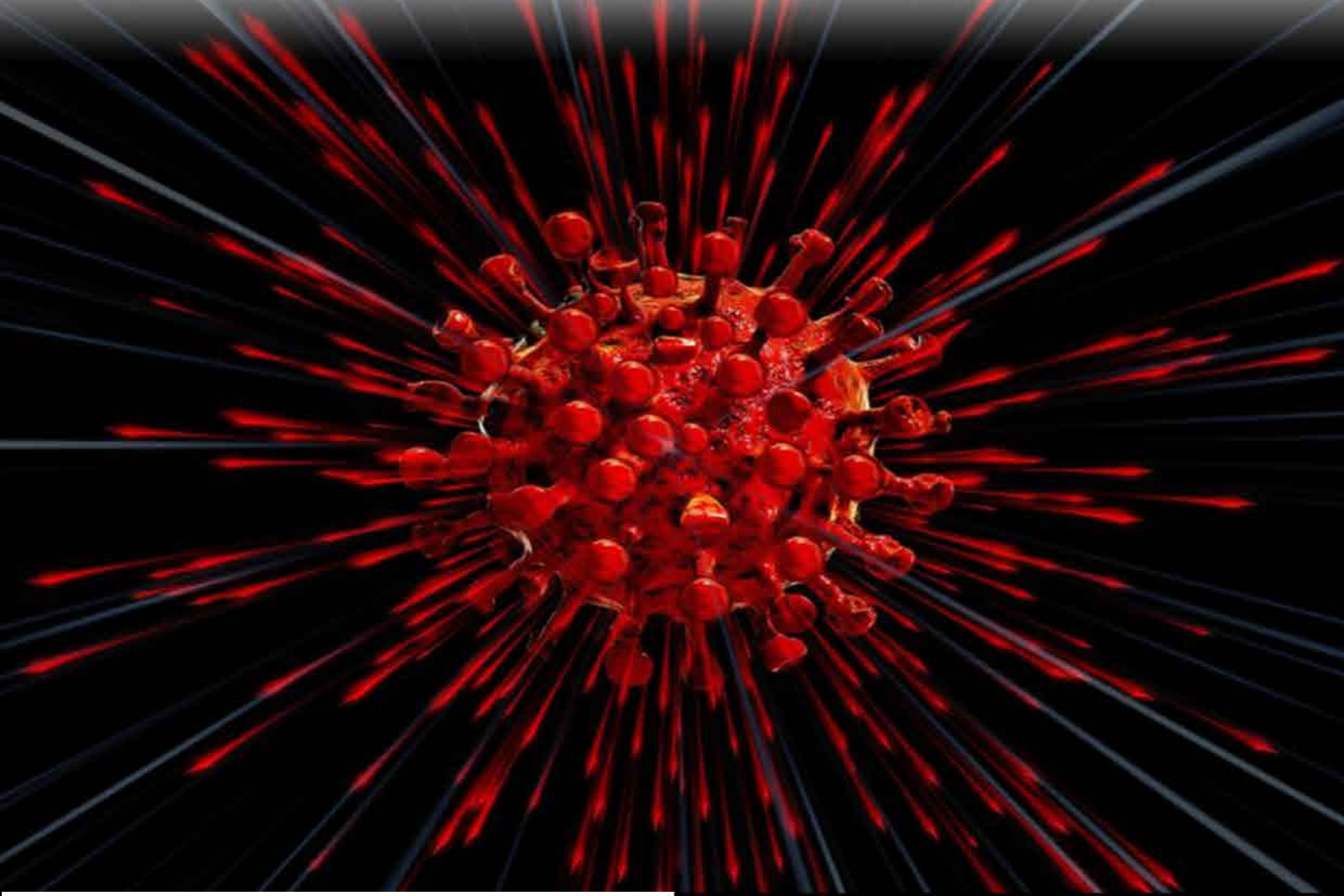


e-ISSN: 2667-565X

ACMJ



Anatolian Current Medical Journal



Anadolu Güncel Tıp Dergisi

VOLUM: 2

ISSUE: 3

YEAR: 2020

HONORARY EDITOR / ONURSAL EDİTÖR

Şenay DURMAZ CEYLAN

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

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Alpaslan TANOĞLU

Department of Gastroenterology, Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital,
University of Health Sciences, İstanbul, TURKEY

EDITOR/ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

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

İrfan KARAHAAN

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

ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

Muhammed KIZILGÜL

Department of Endocrinology and Metabolism, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research
Hospital, University of Health Sciences, Ankara, TURKEY

ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

Şadiye Visal BUTURAK

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

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet ZENGİN

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

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Neşet AKAY

Department of Dental Surgery, School of Dentistry, Abant İzzet
Baysal University, Bolu, TURKEY

Can CEDİDİ

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

Çağlar ALP

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

Salih CESUR

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

Nilgün ALTUNTAŞ

Department of Neonatology, Ankara City Hospital, Yıldırım Beyazıt
University, Ankara, TURKEY

Kenan ÇADIRCI

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

Mehmet BAŞTEMİR

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

Abdullah ÇAĞLAR

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

Nuray BAYAR MULUK

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

Aylin ÇAPRAZ

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

Nesrin BÜYÜKTORTOP GÖKÇINAR

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

Atilla ÇİFCİ

Department of Social Pediatrics, Ankara City Hospital, Yıldırım
Beyazıt University, Ankara, TURKEY

Michele CASSANO

Department of Ear, Nose, Throat, Foggia,
ITALY

Demetrios DEMETRIADES

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

Mehmet Emin DEMİR

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

Özlem ER

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

Süleyman GÖKMEN

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

Yeşim GÜZEY ARAS

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

Nihal HATİPOĞLU

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

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Birgül KAÇMAZ

Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Mahmut KALEM

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

Selma KARAHMETOĞLU

Department of Internal Medicine, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

Muhammed KARADENİZ

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

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology Hematology, Spokane, USA

Murat KEKİLLİ

Department of Gastroenterology, School of Medicine, Gazi University, Ankara

Bülent KILIÇOĞLU

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

Ebru OLGUN

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

Mustafa ÖĞDEN

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

Adnan ÖZDEMİR

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

Faruk PEHLİVANLI

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

İbrahim Ethem PİŞKİN

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

Ünsal SAVCI

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

Bahar SAY

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

Murat SONGÜR

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

Mehmet ŞAHİN

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

Ziya ŞENCAN

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

Gökçe ŞİMŞEK

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

Fatih TEKİN

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery, Private Clinic, Ankara, TURKEY

Yaşar TOPAL

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

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Kevser TÖRE ONBAŞI

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

Ayça TÖREL ERGÜR

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

Engin TUTKUN

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

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

Halil İbrahim YAKUT

Department of Child Health and Diseases, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

Selim YALÇIN

Department of Medical Oncology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

M İlkin YERAL

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

Kadri YILDIZ

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

Ercan YUVANÇ

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

Bülent Cavit YÜKSEL

Department of General Surgery, Ankara City Hospital, Ankara, TURKEY

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Harun AKAR

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

Ayşegül ALTUNKESER

Department of Radiology, Konya Training and Research Hospital, Konya, TURKEY

Fevzi ALTUNTAŞ

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

Ayşe BAÇÇIOĞLU

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

Fatih BATTAL

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

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Mustafa CESUR

Ankara Güven Hospital, Department of Endocrinology, Ankara, TURKEY

Roger CHEN

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney, AUSTRALIA

Ela CÖMERT

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

Mustafa ÇAPRAZ

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

Ayşe ÇARLIOĞLU

Department of Endocrinology and Metabolism, Lokman Hekim Akay Hospital, Ankara, TURKEY

Murat DOĞAN

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

Harun DÜĞEROĞLU

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

Serdar GÜL

Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Aşkın GÜNGÜNEŞ

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

Meltem HENDEK

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

Mustafa KAPLAN

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

Muhammed KIZILGÜL

Department of Endocrinology, Kilis State Hospital, Kilis, TURKEY

Ömer KURTİPEK

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

Turgut KÜLTÜR

Department of Physical Therapy and Rehabilitation, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Fatma NİŞANCI KILIÇ

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

Adem ÖZKARA

Department of Family Medicine, Ankara City Hospital, Ankara,
TURKEY

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar,
CROATIA

Gölnur TARHAN

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

Hatice TOPAL

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

Alpaslan TUZCU

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

Mehmet Akif TÜRKÖĞLU

Department of Gastroenterologic Surgery, School of Medicine, Gazi
University, Ankara, TURKEY

Özge VERGİLİ

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

Erdal YILMAZ

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

Yücel YILMAZ

Department of Cardiology, Kayseri Training and Research Hospital,
Kayseri, TURKEY

Deniz YÜKSEL

Department of Pediatric Neurology, Ankara Sami Ulus Child
Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara,
TURKEY

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

MediHealth Academy Publishing

(www.medihealth.com.tr)

DESIGN / TASARIM

Fatih Şamil ULUDAĞ

(fsuludag@gmail.com)

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

MediHealth Academy Publishing

Emniyet Mah., Yukarı Sk., 6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: info@medihealth.com.tr

Phone / Tel: +90 312 349 77 77

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/en/journal/2384/submission/step/manuscript/new>

EDITORIAL

Our dear readers,

As all healthcare professionals, we are proud to have raised the 3rd issue of this year in a process where we continue to fight the Covid-19 outbreak with great effort and dedication. I wish convenience to all of our healthcare professionals during this difficult period that this process will be overcome with the least possible damage that the whole world has gone through. In this issue of our journal, we are here with three research articles, two case reports and an up-to-date and comprehensive review. Our research articles are about the evaluation of left ventricular diastolic functions in obstructive sleep apnea syndrome, the examination of the attitudes of HIV positive patients and HIV negative patients over 65 years of age against influenza and pneumococcal vaccines, and the examination of the relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease. Our case reports are about herpes zoster infection developing in a patient with rheumatoid arthritis and the successful treatment of hemophilia associated with gallbladder cancer. Our review examines inflammatory bowel diseases and genetics. We are working hard to increase the scientific quality of our journal day by day. We offer our endless thanks to all contributors and authors. Stay in soundness, with the hope of this issue of our magazine will be beneficial to our readers.

Sincerely yours,

Assoc. Prof. Dr. Alpaslan TANOGLU
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Çok değerli okuyucularımız,

Tüm sağlık çalışanları olarak büyük emek ve özveri ile Covid-19 salgınına karşı savaşa devam ettiğimiz bir süreçte bu yılın 3. sayısını çıkartmış olmanın gururunu yaşamaktayız. Tüm dünyanın içinden geçtiği bu zor dönemde, mümkün olan en az hasarla bu sürecin atlatılması umudunu taşıyarak tüm sağlık çalışanı mesai arkadaşlarımıza kolaylıklar diliyorum. Dergimizin bu sayısında ilginizi çekeceğini düşündüğümüz üç araştırma makalesi, iki olgu sunumu, güncel ve kapsamlı bir derleme ile karşınızdayız. Araştırma makalelerimiz; obstrüktif uyku apne sendromunda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, HIV pozitif hastalar ile 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşılmasına karşı tutumlarının incelenmesi ve inflamatuvar bağırsak hastalığında hematolojik parametreler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin irdelenmesi konularıyla ilgilidir. Olgu sunumlarımız; romatoid artritli bir hastada gelişen herpes zoster enfeksiyonu ve safra kesesi kanserine bağlı gelişen hemobilinin başarılı tedavisi hakkındadır. Derlememiz ise inflamatuvar barsak hastalıkları ve genetik konusunu irdelemektedir. Dergimizin bilimsel kalitesini her geçen gün daha da artırmak için yoğun çaba sarf etmekteyiz. Tüm emeği geçenlere ve yazarlara sonsuz teşekkürlerimizi sunuyoruz. Dergimizin bu sayısının okuyucularımıza faydalı olması ümidiyle, esen kalın.

Saygılarımla,

Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU
Baş Editör

Original Article / Özgün Makale

Obstrüktif uyku apne sendromunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ve pulmoner ven diyastolik akım hızları ile değerlendirilmesi..... 61

Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with obstructive sleep apnea with tissue Doppler echocardiography and pulmonary vein diastolic flow rates

The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease 68

İnflamatuvar bağırsak hastalığında hematolojik parametreler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

HIV pozitif hastalar ile 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşlarına karşı tutumlarının belirlenmesi..... 75

Evaluation of attitudes of HIV positive patients and HIV negative patients over 65 years-old against influenza and pneumococcal vaccination

Review / Derleme

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik..... 80

Inflammatory bowel diseases and genetic

Case Report / Olgu Sunumu

Romatoid artritli bir hastada sakral ve inguinal bölge tutulumu gösteren herpes zoster 87

Herpes zoster with sacral and inguinal involvement in a patient with rheumatoid arthritis

Safra kesesi kanserine bağlı gelişen hemobilinin başarılı tedavisi 91

Successfull treatment of hemobilia due to gall bladder carcinoma

Obstrüktif uyku apne sendromunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ve pulmoner ven diyastolik akım hızları ile değerlendirilmesi

Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with obstructive sleep apnea with tissue Doppler echocardiography and pulmonary vein diastolic flow rates

Yücel Yılmaz¹, İsmet Sarıkaya², Namık Kemal Eryol³

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²29 Mayıs Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fak, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Yılmaz Y, Sarıkaya İ, Eryol NK. Obstrüktif uyku apne sendromunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ve pulmoner ven diyastolik akım hızları ile değerlendirilmesi. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3); 61-67.

ÖZ

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda, pulmoner ven diyastolik akım Doppler (PVDD) tekniği ve doku Doppler ekokardiyografi (DDE) tekniği kullanılarak sol ventrikül (SV) diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya polisomnografi ile OUAS tanısı konulan ve henüz tedavi uygulanmamış 40 hasta ve 28 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hastalara PVDD ve DDE incelemesi yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında M-mode ölçümleri ile elde edilen SV sistolik ve diyastolik çapları, ejeksiyon fraksiyonları açısından fark saptanmadı. OUAS'li olgularda SV'de incelenen septal ve lateral anulusa ait erken diyastolik Ea-m dalga hızlarında ve Ea-m/Aa-m oranlarında azalma (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), geç diyastolik doluma ait Aa-m dalga dalga hızlarında artma gözlemlendi ($p<0,05$). Lateral ve septal duvardan elde edilen sistolik dalga hızlarında değişiklik saptanmadı. Apne-hipopne indeksi ile SV DDE parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Pulmoner ven sistolik dalgası (PVs) kontrol grubunda, Pulmoner ven diyastolik dalgası (PVd) ise OUAS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek tespit edildi ($p>0,05$). PVs/PVd oranı her iki grupta da 1'den büyük olmakla birlikte, OUAS'li hastalarda daha düşük bulundu ($p<0,05$). Pulmoner ven atriyal dalgası (PVa) ise OUAS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: OUAS, altta yatan herhangi bir kalp hastalığı olmasa da hastalığın şiddetinden bağımsız olarak SV diyastolik fonksiyonlarını bozan bir durumdur. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi için pulmoner ven Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, ekokardiyografi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar

ABSTRACT

Objective: To evaluate left ventricular (LV) diastolic functions in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) using pulmonary vein diastolic flow Doppler (PVDD) technique and tissue Doppler echocardiography (DDE) technique.

Material and Method: Forty patients, who were diagnosed as OSAS with polysomnography and have not yet been treated, and 28 healthy individuals were included in the study. Patients underwent PVDD and DDE examinations.

Results: There was no statistically difference between the groups in terms of LV systolic and diastolic diameters and ejection fractions obtained by M-mode measurements. Decreased early diastolic Ea-m wave velocities and Ea-m/Aa-m rates of septal and lateral annulus ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively) in cases with OSAS, examined in LV, Aa-m wave wave for late diastolic filling an increase in speed was observed ($p<0.05$). There was no change in systolic wave velocities obtained from lateral and septal wall. No relation was found between apnea-hypopnea index and LV DDE parameters. Pulmonary vein systolic wave (PVs) was found higher in the control group, while pulmonary vein diastolic wave (PVd) was higher in patients with OSAS, although not statistically significant ($p>0.05$). Although PVs/PVd ratio was greater than 1 in both groups, it was found lower in patients with OSAS ($p<0.05$). Pulmonary vein atrial wave (PVa) was significantly higher in patients with OSAS.

Conclusion: OSAS is a condition that impairs LV diastolic functions, regardless of the severity of the disease, even if there is no underlying heart disease. Pulmonary vein Doppler and tissue Doppler echocardiography can be used to evaluate left ventricular diastolic dysfunction.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, echocardiography, left ventricular diastolic function

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Yücel Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

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

Received / Geliş: 10.04.2020 **Accepted / Kabul:** 10.05.2020



GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan kollapsı ile karakterize bir hastalıktır (1). OUAS, orta yaşlı kadınların %2'sini ve erkeklerin %4'ünü etkiler (2). Yaş ve kilo artışı ile görülme sıklığı artar (2-4). OUAS, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (5-8). Ayrıca kalp yetmezliği ile OUAS'ın sık birlikteliği, OUAS'ın sol ventrikül (SV) üzerindeki etkilerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Özellikle gece daha belirgin olarak ortaya çıkan ve tekrarlayan solunum yetersizlikleri, hipoksi, hiperkapni, negatif intratorasik basınca neden olur. Sonuçta OUAS'lı hastalarda uyku sırasında sempatik sistem aktive olur ve hemodinamik değişiklikler ortaya çıkar. Ancak bu aktivasyon sadece gece değil, gün boyunca devam eder ve böylece periferik vasküler dirençte artışa neden olur ve sonuçta afterload artar (9,10). Ayrıca, tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon atakları oksidatif stres mekanizmalarını tetikler ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (11). Böylece endotel disfonksiyonunu, iskemi-reperfüzyon hasarı ortaya çıkar ve ventriküler remodelinge neden olur (12,13). Ventriküler remodelinge katkıda bulunduğu düşünülen diğer bir mekanizma ise; OUAS'da meydana gelen aralıklı hipoksemi ile tetiklenen renin-anjiyotensin-aldosteron kaskadını ile aldosteron ve anjiyotensin 2 konsantrasyonlarının artmasıdır (14,15).

SV diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde günlük pratikte noninvazif bir yöntem olan ekokardiyografik inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulse wave Doppler ekokardiyografi kolay ve yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Ancak bu metodla yapılan diyastolik değerlendirme, önyük, kalp hızı ve sistolik fonksiyonlar gibi bazı değişkenlerden etkilenmesinden dolayı sonuçlarının kullanılmasında bazı sınırlamaları mevcuttur. Ayrıca diyastolik fonksiyonlar daha da bozulduğunda yalancı normal sonuçlar izlenebilmektedir. Bu nedenle diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde alternatif yöntemlerden ikisi DDE ve pulmoner ven akımlarıdır. DDE yöntemle SV diyastolik fonksiyonlarının kantitatif ve bölgesel olarak değerlendirilmesi mümkündür (16-18). Pulmoner ven Doppler akımları SV diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, özellikle E ve A dalgalarının füzyon olduğu ve ritm bozukluklarında faydası vardır.

Bu çalışmada amacımız, OUAS'ı bulunan hastaların pulmoner ven akımlarının değerlendirilmesi ile ve doku Doppler ekokardiyografi metodu ile SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, uyku laboratuvarında polisomnografi yapılarak OUAS tanısı konmuş, Apne-Hipopne indeksi (AHİ)>5 olan ve daha önce tedavi başlanmamış 18 yaşından büyük 40 hasta (34 erkek) ve 28 sağlıklı birey (20 erkek) dahil edildi. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm katılımcılardan yazılı onam alındı ve çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 12.05.2004, Karar/sayı no: 127). Hasta ve kontrol grubunda SV fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diabetes mellitus (DM), kardiyak aritmiler, kapak hastalıkları, bilinen koroner arter hastalığı (KAH) hikayesi, elektrokardiyografisinde (EKG) KAH ile uyumlu bulgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon (AHT), tedavi altında OUAS, ekokardiyografisinde KAH bulguları olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. KAH şüphesi olanlara efor testi yapıldı ve iskemi tespit edilenler çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilenlere ve kontrol grubuna rutin anamnez ve fizik muayene işlemleri yapıldıktan sonra demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy ve kilo ölçümü) kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığı (kg)/boy(m)² formülü ile hesaplandı. Kan basınçları aneroid sfigmomanometre ile ölçüldü ve kaydedildi. Ardından M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi, DDE ve PVDD ekokardiyografi yapıldı.

