii*, which is resistant to various antimicrobial classes unfold through cross-infection of such 'reknown' sources as ventilators or the hands of health workers. The definition of multidrug-resistant *A. baumannii* differs from that in the literature and country but still the common definition deals with strains, which are resistant to three or more groups of antibiotics. These groups of antibiotics can be carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones. In this review, resistance mechanism and treatment options in multidrug-resistant *A. baumannii* isolates will be discussed.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant, treatment, infection control measurement

Sorumlu Yazar: Metin Özsoy, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uluçanlar Cad., Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: mozsoy@ada.net.tr

Geliş Tarihi: 13.02.2019 **Kabul Tarihi:** 01.03.2019 **Makale ID:** 526530

Cite this article as: Özsoy M, Sönmezer MÇ, Kınıklı S. Hastanelerde güncel bir sorun: çoklu ilaca dirençli Acinetobacter baumannii enfeksiyonlarının tedavisi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 37-41.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri doğada yaygın olarak bulunan aerobik, Gram negatif, hareketsiz, fermantasyon yapmayan bakterilerdir. Bu türler içerisinde *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hastanelerde özellikle yoğun bakım üniteleri olmak üzere, hastanelerin çeşitli birimlerinde ciddi hastane enfeksiyonlarından sorumlu önemli fırsatçı patojenlerin başında gelmektedir. Yaygın olarak travma, mekanik ventilasyon ve girişimsel işlemlere bağlı olarak gelişen pnömoni, endokardit, menenjit, deri ve yara enfeksiyonları, peritonit ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1,2).

Son 10 yılda *A. baumannii* suşlarında gittikçe yaygınlaşan çoklu ilaca direnci (3 veya daha fazla sayıda farklı antibiyotik grubuna direnç görülmesi) nozokomiyal gram negatif patojenler içerisinde kontrol ve tedavisi en güç olanlardan biri haline gelmiştir (3,5). *A. baumannii* ile enfekte hastalar sıklıkla immün yetmezliklidirler ya da hastalık durumları ağır olup, mortalite oranları oldukça yüksektir. *A. baumannii* salgınlarının pek çoğu hasta yatakları, klimalar, mekanik ventilasyon ekipmanları, hastane personelinin elleri veya çevresel kontaminasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. *A. baumannii* enfeksiyonlarının artması enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki hatalara bağlıdır. Hastaların bir kısmının *A. baumannii* ile enfekte ya da kolonize olduğu durumlarda; hastalar arasındaki çapraz geçişler kolonizasyon ve/veya salgın oluşumunu artırmaktadır (6,7).

Bu derlemede, ÇİD-*A. baumannii* suşlarının mikrobiyolojisi, tedavisi ve enfeksiyon kontrol önlemleri tartışılacaktır.

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Acinetobacter cinsi *Moraxellaceae* familyası içinde sınıflandırılmakta ve hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, Gram negatif kokobasil bakterilerden oluşmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunur ve kuru çevre koşullarında uzun süre canlılığını koruyabilir. *A. baumannii* klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan koyun kanlı agar, triptik soy agar ve McConkey besiyerlerinde kolay ürerler. Koyun kanlı agarda 0,5-2 mm çapında, şeffaf veya opak, zeminden kabarık koloni oluştururlar. Ayrıca rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan geleneksel yöntemlerle, karbon kaynaklarının asimilasyonu temeline dayanan yarı otomatize ve otomatize sistemlerle de tanımlanabilmektedir. Epidemiyolojik olarak tiplendirilmesinde; biyokimyasal ve serolojik özelliklerinden, bakteriyofajlardan, bakteriyosinlerden, plazmid ve protein profillerinden yararlanılır. Multilokus enzim elekt-

roforezi, 'pulse-field jel elektroforezi' (PFGE), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), rastgele amplifiye polimorfik DNA analizi (RAPD) gibi yöntemler tiplendirilmede kullanılan diğer yöntemlerdir (8-10). *A. baumannii*'ye normal florada nadiren (%0,5-1) rastlanmaktadır. Hastanede yatan hastalarda ise *A. baumannii* ile kolonizasyon oranı sağlıklı bireylere kıyasla çok daha yüksektir (11).

VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Genel olarak bakterilerin yüzey özellikleri ve ürünleri konak dokularında hasara neden olup, enfeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. *Acinetobacter*'ler patojenitesi düşük bakterilerdir. Polisakkarit yapısındaki kapsülü L-rhamnnoz, D-glukoz, D-glukuronik asit, D-mannoz'dan oluşmaktadır. Polisakkarit kapsülün bakterinin yüzeyini daha hidrofilik yapması, fimbriaların epitel yüzeyine adezyon yeteneği, doku lipitlerini parçalayan enzimlerin üretilmesi, hücre duvarındaki lipit A ve lipopolisakkaritlerin toksik etkileri bakterinin virülansını arttırmaktadır. Bu yapıların, serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıtı ve klinik semptomlar ile ilişkili virulans faktörleri olabileceği düşünülmektedir (12).

Acinetobacter baumannii'nin virulans faktörlerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, bakterinin in vitro olarak insan asit sıvısında üremesini sağlayan gen ürünleri, AB307-0294 suşunda oluşturdukları transpozon mutantları ile araştırılmış ve kapsül polimerizasyonu ve oluşumu ile ilişkili iki genin (protein tirozin kinazı kodlayan *ptk* ve polisakkarid-dış atım dış membran proteinini kodlayan *EpsA*) önemi ortaya konmuştur. Araştırmacılar K1 kapsül yapısının önemli bir virulans faktörü olduğunu vurgulamışlardır (13). *In vivo* bir çalışmada, *A. baumannii* tarafından salgılanan dış membran veziküllerinin, konak hücre üzerinde sitotoksik aktivite gösteren bir protein (*outer membrane protein A*; *OmpA*) içerdiği saptanmış ve bu proteininin önemli bir virülans faktörü olduğu ifade edilmiştir (14).

ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Acinetobacter baumannii, doğal olarak, indüklene-meyen sefalosporinazlar (ACE-1 ya da ACE- 2) ve düşük düzeyde ekspresyonu ile aminopenisilinlere, 1 ve 2. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama karşı intrinsek direnç oluşturan OXA-51 benzeri oksasilinazlar üretirler (15-18).

Ertapenem doğal olarak *A. baumannii*'ye karşı aktif değildir. Belirgin impermeabilite ve çoklu eflüks sistemlerinin ekspresyonunun birlikteliği, genomunun yoğurulabilirliği, türlerin, sonunda çoklu ilaç direncine yol açacak, çok çeşitli direnç mekaniz-

malarını kazanmasına olanak sağlar. Çoğu zaman, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı kazanılmış direnç, AmpC tipi sefalosporinazların aşırı üretimine dayanmaktadır. Bununla birlikte, plazmid kaynaklı dar spektrumlu betalaktamazlara ek olarak çeşitli GSBL'ler de aynı zamanda *A. baumannii* tarafından kazanılmaktadır. PER ve VEB en sık karşılaşılan tipler olup özellikle pandemik klonlarda yer almaktadır (19-22).

Her iki durumda imipenem ve meropenem seçilecek ilaçlar olarak kalmaktadır. Daha endişe verici olan, 1980'lerin sonundan beri karbapenem dirençli klonların görülmesi ve yayılmasıdır. Her ne kadar karbapenem direnci kromozomal kaynaklı OXA-51 benzeri enzimin aşırı ekspresyonunun sonucu olsa da bu fenotip büyük ölçüde plazmid kaynaklı OXA-23 benzeri, IMP, VIM, SIM ve daha yakın zamanlarda NDM tipi karbapenemazların kazanılmasına bağlıdır (15,18,23).

