



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Cilt / Volume: 53

Sayı / Number: Ek Sayı 1

Yıl / Year: 2020

ISSN:1304-6187

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) Dizinlenmektedir.



Editörden / Editorial

Değerli Okuyucularımız,

Dergimizin 53. Cildinin ek sayısı ile karşınızdayız. Tüm dünyada olduğu gibi Ülkemizde de Coronavirüs salgını ile baş edilmeye çalışılan zor bir dönemde Dergimize gösterilen ilginin artarak devam ettiğini büyük bir memnuniyetle gözlemledik. Bu zor günlerde, her biri büyük emekler verilerek ortaya koyulmuş olan çalışmalarını değerlendirebilmek ve gündemdeki sıcak yerini koruyan Coronavirüs konusunda siz değerli okuyucularımıza bilimsel gelişmeleri aktarabilmek için ek bir sayı yayımlamanın uygun olacağına karar verdik. Bu sayımızda da doyurucu bir içerik sunmaya çalıştık.

Dergimizin 53. Cildi ile birlikte yayımlanan makalelere DOI (Digital Object Identifier) numarası vermeye başladığımızı büyük bir memnuniyetle siz değerli okuyucularımızla paylaşmak istiyoruz. İlk sayımızda yayımlanan makalelerin DOI numaraları elektronik versiyonda görüntülenebilmektedir. Bu sayımızın sonuna, 53. Cilt birinci sayımızda yer alan makalelerin DOI numaralarının yer aldığı bir sayfayı da eklemiş bulunuyoruz.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, 2020 Yılı ile birlikte, Dergimizin de listelendiği TR Dizin yeni kurallarını açıkladı. Bu kurallara göre yeniden belirlediğimiz yazım kurallarımızı ve çalışmaların Dergimize gönderilmesi sırasında uyulması gereken düzenlemeleri bu sayımızda ilan ediyoruz. Yeni kurallar 53. Cildimizin ikinci sayısı ile birlikte uygulamaya koyulacaktır. Yeni yazım kurallarımıza, örnek formlara ve son kontrol listelerine, gerek Dergimizin basılı halinin son kısmından gerekse internet sayfamızdan ulaşabilirsiniz.

Bu çerçevede özellikle çalışmaların etik kurul onaylarının bir örneğinin jpg ya da pdf olarak mutlaka gönderilmesi, çalışmalarda kullanılan kaynakların yazım kurallarımıza mutlaka uyumlu olması, TR Dizin değerlendirme kurulu açısından olmazsa olmaz kurallar olarak belirlenmiştir.

Dergimize çalışmalarını gönderecek siz değerli yazarlarımıza etik kurul onayının bir örneğini çalışma ile birlikte gönderme ve başta kaynak kullanımı olmak üzere Dergimizin yazım kurallarına uygun çalışma gönderimi noktalarında azami hassasiyet göstermeniz gerektiğini bir kez daha önemle hatırlatıyoruz.

Keyifli okumalar dileriz.

Doç. Dr. M. Recep PEKÇİCİ

Editör

YAYIN SAHİBİ

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına
Prof. Dr. Rahmi KILIÇ / Başhekim

EDİTÖR / EDITOR

Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ¹

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Serap EREL¹

Doç. Dr. Ayşe ÖZCAN²

Doç. Dr. Bedia DİNÇ³

Doç. Dr. Medine Aysin TAŞAR⁴

Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁵

Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ⁶

Doç. Dr. Salih CESUR⁷

Uz. Dr. Müçteba Enes YAYLA⁸

Uz. Dr. Abdullah ŞENLİKÇİ¹

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Prof. Dr. Hülya BAŞAR²

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ⁹

Prof. Dr. Murat KEKİLLİ¹⁰

Doç. Dr. Zeynep KAPTAN¹¹

Doç. Dr. Gökhan KOCA¹²

Uz. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU²

Yayın Sekreteri: Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü: Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Yayın Türü /Yayın Şekli

Yaygın Süreli Yayın /4 Aylık Türkçe - İngilizce

İletişim Adresi: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sakarya Mah. Ulucanlar Cad. No:89 06340

Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 30 69 ■ Faks: +90 312 363 33 96

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

¹ SBÜ Ankara EAH, Genel Cerrahi Kliniği

² SBÜ Ankara EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

³ SBÜ Ankara EAH, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

⁴ SBÜ Ankara EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵ SBÜ Ankara EAH, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁶ SBÜ Ankara EAH, Geriatri Kliniği

⁷ SBÜ Ankara EAH, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

⁸ SBÜ Ankara EAH, Romatoloji Kliniği

⁹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

¹⁰ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

¹¹ SBÜ Ankara EAH, KBB Kliniği

¹² SBÜ Ankara EAH, Nükleer Tıp Laboratuvarı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2020 Yılı; 53.Cilt, Ek Sayı-1 Haziran 2020 tarihinde yayımlanmıştır.