Uyku Testi ve OUAS'ın Sınıflandırılması

Polisomnografik değerlendirme, uyku laboratuvarında EKG, elektroensefalogram, elektromiyogram, nabız oksimetresi, elektrokülogram, burun hava akımı, horlama, bacak hareketleri, torasik ve abdominal hareketler ile vücut pozisyonu sürekli izlenip analiz edilerek yapıldı. Polisomnografik kayıtlar, uyku bozuklukları ve polisomnografi açısından tecrübeli hekimler tarafından Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kriterlerine göre bilgisayar destekli manuel puanlama ile değerlendirildi. OUAS, uyku sırasında saatte apneik ve hipopneik olayların sayısı ile tanımlandı. Apne, en az 10 saniye süren hava akışının olmaması olarak tanımlandı. Hipopne, sonraki uyarılma ile en az 10 saniye süren %4 oksijen desatürasyonu ile hava akışının azaltılması olarak tanımlandı. Saatte 5'den az AHİ olayı olan denekler normal, saatte 5-15 AHİ olayı olanlar hafif OUAS'a sahip olarak tanımlandı ve saatte 15-30 arası AHİ olayı orta ve 30 AHİ üzeri olanlar şiddetli OUAS olarak değerlendirildi (19,20).

Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarına uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı (21,22). 2,5 MHz kardiyak transducer ile VİNGMED SYSTEM 5 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) cihazı ile ölçümler yapıldı. Sol ventrikül çapları ve interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar kalınlıkları, belirlenen standartlara göre M-modda parasternal uzun eksen açısında ölçüldü. SV ejeksiyon fraksiyonları (SVEF) Teicholz metodu kullanılarak hesaplandı (21). DDE metodu, apikal dört boşluk görüntüleme pulse dalga formatında alındı. Pulse dalga örneklem hacmi (5 mm) SV lateral ve septal anulus bölgesinden alındı. Doppler ölçümleri ardı ardına alınan 3 kalp siklusunun ortalama değeri alındı. Anulusa ait dalgalar, sistolik (Sa) ve diyastolik dalga hızları (erken Ea ve geç Aa) ölçüldü. Ea dalga deselerasyon zamanı (EDZa) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZa) için ise, Sa dalgası bitimi ile Ea dalgasının başlangıcı arasındaki süre esas alındı. Pulmoner ven Doppler akımların değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüleme örneklem volüm (5 mm) sağ pulmoner venin 0,5-1 cm içerisine yerleştirilerek kayıt alınarak yapıldı. EKG QRS sonrası antegrad dalgalar PVs (pulmoner ven sistolik hız) pik hızı, PVd (pulmoner ven diyastol hızı) ve retrograd PVa (pulmoner ven A dalgası) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluklarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayanlara non-parametrik testler, normal dağılıma uyanlara ise parametrik testler uygulandı. Gruplar arası sürekli değişkenler değerlendirilirken ortalama±standart sapma olarak belirtildi ve Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üçlü grup karşılaştırıldığı analizlerde ANOVA testi, gruplar arası niteliksel değişkenler yönünden karşılaştırıldığı hesaplamalarda Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 OUAS hastası (34 E, ortalama yaş 49±9) ve 28 sağlıklı bireyin (20 E, ortalama yaş 51±4) demografik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Sistolik kan basıncı (SKB) (p<0,05), kilo (p<0,001) ve VKİ (p<0,001) OUAS grubunda daha yüksek olması dışındaki özellikler her 2 grup arasında benzerdi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması

	OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	p
Yaş (yıl)	49±9	51±4	AD
Cinsiyet (E/K)	34/6	20/8	AD
SKB (mmHg)	120±12	110±6	<0,05
DKB (mmHg)	80±7	70±8	AD
Boy (cm)	168±8	168±8	AD
Kilo (kg)	84±15	70±7	<0,001
VKİ (kg/m ²)	29±6	24±2	<0,001

Kısaltmalar; SKB; sistolik kan basıncı DKB; diyastolik kan basıncı VKİ; vücut kitle indeksi AD; anlamlı değil

Sol Ventrikül M-mode ve Konvansiyonel Ekokardiyografi Bulguları

SV arka duvar ile İVS diyastolik kalınlığı, OUAS'li hastalarda kontrol grubuna oranla daha fazla bulundu (p<0,001). SV diyastol ve sistol sonu çapları ile SVEF değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Sol atriyum çapı OUAS'li hastalarda daha geniş olarak tespit edildi (p<0,001) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının M-mod ve 2-boyutlu ekokardiyografi sonuçlarının karşılaştırılması

	OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	p
SVEF (%)	66±8	65±7	AD
SV SSC (mm)	33±6	34±4	AD
SV DSC (mm)	47±5	48±4	AD
İVSDSK (mm)	10±2	8±2	<0,001
PDDSK (mm)	10±2	8±2	<0,001
SA Çapı (mm)	32±3	29±3	<0,001

Kısaltmalar; SVEF; SV ejeksiyon fraksiyonu SV SSC; SV sistol sonu çapı SV DSC; SV diyastol sonu çapı SDSK; İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı PDDSK; Posterior duvar diyastol sonu kalınlığı SA; Sol atriyum AD; Anlamlı değil

Pulmoner Ven Doppler Akım İndeksleri

Pulmoner ven akım indeksleri çalışmaya alınan bireylerin 57'sinde elde edilebildi (%87). PVs kontrol grubunda, PVd ise OUAS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek tespit edildi (p>0,05). Bu iki dalganın birbirine oranı ise, her iki grupta da 1'den büyük olmakla birlikte, OUAS'li hastalarda daha düşük bulundu. PVa ise OUAS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**Tablo 3**).

Tablo 3. Pulmoner ven pulse dalga Doppler akıma ait diyastolik indeksler

	OUAS (n=33)	Kontrol (n=24)	p
PVs (cm/s)	56±12	60±13	AD
PVd (cm/s)	50±13	46±10	AD
PVs/PVd	1,16±0,25	1,29±0,14	<0,05
PVa (cm/s)	41±12	30±9	<0,001

Kısaltmalar; OUAS; obstrüktif uyku apne sendromu PV; pulmoner ven AD; anlamlı değil

SV Anuler Düzey Doku Doppler Görüntüleme

OUAS'li olgularda Sa'ları SV lateral ve septal duvar anulusunda kontrol grubu ile benzer bulundu ($p>0,05$). Ea'ları ise lateral ve septal anulus bölgelerinde OUAS'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Yine inceleme bölgelerinde Aa hızlarının artmış olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4). Bölgesel Ea/Aa oranları lateral ve septal anulus bölgelerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,001$). Bölgesel EDZa ve İVGZa intervallerinde lateral anulus bölgesinde OUAS, kontrol grubu ile benzerdi. Septal anulus bölgesinde ise EDZa da OUAS'da uzama izlenirken ($p<0,05$), İVGZa'da ise anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4. Sol ventrikül septal ve lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi bulguları				
		OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	p
SV lateral anulus	Sa	10,1±2,3	9,5±2,5	AD
	Ea	13,6±3,0	10,6±2,8	<0,001
	Aa	9,1±1,8	10,4±2,2	<0,05
	Ea/Aa	1,5±0,37	1,06±0,35	<0,001
	EDZa	149,6±33,4	156,7±49,1	AD
	İVGZa	60,5±15,5	60,6±15,7	AD
SV septal anulus	Sa	8,0±1,42	8,1±1,51	AD
	Ea	10,0±1,42	8,0±1,8	<0,001
	Aa	8,0±1,42	10,0±1,7	<0,05
	Ea/Aa	1,3±0,3	0,84±0,2	0,001
	EDZa	167,5±41,4	192,7±52,1	<0,05
	İVGZa	59,6±16,2	66,2±18,6	AD

Kısaltmalar; SV; sol ventrikül EDZa; A dalga deselerasyon zamanı İVGZa; A dalga izovolumetrik gevşeme zamanı AD; anlamlı değil

OSAS'da AHİ ve Diyastolik İndeksler

Hastalar AHİ indeksine göre hafif, orta ve şiddetli OUAS'li olmak üzere 3 gruba ayrıldı. OUAS'li hastalarda, hastalık şiddeti ile diyastolik parametreler arasındaki ilişki Tablo 5'de özetlenmiştir. Lateral ve septal anulus S dalgaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Yine aynı bölgelerin E ve A dalga hızları açısından gruplar benzerdi. Aynı şekilde SV lateral ve septal anulus EDZa ve İVGZa açısından gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. OUAS'ın şiddeti ile diyastolik indekslerin değerlendirilmesi					
		Hafif (n=9)	Orta (n=15)	Ağır (n=16)	P
SV lateral anulus	Sa	9,6±1,7	9,6±3,1	9,5±2,3	0,988
	Ea	11,0±2,6	10,8±2,8	10,2±3,0	0,762
	Aa	10,3±1,7	10,8±2,3	10,0±2,4	0,601
	Ea/Aa	1,0±0,31	1,0±0,33	1,0±0,35	0,922
	EDZa	135,0±16,0	149,27±27,0	177,0±70,0	0,094
	İVGZa	62,0±15,0	57,0±10	62,0±19,0	0,618
SV septal anulus	Sa	7,5±0	8,0±1,4	7,8±1,9	0,724
	Ea	7,7±1,7	8,0±1,9	7,4±1,7	0,606
	Aa	9,4±2,0	9,1±1,6	9,4±1,6	0,919
	Ea/Aa	0,83±0,15	0,89±0,24	0,79±0,18	0,414
	EDZa	196,0±53,0	176,0±27,0	207,0±67,0	0,265
	İVGZa	71,0±18,0	65,0±17,0	64,0±20,0	0,684

Kısaltmalar; SV; sol ventrikül EDZa; A dalga deselerasyon zamanı İVGZa; A dalga izovolumetrik gevşeme zamanı

TARTIŞMA

Çalışmamızda ilk defa OUAS olan hastalarda SV diyastolik fonksiyonları PVDD ile değerlendirilmiştir ve diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın şiddeti ile ilişkili olmasa da DDE ile değerlendirilen SV diyastolik fonksiyonlarında kontrol grubuna göre bozulma olduğu gösterilmiştir. OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine neden olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak OUAS hastalarının sol kalp yetmezliği, ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk taşırlar (23-25).

OUAS'lı hastalarda, obezite, AHT ve DM gibi SV diyastolik disfonksiyona neden olan kronik hastalıklar ile sık birlikteliği bulunmaktadır ve diyastolik disfonksiyon için bağımsız belirleyicilerdendir (26-28).

Sol ventrikülde sık görülen ve genellikle sistolik fonksiyon bozukluğundan daha önce başlayan diyastolik fonksiyon bozukluğu, bazen tek başına klinik olarak sol ventrikül yetmezliğine sebep olabilir. Klinik olarak kalp yetersizliği olguların 1/3 ü diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Bu yüzden diyastolik fonksiyonlar, özellikle kalp hastalıklarının erken teşhisi, takip, tedavi ve prognozun belirlenmesi açısından büyük önem taşırlar (29-32).

DDE tekniği ilk defa 1989 tarihinde tanımlanmıştır (33,34). Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi tekniğinde yüksek hızlı dalgalar değerlendirilirken, düşük hızlı dalgalar filtreler yardımı ile elimine edilir. Bu teknikte daha ziyade kan hareketi ile yansıyan Doppler akımları ölçülür. DDE görüntüleme ise yüksek hızlar elimine edilir ve daha ziyade düşük dalga hızlarına sahip miyokard dokusu değerlendirilir (17).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sol atriyumun genişlediğini, SV interventriküler septum ve arka duvar diyastolik kalınlıklarının arttığını tespit ettik (35-37).

OUAS hastalarında diyastolik disfonksiyon prevalansı, kullanılan metot ve hasta sayısına göre değişmekle birlikte %23-56 arasında değişmektedir, OUAS'lı hastaların SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (38-41). Wachter ve ark ile Lisi ve ark. (42) gibi diyastolik fonksiyonların bozulduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, Varol ve ark. (43) gibi SV diyastolik fonksiyonlarının etkilenmediği iddia eden çalışmalar da vardır (42-44). Konvansiyonel pulse doku Doppler ile SV diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, tekniğe ait kısıtlamalar olması nedeniyle bu çalışma da pulmoner ven diyastolik akım hızları ve SV septal ve lateral duvar anulus DDE görüntülemesi yöntemleri ile SV diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda pulmoner ven akımlarının teknik zorluk nedeniyle, çalışmaya dahil edilen olguların %87'sinde görüntü elde edilebilmiştir. OUAS olgularında kontrol grubuna göre PVs daha düşük ve PVd daha yüksek bulundu. Her ne kadar hasta ve kontrol grubunda PVs/PVd oranları 1'in üstünde olsa da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu oranla birlikte retrograt A dalga amplitüdü hasta grubunda daha düşük olması, OUAS'da diyastolik fonksiyon bozukluğunu desteklemektedir. Her iki parametre değerlendirildiğinde, sadece bir olguda yalancı dolun paterni izlendi. Bu hastaların diyastolik disfonksiyonun erken evresinde olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda lateral duvar Ea'nın azaldığı, Aa anın arttığı ve Ea/Aa anın azaldığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (45-49). Oliviera ve ark ile Vitarelli ve ark yaptıkları çalışmada Ea ve Aa'ların, Oliviera ve ark yaptığı çalışmada ise Ea/Aa oranlarının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (47-49). Bizim çalışmamızda da relaksasyon tipi diyastolik fonksiyon bozukluğunu destekleyecek şekilde, lateral ve septal pulse DDE görüntülemeye Ea velositesi anlamlı olarak azaldığı, Aa velositesinin arttığı ve Ea/Aa oranının ise istatistiksel olarak azaldığı saptandı. Ancak hastalık şiddeti ile DDE bulguları arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde farklı metotlarla tespit edilen sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, prognozun kötü olduğu ve tedavi sonrası düzelmeyenlerde düzelenlere göre de yüksek olduğu tespit edilmiştir (50-52). Bizim çalışmamızda diyastolik fonksiyonlarını etkileyecek hastalıklar dışlandığı için, OUAS'nin SV üzerine olan etkilerini daha iyi değerlendirildiği bir çalışma olmuştur. Her ne kadar hastalığın derecesi ile SV diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın şiddeti arasında korelasyon tespit edilememiş olsa da bizim çalışmamızda SV diyastolik fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiştir. Çalışmamız her ne kadar mortalite çalışması olmasa da literatür bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde mortalite ve morbidite açısından, diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha riskli olduğu ön görülebilir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar ile OUAS birlikteliğinin fazla olması nedeni ile biz çalışmamızda eşlik eden başka bir hastalığı olmayan hastaları dahil ettik. Bu sebeple hasta sayımız göreceli olarak az oldu. Hasta sayısının az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönüdür. Bu nedenle daha geniş hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Biz bu çalışmamızda, altta yatan herhangi bir kalp hastalığı olmasa da OUAS'ın hastalığın şiddetinden bağımsız olarak SV diyastolik fonksiyonlarını bozan bir durum olduğunu gösterdik. Bu nedenle OSAS hastaları ileride gelişebilecek kardiyak hastalıklar açısından dikkat edilmeli ve mutlaka değerlendirilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya alınmadan önce tüm katılımcılardan yazılı onam alındı ve çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 12.05.2004, Karar/sayı no: 127).

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Finansal Destek: Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü, makalenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katıldığını ve makalenin son halini onayladıklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465-84.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592-9.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
- Moore T, Franklin KA, Holmström K, et al. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-3.
- Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19: 938-41.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
- Hryniewicz-Szymanska A, Szymanski FM, Filipiak KJ, et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? *Sleep Breath* 2011; 15: 607-9.
- Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-8.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-70.
- Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 1391-403.
- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-60.

14. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 309-14.
15. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-80.
16. Oh JK. Evaluation of diastolic function: old and new methods. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 117-26.
17. García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Doppler tissue imaging. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 133-47.
18. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
20. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159: 471-83.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107-33.
23. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 282-9.
24. Ljunggren M, Lindahl B, Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Association between obstructive sleep apnea and elevated levels of type B natriuretic peptide in a community-based sample of women. *Sleep* 2012; 35: 1521-7.
25. Kyntintreas I, Craig S, Nethononda R, et al. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea--a cardiovascular magnetic resonance study. *Atherosclerosis* 2012; 222: 483-9.
26. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; 266: 231-6.
27. Jain A, Avendano G, Dharamsey S, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. *Circulation* 1996; 93: 1392-6.
28. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133: 36-43.
29. Mandiöv L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000; 45: 813-25.
30. Vitarelli A, Gheorghide M: Diastolic heart failure. Standard Doppler approach and beyond. *Am J Cardiol* 1998; 81: 115-21.
31. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-82.
32. Vasan RS, Benjarnin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-74.
33. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
34. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
35. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283-8.
36. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 226-33.
37. Sascău R, Zota IM, Stătescu C, et al. Review of echocardiographic findings in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2018; 2018: 1206217. <https://doi.org/10.1155/2018/1206217>.
38. Bodez D, Lang S, Meuleman C, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 480-90.
39. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-83.
40. Baguet JP, Barone-Rochette G, Levy P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 36: 1323-9.
41. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422-9.
42. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels* 2010; 25: 400-4.
43. Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 2013; 41: 376-83.
44. Lisi E, Faini A, Bilo G, et al. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2015; 187: 686-92.
45. Varghese MJ, Sharma G, Shukla G, et al. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: a case control study using speckle tracking imaging. *Indian Heart J* 2017; 69: 305-10.
46. Vural MG, Cetin S, Keser N, et al. Left ventricular torsion in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure therapy: assessment by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Acta Cardiologica* 2017; 72: 638-47.
47. Vitarelli A, D'Orazio S, Caranci F, et al. Left ventricular torsion abnormalities in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an early sign of subclinical dysfunction. *Int J Cardiol* 2013; 165: 512-8.
48. Oliveira W, Campos O, Cintra F, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2009; 95: 1872-8.
49. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21: 1129-37.
50. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928-33.

51. Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1295-302.
52. Okura H1, Takada Y, Kubo T, et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2006; 92: 1248-52.

The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease

Inflamatuvar bağırsak hastalığında hematolojik parametreler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Müjgan Gürler¹, Güray Can², Hatice Can³, Ahmet Tezel⁴, Gülbin Ünsal⁴, Ali Rıza Soylu⁴, Hasan Celalettin Ümit⁴, Meral Akdoğan Kayhan⁵

¹Abant İzzet Baysal University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

²Abant İzzet Baysal University, Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Bolu, Turkey

³İnönü University, Medical Faculty, Department of Nephrology, Malatya, Turkey

⁴Trakya University, Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Edirne, Turkey

⁵University of Health Sciences, Ankara State Hospital, Department of Gastroenterology, Ankara, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Gürler M, Can G, Can H, et al. The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 68-74.

ABSTRACT

Objective: Serum biomarkers are frequently used to assess disease activities in ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). But none of them are specific for intestinal inflammation. There are studies showing that hematological parameters predict inflammation in the body. Although previous studies have shown that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is associated with disease activity in UC, this relationship has not been shown in CD. In our study, the relationship of NLR and other hematological parameters to disease activity in UC and CD was evaluated.