Önemli olan, bu tür karbapenemaz üreten kökenler Kuzey ve Güney Avrupa ülkelerinde giderek artış göstermektedir. Florokinolonlara ve aminoglikozidlere kazanılmış direnç (plazmid kaynaklı AME'ler –özellikle AAC(3), AAC(6') ve APH(3') –ve 16SrRNA metilazlar) yaygın olarak GSBL (karbapenemaz olduğu kadar) üreten *A. baumannii* kökenlerinde yaygın olarak gözlenmektedir. Aşırı ilaç dirençli *A. baumannii* 'ye bağlı yoğun bakım ünitesinde kazanılmış enfeksiyonlarda kolistin temel terapötik seçenek olarak durmaktadır. Karbapenem direncinin yüksek yoğunlukta olduğu zeminde ampirik tedavi rejiminin bir parçası olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, kolistin dirençli izolatlar, özellikle daha önceden bu ilacı almış olan hastalarda olmak üzere şimdi bütün dünya da artış göstermekte olduğu bildirilmiştir (24,25).

Bu fenotip temelde lipid A biyosentezini kodlayan genlere ISAbA 11 sekansının girmesine sekonder olarak lipopolisakkarit (LPS) üretiminde kayba bağlıdır. PmrAB iki komponentli düzenleyici sistemin artmış ekspresyonu LPS değişiminde bir diğer mekanizma olup kolistin direnciyle sonuçlanır. İlginçtir ki lipid A'nın negatif yükündeki azalma, kolistine (pozitif yük) olan afinitiyi azaltır. Bu da aynı zamanda konağın, lizozim gibi katyonik antimikrobiyalleri ile çapraz direnci indükleyebilir. Dahası, kolistin alımı, kolistine duyarlı *A. baumannii* popülasyonunda dirençli fraksiyonun seçilmesini sağlayabilir. Bu direnç mekanizmasının görülme sıklığında heterorezistans olarak adlandırılır- konvansiyonel mikrobiyolojik metotlarda taranmadaki yetersizliklere bağlı olarak yeterli bildirim yoktur (12,14,25).

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Başta karbapenemler olmak üzere ÇİD-A. *baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek başlıca antimikrobiyaller; kolistin, tigesiklin, sulbaktam, minosiklidir (26-28). Karbapenemlere dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tedavi seçenekleri kısıtlıdır (11). Son yıllarda özellikle karbapenem dirençli çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi veya kombine tedavi uygulanabilir. Kombine tedavilerin üstün olduğuna dair yayınlar olduğu gibi, monoterapiye üstün olmadığına dair de yayınlar mevcuttur (9,13). *A. baumannii* pek çok mekanizma ile farklı antibiyotik gruplarına direnç geliştirebilir. Polimiksinler polikationik polipeptid yapıda antibiyotikler olup, 60 yıldan daha uzun bir sürede keşfedilmiş, Gram negatif bakterilere karşı oldukça etkindir. Başlıca beş polimiksin (A-E arası) sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'nin klinik kullanımı mevcuttur. Kolistin çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* (ÇİD-A. *baumannii*) enfeksiyonlarında kombinasyon tedavilerinin anahtar komponentidir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ÇİD-A. *baumannii* suşlarında kolistin direnci %10,4, tigesiklin direnci %45,5, rifampisin direnci %47,8 olarak bildirilmiştir (14,29)

Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin bazlı değişik kombinasyonların in vivo veya in vitro etkili olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon tedavilerinin başlıcaları; kolistin/rifampisin, kolistin/tigesiklin, kolistin/karbapenem, kolistin/minosiklin, kolistin/sulbaktam, kolistin/daptomisin, kolistin/teikoplanin, kolistin/fusidik asit kombinasyonlarıdır (14,29-34). Kolistin duyarlı *A. baumannii* kökenlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar için, rifampinle kombinasyonun yararı randomize klinik çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Sulbaktam, *A. baumannii* 'ye karşı interensek aktivite gösteren bir beta-laktamaz inhibitörü olup, klinik veriler kısıtlı olmasına rağmen, tek başına ya da kombinasyon şeklinde yararlı olabilir (35). Klinik deneyimler, aynı zamanda, ÇİD olan izolatlara karşı *in vitro* yüksek derecede aktivasyon göstermesine rağmen minosiklin ile de sınırlıdır. Tigesiklin ilk glisiklin grubu antibiyotik olup, bakterilerin 30S ribozomuna etki ederek protein sentezini inhibe eder. Tigesiklin ÇİD-A. *baumannii* suşları da dahil olmak üzere *A. baumannii* suşlarına karşı etkinlik gösterir. Tigesiklin, amikasin ve kolistin gibi farklı antibiyotik gruplarıyla sinerjistik etkinlik gösterebilir. Bu nedenle ÇİD-A. *baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon tedavisinde kullanılabilir, ancak tigesiklinin kullanımıyla ilgili bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Tigesiklinli kombinasyon tedavilerinin tigesiklin içermeyen kombinasyon tedavilerinden daha az etkin olduğunu bildiren bazı çalışmalar

mevcuttur. *A. baumannii* suşlarında tigesiklin MİK değeri 2µg/ml üzerinde ise tigesiklin tedavisi önerilmez. Tigesiklinle ilişkili *A. baumannii* izolatlarında direnç gelişiminin AdeABC gibi eflüks pompalarının aşırı çalışması ile ilgili olduğu bildirilmiştir (36,37). Farmakokinetik özelliklerden dolayı, başta ventilator ilişkili pnömonisi olan hastalar olmak üzere standart dozajdan daha aktif olabilir. Buna rağmen, ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklin tedavisi bazı olgularla sınırlıdır. Kim ve ark. (38) yoğun bakım ünitesinde yatan ve ÇİD-*A. baumannii*'ye bağlı olarak ventilatörle ilişkili pnömoni gelişen hastalarda tigesiklin veya kolistin kombinasyonunun monoterapiye (tek başına kolistin veya tigesiklin) göre klinik ve mikrobiyolojik yanıt oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada mortalite oranının kombinasyon tedavisi alanlarda monoterapi alanlara oranla daha düşük olduğu da rapor edilmiştir.

Cheng ve ark. (39); ÇİD-*A. baumannii* bakteriyemisi olan olgularda tigesiklin MİK değerinin 2 mg/L üzerinde olduğunda tigesiklin ve kolistin kombinasyonuna bağlı mortalitenin kolistin ve karbapenem kombinasyonundan daha fazla olduğu bildirilmiştir.

ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

Yoğun bakım üniteleri gibi kritik bakım alanlarında *A. baumannii*' ile çevrenin kontaminasyonu, salgınların ortaya çıkmasında ve yayılmasında önemli bir risk faktörüdür. Yoğun bakım ünitelerinde etkin dezenfeksiyon prosedürlerinin uygulanarak çevre kontaminasyonunun eradikasyonunun sağlanmasının, enfeksiyon kontrol stratejisinde anahtar rol oynadığı ve gelişebilecek salgınları önlediği gösterilmiştir *A. baumannii*' kontrolünde başlıca enfeksiyon kontrol önlemleri; el yıkama, temas izolasyonu, çevresel dekontaminasyon, uygun antibiyotik kullanımını içermektedir (40-43).

SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde ÇİD-*A. baumannii* enfeksiyonları hala önemini korumaktadır ve bu enfeksiyonların hem tedavisi hem de kontrolü oldukça güçtür. Bu nedenle bu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara gereksinim vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features, and treatment. Clin Microbiol. Infect 2002; 8: 687-93.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-81.
- Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother 2004; 38: 1449-59.
- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25.
- Parvez FM, Jarvis WR. Nosocomial infections in the nursery. Semin Pediatr Infect Dis 1999; 10: 119-29.
- Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 284-95.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology; 6th ed. 2006 Lippincott Philadelphia.
- Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter species* in clinical culture materials. Zentralbl Bakteriologie 1993; 279: 544-52.
- Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, et al. Distribution of *Acinetobacter species* on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol 1997; 35: 2819-25.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-82.
- Pantophlet RA. Lipopolysaccharides of *Acinetobacter*; pp: 61-98. In: Gerischer U (ed), *Acinetobacter* molecular biology. 2008, Caistr Academic Press, Norfolk, UK.
- Russo TA, Luke NR, Beanan JM, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. Infect Immun 2010; 78: 3993-4000.
- Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 55.
- Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1-3.
- Lee K, Lee WG, Uh Y, et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* in Korean hospitals. Emerg Infect Dis 2003; 9: 868-71.
- Heritier C, Poirel L, Lambert T, et al. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3198-202.
- Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 15-23.

19. Fournier P, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. PLoS Genet 2006; 2: e7.
20. Bou G, Martínez-Beltrán J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 428–32.
21. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3484–8.
22. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2265–9.
23. Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett 2006; 258: 72–7.
24. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1607–15.
25. López-Rojas R, McConnell MJ, Jiménez-Mejías ME, DomínguezHerrera J, Fernández-Cuenca F, Pachón J. Colistin resistance in a clinical *Acinetobacter baumannii* strain appearing after colistin treatment: effect on virulence and bacterial fitness. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4587–9.
26. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin *in vitro* etkinliği. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012; 42: 32–8.
27. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11–25.
28. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 494–5.
29. Chang KC, Lin MF, Lin NT, et al. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012; 45: 37–42.
30. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Future Microbiol 2008; 3: 649–60.
31. Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1311–22.
32. Cirioni O, Simonetti O, Pierpaoli E, et al. Colistin enhances therapeutic efficacy of daptomycin or teicoplanin in a murine model of multiresistant *Acinetobacter baumannii* sepsis. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 86: 392–8.
33. Liang W, Liu X F, Huang J, et al. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. BMC Infect Dis 2011; 11: 109.
34. Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1047–51.
35. Yılmaz GR, Guven T, Guner R, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. J Infect Dev Ctries 2015; 9: 476–85.
36. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 772–4.
37. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2065–9.
38. Kim WY, Moon JY, Huh JW, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients. PLoS One 2016; 11: e0150642.
39. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study. Crit Care Med 2015; 43: 1194–204.
40. Senok A, Garaween G, Raji A, et al. Genetic relatedness of clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates from an intensive care unit outbreak J Infect Dev Ctries 2015; 9: 665–9.
41. Ushizawa H, Yahata Y, Endo T, et al. An epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care center in Japan, 2011–2012. Jpn J Infect Dis 2016; 69: 356.
42. Goff DA, Kaye KS. Minocycline: an old drug for a new bug: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. CID 2014; 59: 365–6.
43. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 565–7.

Olgu Sunumu / Case Report

Sarkomatoid renal hücreli karsinom: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Sarcomatoid renal cell carcinoma: case report and review of the literature

Engin Köllükçü¹, Faik Alev Deresoy², Nihat Uluocak³, Doğan Atılğan³, Özge Gümüşay⁴, Murat Beyhan⁵, Şahin Kılıç⁶

¹Tokat Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

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

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁵Tokat Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Tokat, Türkiye

⁶Fethiye Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Muğla, Türkiye

ÖZ

Renal hücreli karsinom erişkin yaş grubunda en sık karşılaşılan renal tümördür ve %1-32'sinde sarkomatoid diferansiyasyon görülmektedir. Bu diferansiyasyon oldukça agresif davranışlı olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmada hematüri yakınması ile tanı alan 44 yaşındaki sarkomatoid renal hücreli karsinom olgusu literatür bilgileri ışığında ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, sarkomatoid diferansiyasyon, kötü prognoz

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is the most common renal tumor in the adult age group and 1-32% of show sarcomatoid differentiation. This differentiation is highly aggressive and associated with poor prognosis. In this study, a 44-year-old patient admitted with hematuria, and diagnosed renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation was evaluated in the light of the literature.

Keywords: Renal cell carcinoma, sarcomatoid differentiation, poor prognosis

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

E-posta: drenginkolukcu@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.01.2019 **Kabul Tarihi:** 31.01.2019 **Makale ID:** 512103

Cite this article as: Köllükçü E, Deresoy FA, Uluocak N ve ark. Sarkomatoid renal hücreli karsinom: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 42-46.

GİRİŞ

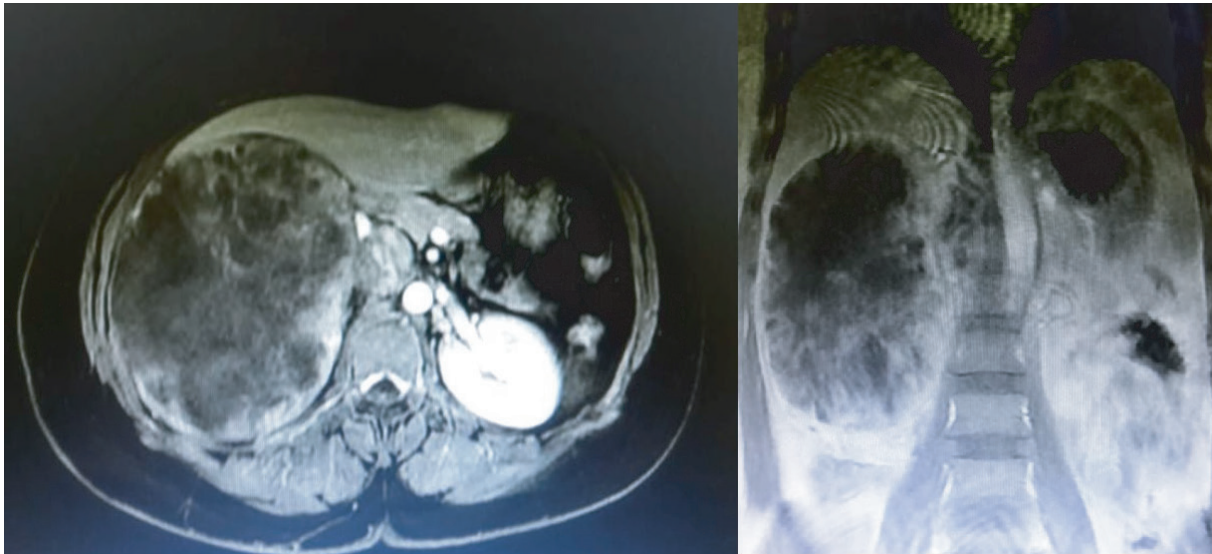
Böbrek tümörleri erişkin yaş grubunda görülen tümörlerin yaklaşık olarak %3'lük bir bölümünü oluşturmaktadır. Ağırlıklı olarak yaşamın 5 ile 6. dekadlarında tanı konulmaktadır ve erkek/kadın oranı 3/2'dir (1,2). Renal hücreli karsinom (RHK) tüm böbrek kanserlerin %85'ini oluşturmaktadır (3). Son yıllarda üro radyoloji alanındaki teknolojik yenilikler ve birçok merkezde görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanımı ile bağlantılı olarak her evrede RHK görülme oranında belirgin bir artış izlenmektedir (4). Bu malign oluşumlar oldukça mortal seyirli olup olguların 1/3'ü tanı anında metastatiktir. Öte yandan olguların 1/3'ünde ise tedaviye rağmen metastaz gelişebileceği öngörülmektedir (5).

Böbrek kanserinin etiyolojisinde birçok neden suçlanmakla birlikte sigara kullanımı en önemli faktör olarak gösterilmektedir. Bu kanser türünde tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarını ve olguların prognozunu ön görmek için birçok klinik antite tanımlanmıştır. Bununla birlikte tümör hücrelerinin evresi, derecesi ve histolojik türü en önemli prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Sarkomatoid RHK farklı bir histolojik alt tip olarak tanımlanmamaktadır. Sarkomatoid RHK bifazik yapıya sahip olup hem mezenkimal hemde epitelyal elemanları birlikte içermektedir. Sarkomatoid diferansiasyon, RHK'un her histolojik alt tipinde klinisyenlerin karşısına çıkabilmektedir. Bu diferansiasyon oldukça agresif davranışlı olup kötü prognoz ile yakından ilişkilidir (7). Sarkomatoid RHK tanısı konulan hastaların en sık başvuru yakınması hematüri ve yan ağrısıdır (8). Bu çalışmada hematüri yakınması ile tanı alan 44 yaşındaki sarkomatoid RHK olgusunun literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

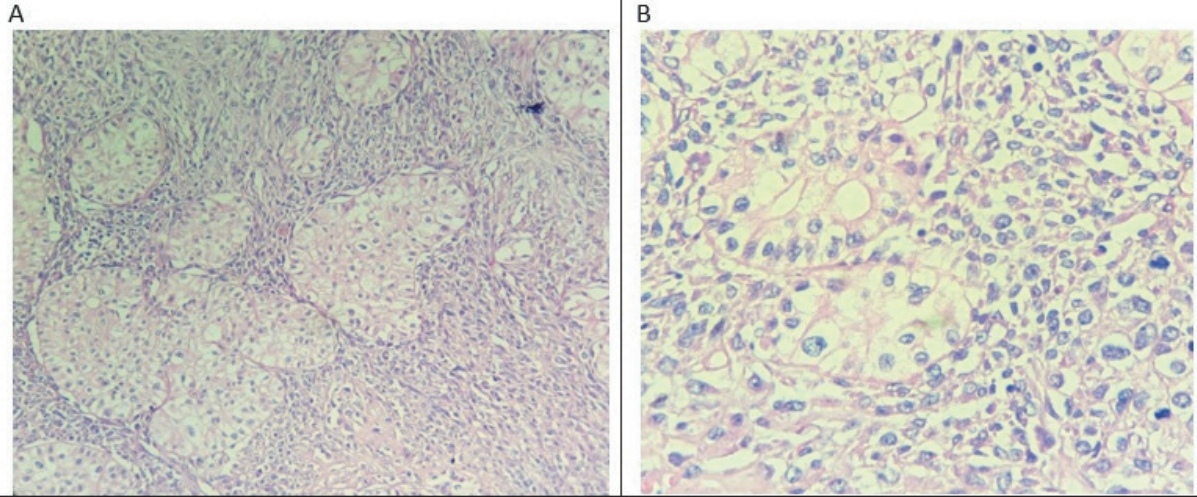
OLGU

Kırkdört yaşında kadın hasta yaklaşık 8 aydır dönem dönem olan hematüri yakınması ile başvurduğu aile hekimi tarafından kliniğimize yönlendirildi. Olgunun alınan detaylı anamnezinde çocukluk yıllarından beri aralıklı olarak taş düşürdüğü, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği, 15 yıl günde 2 paket sigara tüketimi olduğu ve yaklaşık 5 yıl tekstil alanında çalıştığı öğrenildi. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında medikal hastalığı veya geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcut değildi. Hipertansiyon tanısının 4 yıl önce konulduğu, tanı anından itibaren Nifedipin 60 mg/gün aldığı ve kan basıncı takiplerinin normal aralıklarda seyrettiği bilgisi edinildi. Fizik muayenesinde; batın sağ üst kadranda orta sertlikte ele gelen abdominal kitle saptandı. Tüm batın kontrastlı bilgisayarlı tomografide ise sağ böbrek üst polden karaciğer subhepatik alana kadar uzanan 12x16 cm boyutlarında heterojen yapıda kitle ve paraaortik bölgede çok sayıda lenf nodu tutulumu izlendi. Bu bulgulara ilave olarak karaciğer hilusunda 4x5 cm büyüklüğünde metastatik lezyon tespit edildi (**Resim 1**).

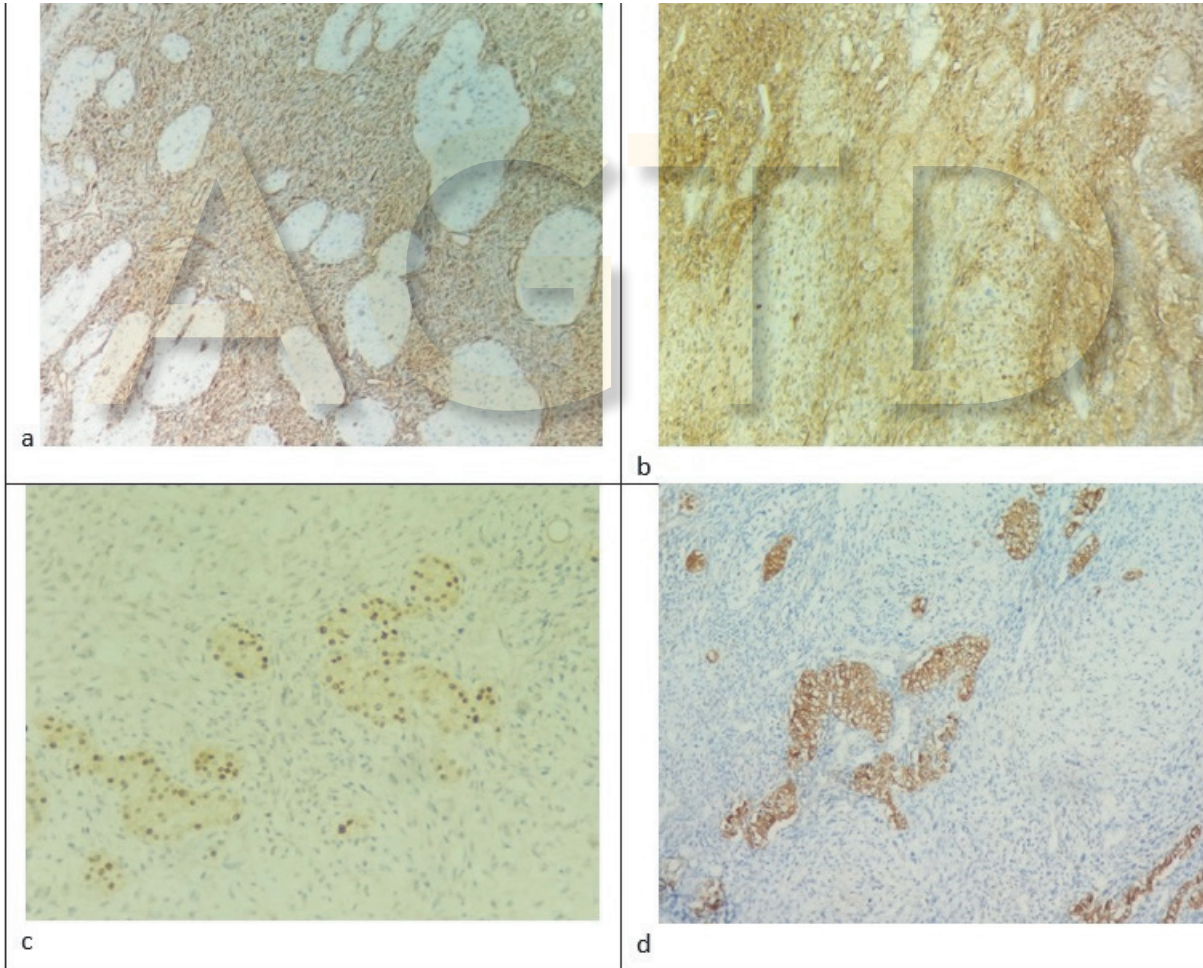
Laboratuvar tetkikleri ele alındığında; serum kreatinin: 1,29 mg/dl, üre: 55,14 mg/dl, hemoglobin: 17,16 g/dl, beyaz küre 15300/mm³ ve eritrosit sedimentasyon hızı 49 mm/saat olarak not edildi. Diğer laboratuvar analizlerinde ve yapılan görüntülemelerde ek patolojik bulgu gözlemlenmedi. Hastaya sağ radikal nefrektomi uygulandı. Patolojik değerlendirme sonrası histomorfolojik olarak tümörün belirgin sarkomatoid görünümde iğsi hücreli mezenkimal bir komponent, aralarda çoğunlukla berrak hücrelerin oluşturduğu epiteloïd adalardan meydana geldiği ve berrak hücre adalarının tümör içinde seyrek olarak