Material and Method: A total of 197 UC (107 active, 90 remission), 97 CD (50 active, 47 remission) and 26 age and sex matched healthy control groups were included in the study. The disease activity and CRP, ESR, hemogram parameters were recorded. NLR, Platelet/lymphocyte (PLR), MPV/platelet and RDW/platelet ratios were calculated. Parameters were compared between UC, CD and control groups according to activity status.

Results: In UC, leukocyte, neutrophil, monocyte, platelet, plateletcrit (Pct), PLR, ESR, CRP values were found to increase significantly in the control, remission and active groups with a certain trend, respectively. Hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT) and RDW/platelet were shown to decrease respectively. NLR and MPV/platelets were significantly different between the groups of active UC, UC in remission and control. Other parameters were not statistically significant. In CH, ESR, CRP, platelet, Pct, PLR were found to increase significantly with a certain trend in control, remission and active groups, respectively. Hb, HCT, MCV, MCH and RDW/platelets were found to decrease with a certain trend. Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte count, MCHC, NLR and MPV/platelet were significantly different between the CD and control groups. In CD, eosinophil count and RDW were not statistically significant. ESR, CRP, NLR and PLR had acceptable sensitivity-specificity in predicting active patients in CD and UC. ESR, CRP, WBC, neutrophil, monocyte, platelet, Pct, NLR, PLR, MPV/platelet and RDW/platelet parameters were significant factors in predicting active disease in UC and CD.

Conclusion: Many hemogram parameters change with activity in IBD. Although not specific for IBD, NLR and PLR are as effective as CRP and ESR in detecting active patients in IBD and can be used as markers to demonstrate activity.

Keywords: Disease severity, inflammatory bowel disease, neutrophil-to-lymphocyte ratio

ÖZ

Amaç: Serum biyobelirteçleri, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığında (CH) hastalık aktivitelerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. Ancak bunların hiçbirini bağırsak iltihabı için spesifik değildir. Hematolojik parametrelerin vücuttaki iltihabı öngördüğünü gösteren çalışmalar vardır. Önceki çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLR) ÜK'deki hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen, bu ilişki CH'de gösterilmemiştir. Çalışmamızda NLR ve diğer hematolojik parametrelerin ÜK ve CH'deki hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 197 ÜK (107 aktif, 90 remisyon), 97 CH (50 aktif, 47 remisyon) ve 26 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastalık aktivitesi ve CRP, ESR, hemogram parametreleri kaydedildi. NLR, trombosit/lenfosit (PLR), MPV/trombosit ve RDW/trombosit oranları hesaplandı. Parametreler aktivite durumuna göre ÜK, CH ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: ÜK'de lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, plateletkrit (Pct), PLR, ESR, CRP değerlerinin kontrol, remisyon ve aktif gruplarda sırasıyla belirli bir trendle önemli ölçüde arttığı bulundu. Hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT) ve RDW/plateletin sırasıyla azaldığı gösterilmiştir. Aktif ÜK, remisyon ve kontrolde ÜK grupları arasında NLR ve MPV/trombositler anlamlı olarak farklıydı. Diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı değildi. CH, ESR, CRP, trombosit, Pct, PLR'de sırasıyla kontrol, remisyon ve aktif gruplarda belirli bir eğilim ile önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Hb, HCT, MCV, MCH ve RDW/trombositlerin belirli bir trendle azaldığı bulundu. Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayısı, MCHC, NLR ve MPV/trombosit CH ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklıydı. CH'de eozinofil sayısı ve RDW istatistiksel olarak anlamlı değildi. ESR, CRP, NLR ve PLR, CH ve ÜK'deki aktif hastaları öngörmede kabul edilebilir duyarlılık özgülüğüne sahipti. ESR, CRP, WBC, nötrofil, trombosit, Pct, NLR, PLR, MPV/trombosit ve RDW/trombosit parametreleri ÜK ve CH'deki aktif hastalığı öngörmede önemli faktörlerdi.

Sonuç: Birçok hemogram parametresi İBH'deki aktivite ile değişir. İBH için spesifik olmamakla birlikte, NLR ve PLR, İBH'deki aktif hastaların saptanmasında CRP ve ESR kadar etkilidir ve aktiviteyi göstermek için belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hastalık şiddeti, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nötrofil-lenfosit oranı

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Güray Can, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gökçöy, Bolu, Türkiye

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

Received / Geliş: 20.04.2020 **Accepted / Kabul:** 10.05.2020



INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic idiopathic disease group with unknown etiology and pathogenesis, characterized by acute and subacute inflammation, ulceration, gastrointestinal and systemic complications in the small intestine and colon, and with remission and exacerbations (1). Although it is not clear what causes the pathology of inflammatory bowel diseases, genetic, immunological, infectious and psychological factors are thought to play a role in the pathogenesis (3). The incidence and prevalence of IBD varies according to geographic regions. The fact that these rates vary according to age, time and geographic localization suggests that environmental factors play a significant role in the emergence of the disease (2).

Inflammation in the intestine in IBD causes an increase in acute phase reactants and migration of leukocytes into the intestine. This increase in biochemical parameters associated with inflammation can be detected in serum and stool (4,5). These biochemical parameters are frequently used to determine the activity severity of IBD, as in other inflammatory diseases. Activity of disease is closely related to one of these parameters, C-reactive protein (CRP) level. In IBD, there is heterogeneity in CRP response and a strong CRP response is observed in Crohn's Disease (CD), while this rate is lower in Ulcerative Colitis (UC) cases (6). Although not as much as CRP, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) also reflects disease activity, but this relationship varies depending on the region and extent of the disease (7). Leukocytosis, which can be seen as part of the acute phase response, is not a specific finding for IBD, but it can also be detected in other inflammatory conditions. In addition, glucocorticoids and immunosuppressant agents used in the treatment of IBD can also affect leukocyte count (7). In cases of inflammation, an increase in the number of platelets is also observed. Albumin is a negative acute phase reactant and is detected at low levels in inflammation. In addition, malabsorption and malnutrition cause its level to decrease. In studies on sialic acid, α 1 acid glycoprotein, fibrinogen, lactoferrin, β 2 microglobulin, serum amyloid A, α 2 globulin, α 1 antitrypsin, the superiority of these tests to CRP has not been demonstrated (7). Another parameter, fecal calprotectin, is associated with neutrophil migration to the gastrointestinal tract. In both UC and CD, endoscopic and histological activity and fecal calprotectin level were found to be correlated (8). Although fecal calprotectin is very sensitive in detecting inflammation in the gastrointestinal tract, it is not a specific marker because its level is also increased in the presence of neoplasia, irritable bowel syndrome, infection and polyp. In addition, with the increase in age and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, there is an increase in the level of fecal calprotectin (7). On the other hand, there

are different scoring systems that include clinical and biochemical parameters for evaluating disease activity in IBD. The CD activity index (CDAI) for CD and Truelove-Witts for UC have been used for many years. Apart from these, there are also endoscopic activity scores such as Rachmilewitz index in UC, simple endoscopic scoring (SES) in CD (9). Although the biochemical parameters used to evaluate disease activity in IBD reliably show the level of inflammation, it is not specific to IBD. On the other hand, endoscopic and histological parameters used to evaluate disease activity are invasive methods and are difficult to use in practice. There is a need for practical, inexpensive, reliable and IBD-specific parameters that can be used to monitor clinical activity in IBD. There are many studies in the literature showing that hemogram parameters can predict inflammation for various inflammatory diseases. In studies on IBD, although neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) has been shown to be associated with disease activity in UC, this relationship has not yet been demonstrated in CD. In our study, it was aimed to evaluate the relationship between hemogram parameters, especially NLR, and activity severity in IBD.

MATERIAL AND METHOD

Patient Selection and Data Collection

In our study, UC and CD patients over the age of 16 and followed by at least 3 months in our centers were included. Patients were selected from Gastroenterology Clinic of Trakya University and Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine. IBD was diagnosed clinically, endoscopically, radiologically and histopathologically by a gastroenterology specialist. Patients with indeterminate colitis, chronic inflammatory disease other than IBD, Hematological and non-hematological malignancy, chronic kidney failure, cirrhosis, heart failure, history of infection in the past week, using corticosteroid and immunosuppressive treatment in the past week, having time period less than 3 months after diagnosis and IBD patients under age of 16 years, patients who received corticosteroids in the last three months were excluded from the study because hemogram parameters may be affected, even in the active period or remission. The control group was selected from the patients who were not diagnosed with IBD, infection and any other inflammatory disease by matching according to age and gender. Demographic and clinical features, hemogram parameters, CRP and ESR values of the patient and control groups were recorded retrospectively. NLR, platelet/lymphocyte (PLR), erythrocyte distribution width (RDW)/platelet and mean platelet volume (MPV)/platelet ratios were calculated using hematological parameters. Parameters were recorded separately as active and remission in UC and CD. Truelove-Witts (for UC), CDAI (for CD) activity indices were used to identify remission and active patients in IBD.

Statistical Analysis

SPSS 20.0 program (Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis. X2 test and Fisher’s exact test were used to compare categorical variables. Independent Student–t test and Mann-Whitney U test were used to compare parametric and non-parametric continuous variables. Pearson’s correlation test was used to evaluate the correlation between parameters. Sensitivity and specificity and cut-off values were obtained by ROC curve analysis. Significant (p) value accepted as <0.05. Multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate whether hematological parameters, CRP and ESR were effective in distinguishing active disease in UC and CD.

RESULTS

Demographical Characteristics

A total of 197 patients (107 in active, 90 in remission) with a diagnosis of UC, 97 patients with CD (50 in active, 47 in remission) and 26 healthy control groups were included in the study. In UC, no significant difference was found between active, remission and control groups in terms of age and gender (Table 1). Similarly, the age and gender distribution of active, remission and control groups in CD were similar (Table 2).

Non-hematologic Parameters

In UC, CRP values were found to be significantly increased with a certain trend in control, remission and active patient groups, respectively. Whereas ESR was similar in control and remitting UC patients, only in active UC, it was significantly higher than in other groups. In CD, both CRP and ESR values were found to increase significantly with a certain trend in control, remission and active UC patient groups, respectively. The results of UC patients are given in Table 1 and the results of CD patients are given in Table 2.

Hematologic Parameters

In UC, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and RDW/platelet ratio decreased significantly with a certain tendency in the control, remission and active UC groups, whereas platelet, plateletcrit (Pct) and PLR increased significantly with a certain trend. While leukocyte, neutrophil, monocyte counts and NLR were similar in remitting UC patients and control. They were significantly higher in active UC than in other groups. MPV/platelet ratio was significantly lower only in active UC patients. While MPV, platelet distribution volume (PDW), mean erythrocyte volume (MCV), mean erythrocyte hemoglobin (MCH) and basophil values were not significantly different in active and UC patients

Table 1. Demographical and laboratory characteristics of active and remission groups of Ulcerative Colitis patients.

	Control	Remission UC	(p) ^a	Active UC	(p) ^b	Total UC	(p) ^c	(p) ^d
Number (n)	26	90		107		197		
Age (year)	40.6	44.5	0.25	43.8	0.32	44.1	0.26	0.74
Gender (M/F)	16/10	54/36	1.00	65/42	1.00	119/78	1.00	1.00
WBC (/mm ³)	6818.5	7484.9	0.07	9518.3	0.0001	8589.3	0.0001	0.0001
Neutrophil (/mm ³)	4001.5	4414.6	0.12	6734.0	0.0001	5674.4	0.0001	0.0001
Lymphocyte (/mm ³)	2086.1	2302.9	0.19	1814.5	0.052	2037.6	0.75	0.0001
Monocyte (/mm ³)	462.5	523.8	0.30	667.2	0.0001	601.7	0.002	0.0001
Eosinophil (/mm ³)	208.1	201.6	0.87	266.8	0.313	237.0	0.55	0.051
Basophil (/mm ³)	60.5	41.9	0.01	35.7	0.007	38.6	0.008	0.284
Hemoglobin (gr/dl)	14.2	12.6	0.001	11.7	0.0001	12.1	0.0001	0.002
Hematocrit (%)	42.9	38.8	0.001	35.8	0.0001	37.2	0.0001	0.0001
MCV (fL)	90.0	84.0	0.0001	81.7	0.0001	82.8	0.0001	0.07
MCHC (gr/dl)	33.1	32.5	0.06	32.6	0.10	32.6	0.067	0.81
MCH (pg)	29.9	27.4	0.0001	26.7	0.0001	27.0	0.0001	0.19
RDW (%)	15.8	15.3	0.17	15.2	0.12	15.2	0.085	0.91
Platelet (/mm ³)	235.576	292.577	0.0001	357.672	0.0001	327.934	0.0001	0.0001
MPV (fL)	7.34	8.20	0.001	7.99	0.006	8.09	0.002	0.21
PCT (%)	0.172	0.234	0.001	0.274	0.0001	0.256	0.0001	0.001
PDW (%)	17.56	31.35	0.001	28.37	0.0001	29.71	0.0001	0.24
Neutrophil/Lymphocyte	2.072	2.026	0.80	4.442	0.0001	3.338	0.0001	0.0001
Platelet/Lymphocyte	120.00	138.62	0.047	221.34	0.0001	183.55	0.0001	0.0001
RDW/Platelet (x10 ³)	6.98	5.66	0.001	4.82	0.0001	5.21	0.0001	0.004
MPV/Platelet (x10 ⁵)	3.26	3.12	0.51	2.63	0.004	2.86	0.041	0.008
ESR (mm/hour)	14.19	17.83	0.21	48.54	0.0001	34.51	0.0001	0.0001
CRP (mg/dl)	0.18	0.44	0.0001	4.28	0.0001	2.52	0.0001	0.0001

UC: Ulcerative Colitis, F: Female, M: Male, WBC: White blood cell, MCV: Mean corpuscular volume, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, RDW: Red cell distribution width, MPV: Mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, PDW: Platelet distribution width, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein. ^a Comparison of the control group and the remission group of Ulcerative Colitis, ^b Comparison of the control group and the active group of Ulcerative Colitis, ^c Comparison of the control group and Ulcerative Colitis regardless of activity, ^d Comparison of the active and remission groups of Ulcerative Colitis.

Table 2. Demographical and laboratory characteristics of active and remission groups of Crohn's Disease patients.

	Control	Remission CD	(p) ^a	Active CD	(p) ^b	Total CD	(p) ^c	(p) ^d
Number (n)	26	47		50		97		
Age (year)	40.6	41.2	0.86	41.3	0.32	41.27	0.82	0.97
Gender (M/F)	16/10	23/24	0.37	31/19	1.00	54/43	0.66	0.22
WBC (/mm ³)	6818.5	7225.0	0.381	10145.2	0.0001	8730.3	0.0001	0.0001
Neutrophil (/mm ³)	4001.5	4595.3	0.085	7515.2	0.0001	6100.4	0.0001	0.0001
Lymphocyte (/mm ³)	2086.1	1979.5	0.573	1731.8	0.047	1851.8	0.173	0.132
Monocyte (/mm ³)	462.5	444.4	0.700	688.5	0.012	570.2	0.064	0.006
Eosinophil (/mm ³)	208.1	177.3	0.431	147.6	0.180	162.0	0.206	0.337
Basophil (/mm ³)	60.5	28.3	0.0001	62.1	0.960	45.7	0.577	0.214
Hemoglobin (gr/dl)	14.2	12.5	0.0001	11.1	0.0001	11.8	0.0001	0.0001
Hematocrit (%)	42.9	38.1	0.0001	34.4	0.0001	36.2	0.0001	0.0001
MCV (fL)	90.0	85.3	0.002	80.5	0.0001	82.8	0.0001	0.005
MCHC (gr/dl)	33.1	32.9	0.488	32.2	0.003	32.5	0.051	0.01
MCH (pg)	29.9	28.1	0.004	26.0	0.0001	27.0	0.0001	0.002
RDW (%)	15.8	15.6	0.659	16.3	0.248	16.0	0.605	0.148
Platelet (/mm ³)	235.576	335.468	0.0001	427.740	0.0001	383.030	0.0001	0.004
MPV (fL)	7.34	8.46	0.008	7.81	0.068	8.13	0.024	0.057
PCT (%)	0.172	0.255	0.0001	0.318	0.0001	0.287	0.0001	0.003
PDW (%)	17.56	30.06	0.0001	25.79	0.0001	27.83	0.0001	0.164
Neutrophil/Lymphocyte	2.072	2.66	0.062	4.97	0.0001	3.852	0.0001	0.0001
Platelet/Lymphocyte	120.00	203.3	0.0001	315.0	0.0001	260.89	0.0001	0.002
RDW/Platelet (x10 ³)	6.98	5.13	0.0001	4.40	0.0001	4.76	0.0001	0.037
MPV/Platelet (x10 ⁵)	3.26	2.83	0.109	2.22	0.0001	2.52	0.001	0.013
ESR (mm/hour)	14.19	23.11	0.003	62.42	0.0001	43.37	0.0001	0.0001
CRP (mg/dl)	0.18	0.47	0.001	8.27	0.0001	4.49	0.0001	0.0001

CD: Crohn's Disease, F: Female, M: Male, WBC: White blood cell, MCV: Mean corpuscular volume, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, RDW: Red cell distribution width, MPV: Mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, PDW: Platelet distribution width, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein. ^a Comparison of the control group and the remission group of Crohn's Disease, ^b Comparison of the control group and the active group of Crohn's Disease, ^c Comparison of the control group and Crohn's Disease regardless of activity, ^d Comparison of the active and remission groups of Crohn's Disease.

in remission, these values were found to be significantly different between UC and the control group. Eosinophil count and mean erythrocyte hemoglobin concentration (MCHC) and RDW values had similar distribution between the groups. The lymphocyte count was found to be significantly decreased in patients with active UC compared to patients in remission. The results of UC patients are given in **Table-1**. In CD patients, Hb, Hct, MCV, MCH and RDW/platelet ratio decreased significantly with a certain trend in the control, remission and active CD groups, respectively, while platelet, Pct and PLR increased significantly with a certain trend. While leukocyte, neutrophil, monocyte counts were similar in CD patients in remission and control, these values were found to be significantly higher only in active CD compared to other groups. MCHC and MPV/platelet ratios were significantly lower only in active CD patients than in other groups. While PDW was not significantly different in active and remission CD patients, it was found to be significantly higher in CD compared to the control group. Eosinophil count and RDW values had similar distribution between the groups. The lymphocyte count was found to decrease significantly only in active CD patients compared to the control, and the basophil count decreased only in CD in remission compared to

the control. MPV was found to be significantly increased only in CD in remission compared to control. The results of CD patients are given in **Table 2**.

Sensitivity and Specificity

It was determined that CRP and ESR have high sensitivity and specificity in predicting active disease, CD and UC (for CRP; cut-off in CD: 0.59, sensitivity: 0.81, specificity: 0.81, p<0.0001; cut-off at 0.67, sensitivity: 0.86, specificity: 0.87, p<0.0001) (for ESR; cut-off in UC: 24.5, sensitivity: 0.85, specificity: 0.84, p<0.0001; cut-off in 39.5, sensitivity: 0.82, specificity: 0.81, p<0.0001). NLR and PLR had acceptable sensitivity-specificity in predicting active patients in CD and UC (respectively specificity and sensitivity cut-off for NLR at CD: 3.139, 0.70 to 0.74; cut-off for PLR: 214.86, 0.62 to 0.62; cut-off for NLR at UC: 2.386, 0.74 and 0.74; cut-off for PLR: 155.33, 0.69 and 0.71). Although not as high as CRP and ESR; WBC, neutrophil, monocyte, platelet and Pct were found to have over 60% sensitivity and specificity in both UC and CD (p<0.005). The specificity and sensitivity values of other significant parameters were below 40%. The ROC curves of UC and CD are given in **Figure 1** and **Figure 2**, and the field values under the curve with specificity-sensitivity are given in **Table 3**.