Resim 1. Sağ böbrekte saptanan tümöral kitle bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Resim 2. Sarkomatoid farklılaşma gösteren tümöral kitlenin patolojik görüntüsü



Resim 3. Sarkomatoid farklılaşma gösteren tümöral kitlenin immünohistokimyasal görüntüsü

Tümörün her iki komponentinin immünohistokimyasal boyanma özellikleri

a: Vimentin, **b:** CD10, **c:** PAX8, **d:** EMA

gelişigüzel dağılım gösterdiği gözlemlendi. Bununla birlikte bu adalar dışında kalan sarkomatoid komponentin ise, pleomorfik sarkom veya fibrosarkomu anımsatan demetler halinde uzanım gösteren, pleomorfik nükleuslu iğsi hücrelerden oluştuğu sık ve atipik mitozlar gösterdiği tespit edildi (**Resim 2**).

İğsi hücreli hipersellüler alanlar içinde küçük, iyi sınırlı, berrak sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu neoplastik adalar izlenmektedir (A: 10x büyütme ile B: 20x büyütme ile, Boya: Hematoksilen&Eozin)

Dokulara immünohistokimyasal olarak bakıldığında ise sarkomatoid komponentte vimentin, CD10, CD56, MDM-2, bcl-2, calponin ve fascin ile ekspresyon izlenmekteyken, epitelooid komponentte PAX-8, AMACR, CD117, PANCK ve EMA ile ekspresyonun olduğu gözlemlendi (**Resim 3**). Tüm bunların neticesinde olguya sarkomatoid diferansiyasyon gösteren berrak hücreli tip RHK tanısı konuldu. Fuhrman çekirdek derecesi ise 2 olarak değerlendirildi. Tümörün kapsüle ve perirenal yağ dokusuna infiltre olduğu tespit edildi. Postoperatif 4. gün operasyona bağlı komplikasyon ile karşılaşılardan sorunsuz olarak taburculuk işlemleri gerçekleştirilen hasta onkoloji birimine yönlendirildi. İlgili birim tarafından hastaya gemitabin 1000 mg/m²/gün birinci ve sekizinci gün, 21 günde bir olmak üzere sistemik kemoterapi başlandı. Hastanın üç kür sonrası çekilen toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisinde hastalık progresyonu olması halinde sunitinib eklenmesi planlandı.

TARTIŞMA

Kanser; antik çağlardan beri insanlık tarihinin önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır. Yüzyıllar içerisinde kanser insidansında belirgin artış izlenmektedir. Günümüzde kanser olguların dağılımını inceleyen epidemiyolojik çalışmalarda toplumların sosyoekonomik şartları, kanserin patolojik yapısı, olguların genetik soy ağacı, yaş ve cinsiyetlerine göre farklılık göstermekle birlikte tüm dünya genelinde ortalama yüz binde 85 ile 350 arasında değişen oranlarda kanser olgusu izlendiği öngörülmektedir (9). Ürogenital sistemde prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sıklıkta izlenen böbrek kanserlerinin görülme sıklığı yine birçok malignitede olduğu gibi artış eğilimindedir. Yıllık insidansının %2 düzeyinde artış gösterdiği tahmin edilmektedir (10). Avrupa Birliği verilerine göre 2008 yılında 88.400 böbrek kanseri tanısı konulduğu ve 39.300 böbrek kanseri ile ilişkili ölüm izlendiği rapor edilmiştir (11). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında böbrek kanserinin görülme sıklığının 2004 yılında yüz binde 4,1 iken 2009 yılında 6,3 düzeyine çıktığı görülmektedir (12).

Renal hücreli karsinom retroperitoneal alanda konumlanması sebebiyle çoğunlukla ileri evreye kadar bulgu vermez. Klasik triadı ağrı, hematüri ve palpe edilebilen abdominal kitle olsa da bu ancak tanı alan olguların %6-10 arasında izlenmektedir. Öte yandan olguların yaklaşık %20'lik bölümü ise kitlenin metastatik hastalığına bağlı öksürük, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem yan etkileri ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadırlar. Bu semptomatoloji RHK'nın tüm histolojik alt tipleri için aynıdır (13).

Sarkomatoid RHK ilk kez 1968 yılında Farrow ve ark. (14) tarafından tanımlanmıştır. Tüm RHK'lar birlikte değerlendirildiğinde sarkomatoid RHK'nın klinik bulguların ve radyolojik değerlendirmesinin oldukça benzer olduğu görülmektedir. Sarkomatoid RHK radyolojik olarak değerlendirdiğimizde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kötü sınırlı, renal parankimden açıkça ayrılmayan ve periferik renal parankim kadar hızlı bir şekilde kontrastlanmayan yumuşak doku kitlesi olarak karışımıza çıkmaktadır. Ek olarak artmış peritümoral vaskülarite sıklığı izlenmektedir ve heterojenite daha yaygındır. Fakat bu bulguların hiçbiri hastalığa özgün değildir (15,16). Sarkomatoid RHK'nın ayırıcı tanısında histopatolojik bulgular esas alınmaktadır (8). Işık mikroskopunda yapılan incelemede karsinomatöz ve sarkomatoid olmak üzere iki ayrı komponent izlenmektedir. Karsinomatöz komponentte saydam ve koyu granüler hücreler gözlemlenirken sarkomatoid komponentte bir kısmı dev hücre büyüklüğünde, malign, oval-yuvarlak, pleomorfik nüveli, iğsi hücreler izlenmektedir. Ultrastrüktürel olarak değerlendirildiğinde ise desmozomlar, belirgin mikrovillus ve bazal lamina formunda epitelyal diferansiyasyon bulguları gösterilmektedir. Öte yandan olguların çok büyük bir bölümünün sarkomatoid alanlarda keratin veya EMA gibi immun doku kimyasalları ile pozitif olarak boyanmaktadır (8). RHK'da sarkomatoid diferansiyasyon sık izlenen bir patoloji değildir. Yapılan analizlerde ortalama %1-32 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (17). Cheville ve ark. (18) RHK olgularında sarkomatoid diferansiyasyonu ele aldıkları çalışmalarında sadece olguların %5'inde sarkomatoid RHK bulunduğunu raporlamışlardır. Başka bir çalışmada Peralta-Venturina ve ark. (19) 101 RHK'lı olguyu ele almış ve sarkomatoid farklılaşma oranını %10,6 olarak literatüre kazandırmışlardır. Yine benzer bir çalışmada Üyetürk ve ark. (20) bu oranı %3,3 olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte sarkomatoid RHK kadın ve genç popülasyonda kısmen daha az sıklıkla karışımıza çıkmaktadır. Histolojik alt gruplara göre tanı alma sıklığına bakıldığında ise birçok klinik çalışmada kromofob hücreli RHK'da daha sık sarkomatoid diferansiyasyon izlendiği gözlemlenmektedir (18).