Table 3. Specificities and sensitivities of hematological parameters for the prediction of activity in the Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.

	Crohn's Disease				Ulcerative Colitis			
	Cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity	Cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity
CRP (mg/dl)	0.67 ^a	0.92	0.86	0.87	0.59 ^a	0.89	0.81	0.81
ESR (mm/h)	39.5 ^a	0.86	0.82	0.81	24.5 ^a	0.88	0.85	0.84
WBC (/mm ³)	7575 ^a	0.72	0.68	0.68	7670 ^a	0.69	0.64	0.61
Neutrophil (/mm ³)	4950 ^a	0.76	0.70	0.72	4925 ^a	0.75	0.66	0.68
Lymphocyte (/mm ³) ^d	-	-	-	-	2085 ^a	0.32	0.37	0.38
Monocyte (/mm ³)	496 ^b	0.67	0.62	0.64	539 ^a	0.67	0.60	0.63
Platelet (/mm ³)	342500 ^b	0.68	0.70	0.68	307500 ^a	0.66	0.64	0.64
Plateletcrit (%)	0.264 ^b	0.69	0.68	0.68	0.245 ^b	0.63	0.58	0.60
Hemoglobin (gr/dl)	11.75 ^a	0.29	0.34	0.32	12.15 ^b	0.37	0.39	0.42
Hematocrit (%)	36.3 ^a	0.29	0.34	0.34	37.3 ^a	0.35	0.39	0.38
MCV (fL)	84.6 ^c	0.34	0.40	0.49	84.15 ^c	0.41	0.43	0.42
MCH (pg) ^e	32.65 ^b	0.34	0.46	0.40	-	-	-	-
MCHC (gr/dl) ^e	27.85 ^c	0.37	0.40	0.40	-	-	-	-
Neutrophil/Lymphocyte	3.139 ^a	0.79	0.70	0.74	2.386 ^a	0.83	0.74	0.74
Platelet/Lymphocyte	214.86 ^a	0.67	0.62	0.62	155.33 ^b	0.75	0.69	0.71
MPV/Platelet (x10 ⁵)	2.265 ^a	0.33	0.36	0.36	2.523 ^b	0.33	0.37	0.36
RDW/Platelet (x10 ³)	4.487 ^a	0.33	0.36	0.36	4.881 ^b	0.35	0.38	0.39

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, WBC: White blood cell, MCV: Mean corpuscular volume, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, MPV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, AUC: Area under the curve. ^ap<0.0001, ^bp<0.005, ^cp<0.05. ^dROC curve analysis has not been performed for this parameter in the Ulcerative Colitis because it was not statistically significant. ^eROC curve analysis has not been performed for these parameters in Crohn's Disease because they were not statistically significant.

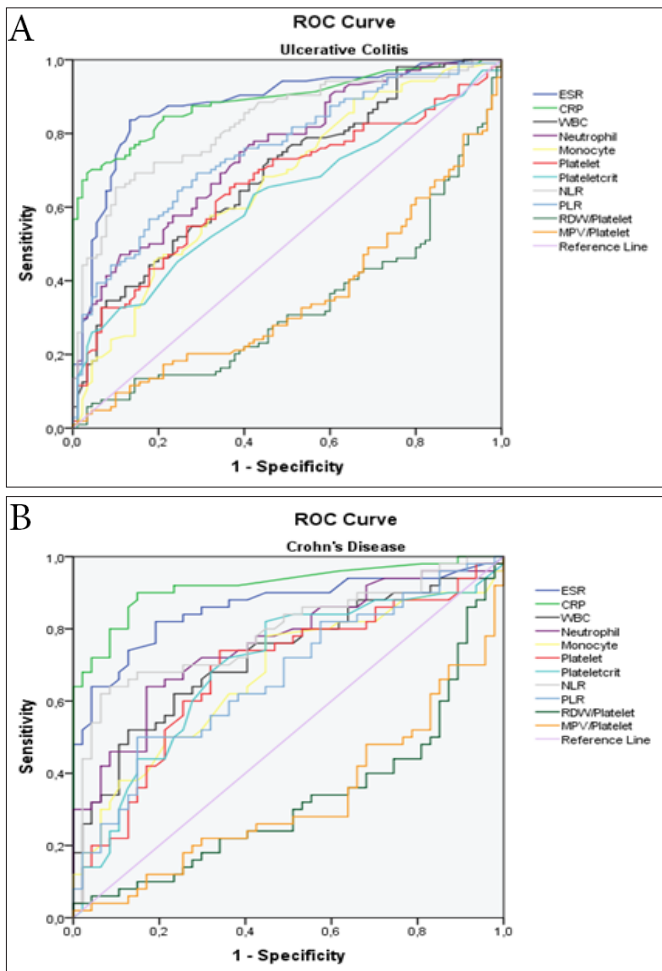


Figure-3. ROC curves of the biochemical and hematological parameters at the differentiation active disease from remission in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. (A) ROC curves of parameters in Ulcerative Colitis. (B) ROC curves of parameters in Crohn's Disease. ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil/Lymphocyte ratio, PLR: Platelet/Lymphocyte ratio, RDW: Red cell distribution width, MPV: Mean platelet volume.

Correlations Between Parameters

ESR and CRP, WBC, neutrophil, platelet, Pct, NLR and PLR were significantly positive, MPV/platelet, RDW/platelet negative correlations in UC. WBC, neutrophil, monocyte, platelet, NLR and PLR had significantly positive correlations with CRP in UC. In CD, ESR and platelets, Pct and PLR were significantly positive, MPV/platelet and RDW/platelet negative correlations. Only ESR was found significantly correlated with CRP (Table-4).

Table 4. Correlation coefficients between hematologic parameters and CRP, ESR.

Parameters	Ulcerative Colitis		Crohn's Disease	
	ESR (rs)	CRP (rs)	ESR (rs)	CRP (rs)
ESR (mm/h)	-	0.56 ^a	-	0.45 ^b
WBC (/mm ³)	0.41 ^a	0.51 ^a	0.10	0.20
Neutrophil (/mm ³)	0.43 ^a	0.54 ^a	0.14	0.23
Monocyte (/mm ³)	0.19	0.43 ^a	0.09	0.18
Platelet (/mm ³)	0.29 ^c	0.21 ^d	0.39 ^c	0.04
Plateletcrit (%)	0.31 ^b	0.16	0.33 ^d	-0.02
Neutrophil/Lymphocyte	0.27 ^c	0.44 ^a	0.24	0.24
Platelet/Lymphocyte	0.25 ^c	0.29 ^c	0.28 ^d	0.13
MPV/Platelet	-0.22 ^d	-0.16	-0.43 ^c	-0.16
RDW/Platelet	-0.22 ^d	-0.16	-0.42 ^c	-0.16

RDW: Red cell distribution width, MPV: Mean platelet volume, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell, rs: Correlation coefficient. ^a<0,0001, ^b<0,001, ^c<0,01, ^d<0,05.

Predictive Factors for Disease Activity

In logistic regression analysis, when parameters were evaluated separately, ESR, CRP, WBC, neutrophil, monocyte, platelet, Pct, NLR, PLR, MPV/platelet and RDW/platelet parameters were found to be significant in predicting active disease in UC and CD (Table 5).

Table 5. Logistic regression analysis of the laboratory parameters for prediction of the active disease in the Ulcerative Colitis and Crohn's Disease								
Parameters	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease			
	B	p	Exp(B)	95% CI	B	p	Exp(B)	95% CI
ESR (mm/h)	0,088	0,0001	1,092	1,065-1,119	0,071	0,0001	1,074	1,043-1,105
CRP (mg/dl)	2,623	0,0001	13,782	5,045-37,65	2,027	0,0001	7,594	2,486-23,19
WBC (/mm ³)	0,0001	0,0001	1,000	1,000-1,000	0,0001	0,001	1,000	1,000-1,000
Neutrophil (/mm ³)	0,0001	0,0001	1,000	1,000-1,001	0,0001	0,0001	1,000	1,000-1,001
Monocyte (/mm ³)	0,002	0,002	1,002	1,001-1,003	0,002	0,006	1,002	1,001-1,004
Platelet (/mm ³)	0,0001	0,0001	1,000	1,000-1,000	0,0001	0,007	1,000	1,000-1,000
Plateletcrit (%)	6,075	0,002	435,07	10-18922	6,638	0,005	763,36	7,3-80151,4
Neutrophil/Lymphocyte	1,142	0,0001	3,132	2,163-4,533	0,654	0,0001	1,924	1,396-2,650
Platelet/Lymphocyte	0,013	0,0001	1,013	1,008-1,018	0,004	0,007	1,004	1,001-1,007
MPV/Platelet	-0,303	0,010	0,739	0,587-0,930	-0,454	0,018	0,635	0,436-0,925
RDW/Platelet	-0,214	0,006	0,807	0,692-0,941	-0,261	0,043	0,770	0,598-0,992

ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width, CI: Confidence interval.

DISCUSSION

Even in remission, some hematological parameters are impaired in IBD patients compared to normal patients. Although these hematological parameters can be used to show disease activity in both CD and UC, none are specific (1-3). NLR and PLR can be used to show active patients in both diseases and are at least as effective as CRP and ESR. NLR and PLR can be useful serum markers to demonstrate disease activity (3,4). The age and gender distribution of active, remission and control groups were similar in both UC and CD. CRP values in UC were significantly higher in control, remission and active patient groups; whereas ESR was found to be significantly higher only in active UC compared to other groups; both CRP and ESR values were found to increase significantly in CD (4,7). The differences in the cytokine profile in patients with CD compared with UC suggest an intrinsic difference in the ability to produce cytokines in patients with these two forms of IBD and may explain features such as the enhanced ability to generate a brisk CRP response in CD (4). CRP correlates less well with disease activity in UC patients as compared with CD (7). These findings can be explained by the fact that CD may have a more aggressive course and more systemic involvement tendency compared to UC. In UC, platelet, and PLR were significantly increased in control, remission and active UC groups. NLR with leukocyte, neutrophil, monocyte counts were significantly higher only in active UC than in other UC groups. MPV/platelet ratio was significantly lower only in active UC patients. While MPV, PDW, MCV, MCH and basophil values were not significantly different in active and UC patients in remission, these values were significantly different between UC and the control group. The significant decrease in the number of lymphocytes in patients with remission compared to patients in active UC can be explained by the relative

increase of cells other than lymphocytes in the WBC secondary to the acute phase increase in the active period. In patients with CD, platelets, Pct and PLR, similar to previous studies, increased significantly with a certain trend. PDW was significantly higher in CD than the control group. MPV was found to be significantly increased only in CD in remission compared to control. This finding may indicate that inflammation in CD is more pronounced than in UC. As in previous studies, it was determined in our study that CRP and ESR have high sensitivity and specificity in predicting active disease in CD and UC (6). NLR and PLR had acceptable sensitivity-specificity in predicting active patients in CD and UC. WBC, neutrophil, monocyte, platelet and Pct; although not as high as CRP and ESR, it was found to have over 60% sensitivity and specificity in both UC and CD ($p < 0.005$). ESR and CRP, WBC, neutrophil, platelet, Pct, NLR and PLR had significantly positive correlations in UC. WBC, neutrophil, monocyte, platelet, NLR and PLR had significantly positive correlations with CRP. In CD, platelet, Pct and PLR were significantly positive with ESR, while CRP was only correlated significantly with ESR. ESR, CRP, WBC, neutrophil, monocyte, platelet, Pct, NLR, PLR, MPV/platelet and RDW/platelet parameters were found to be significant in predicting active disease in UC and CD (7). There is, however, a dilemma over how aggressively patients should be investigated before this diagnosis is made and the cost effectiveness of the investigation. At present there is no single, simple, and/or specific screening test to discriminate these patients from those with Crohn's Disease, many clinicians opting for laboratory screening (ESR, CRP, platelets, full blood count, etc.) before more invasive tests are undertaken. However, a normal "screen" is not conclusive evidence of absence of CD and the tests lack specificity for intestinal disease (5).

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Permission granted: 07/03/2019-Meeting number: 128, Decision number: 2019/35).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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

REFERENCES

1. Özden A. Türkiye’de iltihabi barsak hastalığı tarihine kısa bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17/4: 294-8.
2. Göktürk S, Karaca Ç. İnflamatuar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Gastro-enterohepatol. Special Topics* 2012; 5: 11-6.
3. Dotan I, Mayer L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 416-27.
4. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Peripheral blood monocyte cytokine production and acute phase response in inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33: 773-8.
5. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn’s disease. *Gut* 2000; 47: 506-13.
6. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004; 350: 1450-2.
7. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD useful, magic, or unnecessary toys. *Gut* 2006; 55: 426-31.
8. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-20.
9. Freeman HL. Use of the Crohn’s disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4127-30.

HIV pozitif hastalar ile 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşılara karşı tutumlarının belirlenmesi

Evaluation of attitudes of HIV positive patients and HIV negative patients over 65 years-old against influenza and pneumococcal vaccination

Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Ayşe Büyükdemirci¹, Salih Cesur¹, Sami Kınıklı¹,
Mustafa Sırrı Kotanoğlu²

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Ataman Hatipoğlu Ç, Büyükdemirci A, Cesur S, Kınıklı S, Kotanoğlu MS. HIV pozitif hastalar ile 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşısına yaklaşımları. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 75-79.

ÖZ

Amaç: Altmış beş yaş üzeri, kronik hastalıkları bulunan ve immünsüpresif hastalar influenza ve pnömokok aşısı endikasyonu olan hasta gruplarıdır. Bu çalışmada HIV pozitif hastalar ve 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranlarının ve bu aşılara karşı tutumlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran HIV pozitif hastalara ve 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara 10 sorudan oluşan bir anket uygulandı. Anket sorularına verilen cevaplar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 97 katılımcının 67'si (%69) HIV negatif 65 yaş üzeri hastalar, 30'u (%31) HIV pozitif hastalardı. Hastaların 53'ü erkek (%55), yaş ortalaması 62±18 yaş idi. Tüm hastalarda influenza ve pnömokok aşılı ile aşılanma oranları sırasıyla %30 ve %29 olarak bulundu. HIV pozitif hastaların, 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara oranla influenza ve pnömokok aşılarını daha yüksek oranda yaptırdığı belirlendi (p=0,000). Her iki grupta da eşlik eden diğer hastalıkları olanlar ve olmayanlar arasında influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranları açısından fark mevcuttu (p≤0,05). Tüm hastaların eğitim düzeyleri ile influenza aşısı yaptırma oranları arasında fark saptanmadı (p>0,05), ancak pnömokok aşısı yaptırma oranı üniversite mezunlarında daha yüksek idi (p=0,000). Ankete katılan tüm hastalar arasında influenza aşısının 65 yaş üzerine ve risk gruplarına ücretsiz yapıldığını bilenlerin oranı %38 idi. İnfluenza ve pnömokok aşısını yaptırmamanın en sık nedeni, aşının hekim tarafından önerilmemesiydi (sırasıyla %64,7 ve %61,3).

Sonuç: Çalışmamızda tüm hastalarda influenza ve pnömokok aşılanma oranları sırasıyla %30 ve %29 olarak bulunmuştur. Hem influenza aşısı hem de pnömokok aşısı yaptırma oranlarının HIV pozitif hastalarda, 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnfluenza ve pnömokok aşısını yaptırmayan hastalarda en sık nedenin aşının hekim tarafından önerilmemesi olduğu saptanmıştır. Risk gruplarında yer alan bireylerin ve 65 yaş üzeri hastaların influenza ve pnömokok aşılı yönünden hekimler tarafından bilgilendirilmeleri ve aşılamaya teşvik edilmeleri gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pnömkokok aşısı, influenza aşısı, risk grupları, HIV pozitif hastalar, anket

ABSTRACT

Objective: Patients over 65 years-old, patients with chronic diseases, immunosuppressive patients are patients who have influenza and pneumococcal vaccination indication. In this study, we aimed to determine influenza and pneumococcal vaccination rates of HIV positive patients and HIV negative patients over 65 years-old and their attitudes against vaccination.

Material and Method: A questionnaire with 10 questions were administered to HIV positive patients and HIV negative patients over 65 years-old admitted to Infectious Diseases policlinics between January 2017-January 2018. Their answers were evaluated.

Results: Among 97 patients, 67 (69%) were HIV negative patients over 65 years-old and 30 (31%) HIV positive patients. Fifty-three (55%) patients were male; mean age was 62±18 years. For all study patients, influenza and pneumococcal vaccination rates were 30% and 29% respectively. In HIV positive patients, vaccination rates were higher than HIV negative patients over 65 years-old (p=0,000). Between patients with and without concomitant diseases there were difference in terms of influenza and pneumococcal vaccination rates (p≤0,05). There was no statistically difference between education levels and influenza vaccination rates (p>0,05), whereas in patients graduated from university, pneumococcal vaccination rate was higher than other education levels (p=0,000). Of all patients, 38% knew that influenza vaccine was free of charge to risk groups and to patients over 65 years-old. The most common reason why patients did not receive influenza and pneumococcal vaccines was that they were not recommended by the doctor (64.7% and 61.3%, respectively).

Conclusion: In our study, influenza and pneumococcal vaccination rates were found 30% and 29% respectively, for all study patients. Both vaccination rates were found higher in HIV positive patients. The most common reason for not receiving influenza and pneumococcal vaccination was that the vaccine was not recommended by the physician. It was concluded that individuals in risk groups and patients over 65 years-old should be informed and encouraged by physicians to get influenza and pneumococcal vaccines.

Keywords: Pneumococcal vaccine, influenza vaccine, risk groups, HIV positive patients, questionnaire

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad., 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye

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

Received / Geliş: 20.04.2020 **Accepted / Kabul:** 22.05.2020



GİRİŞ

Kronik akciğer, kalp ve böbrek hastalığı olan kişiler, HIV enfeksiyonu olan veya altta yatan malignitesi nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastalar ve 65 yaş üzeri bireyler influenza ve pnömokok enfeksiyonları açısından risk grubunda yer almaktadırlar İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonları, risk grubunda yer alan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı korunmada en etkili yöntem, hastaları bu etkenlere karşı aşılama (1,2).

Bu çalışmanın amacı, HIV pozitif hastalar ve 65 yaş üzeri HIV negatif hastaların influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranlarını değerlendirmek ve bu aşılara karşı tutumlarını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürlere, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapıldı, kurum onayı alındı (Tarih 2017/sayı 1341).

Çalışmaya enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran, HIV pozitif hastalar ile 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar olmak üzere 97 kişi dahil edildi. Ankete katılanların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi demografik bilgileri ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Tüm katılımcılara yüz yüze görüşme ile 10 sorudan oluşan bir anket uygulandı (Tablo). Anket sorularına verilen cevaplar istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve Ki-kare, t testi veya eş değeri kullanılarak karşılaştırmalı analizler yapıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 97 kişinin 30'u (%31) HIV pozitif hastalar, 67'si (%69) ise 65 yaş üzeri HIV negatif hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 53'ü erkek (%55), yaş ortalaması 62±18 yaş, yaş aralığı 20-86 yıl idi. HIV pozitif hastaların tümü 65 yaşın altında idi. Tüm hastaların 59'unda (%58,8) diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi eşlik eden bir veya birden fazla hastalık vardı. Hastaların çoğu (%61) ilköğretim mezunu iken sadece %9'u üniversite mezunu idi. Anket sonucunda tüm hastaların 29'unun (%30) influenza aşısı, 28 (%29)'ünün ise pnömokok aşısı yaptırdıkları belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm bireyler değerlendirildiğinde eşlik eden hastalığı olmayanlarda influenza ve pnömokok aşılama oranları eşlik eden hastalıkları olanlara göre daha yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla p=0,003 ve p=0,000). HIV enfekte olan hastalar ve 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, eşlik eden diğer hastalıkları olanlar ve olmayanlar arasında influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranları açısından fark yoktu (p>0,05). Eğitim düzeyleri ile influenza aşısı yaptırma oranları arasında fark saptanmadı (p>0,05). Üniversite mezunu hastalarda pnömokok aşısı yaptırma oranı diğer eğitim düzeylerine göre daha yüksek olarak tespit edildi (p=0,000).