Böbrek kanseri tedavisinde immünoterapi, hedefe yönelik tedaviyi oluşturan yeni moleküllerin kullanıma girmesi, sitoredüktif nefrektominin zamanlaması ve etkinliğinin çok daha iyi idrak edilmesi ve bu yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla prognozda umut verici gelişmelerin ilerleyen yıllarda klinisyenlerin karşısına çıkabileceği öngörülmektedir (5). Sarkomatoid RHK'da temel yaklaşım radikal nefrektomi olmakta birlikte tanı anında hastaların büyük bir bölümünde subklinik metastazlar olduğu bilinmektedir (8). Nefrektomiden sonra uygulanacak tedavi rejimleri çok sayıda çalışmada analiz edilmiştir. Olguların klinik durumlarına göre gemsitabin, adriamisin gibi tek veya kombine kemoterapi rejimleri, interferon alfa, yüksek doz interlökin-2 ve hedefe yönelik tedaviler gibi birçok tedavi alternatifi bulunmaktadır (20). Öte yandan cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedavilerinin etkinliği halen birçok araştırmada değerlendirilmekte olup fikir birliğine varılan veriler henüz mevcut değildir. Böbrek kanserli olguları ele alan geniş serili yayınlarda sarkomatoid RHK'nın kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğu ve tanı anından itibaren ortalama sağ kalımın bir yıldan az olduğunu bildirilmiştir. Tedavisiz sarkomatoid RHK'lı hastalarda ise ortalama sağ kalım sürelerinin 3,8 ile 6,8 ay arasında olduğu tahmin edilmektedir. Öte yandan nefrektomiye takip eden 2 ve 5 yıl içerisinde kansere özgü sağ kalım oranları sırasıyla %33,3 ve %14,5 olduğu ön görülmektedir (7).

SONUÇ

Renal kitle sebebi ile radikal nefrektomi uygulanan olguların patoloji sonuçlarının nadir olarak karşılaşılan sarkomatoid RKH açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin olguların klinik izlemleri açısından oldukça önemli olduğu düşüncesindeyiz.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

Etik durum: Görüntülerin kullanılması için onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Akgül M, Yazıcı CM, Altın E, Şahin F, Özcan R. Böbrek tümörlerinde cerrahi yaklaşım ve tedavi sonuçlarımız. *Namık Kemal Tıp Derg* 2018; 6: 21-7.
3. Vaishampayan UN, Do H, Hussain M. Radical disparity in incidence pattern and outcome of kidney cancer. *Urology* 2003; 62: 1012-7.
4. Kölükçü E, Şahin K, Atılğan D, et al. Clinical relevance of preoperative neutrophil to lymphocyte and platelet to

- lymphocyte ratio in renal cell carcinoma. *J Urol Surg* 2018; 5: 189-93.
5. İzol V, Soyupak B. Metastatik renal hücreli karsinomda cerrahi yaklaşım. *Bull Urooncol* 2011; 3: 36-40.
6. Yörükoğlu K. Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama, Sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler. *Türk Ürol Derg* 2005; 31: 305-17.
7. Kadioğlu TC, Oktar T, Özcan F. Sarkomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic findings in 27 cases. *Çağdaş Tıp Derg* 2011; 1: 62-6.
8. Bildirici K, Öner Ü, Işıksay S, Dündar E, Kara E. Sarkomatoid renal hücreli karsinom (3 olgu sunumu). *Türkiye Ekopatol Derg* 1999; 5: 39-42.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. 2002 Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
10. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian J Surg* 2004; 93: 88-96.
11. Horsanlı O, Görgel SN, Özer K, Köse O, Yılmaz Y. Böbrek hücreli kanserde yaş ve cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi. *Yeni Ürol Derg* 2015; 10: 6-11.
12. Aydın S, Boz MY. Türkiye'de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığında hızlı değişim. *Turk J Urol* 2015; 41: 215-20.
13. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44: 226-32.
14. Farrow GM, Harrison EG, Utz DC, Remine WH. Sarcomas and sarcomatoid and mixte malignant tumors of the kidney in adults. *Cancer* 1968; 22: 556.
15. Liang X, Liu Y, Ran P, Tang M, Xu C, Zhu Y. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2018;19: 84.
16. Schieda N, Thornhill RE, Al-Subhi M, et al. Diagnosis of sarcomatoid renal cell carcinoma with CT: evaluation by qualitative imaging features and texture analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 1013-23.
17. Lebacle C, Pooli A, Bessede T, Irani J, Pantuck AJ, Drakaki A. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art. *World J Urol* 2018: 1-9.
18. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 435-41.
19. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-84.
20. Üyetürk Ü, Helvacı K, Sönmez ÖU ve ark. Sarkomatoid farklılaşma gösteren böbrek hücreli kanserli hastaların değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. *Türk Onkol Derg* 2011; 26: 163-6.

Olgu sunumu / Case report

Petröz apisit tanılı iki olgunun manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Magnetic resonance imaging findings of two cases diagnosed with petrous apicitis

Yunus Yılmazsoy¹, Selmin Perihan Erkmen²

¹Yunus Yılmazsoy, Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü, Bolu

²Selmin Perihan Erkmen, Kırıkkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

ÖZ

Petröz apeks yerleşim yeri itibarıyla Meckel's cave ve Dorello kanalına yakın yerleşim göstermektedir. Petröz apeksin inflamasyonu yakın komşuluğundaki önemli anatomik yapılar nedeniyle ağır komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu yüzden petröz apisit olgularının tanılarının zamanında konulması önem arz etmektedir. Bu çalışmadaki olgular oldukça nadir görülen petröz apisit tanısında manyetik rezonans görüntüleme bulgularının bilinmesinin tanıya fayda sağlayacağı kanaatiyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Petröz apisit, manyetik rezonans görüntüleme bulguları, 6. sinir paralizi

ABSTRACT

Petrous apex is located near the Meckel's cave and Dorello channel. The inflammation of the petrous apex can cause severe complications due to important anatomical structures in the immediate vicinity. Therefore, it is important to diagnose petrous apicitis cases in a timely manner. The cases in this study are presented with the opinion that knowing the magnetic resonance imaging findings may have positive influence in the diagnosis of petrous apicitis which is very rare.

Keywords: Petrous apicitis, magnetic resonance imaging findings, 6th nerve paralysis

Sorumlu Yazar: Yunus Yılmazsoy, Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü, Sağlık Mahallesi, Şehitler Caddesi No:20, 14300 Merkez, Bolu, Türkiye

E-posta: yunusyilmazsoy@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.04.2019 **Kabul Tarihi:** 16.04.2019 **Makale ID:** 552806

Cite this article as: Yılmazsoy Y, Erkmen SP. Petröz apisit tanılı iki olgunun manyetik rezonans görüntüleme bulguları. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(2): 47-50.

GİRİŞ

Gradenigo sendromu olarak ta bilinen petröz apisit, akut orta kulak iltihabının mediale ilerleyerek pnömatize petröz apeks içine girmesinden kaynaklanan enfeksiyöz bir süreçtir. Petröz apeks normal popülasyonun 3'te 1'inde pnömatize olarak izlenmekte olup tutulum sıklıkla petröz apeksin daha geniş olan anterior parçasında izlenir (1). Petröz apisit menenjit, serebral apse oluşumu ve venöz sinüs trombozu gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (2). Bu yüzden tanı konması ve tedavi edilmesi önemlidir. Olgu sunumumuzda petröz apisit tanılı iki olgunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını sunmayı amaçladık.