Anket soruları*	Tüm hastalar n: 97		HIV pozitif hastalar n: 30		65 yaş üstü HIV negatif hastalar n: 67		p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Sık sık grip olur musunuz?†	11	11,3	5	16,7	6	9,0	0,447
Bu sene grip aşısı yaptırdınız mı?†	29	30	18	60	11	16,4	0,000
Grip aşısını yaptırmama nedeniniz?‡	n=68		n=12		n=56		
Faydasına inanmıyorum	8	12	-	-	8	14,3	0,023
Yan etkileri olduğu için	2	2,9	-	-	2	3,6	
Ücretsiz olduğunu bilmiyorum	1	1,5	-	-	1	1,8	
Hekim tarafından önerilmedi	44	65	5	42	39	69,6	
Aşı hakkında bilgim yok	13	19	7	58	6	10,7	
Sık sık zatürre geçirir misiniz?‡	1	1,0	0	0,0	1	1,5	1,000
Bu yıl zatürre aşısı yaptırdınız mı?‡	28	29	25	83,3	3	4,5	0,000
Zatürre aşısı yaptırmama nedeniniz?‡	n=69		n=5		n=64		
Faydasına inanmıyorum	3	4,0	-	-	3	4,7	0,794
Hekim tarafından önerilmedi	46	61	4	80	40	62,5	
Aşı hakkında bilgim yok	26	35	1	20	21	32,8	
Grip aşısının 65 yaş üzerine ve risk gruplarına ücretsiz yapıldığını biliyor musunuz?†§	37	38	10	33,3	27	40,3	0,514
Gelecek sene grip aşısı yaptıracak mısınız?†§	52	76,5	10	83,3	42	75	0,717
Gelecek sene zatürre aşısı yaptıracak mısınız?†§	24	35	5	100	19	29,7	0,004

* Hastalara anket soruları sorulurken influenza aşısı yerine "grip aşısı", pnömokok aşısı yerine "zatürre aşısı" kullanıldı.

† Soruları evet olarak yanıtlayan hastalar

‡ Grip aşısı yaptırmayan hastaların yanıtları

§ Zatürre aşısı yaptırmayan hastaların yanıtları

Hastaların influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranları, influenza ve pnömokok aşısı yaptırmama gerekçeleri ve gelecek sene aşı yaptırmaya ilişkin yaklaşımları Tablo'da gösterildi. Sık olarak influenza geçirmek açısından HIV pozitif hastalarla 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar arasında fark yoktu ($p>0,05$). HIV pozitif hastaların grip aşısı yaptırma oranı (%60) 65 yaş üzeri HIV negatif bireylere (%16,4) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,000$). Ankete katılan tüm bireylerin influenza aşısı yaptırmama nedenleri sırasıyla; hekim tarafından önerilmemesi (%65), aşı hakkında bilgi sahibi olunmaması (%19) ve aşının yararına inanılmaması (%12) idi. İnfluenza aşısı yaptırmama nedenleri açısından 65 yaş üzeri HIV negatif hastalarda hekim tarafından önerilmeme oranı daha yüksekti ($p=0,023$). HIV pozitif hastalar ise HIV negatif hastalara göre daha yüksek oranda aşı hakkında bilgisi olmadığını ifade etmişti.

Sık olarak pnömöni geçirmek açısından HIV pozitif hastalarla 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). HIV pozitif hastaların pnömokok aşısı yaptırma oranı (%83,3) 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara (%4,5) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,000$). Ankete katılan tüm hastaların pnömokok aşısı yaptırmama nedenleri sırasıyla; hekim tarafından önerilmemesi (%61), bilgi sahibi olunmaması (%35) ve aşının faydasına inanılmaması (%4) idi. Pnömomokok aşısı yaptırmama nedenleri açısından HIV pozitif hastalarla 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Aşının faydasına inanmama gerekçesi ile influenza aşısı yaptırmama oranı (%12), pnömokok aşısı yaptırmama oranından (%4) daha yüksekti. Aşı hakkında bilgi eksikliğine bağlı olarak pnömokok aşısı yaptırmama oranı (%35) ise; influenza aşısı yaptırmama oranından (%19) daha yüksek olarak saptandı.

Ankete katılan tüm hastalar arasında influenza aşısının 65 yaş üzerine ve risk gruplarına ücretsiz yapıldığını bilenlerin oranı %38 idi. 65 yaş üzeri HIV negatif hastalarda influenza aşısının 65 yaş üzerine ücretsiz yapıldığını bilenlerin oranı daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tüm hastalar arasında gelecek sene influenza aşısı yaptırmak isteyenlerin oranı 76,4 (52/68), pnömokok aşısı yaptırmak isteyenlerin oranı ise %35 (24/69) idi. HIV pozitif hastalarla 65 yaş üzeri HIV negatif hastalar arasında gelecek sene influenza aşısı yaptırmak istediğini belirtenlerin oranı açısından fark saptanmazken, gelecek sene pnömokok aşısı yaptıracığını belirten HIV pozitif hastaların oranı 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara göre çok daha yüksekti ($p=0,004$).

TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmak için en etkili ve en ucuz yöntemlerin başında bağışıklama gelmektedir. Ancak enfeksiyonlar açısından risk grubunda yer alan bireylerin aşılama oranları istenilen düzeye ulaşmamaktadır. İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonları, enfeksiyonlara yatkın, hassas popülasyonlar olan 65 yaş üzeri erişkinler ve immünyüpresif hastalar gibi risk gruplarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir (3,4). Bu nedenle, bu bireylerin influenza aşısı ve pnömokok aşısı ile aşılama oranları önerilmektedir (1,2,5). Ülkemizde de 65 yaş üzeri bireylerin ve risk grubundaki hastaların influenza ve pnömokok aşısı, aşı bedelleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanarak yapılmaktadır (6). Ancak, tüm çabalara rağmen aşılama oranları istenilen düzeylerde değildir.

Amerika'da yapılan çalışmalarda 65 yaş üzerinde influenza aşılama oranı %64,9 olarak tespit edilirken, 65 yaşın altındaki riskli hastalarda 18-49 yaş arasında %28,6, 50-64 yaş arasında %42,7 olarak saptanmıştır (7,8). İngiltere'de influenza aşılama oranı 65 yaş üzerinde %73,5 iken İsveç'te %39 olarak bulunmuştur (9,10). Almanya'da ise 60 yaş üzeri hastalarda genel influenza aşılama oranı %41,2 iken en az bir risk faktörü olan hastalarda bu oran %40 olarak saptanmıştır (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda influenza aşılama oranları ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Mutlu ve ark. (4) 65 yaş üzeri erişkinlerde yaptıkları anket çalışmasında influenza aşısı yaptırma oranını %34, Akman ve ark. (12) %26,5 olarak bildirmişlerdir. Sunduğumuz çalışmada, influenza aşılama oranını genel olarak %30,7, 65 yaş ve üzeri yazılacak HIV negatif hastalarda %16, HIV pozitif hastalarda ise %60 olarak belirledik. Genel influenza aşılama oranımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzerdi. HIV pozitif hastalardaki influenza aşılama oranımız oldukça yüksek iken, 65 yaş üzeri HIV negatif hastalardaki %16 influenza aşılama oranımız diğer çalışmalara göre düşüktü.

Pnömomokok enfeksiyonları 65 yaş üzeri bireyler ve immünyüpresif hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Amerika'da yapılan çalışmalarda 65 yaş üzerinde pnömokok aşısı ile aşılama oranı %62,3 olarak tespit edilirken, 65 yaşın altındaki riskli hastalarda %20,1 olarak saptanmıştır (7,8). İngiltere'de pnömokok aşılama oranı 65 yaş üzerinde %69, İsveç'te %28 olarak tespit edilmiştir. (10,13). 65 yaş üzerinde pnömokok aşılama oranları Kanada'da %49,82, Taiwan'da %29,5 olarak bildirilmiştir (14,15). Türkiye'de ise 65 yaş üzeri bireylerde yapılan çalışmalarda pnömokok aşısı yaptırma oranları daha düşük olarak saptanmış, Mutlu ve ark. (4)'nın çalışmasında %9,9, Balcı ve ark. (16)'nın çalışmasında %18,4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 65 yaş üzeri HIV negatif hastalarda belirlediğimiz pnömokok aşılama oranı (%4,5) bu çalışmalara göre daha düşüktür. HIV pozitif hastalardaki %83 pnömokok aşılama oranımız ise oldukça yüksektir.

Hastaların eğitim düzeyi ile aşılama oranları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Akman ve ark. (12)'nin çalışmasında eğitim düzeyi yüksek olanlarda pnömokok aşılama oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada da, benzer şekilde üniversite mezunu olanların pnömokok aşısı yaptırma oranını diğer eğitim düzeylerine göre daha yüksek olarak tespit ettik. Bu durumun eğitim düzeyinden kaynaklanan farkındalık ve bilgi edinme oranında artış ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak benzer ilişkiyi influenza aşısı yaptırma oranı yönünden saptayamadık. Oysa Akman ve ark'nın çalışmasında influenza aşısı olma ile öğrenim durumu arasında ilişki olduğu, ortaokul ve üstü eğitim alanlarda influenza aşılama oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada hastaların aşı olmak istememe nedenleri araştırılmıştır. Gürbüz ve ark. (17) 570 sağlık personelinin mevsimsel influenza ve H1N1 influenza A aşısına karşı yaklaşımlarını belirlemek amacıyla yaptıkları anket çalışmasında katılımcıların %42,3'ünün mevsimsel aşı, %39,6'sının ise H1N1 influenza A aşısını olmak istediklerini, geriye kalan personelin ise istemediğini belirlemişlerdir. Mevsimsel influenza aşısı olmak istemeyenlerin en önemli istememe nedenleri aşının gerekliliğine inanmamaları (%79,4) ve diğer korunma yöntemlerini tercih etmeleri (%70,5) iken; H1N1 influenza A aşısı olmak istemeyen kişilerin ise en sık istememe nedeninin aşının yeterince denenmemiş olması (%83,1) olduğu belirlenmiştir.

Sarı ve ark. (18) 115 sağlık çalışanının influenza aşısına karşı tutumlarını tespit etmek amacıyla yaptıkları anket çalışmasında influenza aşısı olma oranını %4,3 olarak belirlemişlerdir. İnfluenza aşısı olmak istemeyenlerin en önemli nedenleri; aşının gerekliliğine inanmamaları (%64,5), diğer korunma yöntemlerini tercih etmeleri (%40,9) ve yan etki profilinden korkmaları (%39,1) olarak bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada bu çalışmaların aksine en sık influenza aşısı yaptırmama nedenleri; aşının hekim tarafından önerilmemesi (%65) ve aşı hakkında bilgi sahibi olunmaması (%19) olarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda aşılama konusunda hastalara daha fazla bilgi verilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır.

Yapılan pek çok çalışmada eşlik eden hastalığı olan bireylerde aşılama oranları araştırılmıştır. Almusalam ve ark. (19) tip 2 diyabeti olan hastalarda yaptıkları çalışmada influenza aşısı olma oranını %48 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ileri yaş bireylerde ve eğitim düzeyi düşük olanlarda influenza aşısı yaptırma oranının daha düşük olduğunu; aşılamanın önemine inanan ve grip aşısının yan etkisi konusunda endişe duymayanlarda aşılama oranının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Pnömokok aşısı yaptırma oranı ise %2 olarak bildirilmiştir. Çalışmada pnömokok aşısı

konusunda farkındalığın çok düşük olduğu belirtilmiş ve her iki aşıya ulaşılabilirliğin ve her iki aşı hakkında farkındalığın artırılmasının önemi vurgulanmıştır.

Sözener ve ark. (20)'nin 108 astım hastası, 110 kontrol olmak üzere toplam 218 kişinin influenza aşısı olma oranlarını ve influenza aşısına karşı yaklaşımlarını araştırdıkları anket çalışmasında, astım hastalarında çalışmanın yapıldığı yıl aşılama oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla; %40,7; %8,2) olarak saptanmıştır. Aşı yaptırmayan hastalar incelendiğinde; kontrol grubundakilerin yarısının aşı yaptırmaya gerek duymadığı, %26,2'sinin ise aşının koruyucu etkisine inanmadığı bildirilmiştir. Astımlı hasta grubunda ise, kontrol grubuna yakın bir oranda (%20,3) hastanın aşının koruyucu etkisine inanmadığı saptanmıştır. Astımlı hasta grubunda; daha önce aşı yapıldığında şikayeti olanların %66,7'si bu yıl aşı yaptırmadığı bildirilmiştir. Aşı olmayanların %53,1 oranında o yıl gribal enfeksiyon geçirdiği, aşı yapılanlarda ise bu oranın anlamlı ölçüde düştüğü ve aşının koruyucu olduğu belirlenmiştir. Çalışmada astım hastalarının influenza aşısı ve grip konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu ve aşının koruyuculuğuna inançlarının beklenenin aksine düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hem 65 yaş üzeri hem de HIV pozitif hastaların grip aşısı yaptırmamalarının en sık nedeni doktor tarafından önerilmemesi (%65) olarak belirlenmiş, yan etkilerine bağlı olarak yaptırmama (%3) veya faydalı olduğuna inanmamaktan kaynaklanan aşı olmama oranları (%12) oldukça düşük olarak saptanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda tüm hastalarda influenza ve pnömokok aşılı ile aşılama oranları sırasıyla %30 ve %29 olarak bulunmuştur. Hem influenza aşısı hem de pnömokok aşısı yaptırma oranlarının HIV pozitif hastalarda, 65 yaş üzeri HIV negatif hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnfluenza ve pnömokok aşısını yaptırmamanın en sık nedeninin, aşının hekim tarafından önerilmemesi olduğu saptanmıştır. Risk gruplarında yer alan hastaların influenza ve pnömokok aşılarını yaptırmaları yönünden hekimler tarafından daha fazla bilgilendirilmeleri ve hastaların aşılama teşvik edilmeleri gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca risk gruplarındaki hastaların aşılama oranlarının önemi ve aşılama güvenirliliği konusunda farkındalığın artırılmasının ve eğitimin aşılama oranlarını artırabileceği düşünülmüştür.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden kurum onayı alınmıştır (Tarih 2017, sayı 1341).

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan tüm hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-07): 1-43.
2. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 91-2.
3. Babouee B, Widmer AF, Battegay M. Vaccination against pneumococci and influenza. How good is the evidence? *Internist (Berl)* 2011; 52: 265-76.
4. Mutlu HH, Çoşkun FO, Sargın M. Aile hekimliği polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstü kişilerde aşılama sıklığı ve farkındalığı. *Ankara Med J* 2018; 18: 1-13.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-18.
6. Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği. http://tdb.org.tr/tdb/v2/ekler/SUT/2013/SUT_revize25.03.2017.pdf (Erişim: 09.09.2019).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Noninfluenza vaccination coverage among adults, United States, 2011. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6204a2.htm?s_cid=mm6204a2_w. (Accessed on 09.09.2019).
8. Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccination coverage, United States, 2011-12 influenza season. www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/coverage_1112_estimates.htm. (Accessed on 09.09.2019).
9. Department of Health. Vaccination uptake among the 65 years and over and under 65 years at risk in England 2007-08. [www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1213083216553](http://hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1213083216553). (Accessed on 09.09.2019).
10. Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. *Virol J* 2008; 5: 52.
11. Theidel U, Kuhlmann A, Braem A. Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany: An analysis of statutory health insurance data on more than 850 000 individuals. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 743-50.
12. Akman M, Sarısoy M, Uzuner A ve ark. Altmış beş yaş üstü erişkinlerde aşılama durumu ve bilgi düzeyleri. *J Turk Fam Physician* 2014; 5: 19-23.
13. Department of Health. Annual Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Uptake Report in 65 years old and over for England. www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1216711845635. (Accessed on 09.09.2019).
14. Sabapathy D, Strong D, Myers R, Li B, Quan H. Pneumococcal vaccination of the elderly during visits to acute care providers: who are vaccinated? *Prev Med* 2014; 62: 155-60.
15. Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old—Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine* 2015; 33: 2897-902.
16. Balcı UG, Şimşek Y, Öngel K. Level of knowledge and attitude of the patients older than 65 years about pneumococcal vaccine. *J Health Sci* 2015; 3: 113-6.
17. Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ ve ark. İnfluenza A (H1N1) 2009 pandemisinde çalışanlarının grip aşısına yaklaşımlarının araştırılması. *Pamukkale Tıp Derg* 2013; 6: 12-7.
18. Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları. *Klimik Derg* 2017; 30: 59-63.
19. Almusalam YA, Ghorab MK, Alanezi SL. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccine uptake in Saudi type 2 diabetic individuals. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 2112-9.
20. Sözen ZÇ, Mısırlıgil M, Çerçi P ve ark. Erişkin astımlı hastanın influenza aşısına yaklaşımı farklı mı? *Tuberk Toraks* 2016; 64: 269-74.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik

Inflammatory bowel diseases and genetic

 Güray Can¹,  Hüseyin Ahmet Tezel²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Can G, Tezel HA. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 80-86.

ÖZ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal sistemi tutan kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyolojisi hala aydınlatılamamışken, çevresel ve genetik faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu, intestinal sistemde lümenal içeriğe karşı abartılı bir immün yanıtın olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon, genetik olarak yatkın olanlarda lümenal antijenlere karşı immün-toleransın kaybolması sonucu meydana geliyor olabilir. Günümüzde, inflamatuvar bağırsak hastalıkları için yatkınlık oluşturan, intestinal immün yanıtı etkileyebilecek çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlar intestinal immün sistemin farklı basamaklarında etkili mekanizmalarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. İntestinal immün sistemin, lümenal mikrobiyota, intestinal epitelyal bariyer, antijen tanımlama, otofaji ve inflamazom, endoplazmik retikulum stresi, antijen sunumu ve kazanılmış bağışıklık sistemi ile JAK-STAT yolunu da içine alan birçok katmanında genetik olarak ortaya çıkabilecek değişiklikler sistemin işleyişinin etkilenmesine ve sonuç olarak hastalığın gün yüzüne çıkmasına neden olacaktır. Ama maalesef son gelişmelerle birlikte hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan genetik değişikliklerin bunlarla sınırlı olmadığı, nonfonksiyone genler, epigenetik değişiklikler, metabolomikler ve bunun gibi birçok durumun da inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Bütün bu gelişmelere rağmen hala daha hastalığın patogenezi net bir şekilde ortaya konulamamış olması, hastalığı multifaktöryel doğasından kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik, JAK-STAT yolu

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are a group of chronic inflammatory diseases that involve the gastrointestinal tract. While the etiology of inflammatory bowel diseases is still not elucidated, an exaggerated immune response to luminal content is thought to occur in the intestinal tract as a result of the complex interaction of environmental and genetic factors. This reaction may occur as a result of loss of immune-tolerance to luminal antigens in those who are genetically susceptible. Today, a large number of genes have been identified that are susceptible to inflammatory bowel diseases that may affect the intestinal immune response. These occur in relation to effective mechanisms at different stages of the intestinal immune system. Genetic changes that may occur in many layers of the intestinal immune system, including luminal microbiota, intestinal epithelial barrier, antigen identification, autophagy and infamazom, endoplasmic reticulum stress, antigen presentation and acquired immune system, and JAK-STAT pathway, will affect the functioning of the system. will cause it to come to light. Unfortunately, with the latest developments, genetic changes that play a role in the emergence of the disease have not been limited to these; nonfunctional genes, epigenetic changes, metabolomics and many other conditions have been shown to be associated with inflammatory bowel diseases. Despite all these developments, the fact that the pathogenesis of the disease has not been clearly revealed is due to its multifactorial nature.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, genetics, JAK-STAT pathway

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemi tutan, idiopatik, kronik ve rekürren inflamatuvar bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere farklı klinik prezentasyonlara sahip başlıca iki formu vardır. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini atlamalı tarzda tutabilen, transmural inflamasyon ile karakterize bir hastalık iken, ÜK sadece kolonu ve devamlı tarzda tutan, mukozaya sınırlı inflamasyona neden olmaktadır (1). CH ilk olarak 1623 yılında Alman cerrah Wilhelm Fabry tarafından görülmesine rağmen, daha sonra Amerikalı araştırmacı Burril B. Crohn tarafından tanımlanmış

ve isimlendirilmiştir (2,3). ÜK'i ise 1859 yılında İngiliz araştırmacı Sir Samuel Wilks tanımlamıştır (4). Etiyolojileri net bir şekilde ortaya konulamamasına rağmen, hayvan çalışmalarından, genetik, moleküler ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, İBH'da görülen kronik, immün aracılıklı intestinal inflamasyonun patogenezinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, CH ve ÜK'nin bağırsaktaki kommensal bir bakteri grubuna karşı aşırı bir immün yanıtın olduğunu ve çeşitli genetik değişikliklerle karakterize heterojen bir hastalık grubunu temsil ettiğini göstermiştir. Hastalığın başlangıcı ve reaktivasyonu, mukozal bariyerde geçici bozulmaya neden olacak, immün cevabı uyuracak ve

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Güray Can, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gököy Kampüsü, 14280, Bolu, Türkiye

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

Received / Geliş: 14.02.2020 **Accepted / Kabul:** 19.03.2020



sonuç olarak intestinal mukazal dengeyi değiştirecek çevresel faktörler tarafından tetiklenmektedir. Buna rağmen, hastalık birçok noktada bilinmezliğini korumaya devam etmektedir. Birçok araştırmacı, İBH'nın tek bir etken sonucu değil de, birçok çevresel ve genetik etkenin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşüncesinde hemfikirdir (5). Yapılan aile çalışmalarında genetik altyapının %20'lere kadar etkili olduğu gösterilmesi ile birlikte, İBH ile ilgili genom çalışmaları (GWA) hız kazanmıştır. İlk olarak nükleotit bağlayan oligomerizasyon domaini-2/"caspase recruitment domain-15" (NOD2/CARD15) CH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6-8). Günümüzde ise İBH duyarlılık lokuslarında olduğu bilinen 230'in üzerinde gen bulunmaktadır. Bu genlerin çoğu bağırsaktaki doğal ve kazanılmış immün sistemin bir parçasıdır (9). Lümendeki bakterilere karşı bir bariyer vazifesi gören mukozal yapının bütünlüğünü sağlayan mekanizmalardan, yabancı antijenleri algılayıp doğal immün yanıtın oluşmasını ve aynı zamanda kazanılmış immün sistemin uyarılmasını sağlayan mekanizmalara, arada bu iletişimi sağlayan sitokinlerin sentezi ve sinyal yollarına kadar birçok aşamada meydana gelebilecek değişiklikler İBH'nın ortaya çıkmasına neden olabilir.

Ailesel Agregasyon

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ailesel agregasyon ilk olarak 1930'larda rapor edilmiştir (10). İkiz ve aile çalışmalarından gelen genetik epidemiyolojik veriler, bu hastalıkların çevresel faktörlerin yanında çok güçlü genetik komponentinin olduğunu desteklemektedir. Fakat kalıtım Mendel kurallarına göre gerçekleşmemektedir. Kuzey Avrupada ikizlerde yapılan geniş konkordans çalışmaları CH'da genetik geçişi gösteren en erken delillerdir (11). Daha sonra diğer ülkelerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir Alman çalışmasında, CH için monozygotik ikizlerde %35, dizigotik ikizlerde %3 konkordans bildirilmiştir (11). Hastalığa sahip bireylerin çocuklarında ise hastalık daha erken ortaya çıkmaktadır (12). ÜK'de bu oranlar daha düşük izlenmektedir. Konkordans oranı monozygotik ikizlerde %10 iken dizigotiklerde %3'dür (13).

Aile çalışmalarına bakıldığında, CH'lı hastanın birinci derece akrabasında CH riski %2,2-16,2 iken, İBH riski %5,2-22,5 arasındadır. Çocuklarında ise bu risk daha yüksektir. ÜK'li hastaların birinci derece akrabasında ÜK riski %5,7-15,5, İBH riski de %6,6-15,8'dir (10). Konkordans oranlarının ikizlerde dahi %100 olmaması, inkomplet penetransı ve güçlü çevresel etkiyi göstermektedir. Yine de pozitif aile hikâyesi hala daha en büyük risk faktörüdür.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Genetik

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterildikten sonra, aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrultusunda, İBH için GWA çalışmaları ve genetik bağlantı analizleri yapılmaya başlanmıştır. Risk genlerini tanımlamaya yönelik ilk başarılı girişim, bir aile temelli bağlantı analizi olmuştur. Bu bağlantı analizi sonucunda NOD2'un da içinde olduğu 6 lokus tanımlanmıştır (8,14,15). Sonrasında yürütülen GWA çalışmalarında, 12 kromozom üzerinde yakınlık lokusları tespit edilmiştir. İBH'nın genetik heterojenitesiyle uyumlu olarak bütün çalışmalarda birden çok lokus tanımlanmıştır. Kromozomlar üzerindeki bu alanlar rapor edilme zamanına göre "Inflammatory Bowel Disease-1" (IBD1)'den IBD9'a doğru isimlendirildiler (16). İlk olarak kromozom 16 üzerindeki NOD2/CARD15 tanımlandı. Daha sonra DLG5, OCTN1/2 ve diğer genler bunlara eklendi (16). Bağlantı analizlerinde, GWA çalışmalarında yakınlık oluşturan genlerin İBH'nın fenotip ve klinik seyriyle ilişkili oldukları izlendi. Bunlardan NOD2 hücre içi bakterilerin tanımlanmasına görev almaktadır. NOD2'deki mutasyonların fibrostenozan ileal CH ile ilişkili bulunmasından sonra İBH alanındaki araştırmalar doğal bağışıklık sistemi üzerine yoğunlaşmıştır (15). Devam eden dönemde tüm genom üzerinde binlerce tek nükleotid polimorfizmlerinin tarandığı GWA çalışmaları yapılmıştır. GWA çalışmalarının sonuçları doğrultusunda, intestinal bariyer sistemden, kazanılmış bağışıklık sistemine kadar immün sistemin her aşamasından 99 farklı yakınlık lokusunun tanımlanması, İBH'nın 100'den fazla genin sorumlu olduğu poligenik bir hastalık olduğu kanısını doğrulamaktadır (17,18). Son meta-analizlerle birlikte ilişkili lokus sayısı 230'a ulaşmaktadır. Bunlarda bir kısmı ÜK veya CH ile ilişkili iken, bir kısmı her ikisine de yakınlık oluşturmaktadır (19). Fakat bu genetik lokusların çoğunun fonksiyonel rolü hala bilinmemektedir. Bundan sonraki çalışmalar yakınlık lokuslarında yeralan polimorfizmlerin fonksiyonel sonuçlarına yönelik olacaktır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Patogenezinde Etkili İmmünojenetik Mekanizmalar

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, CH ve ÜK gibi birbirinden farklı klinik prezentasyona sahip iki hastalıktan oluşmaktadır. Her ne kadar örtüşen yakınlık lokusları olsa da, intestinal immün sistemin çeşitli aşamalarında, farklı genetik risk faktörlerine sahiptirler. Sonuç olarak her ikisinde de farklı savunma hücrelerinin rol aldığı, birbirinden farklı immün yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Tanımlanan yakınlık lokusları, hem ÜK, hem CH'da intestinal immün sistemin bütün

seviyelerinde dengesiz immün yanıtı neden olabilir. Çoğunun fonksiyonel rolü hala bilinmemekle birlikte, günümüzde CH ve ÜK'deki abartılı immün yanıtı neden olabilecek bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunları, başlıca intestinal mikrobiyotaya, intestinal bariyer sistemi, endoplazmik retikulum stresi, otofaji, antijen tanımlama, antijen sunumu ve kazanılmış bağışıklık sistemi başlıkları altında toplayabiliriz (17-20).

1. İntestinal Mikroflora

Gastrointestinal sistem, devamlı olarak kompleks ve dinamik mikroorganizma popülasyonuna maruz kalmaktadır. Bu mikroplar konakçıyla simbiyotik bir ilişki kurarak, bazı fonksiyonların gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır. İnsan barsağı yaklaşık 10-100 trilyon mikroorganizmayı barındırmaktadır. Bunların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. İntestinal bakteriyel çevre yaklaşık 500-1000 farklı türden oluşmaktadır (20). Bu organizmalar immün sistemden bir epitel tabakası kadar uzaklıkta olmalarına rağmen oluşturdukları ciddi antijenik çevreye karşı immün yanıt oluşmamaktadır. İBH'da henüz bilinmeyen bir mekanizmayla bu immüntolerans kaybolmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından, intestinal mikrobiyotaya karşı immün yanıtta artış olmasının, patogeneze kilit rol oynadığı düşünülmektedir. İmmüntoleransın hangi organizma veya organizmalara karşı kaybolduğu net bir şekilde gösterilememiştir. Buna rağmen *Mycobacterium paratuberculosis* (Map) gibi CH ile ilişkili olduğu düşünülen birçok organizma gösterilmiştir (21). Yaptığı enfeksiyonun CH'a histopatolojik olarak benzemesi nedeniyle, Map üzerinde çok durulmuştur. Bir ara Crohn hastalarının dokularından Map izole edilmesine rağmen, daha sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (22). Yine de etiyolojik ajan olarak tamamen dışlanamamıştır. Bazı çalışmalarda, CH hastalarının bağırsak mukoza örneklerinde *Yersinia enterocolitica* ve *pseudotuberculosis* tespit edilmiştir. ÜK hastalarının mukoza örneklerinde ise invazif *Escherichia coli* suşları gösterilmiştir (23). Martin ve ark (24)'da invazif *Escherichia coli* suşlarını CH'da tespit etmişlerdir. Yalnız bu mikroorganizmaların İBH'nın etiyopatogenezeindeki rolleri hala belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

2. İntestinal Bariyer Sistemi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çeşitli nedenlerle artmış epitelyal geçirgenliğin, muhtemel intestinal floradan köken almış antijenlerin mukozadan penetrasyonunu kolaylaştırdığı ve inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. CH'da kommensal bakterilere karşı immünglobulin-G (IgG) üretiminde artış olması, mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulduğunu

veya normalde zararsız olan bakterilere karşı aşırı immün cevabın olduğunu gösterir (25). Bunu göstermek için CH'da *Saccharomyces cerevisiae*'nin hücre duvarına karşı oluşan anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları gibi bazı serolojik belirteçler rapor edilmiştir (26). Bu antikorların hasarlı epitelden nonspesifik bakterilerin translokasyonu sonucu mu, yoksa primer patojenik sürecin sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, bu antikorların permeabiliteden çok, tolerans kaybı sonucu oluştuğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir (26).

3. Antijen Tanımlama

Crohn hastalığında ilk duyarlılık geni olarak NOD2'nin tanımlanmasıyla birlikte, İBH'nın patogeneze doğal bağışıklık sisteminin rolü daha çok konuşulmaya başlanmıştır. Kommensal bakteriyel floranın konakçıyla etkili iletişimi için luminal mikroorganizmaların konakçı tarafından yeterli oranda tanınması gereklidir. Doğal bağışıklık sistemi, bazı spesifik reseptörler vasıtasıyla bu işlevi yerine getirmektedir. Bu reseptörlerden biri olan patern tanıyıcı reseptörler (PRR), NOD benzeri reseptörler ve Toll benzeri reseptörler (TLR) olmak üzere 2 reseptör ile bu fonksiyonlarını yerine getirmektedir. TLR'ler bakteri, fungus, virüs ve protozoa dâhil birçok motifi tanıyabilme özelliğine sahipken, NOD benzeri reseptörler sadece bakteri yıkım ürünlerini tanıyabilmektedir. Bütün PRR'ler, patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) denilen mikrobiyal komponentleri tanımaktadırlar (25-28).

a. Toll benzeri reseptörler

Toll benzeri reseptörler ilk olarak 1985 yılında sirke sineğinde tanımlanmış, daha sonra memelilerde de olduğu anlaşılmış ve Toll benzeri reseptörler diye isimlendirilmiştir. Şimdiye kadar toplamda 13 üyesi tanımlanmıştır (29). Bu TLR'lerden birinin nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yolunu aktive ettiğinin keşfedilmesi bu alanda dönüm noktası olmuştur (30). Bu da, TLR'nin doğal bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık sistemi arasında köprü vazifesi gördüğü fikrini desteklemektedir. İlk olarak bakteriyel lipopolisakkaritin (LPS)'in TLR4'ün ligantı olduğu tanımlandı. Günümüzde ise 10 insan TLR'sinin ligantları tanımlanmış durumdadır (31).

TLR'ler integral membran proteinleri olup, ekstraselüler domaini, değişik sayıda lösinden zengin tekrarların bulunduğu (LRR) motiflerden oluşur. Sitoplazmik sinyal domaini ise IL-1 reseptörüne homoloji gösterdiği için Toll/IL-1R homoloji (TIR) domaini ismini almıştır. TLR'ler birkaç altgruba ayrılabilmesine rağmen, herbiri ilişkili PAMP motifini tanıyabilmektedir. TLR4 başta LPS olmak üzere birçok molekülü tanırken, TLR1, 2 ve 6 lipitleri tanımaktadırlar. TLR2, TLR1 ve TLR6 ile heterodimer oluşturarak lipit kısımlarındaki küçük

değişiklikleri dahi ayırdedebilme kabiliyetini artırır (32). TLR3 çift zincirli RNA'yı, TLR7 tek zincirli RNA'yı (33), TLR5 bakteriyel flagellanın ana proteini olan flagellini (34), TLR9 da bakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA)'teki metillenmemiş CpG dinükleotidleri tanımlamaktadır (35). TLR3, 7, 8, 9 hücre içinde endosomlarda bulunup, genel olarak bakteriyel nükleik asitleri algılamak, TLR1, 2, 4, 5 ve 6 ise hücre yüzeyinde bulunarak, hücre dışındaki motifleri tanımlamaktadırlar (29,30).

b. Nükleotit bağlayan oligomerizasyon domaini

Toll benzeri reseptörlerden sonra 2000'li yılların başlarında hücre içi PRR'lerin yeni bir ailesi, "Caterpillar" gen ailesi tanımlandı (36,37). Genelde bu ailenin üyeleri, amino-N terminal domaininde protein-protein etkileşimi gösteren kasetlerden oluşan CARD, ortasında NOD ve spesifik ligantın tanımlanmasında görev alan karboksi-C terminal domaininden oluşur. NOD kısmı kendiliğinden oligomerizasyon ve ATPaz aktivitesine sahiptir. Karboksi-C terminal kısmı da LRR'lerden oluşur (38). "Caterpillar" ailesi kendi içinde N-terminal domaindeki moleküle göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar içinde CARD molekülünü içeren NOD1 ve NOD2, bakterilerin hücre duvarı komponenti olan peptidoglikanları (PGN) tanıyarak aktive olmaktadır (39). NOD1 sadece bir tane CARD içerirken, NOD2 iki tane CARD içermektedir. Her ikisi de sitozolde bulunmaktadır (40). NOD1 birçok dokuda eksprese olmasına rağmen, NOD2 temel olarak antijen sunan hücrelerde ve epitel hücrelerinde eksprese olmaktadır (41). Bakteriyel PGN'lar NOD1 ve NOD2 için ligant olarak işlev görürler. NOD1, gram negatif bakterilerdeki PGN'larının yıkım ürünü olan γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid'i tanımlarken (42), NOD2 hem gram pozitif, hem gram negatif bakterilerin PGN yıkım ürünü olan muramil dipeptid (MDP)'i tanımlamaktadır (43). Bu PGN'lar hücre içine fagositoz, aktif transport veya patojen kaynaklı mekanizmalar yoluyla girmektedir (38).

4. Otofaji ve İnflamazom

Son zamanlarda, inflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde, otofaji, endoplazmik retikulum stresi ve hücre içi bakteriyel tanımlamadan oluşan 3 temel hücresel yolağın önemi ile ilgili yayınların sayısında artış vardır. Bu 3 hücresel temel yolak; 1) CH için majör genetik risk faktörü olan ATG16L1 ve IRGM'nin tanımlanmasıyla günyüzüne çıkan otofaji, 2) Bakterinin hücre içine girişiyle otofajinin indüksiyonunu sağlayan NOD2 gibi hücre içi bakteriyel motiflerin tanımlanması, ve 3) Genetik olarak XBP1 ve Orsomukoid 1 benzeri gen 3 (ORMDL3) ile ilişkili, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesinden dolayı oluşan endoplazmik retikulum stresi (39).

5. Endoplazmik Retikulum Stresi

Paneth hücreleri, İBH'da dengesiz immün cevabın temel tetikleyicisi olan kommensal mikrobiyotanın kompozisyonunun algılanması ve düzenlenmesinde önemli rollerinin olduğu düşünülürse, İBH'nın patogenezinde etkili bir hücre tipi olduğu söylenebilir (40). Paneth hücrelerinin bu fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için önemli sekretuar fonksiyonlar gerçekleştirilmesi gereklidir. Paneth hücrelerinin bu özelliği otofaji ile çok yakın ilişkisi olan diğer bir hücre yolağına dikkatleri çekmektedir. Bu yolağı, hem CH, hem de ÜK ile genetik olarak ilişkili olan, Endoplazmik retikulum stresinin bir sonucu olan katlanmamış protein cevabı (UPR) oluşturmaktadır (41). Endoplazmik retikulum stresini, endoplazmik retikulum içindeki proteinlerin katlanma reaksiyonlarını etkileyen genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi sonucu oluşur (41).

Katlanmamış protein cevabının bazı mediatörleri otofajiyi uyarabilmektedir. Endoplazmik retikulum stresi altında IRE1, JNK sinyal yolağını aktive eder. JNK da LC3 (Atg8) vasıtasıyla otofagozom oluşumunu indükler (42). PERK yolağı üzerindeki eIF2 α 'nın da, otofaji indüksiyonunda rolü bulunmaktadır (43). Bu çalışmalarla, endoplazmik retikulum stresi ile otofaji arasında birbirlerinin fonksiyonlarını düzenleyen kontrol mekanizmalarının olduğu ortaya çıkmıştır. Diğer yandan, TLR4 ile UPR'nin IRE1 ve PERK yolakları arasında da bağlantı vardır (44). Düzgün bir doğal bağışıklık yanıtının oluşması için normal UPR'a ihtiyaç vardır.