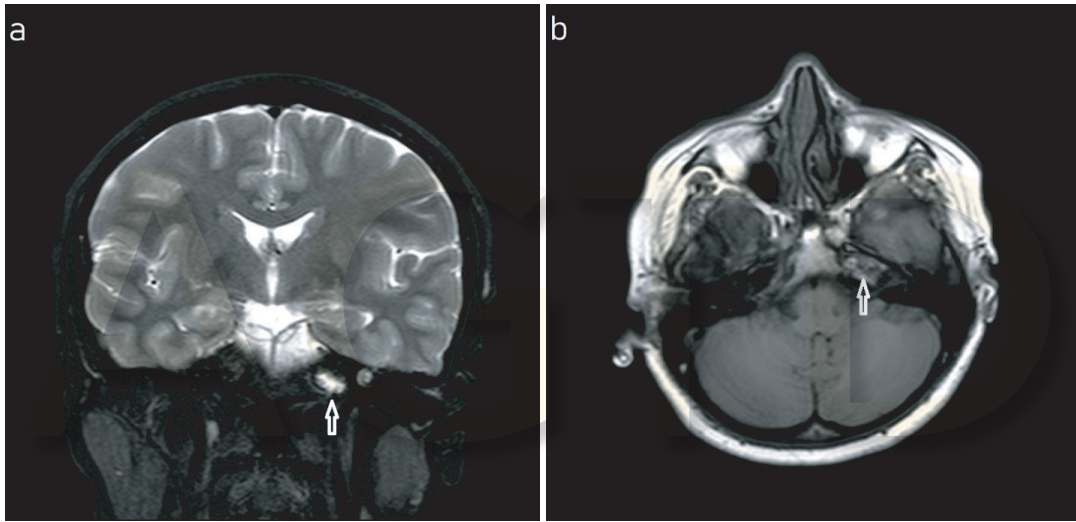
OLGU SUNUMU

Otalji şikayeti ile hastanemize başvuran 23 ve 26 yaşında kadın hastaların muayenelerinde otitis media bulgularına ilaveten şiddetli baş ağrısının eşlik etmesi sebebiyle beyin

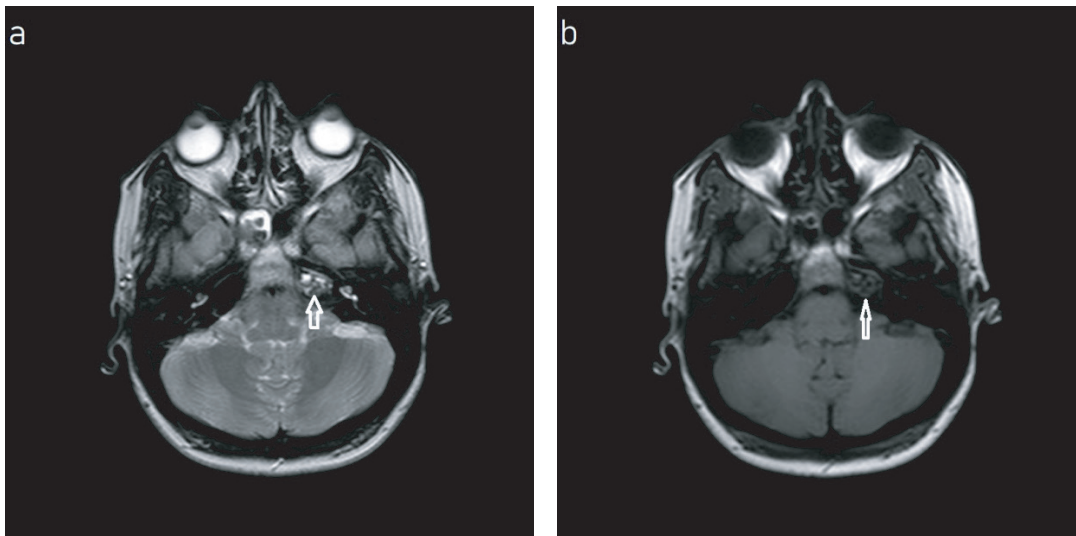
MRG tetkiki ile değerlendirilmesine karar verildi. Hastaların göz ve nörolojik muayenelerinde özellik yoktu. Radyolojik incelemede her iki hastada da sol petröz apeks düzeyinde T1 serilerde hipo-izointens, T2 ve flair serilerde hiperintens, difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlama göstermeyen alanlar saptandı (**Resim 1 ve 2**). Bulgular öncelikle petröz apisit lehine değerlendirilerek hastalara uygun tedavi planlaması yapıldı.

TARTIŞMA

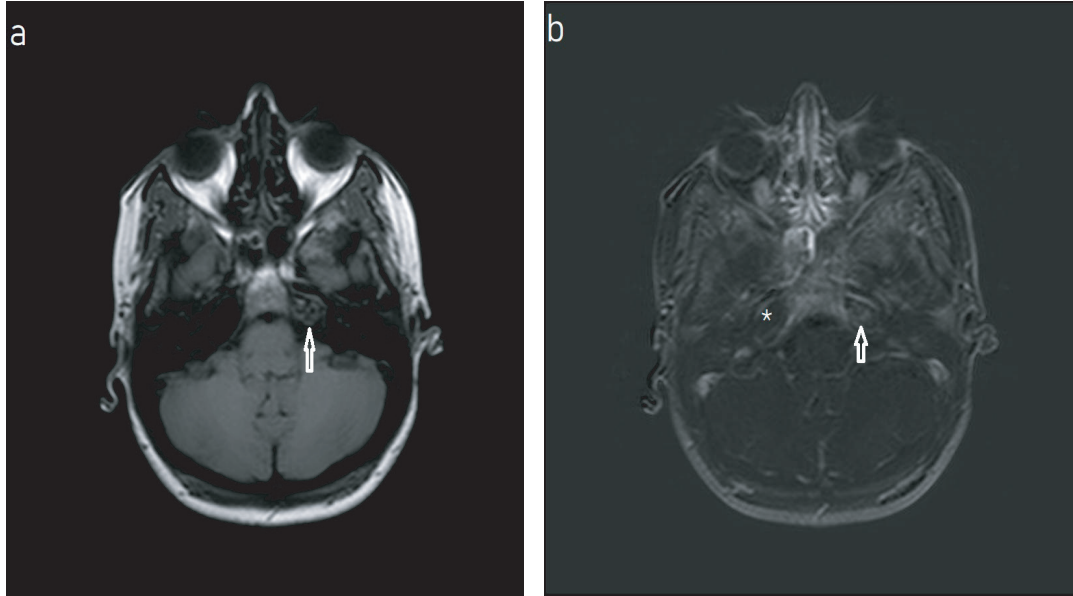
Petröz apisit temporal kemiğin petröz parçasının apikal segmentinin inflamasyonudur. Petröz apisit tanısı alan hastalarda genellikle akut febril bir hastalık ve klasik Gradenigo triadı (kulak ağrısı, 6.kranial sinir paralizi bulguları, fasiyal ağrı) semptomlarının bir kısmı veya tamamı saptanabilir (3). Petröz apisit daha önceleri daha yaygın olmakla birlikte akut otomastoidit için erken antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile birlikte sıklığı azalmıştır.



Resim 1. Birinci olguda T2 ağırlıklı koronal kesitte (a) sol petröz apeksteki hiperintens sinyal atışı ve aksiyel T1 ağırlıklı kesitte (b) hipointensite izleniyor (beyaz oklar).



Resim 2. İkinci olguda aksiyel T2 ağırlıklı (a) kesitte sol petröz apekte hiperintensite ve aksiyel T1 ağırlıklı kesitte (b) hipointensite izleniyor (beyaz oklar).



Resim 3. İkinci olguda kontrast öncesi T1 ağırlıklı kesitte (a) sol petröz apeksteki hipointensite (ince beyaz ok) ve intravenöz kontrast madde uygulaması sonrası elde edilmiş subtraction görüntüde (b) sol petröz apeksin sağa kıyasla (*) kontrast tuttuğu izleniyor (kalın beyaz ok).

Orta kulak klefili petröz apeksin hava dolu hücreleri ile orta kulak arasında enfeksiyöz etkenlerin geçişinde rol oynaması muhtemel bir anatomik yapıdır (4). Fakat normal popülasyonda 3'te 1 oranında pnömatisize olan petröz apeksin pnömatisize olmadığı hastalarda da petröz apisit görülebilmektedir. Bu durum küçük vasküler yapıların da enfeksiyon geçiş yolu olarak etiyopatogenezi rol oynayabileceğini düşündürmektedir (5).

Petröz apisit tanısı çoğunlukla klinik olarak konulmakla birlikte eşlik eden patolojilerin değerlendirilmesi amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT) günlük pratikte en sık tercih edilen modalitedir. BT'de düzensiz sınırlı eroziv, litik alan olarak görülür. MRG dural kalınlaşmayı ve tutulumu göstermesinin yanı sıra leptomeninjit, serebrit, serebral abse gibi komplikasyonların görüntülenmesinde daha duyarlıdır. Petröz apisit MRG bulguları bizim olgumuzda da olduğu gibi genellikle T2 serilerde hiperintens, T1 serilerde hipointens olarak görülür. IVKM sonrası pnömatisize anterior petröz apekte kontrast artışı izlenir (**Resim 3**) (6).

Petröz apisit ayırıcı tanıları olarak kolesterol granülomu, kolesteatom, efüzyon, kafa tabanı osteomyeliti ve kitleler düşünülebilir. Kolesterol granülomları genellikle T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir. Kontrast tutulumuna yol açmazlar. Kolesteatomlar MR görüntülemeye genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde minimal hipointens olarak izlenir. T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite mevcuttur. Kolesteatomlar kontrast tutulumuna yol açmazlar ve difüzyon kısıtlaması gösterirler. Bizim olgularımızda T1 ağırlıklı görüntülerde petröz apekte sıvı birikimini temsil eden hipointensite ve kontrast tutulumu mevcut iken difüzyon ağırlıklı incelemede difüzyon kısıtlaması izlenmemektedir.

Daha önceleri petröz apisit olguları mastoidektomi, petrozektomi, cerrahi drenaj gibi komplikasyon oranları yüksek invazif cerrahi prosedürlere tedavi edilmekteydi (7). Fakat günümüzde petröz apisit olguları agresif cerrahiden kaçınılarak medikal tedavi ile tedavi edilebilmektedir (8).

Özellikle komplike vakalarda multidisipliner yaklaşım oldukça önem kazanmaktadır (9).

SONUÇ

Kulak ağrısı, fasial ağrı veya 6. sinir paralizi semptomlarından bir kısmı veya tamamı olan hastada petröz apisit tanısı akla gelmelidir. Erken tanı ve tedavi menenjit, serebral abse oluşumu ve venöz sinüs trombozu gibi ciddi komplikasyonları gelişimini azaltacaktır.

Finansman: Yoktur.

Etik Durum: İnsan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi ile sonraki değişiklikler veya karşılaştırılabilir etik standartlarına uygun olarak yapılmıştır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Jackler RK, Parker DA. Radiographic differential diagnosis of petrous apex lesions. Am J Otolaryngol 1992; 13: 561-74.
2. Lee YH, Lee NJ, Kim JH, Song JJ. CT, MRI and gallium SPECT in the diagnosis and treatment of petrous apicitis, presenting as multiple cranial neuropathies. Br J Radiol 2005; 78: 948-51.
3. Koral K, Dowling M. Petrous apicitis in a child: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. Clin Imaging 2006; 30: 137-9.
4. Neely JG. Complications of temporal bone infection. In: Cummings CW, editor. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, vol. 3. St. Louis: Mosby Year Book 1993: 2840-64.

5. Gadre AK, Hilary AB, Fayad JN, O'Leary MJ. Venous channels of petrous apex: their presence and clinical importance. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 168-74.
6. Dave AV, Diaz-Marchan PJ, Lee AG. Clinical and magnetic resonance imaging features of Gradenigo syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 568-70.
7. Goldstein NA, Casselbrant ML, Bluetstone CD, et al. Intratemporal complications of acute otitis media in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 444-54.
8. Scardapane A, Del Torto M, Nozzi M, et al. Gradenigo's syndrome with lateral venous sinus thrombosis: successful conservative treatment. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 437-40.
9. Janjua N, Bajalan M, Potter S, Whitney A, Sipaul, F. Multidisciplinary care of a paediatric patient with Gradenigo's syndrome. *BMJ case reports* 2016: bcr2015214337.

AGTD

ANADOLU GÜNCEL TIP DERGİSİ

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

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

Amac

Nisan 2018 itibariyle dergimiz **Anadolu Güncel Tıp Dergisi** ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. **Anadolu Güncel Tıp Dergisi** 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/agtd>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşılabilir, **DergiPark** web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

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

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri http://dergipark.gov.tr/journal/2384/dashboard_veya veya <http://dergipark.gov.tr/agtd> 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

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

Açık Erişim Politikası

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

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

Yazarlara Bilgi

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

Dergi Adının Kısaltması: Anadolu Güncel Tıp Derg / AGTD

Yazıma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden http://dergipark.gov.tr/journal/2384/dashboard_veya <http://dergipark.gov.tr/agtd> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

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

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayımlanmamıştır” İbaresini

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

Değerlendirme

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

Yayıma Kabul Edilmesi

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

Yayın Hakkı Devir Formu

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

Makale Genel Yazım Kuralları

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

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

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

2. Başlık Sayfası

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

3. Makale Dosyası

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

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

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

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

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

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

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

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

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

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

4. Şekil ve *Tablo* Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of 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 yayımlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

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

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

Sponsorluk Beyanı

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

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

Kontrol Listesi

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci

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

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

Dr. Öğretim Üyesi İrfan Karahan

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

Tel: +90 318 333 50 00 / 52 09

E-posta: irfan_karahan@yahoo.com

ANATOLIAN CURRENT MEDICAL JOURNAL

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

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

Aim

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

Scope

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

On-line Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through the link below, <http://dergipark.gov.tr/journal/2384/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

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

Open Access Policy

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

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

Information to Authors

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

Abbreviation for the Name of the Journal

Anatolian Curr Med J / ACMJ

Correspondence Address

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

Article Language

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

The Article is not Published Elsewhere

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

Evaluation

Articles are evaluated in terms of format and **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 on-line via <http://dergipark.gov.tr/journal/2384/dashboard> or http://dergipark.gov.tr/agtd_address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

Documents should be typed in Microsoft Word program with double spacing and 12 point spacing, 2.5 cm on both sides of each page and at the top and bottom of each page. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units must be used. Shape tables and graphics should be referenced in the text. The abbreviations should be given in parentheses where the first of the word passed. Turkish articles should be written 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. In Turkish, comma must be used in decimal numbers (55,78) English words must be used in the dot (55.78). Compilation 4000, original work

2500, case presentation 1500, editorial letter should not exceed 500 words. Pages must be numbered from the **Abstract** page.

Sections of the article

1. Presentation page

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

2. Title page

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

3. Article File

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Form and Table Headings

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

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

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

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

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

Excerpt from the books having only editor or writer;

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

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

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

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

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

Excerpt from Doctoral / Bachelor Thesis

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

Excerpt from a website;

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

Given DOI number;

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

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

Scientific Responsibility Statement

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

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

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

Sponsorship Statement

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

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

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

Checklist

The checklist must be completed.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Correspondence Address

Assoc. Prof. Dr. Aydın Çifci

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

Phone: +90 318 333 50 00 / 53 33

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

Assist. Prof. Dr. İrfan Karahan

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

Phone: +90 318 333 50 00 / 52 09

E-mail: irfan_karahan@yahoo.com