6. Antijen Sunumu ve Kazanılmış Bağışıklık Sistemi

Doğal bağışıklık sistemi, lümenal bakterilere karşı ilk yanıtı oluşturduktan sonra patojene spesifik yanıtın oluşturulması için kazanılmış bağışıklık sistemini uyarır. Epitelyal bariyerin hemen altında bulunan dentritik hücreler (DC) lümeneye doğru uzattıkları kollarıyla lümendeki antijen yükünü TLR'ler vasıtasıyla örneklerler. Bu kommensal bakterilere karşı immün tolerans gelişimi, patojenlere karşı da immün yanıtın oluşturulmasında önemlidir. Diğer taraftan bariyer sistemini aşarak lamina propriyaya ulaşan bakteriler makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılır. Ortamdaki bakteriyel ürünler TLR'ler vasıtasıyla makrofaj ve DC'lerin uyarılmasını sağlayarak inflamatuvar yanıtı oluşturacak sitokinleri salgılatırlar. Diğer taraftan hücre içi bakteriyel ürünler inflamazom ve NOD2 tarafından tanımlanarak, diğer bir yolla inflamatuvar süreç uyarılır. İntestinal DC'ler, T hücre cevabını düzenleyen bazı alttiplere ayrılırlar. Bunlar içinde CX3CR1+CD11b+CD11c+ DC TH17 hücrelerinin

gelişmesini uyarırken, CD103+ DC'ler TReg hücrelerin farklılaşmasını uyarılmaktadır. Diğer yandan E-cadherin+ DC'ler çok fazla miktarda TLR bulundurlar ve TH17 yanıtını arttırarak, inflamasyonu şiddetlendiren IL-6 ve IL-23 gibi kolitojenik sitokinleri üretirler. DC alttıpleri arasındaki dengenin bozulması durumunda intestinal inflamasyonun ortaya çıkması kaçınılmaz olmaktadır (45-47).

7. Janus Kinaz/Stat ve İnterlökin-23 Reseptör Yolağı

Bazı sitokinler ve büyüme faktörleri için JAK/STAT yolağı temel öneme sahiptir. Temel olarak 3 komponentten oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla ekstraselüler peptitleri bağlayan transmembran reseptör kompleksi, reseptör zincirinin sitoplazmik kuyruğunda birleşik olan JAK proteinleri ve nükleusa giderek hedef gen ekspresyonunu sağlayan STAT proteinleridir. Reseptöre bağlanan STAT proteinleri JAK tarafından fosforilasyona uğratılarak, reseptörden ayrılmasını sağlayacak konformasyonel değişiklik oluşturur. Aktifleşmiş STAT, homodimer veya heterodimer olarak hedef gendeki promotör alanına bağlanarak transkripsiyonu aktifleştirmek için nükleusa doğru ilerler (48,49).

Şimdiye kadar memelilerde dört tane JAK (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2), yedi tane de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6) molekülü tanımlanmıştır (50). Bu moleküller nörolojik gelişimden, eritropoezden, immün sistemin işleyişine kadar insan vücudunda hayati öneme sahip birçok fonksiyonun düzgün bir şekilde işlenmesinde önemli bir yere sahiptir (51-53). İBH ile ilişkili olduğu düşünülen birkaç JAK/STAT reseptör yolağı bulunmasına rağmen (IL-6, IL-10 ve IL-12 reseptör yolakları gibi) özellikle IL-23/JAK2/STAT3 yolağı İBH'nın patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bu yolak içerisinde IL-23'nin bağlandığı IL-23 reseptörü, IL-12R β 1 ve IL-23R olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. IL-23R'nin sitoplazmik kısmına JAK proteinlerinden JAK2 bağlanırken, IL-12R β 1'in sitoplazmik kısmına Tyk2 bağlanmaktadır. Bu yolaktaki STAT proteini STAT3'tür (54).

Tirozin kinaz-2 farklı reseptör kompleksleri ile ilişkili olup, bulunduğu yere göre çok sayıda farklı sitokinle aktive olabilir. Tip-1 IFN reseptör kompleksinde, IFN- α/β reseptör 1 (IFNAR1)'in sitoplazmik kısmında yer alır. Bu reseptör kompleksi, IFNAR1/Tyk2 ve IFNAR2/JAK1 komponentlerinden oluşur. Bu yolak STAT1 ve STAT2 aktivasyonunu sağlayarak, IFN- α/β 'nin fonksiyon görmesini sağlar. Deneysel çalışmalarda, Tyk2 eksik

makrofajlarda tip-1 IFN sinyal yolağının fonksiyonları önemli ölçüde bozulmaktadır (55,56). IL-10 reseptör 2 (IL-10R2) ile birlikte olan Tyk2, IL-10, IL-22 ve IL-26 sinyal yolaklarında da rol oynamaktadır. Bu yolaklardaki Tyk2'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda, Tyk2 eksik splenositlerde IL-10 cevabının değişmediği görülmüştür (57,58). Tyk2, glukoprotein-130 reseptör kompleksini kullanan IL-6, IL-11, IL-27, lösemi inhibitör faktör, onkostatın-M ve siliyer nörotropik faktör gibi sitokinler tarafından da aktive edilebilmektedir. Yalnız bu komplekslerde sinyal iletimi daha çok JAK1 bağımlıdır. Tyk2'nin çok bir rolü bulunmamaktadır (57). Tyk2, sitokin olarak IL-4 ve IL-13'ü kullanan IL-13 reseptör kompleksinde (IL-13R α 1 ve IL-4R α 'dan oluşur) IL-13R α 1'e bağlı olarak bulunur ve bu sitokinlerin fonksiyon görmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir (59). Son olarak, IL-12 ailesinin iki üyesi, IL-12 ve IL-23 reseptör komplekslerinde Tyk2, IL-12R β 1 ile bağlı olarak bulunur. IL-23 yolağında IL-23R'ne, IL-12 yolağında IL-12R β 2'ye ise JAK2 bağlı bulunmaktadır. Tyk2'nin eksikliğinde IL-12 ve IL-23 yolaklardaki sinyal iletimi kesintiye uğramaktadır (57).

Antijenik uyarı sonrasında, antijen sunan hücrelerden IFN- α/β , IL-12, IL-18 ve IL-23 salınımı artar. IFN- α/β ve IL-12, NK hücrelerini, IL-18 ise TH1 hücrelerini Tyk2 ve STAT4 bağımlı yolak vasıtasıyla IFN- γ salgılamak üzere uyarır. IFN- γ , NK ve sitotoksik T hücrelerinin sitotoksitesini uyarırken, TH2 ve TH17 farklılaşmasını inhibe eder. Öte yandan $\gamma\delta$ -T hücreleri ve Th17 hücreleri, antijen sunan hücreler tarafından salınan IL-23 ile uyarılarak Tyk2/JAK2/STAT3 vasıtasıyla IL-17 salınımını sağlar. IL-17, kemokin üretiminde ve nötrofil kemotaksisinde rol oynar. Tyk2 eksikliğinde, özellikle tip-1 IFN ve IL23 reseptör yolaklarının disfonksiyonuna bağlı olarak enfeksiyöz olaylara eğilim artmaktadır (53).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterol* 1998; 115: 182-205.
2. Editorial: Wilhelm Fabry (1560–1624): the other fabricius. *JAMA* 1964; 190: 933.
3. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932: regional ileitis: a pathological and clinical entity, by Burril B Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D Oppenheimer. *JAMA* 1984; 251: 73–9.
4. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette* 1859; 2: 264.
5. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll” ? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1829-41.
6. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-72.
7. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
8. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
9. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-17.
10. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewel DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-41.
11. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 968–76.
12. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1867–74.
13. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-81.
14. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
15. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
16. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, et al. A genom wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 808-16.
17. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-25.
18. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011; 43: 246-52.
19. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-24.
20. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–8.
21. Burnham WR, Lennard-Jones JE, Stanford JL, Bird RG. Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1978; 2(8092 Pt 1): 693-6.
22. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 90-117.
23. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, et al. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterol* 1998; 45: 1552-8.
24. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterol* 2004; 127: 80-93.
25. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 1996; 38: 365-75.
26. Harrer M, Reinisch W, Dejaco C, et al. Do high serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies result from a leakiness of the gut barrier in Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1281-5.
27. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 338-55.
28. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
29. Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 791-8.
30. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-8.
31. Mitchell JA, Fitzgerald KA, Coyle A, Silverman N, Cartwright N. TOLLing away in Brazil. *Nat Immunol* 2006; 7: 675-9.
32. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13766-71.
33. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413: 732-8.
34. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099-103.
35. Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, et al. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. *Nat Immunol* 2004; 5: 190-8.
36. Harton JA, Ting JP. Class II transactivator: mastering the art of major histocompatibility complex expression. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6185-94.
37. Inohara N, Nunez G. The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defense against pathogens. *Oncogene* 2001; 20: 6473-81.
38. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 9-20.
39. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 183-95.
40. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371-82.
41. Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterol* 2003; 125: 47-57.

42. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003; 300: 1584-7.
43. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278: 8869-72.
44. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; 140: 1738-47.
45. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20858-63.
46. Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-56.
47. Richardson CE, Kooistra T, Kim DH. An essential role for XBP-1 in host protection against immune activation in *C. elegans*. *Nature* 2010; 463: 1092-5.
48. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 2010; 141: 1135-45.
49. Martinon F, Chen X, Lee AH, Glimcher LH, et al. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nat Immunol* 2010; 11: 411-8.
50. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 435-46.
51. Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, et al. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med* 2005; 202: 1063-73.
52. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity* 2012; 36: 276-87.
53. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285: 1-24.
54. Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-21.
55. O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell* 2002; 109 (Suppl): S121-31.
56. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998; 93: 373-83.
57. Neubauer H, Cumano A, Muller M, Wu H, Huffstadt U, Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* 1998; 93: 397-409.
58. Strobl B, Stoiber D, Sexl V, Mueller M. Tyrosine kinase 2 (TYK2) in cytokine signalling and host immunity. *Front Biosci* 2011; 17: 3214-32.
59. Firmbach-Kraft I, Byers M, Shows T, Dalla-Favera R, Krolewski JJ. Tyk2, prototype of a novel class of non-receptor tyrosine kinase genes. *Oncogene* 1990; 5: 1329-36.
60. van Boxel-Dezaire AH, Rani MR, Stark GR. Complex modulation of cell type-specific signaling in response to type I interferons. *Immunity* 2006; 25: 361-72.
61. Ragimbeau J, Dondi E, Alcover A, Eid P, Uze G, Pellegrini S. The tyrosine kinase Tyk2 controls IFNAR1 cell surface expression. *EMBO J* 2003; 22: 537-47.
62. Karaghiosoff M, Neubauer H, Lassnig C, et al. Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity* 2000; 13: 549-60.
63. Shimoda K, Kato K, Aoki K, et al. Tyk2 plays a restricted role in IFN alpha signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity* 2000; 13: 561-71.
64. Roy B, Cathcart MK. Induction of 15-lipoxygenase expression by IL-13 requires tyrosine phosphorylation of horylation of Jak2 and Tyk2 in human monocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 32023-9.

Romatoid artritli bir hastada sakral ve inguinal bölge tutulumu gösteren herpes zoster

Herpes zoster with sacral and inguinal involvement in a patient with rheumatoid arthritis

Ülkü Öztoprak Siyah, Salih Cesur, Kader Arslan, Sami Kınıklı

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

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Öztoprak Siyah Ü, Cesur S, Arslan K, Kınıklı S. Romatoid artritli bir hastada sakral ve inguinal bölge tutulumu gösteren herpes zoster. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 87-90.

ÖZ

Herpes zoster, dorsal kök gangliyonlarında latent olarak kalan varicella zoster virüsünün reaktivasyonu sonucunda gelişen, en sık torasik bölgeyi tutan, servikal, lomber, sakral ve oftalmik bölgeleri de tutabilen sıklıkla ağrılı veziküler döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda, 72 yaşında altta yatan romatoid artritli olan bir hastada sakral bölge ve inguinal bölgede ağrılı veziküler döküntülerle karakterize bir zona olgusu sunuldu. Olguda tanı fizik muayene ve laboratuvar testleri (varicella zoster-IgG pozitifliği) ile konuldu, asiklovir tedavisi sonrası lezyonları geriledi. Olgu sakral ve inguinal bölge tutulumu (atipik prezentasyon) göstermesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar kelimeler: Herpes zoster, atipik prezentasyon, antiviral ilaçlar

ABSTRACT

Herpes zoster is a disease characterized by painful vesicular rash, most commonly involving the thoracic region, involving the cervical, lumbar, sacral and ophthalmic regions, resulting from the reactivation of varicella zoster virus, which remains latent in the dorsal root ganglia. In this case report, we present a case of shingles characterized by painful vesicular eruptions in the sacral and inguinal regions in a 72-year-old patient with underlying rheumatoid arthritis. The patient was diagnosed by physical examination and laboratory tests (varicella zoster-IgG positivity). After acyclovir treatment, the lesions regressed. The case is presented because of sacral and inguinal involvement (atypical presentation).

Keywords: Herpes zoster, atypical presentation, antiviral agents

GİRİŞ

Varicella zoster virüsü (VZV), Herpesviridae ailesinde yer alan zarflı bir DNA virüsüdür. Bilinen tek rezervuarı insandır. VZV primer enfeksiyonu olan suçiçeği ve latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkan rekkürren enfeksiyonu olan herpes zoster (zona) olmak üzere iki farklı klinik tablodan sorumludur (1). Herpes zoster enfeksiyonu sağlıklı erişkin bireylerin %10-20'sinde görülebilir. Altta yatan malignite varlığı, AIDS, otoimmün hastalık, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), psikolojik bozukluklar, major depresyon, radyoterapi, kemoterapi, travma gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar veya immünsupresif tedaviler zona gelişimini kolaylaştırır. Bu hasta gruplarında görülme

sıklığı artmaktadır, görülme sıklığı %30-50 arasında bildirilmektedir (2).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda daha fazla sıklıkta görülmesinin yanı sıra daha ağır seyir gösterebilir (2). Herpes zoster görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, özellikle 50 ile 70 yaş arasında en üst seviyeye ulaşmaktadır (3). RA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve diyabet, VZV reaktivasyonu için önemli risk faktörleridir (1-3).

Bu yazıda, RA olan 72 yaşında erkek hastada sakral ve inguinal bölge tutulumu ile karakterize herpes zoster enfeksiyonu sunuldu.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya Mah., Ulucanlar Cad., No: 89, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye

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

Received / Geliş: 08.08.2019 **Accepted / Kabul:** 17.10.2019



OLGU

Yetmiş iki yaşında erkek hasta sağ bacak ve inguinal bölge üzerinde ağrı ve takiben gelişen döküntü şikayetli ile dermatoloji polikliniğine başvurmuş. Hastaya zona ön tanısı ile brivudin tablet ve mupirosin pomad reçete edilmiş. Şikayetlerinde gerileme olmayan hasta kliniğimize yatırıldı. Öz geçmişinde; hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, alt ekstremitelerde varis, koroner arter hastalığı nedeniyle stent uygulandığı ve hastanın 1,5 yıldır RA tanısı ile hidroksiklorokin kullandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücut ısısı: 36,6 °C, nabız 96/dk, arteriyel kan basıncı 110/60 mm/Hg, O₂ saturasyonu %93 idi. Genel durumu iyi, bilinç açık. Oryante ve koopere idi. Her iki alt ekstremitelerde belirgin varis ve şişlik olduğu görüldü. Hastanın sağ bacak üzerinde sakral ve inguinal bölgeye yayılım gösteren, eritemli zeminde yer yer kurutlu ağırlı veziküler döküntü mevcut idi (**Resim 1**). Inguinal lenfadenopati palpe edilmedi. Diğer sistem

muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı 6260/mm³, Hb 13,6 gr/dl, trombosit sayısı 198000/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı 5 mm/saat (normali: 0-15 mm/saat), CRP: 20,7 mg/dl (normali<5), serum kreatinin: 1,6 mg/dl (normal üst sınır: 1,2 mg/dl), üre: 91 mg/dl (normali: 18-55mg/dl), Na: 136 mmol/L, K: 3,9 mmol/L, AST: 20 U/L, ALT: 11 U/L idi. Hepatit markerları ve HIV testi negatifti. ELISA yöntemiyle bakılan VZV-IgG pozitif olarak saptandı. Hastaya sakral ve inguinal bölgeyi tutan zona tanısıyla asiklovir 3x750 mg dozda intravenöz (i.v.) yolla başlandı, topikal olarak mupirosin tedavisine devam edildi. Ağrıları için nonsteroid antiinflamatuvar ilaç verildi. Tedavinin 3. gününde lezyonlar kurutlanmaya ve soyulmaya başladı (**Resim 2**). Asiklovir tedavisi 5 güne tamamlandıktan sonra oral valosiklovir 3x1 gr dozda 5 gün süreyle kullanmak üzere taburcu edildi. Tedavi bitiminde kontrole gelen hastada lezyonların kurutulduğu ve daha da düzeldiği görüldü.



Resim 1a,b. Tedavi öncesi hastanın sağ bacak üzerinde sakral ve inguinal bölgeye yayılım gösteren, eritemli zeminde yer yer kurutlu ağırlı veziküler lezyonları



Resim 2a,b. Tedavinin 3.gününde lezyonlarda kurutlanma ve düzelme görülmekte

TARTIŞMA

Herpes zoster (diğer adıyla zona) sıklıkla dorsal kök gangliyonlarında veya bazı kranial sinir ganglionlarında latent olarak kalan VZV'nin reaktivasyonu ile oluşan ağrılı veziküler lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. VZV, tek taraflı radiküler ağrı ve veziküler döküntü ile dermatom boyunca yayılım gösterir. Zonada tutulum bölgeleri; torasik bölge %50-62, oftalmik zoster %12-21, lomber bölge %10-14, servikal bölge %11-14, sakral bölge tutulumu ise %2-8 arasında değişir. Altta yatan hastalığı olan hastalarda zona sıklığı farklılık gösterir.

Romatoid artritli hastalardaki sıklığı %2,1 (3111 hasta); kontrol grubunda (8029) ise %1,5 olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonda 50 yaş altında 2,08/1000 kişide, RA'lı hastalarda 3,51/1000 oranında; 70 yaş üzerinde genel popülasyonda %8,8 oranında, RA'lı hastalarda ise %12,47 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (3).

Varicella zoster virüs enfeksiyonlarında karakteristik olarak duysal sinir dermatomuna uyan cilt bölgesinde eritemli zemin üzerinde gruplar oluşturmuş ağrılı veziküllerin bulunması ile tanı konabilmektedir (4). Zona da en sık tutulum bölgesi torasik dermatom iken, daha az sıklıkla sakral dermatomda tutulum görülür (1-5). Hastamızda da duysal sinirin dermatom sahasına uygun olarak sağ uyluk ön ve dış yüzeyi, sağ diz üstü alanda gruplar oluşturmuş veziküler döküntüleri mevcuttu ve VZV IgG pozitifliği saptandı.

Zona ayırıcı tanısında; herpes simpleks, böcek ısırıkları, irritan dermatit ve büllöz hastalıklar yer almaktadır (5,6). Karakteristik zona benzeri döküntüler bazen Herpes simplex virüs (HSV) enfeksiyonları ile de karışabilmektedir (4,5). Herpes zoster tedavisinde kullanılan başlıca antiviral ilaçlar; asiklovir, valasiklovir, famsiklovir ve brivudindir (2,6). Antiviral tedaviye semptomların ortaya çıkmasından sonraki 72 saat içerisinde başlanması ve 7 gün veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Bağışıklık sistemi normal kişilerde hastalık 7-10 günde iyileşirken, zayıf olan kişilerde tedavi edilmezse bu süre 15-28 güne kadar uzayabilir (2).

Sunduğumuz olguda daha önce kullandığı brivudin tedavisi ile klinik semptomları ve cilt lezyonları gerilemediğinden, İ.V asiklovir tedavisi başlandı. Tedavi oral valasiklovir ile toplamda 10 gün süreyle uygulandı. İmmüsuprese hastalar tedavi edilmezse herpes zoster daha ağır seyir gösterebilir. Kutanoz tutulum daha yaygındır; sıklıkla iki taraflı yaygın dermatom tutulumları, pnömoni, hepatit, meningoensefalit gibi viseral tutulumlar görülebilir (5,6). Sunduğumuz olguda tek dermatomda ancak sakral ve inguinal bölgeleri de kapsayan yaygın bir tutulum mevcuttu.

Literatürde atipik tutulum gösteren herpes zoster olguları bildirilmiştir. Özellikle sakral bölge ve genital bölge tutulumları oldukça nadirdir (5-8). Sunduğumuz olguda genital organlarda tutulum yoktu ancak ağrılı veziküler lezyonlar sağ inguinal bölgeye kadar uzanıyordu. Türkiyeden İpekdal ve ark. (7), 62 yaşında bir erkekte herpes zoster'e bağlı sakral gangliyon tutulumu, Erol ve ark. (8) da herpes zoster'e bağlı sakral bölge tutulumu ve üriner retansiyon gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Esmer ve ark. (5) ise genital bölge ve inguinal tutulum gösteren ve herpes genitalis ile karışan, altta yatan hastalığı olmayan 79 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir. Zona aşısı özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda tekrarlayan zona atakları ve postherpetik nevraljiyi azalttığı için önerilmektedir (9). Bu nedenle özellikle altta yatan immüsupresif hastalığı olan hastalarda immüsupresif tedaviden en az iki hafta öncesinde zona aşısı önerilmektedir. Bu aşuların kullanılması hastalarda morbiditeyi azaltarak yaşam kalitesini artırabilir (2).

SONUÇ

Sonuç olarak; sunduğumuz olguda olduğu gibi herpes zosterin atipik bölge tutulumu ile de ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca, bu hastalarda zona aşısı zona ataklarını ve herpes zoster'e bağlı komplikasyonları önleyebileceğinden önerilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Çalışmaya katılan hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Köse S, Atalay S, Gül S, Sönmez U, Ödemiş İ. Hastaneye yatırılan herpes zoster olgularının değerlendirilmesi. Tepecik Eğit Hast Derg 2013; 23: 89-92.
2. Benderli Y, Turasan CA. Kanserli hastalarda radyoterapi sonrası herpes zoster. Türkderm 2013; 47: 170-5.
3. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. BMJ 2014; 348.

4. Karaman K, Akbayram HT, Garipardıç M. Atipik yerleşimli herpes zoster enfeksiyonu: bir olgu sunumu. İKSST Derg 2014; 6: 106-8.
5. Esmer H, Cesur S, Özsoy M, Kınıklı S, Vahaboğlu G. Genital bölge tutulumu gösteren ve herpes genitalis'le karışan bir herpes zoster olgusu. Klimik Derg 2019; 32: 96-8.
6. Whitley RJ. Chickenpox and herpes zoster (varicella zoster virus) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 1731-7.
7. İpekdal İH, Karadas Ö, Öz O, Ulas ÜH. Restless legs syndrome secondary to sacral zona zoster [Letter]. J Pain Symptom Manage 2011; 41: e8-e11.
8. Erol B, Avci A, Eken C, Ozgok Y. Urinary retention, erectile dysfunction and meningitis due to sacral herpes zoster: a case report and review of the literature. Urol Int 2009; 82: 238-41.
9. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016; 375: 1019-32.

Safra kesesi kanserine bağı gelişen hemobilinin başarılı tedavisi

Successfull treatment of hemobilia due to gall bladder carcinoma

 Mustafa Kaplan¹,  Mustafa Özdemir²,  Bülent Ödemiş³

¹Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as/ Bu makaleye atf için: Kaplan M, Özdemir M, Ödemiş B. Safra kesesi kanserine bağı gelişen hemobilinin başarılı tedavisi. Anatolian Curr Med J 2020; 2(3): 91-93.

ÖZ

Hemobili, hepatobiliyer traktan kaynaklı kanama olup üst gastrointestinal kanamanın nadir bir sebebidir. Hemobilinin en yaygın nedenleri iyatrojenik, travmatojenik ve neoplastik nedenlerdir. Tedavide ise endoskopik olarak kanama kontrolü ve kanayan damarın anjiyografik olarak embolizasyonu kombine olarak kullanılmaktadır. Biz bu vakada 71 yaşında inoperabl safra kesesi kanseri tanısı olup hemobili ve biliyer obstruksiyon semptomları ile başvuran bir hastanın tedavisinden bahsedeceğiz.

Anahtar kelimeler: ERCP, sistik arter embolizasyonu, gastrointestinal kanama

ABSTRACT

Hemobilia is bleeding from the hepatobiliary tract and a rare cause of acute upper gastrointestinal bleeding. The most common causes of hemobilia are iatrogenic, traumatic, and neoplastic. In the treatment, endoscopic bleeding control and angiographic embolization of the bleeding vessel are used in combination. In this case report, we present a 71-year-old patient with inoperable gallbladder cancer who presented with hemobilia and biliary obstruction symptoms.

Keywords: ERCP, cystic artery embolisation, gastrointestinal bleeding

GİRİŞ

Hemobili, hepatobiliyer traktan kaynaklı kanama olup üst gastrointestinal kanamanın nadir bir sebebidir (1). Hemobili vakalarının çoğunluğu safra yolundan veya karaciğer manipülasyonundan kaynaklanan iyatrojenik bir nedene sahiptir. Künt travma da hemobilinin önemli bir nedenidir. Hemobilinin diğer nadir nedenleri ise duktal parazitler, hepatik tümörler, hepatik arter anevrizma rüptürü, hepatik abse ve koledokolitiazistir (2). Sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve üst gastrointestinal kanama klasik üçlü triaddır ancak nadir görülür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tercih edilen tanı yöntemleridir (3). Tercih edilen tedavi

yöntemleri ise transkatater arteriyel embolizasyon ve endoskopik olarak kanama kontrolünün sağlanmasıdır (4). Cerrahi nadiren terapötik bir seçenektir. Biz bu vakada 71 yaşında inoperabl safra kesesi kanseri tanısı olup hemobili ve bilier obstruksiyon semptomları ile başvuran bir hastanın tedavisinden bahsedeceğiz.

OLGU

Yetmiş bir yaşında kadın hasta kliniğimize hematemez ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 9 g/dL, AST: 151 U/L,

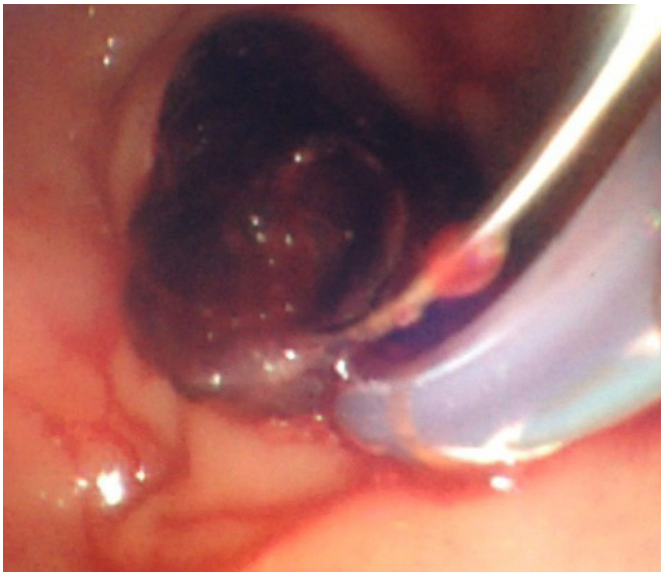
Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mustafa Kaplan. Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Endoskopi Ünitesi Kliniği, 40100, Kırşehir, Türkiye

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

Received / Geliş: 09.11.2019 **Accepted / Kabul:** 02.12.2019

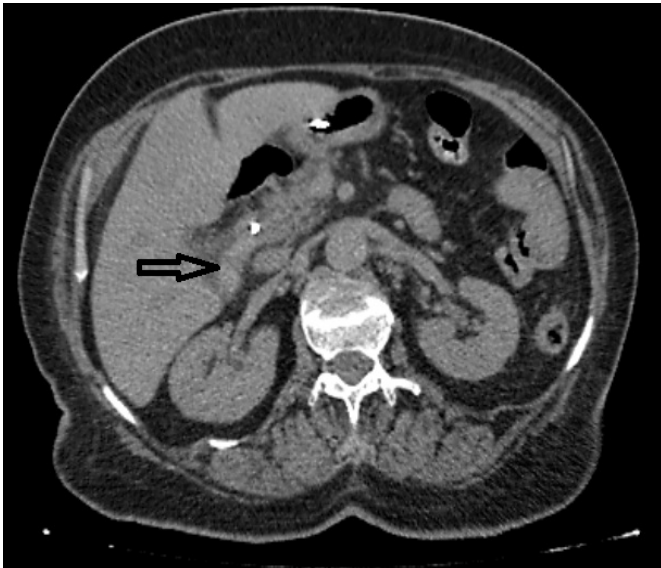


ALT: 145 U/L, ALP: 219 U/L, GGT: 514 U/L, total bilirubin: 4,1 mg/dL ve direkt bilirubin: 2,1 mg/dL saptandı. Hikayesinde bir yıl önce inoparabl safra kesesi karsinomu tanısı aldığı ve kemoradyoterapi aldığı öğrenildi. Üst gastrointestinal endoskopide ikinci kıtada papil hizasından distale doğru uzanan lümende taze kan birikintileri izlendi. Duodenoskop ile değerlendirmede papil orifisinden dışarı protrüde olmuş pıhtı görüldü. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapıldı ve kolanjiogramda koledok içerisinde koagulumla uyumlu dolun defektleri izlendi. Hastada safra kesesi tümörüne bağlı hemobili düşünülerek koledoktan bol miktarda pıhtı temizlendikten sonra (Resim 1) sol dala uzanacak şekilde 7 F nazobilier drenaj kateteri (NBD) konuldu.



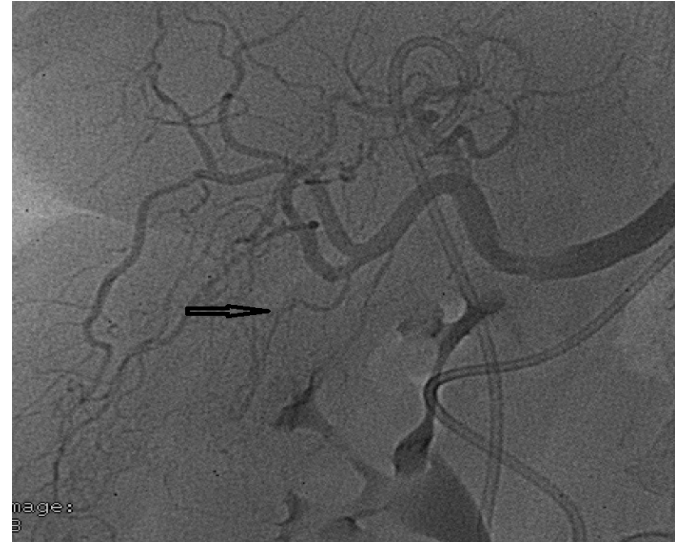
Resim 1. Papilden temizlenen koagulum artıkları

Kanaması devam eden ve hemoglobin değerlerinde düşme olan hastaya abdominal tomografi çekildi ve sistik arter kaynaklı kanama olduğu görüldü (Resim 2).



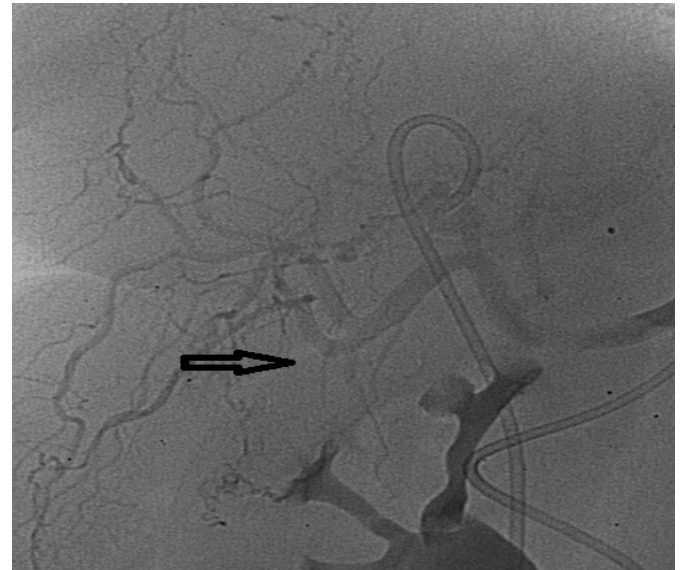
Resim 2. Tomografide prekontrast serilerde sistik kanal içerisinde hafif hiperdens hemoraji

Kanama kontrolü için yapılan hepatik anjiyografide kitle lokalizasyonuna uyan ve anormal genişleme, dallanma gösteren iki adet sistik arter dalı izlendi (Resim 3).



Resim 3. Anjiyografide embolizasyon öncesi kanayan sistik arter

Bu dallar mikrokater ile selektif kateterize edilerek 500-700 mikron mikrosferik embolizasyon partikülü ile embolize edildi (Resim 4).



Resim 4. Anjiyografi sonrası oklude sistik arter

Takiplerinde hastanın NBD'den kanlı geleni azalması üzerine hastanın NBD'si çekilerek koledoğa stent konuldu. Genel durumu iyi vitalleri stabil hasta önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hemobili üst gastrointestinal kanamanın nadir bir sebebi olup etyolojisi bulunamayan ve hikayesinde biliyer trakt veya pankreas hastalığı bulunan her hastada akılda

tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda diğer üst gastrointestinal kanama nedenleri ve özellikle 'hemosuccus pancreaticus' düşünülmelidir (5). Genel olarak hastalarda nadiren görülen klasik ağrı, sarılık ve kanama triadı bizim hastamızda görülmüştür. Bu durum da hastalığın tanısını kolaylaştırmıştır. Hastalığın tanısında ERCP ile safra yollarının görüntülenmesi çoğu zaman yeterli olmakla birlikte altın tanı anjiyografi olmaya devam etmektedir. Bizim vakamızda da ERCP tanı ve tedavi amacıyla kullanılmış ancak ERCP ile yapılan tedavi başarılı olmadığı için hastaya transkateter arteriyel embolizasyon uygulanmıştır. Zaten literatürde de bu iki tedavinin kombine olarak kullanılması önerilmektedir (6). ERCP ile safra yollarındaki pıhtıları temizlemek mümkünken primer odağa çoğu zaman müdahale edilememektedir. Anjiyografik yöntemlerle hemobiliye sebep olan damarın bulunması ve embolizasyonu çoğu zaman kesin tedavi edici olmaktadır. Ancak bizim vakamızda olduğu gibi altta yatan inoperabl tümörü olan olgularda yeni damar oluşumları ile tekrar kanama olabilmektedir (6).

Hemobili genellikle arteriyel orjinli olup venöz sistemik basıncının daha düşük olması nedeniyle venöz kanamalar çok daha seyreklerdir. Kanama odağı çoğunlukla karaciğer, safra kesesi, safra yolları ve pankreasır. Bismuth (7)'un yayınladığı 55 vakalık hemobili serisinde, vakaların %53'ünde kanama yerini karaciğer, %23'ünde safra kesesi, %22'sinde safra yolları ve %2'sinde ise kanama odağını pankreas olarak raporlamıştır. Bismuth'un çalışmasında da belirtildiği gibi hemobilinin sık sebeplerinden biri safra kesesi kaynaklı kanamalardır ancak bu vakaların çoğunda sebep iyatrojenik veya travmatik yaralanmalardır. Literatürde safra kesesi kanserine bağlı gelişen hemobili vakaları ise kısıtlıdır (8,9). Bu olgu sunumunda da safra kesesi kanserine bağlı nadir görülen bir hemobili vakasından bahsedildiğinden bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

Hemobilinin nadir bir üst gastrointestinal kanama nedeni olduğu ve endoskopik ve anjiyografik yöntemlerle başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği akılda tutulmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Çalışmaya katılan hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Green M, Duell R, Johnson C, Jamieson N. Haemobilia. Br J Surg 2001; 88: 773-86.
2. Cathcart S, Birk JW, Tadros M, Schuster M. Hemobilia: An Uncommon But Notable Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. J Clin Gastroenterol 2017; 51: 796-804.
3. Berry R, Han JY, Kardashian AA, LaRusso NF, Tabibian JH. Hemobilia: etiology, diagnosis, and treatment. Liver Res 2018; 2: 200-8.
4. Zhornitskiy A, Berry R, Han JY, Tabibian JH. Hemobilia: Historical overview, clinical update, and current practices. Liver Int 2019; 39: 1378-88.
5. Bektas M. Hemobilia and Hemosuccus Pancreaticus. Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2008; 1: 32-4.
6. Khamaysi I, Suissa A. Hemobilia. Gastrointest Endosc 2017; 86: 1176-7.
7. Bismuth H. Hemobilia. N Engl J Med 1973; 288: 617-9
8. Sadamori H, Fujiwara H, Tanaka T, ve ark. Carcinosarcoma of the gallbladder manifesting as cholangitis due to hemobilia. J Gastrointest Surg 2012; 16: 1278-81.
9. Páez Cumpa C, Erimeiku Barahona A, Payeras Capó MA, Amengual Antich I, Garrido Durán C. Hemobilia due to intracholecystic papillary neoplasm. Rev Esp Enferm Dig 2017; 109: 70-3.

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

AUTHOR GUIDELINES

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

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

JOURNAL NAME

Anatolian Current Medical Journal

ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

Anatolian Curr Med J / ACMJ

CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/2384/submission/step/manuscript/new>.

ARTICLE GENERAL WRITING RULES

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

EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

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

SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

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

COPYRIGHT TRANSFER FORM

Copyright Transfer Form (<https://dergipark.org.tr/en/journal/2384/file/3854/download>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

WRITING LANGUAGE CONTROL

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

STATISTICS EVALUATION

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

ACCEPTANCE OF PUBLISHING

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

ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review should not exceed 4000 words, research articles 2500, case reports 1500, letters to the editor should not exceed 500 words. Pages should be numbered from the abstract page.

SECTIONS OF MANUSCRIPT

1. Presentation to the Editor

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

2. Title Page

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

3. Article File

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

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

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

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

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

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

Research Article: Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion. Abstract (approximately 200-250 words; aim, material and method, findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgments, References.

Review: Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 200-250 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

Case Report: These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 100-150 words; no section; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, Conclusions.

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

Education: Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 200-250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

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

WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

ETHICAL DECLARATIONS

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

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Status of Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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

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

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

4. Figures and Table Titles

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

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

SOURCE WRITING EXAMPLES

Excerpt from journals;

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

Excerpt from the book;

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

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

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

Excerpt from the book with multiple authors and editors;

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

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

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

Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;

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

Excerpt from an internet site;

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

Giving a Doi number;

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

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

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

Sponsorship Statement

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

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

CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

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

—Main Text

—Copyright Transfer Form

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

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

YAZARLARA BİLGİ

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

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

DERGİ ADI

Anatolian Current Medical Journal

DERGİ ADININ KISALTMASI

Anatolian Curr Med J / ACMJ

YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2384/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

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

EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

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

BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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

MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

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

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Telif Hakkı Devir Formu (<https://dergipark.org.tr/en/journal/2384/file/3854/download>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/2384/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yarıncıya aittir.

YAZIM DİLİ KONTROLÜ

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

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

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

YAYIMA KABUL EDİLMESİ

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

MAKALE YAZIM KURALLARI

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

Yazının Bölümleri

1. Editöre Sunum Sayfası

Anatolian Current Medical Journal (ACMJ)'da yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

2. Başlık Sayfası

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

3. Makale Dosyası

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

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

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

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

Metin Bölümleri: Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

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

Araştırma Makalesi: Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar.

Derleme: Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Olgu Sunumu: Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

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

Eğitim: Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

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

KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı (Eğer gerkeiyorsa): "Çalışma için Etik Kurulu'ndantarih ve sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır." ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

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

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

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

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

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

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

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

4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/lisans tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

Doi numarası vermek;

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

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

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

Sponsorluk Beyanı

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

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

KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler:

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

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

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

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