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editörün izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

- M. Akif ACAR, Ankara, Türkiye
Didem ADAHAN, Karabük, Türkiye
A. Kudret ADILOĞLU, Ankara, Türkiye
Koray AĞRAS, Ankara, Türkiye
Züleyha Y. AKKAYA, Ankara, Türkiye
M. Ali AKKUŞ, Ankara, Türkiye
C. Nuri AKTEKİN, Ankara, Türkiye
K. Bahadır ALEMDAROĞLU, Ankara, Türkiye
Bülent ALİOĞLU, Ankara, Türkiye
Yalçın ARAL, Yozgat, Türkiye
Necmi ARSLAN, Ankara, Türkiye
Bülent BALTAÇI, Ankara, Türkiye
Oya BALTALI, İzmir, Türkiye
M. Akif BAYAR, Ankara, Türkiye
Gülden BİLGİN, Ankara, Türkiye
Betül BOZKURT, Çorum, Türkiye
Ayşe BURCU, Ankara, Türkiye
Esmâ CECELİ, Ankara, Türkiye
Türkan ÇAKAN, Ankara, Türkiye
Burcu D. ÇAKIT, Ankara, Türkiye
Muzaffer ÇAYDERE, Ankara, Türkiye
N. Turgut ÇAVUŞOĞLU, Ankara, Türkiye
Evrîm C. ÇELİK, İstanbul, Türkiye
Hatice ÇELİK, Ankara, Türkiye
İbrahim E. ÇELİK, Ankara, Türkiye
Mustafa ÇELİK, Ankara, Türkiye
B. Gökçe ÇOKAL, Ankara, Türkiye
Cavit ÇULHA, Ankara, Türkiye
Şule DEMİRCİ, Ankara, Türkiye
A. Hakan DEMİREL, Ankara, Türkiye
Burcu DEMİRKAN, Ankara, Türkiye
Gülizar DEMİROK, Ankara, Türkiye
Bedîa DİNÇ, Ankara, Türkiye
Soykan DİNÇ, Yozgat, Türkiye
Nermin DİNDAR, Kırıkkale, Türkiye
Engin DOĞANTEKİN, Ankara, Türkiye
Mustafa DURAN, Ankara, Türkiye
Murat DURANAY, Ankara, Türkiye
İbrahim ECE, Ankara, Türkiye
Beray S. EKİOĞLU, Konya, Türkiye
H. Meral EKŞİOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Şebnem ERDİNÇ, Ankara, Türkiye
Serap EREL, Ankara, Türkiye
Elif ERGÜN, Ankara, Türkiye
Günay ERTEM, Ankara, Türkiye
Sibel EYİGÖR, İzmir, Türkiye
Levent FİLİK, Ankara, Türkiye
Hakan GENÇ, Ankara, Türkiye
R. Cankon GERMİYANOĞLU, Samsun, Türkiye
Arife U. GÖKÇEOĞLU, Ankara, Türkiye
F. Dilek GÖKHARMAN, Ankara, Türkiye
Asutay GÖKTUÇ, Ankara, Türkiye
Neşe E. GÜLÇELİK, Ankara, Türkiye
Selda K. GÜLER, Ankara, Türkiye
Osman GÜLER, Kastamonu, Türkiye
Y. Kemal GÜNAYDIN, Ankara, Türkiye
Yasemin GÜNDÜZ, Sakarya, Türkiye
H. Nalan GÜNEŞ, Ankara, Türkiye
Gül GÜRSOY, Ankara, Türkiye
Çiğdem A. HATİPOĞLU, Ankara, Türkiye
Dicle HAZIROLAN, Ankara, Türkiye
Sema HÜCÜMENOĞLU, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
L. Ertuğrul İNAN, Yozgat, Türkiye
Nurgül A. İNCEL, Mersin, Türkiye
Dilek KAHVECİOĞLU, Ankara, Türkiye
Zeynep KAPTAN, Ankara, Türkiye
Fatih KARAAHMET, Ankara, Türkiye
Hatice KARADAŞ, Ankara, Türkiye
A. Esra KARAKOÇ, Ankara, Türkiye
Aylin KARALEZLİ, Muğla, Türkiye
Yetkin KARASU, Ankara, Türkiye
S. Fehmi KATIRCIOĞLU, Ankara, Türkiye
Burak KAVLAKOĞLU, İstanbul, Türkiye
Cemil KAYALI, İzmir, Türkiye
H. Ayhan KAYAOĞLU, Bursa, Türkiye
Çetin KAYMAK, Ankara, Türkiye
H. Levent KESKİN, Ankara, Türkiye
Bülent KILIÇOĞLU, Kastamonu, Türkiye
Sami KINIKLI, Ankara, Türkiye
Kemal KISMET, Konya, Türkiye
Fatma A. KOCAOĞLU, Ankara, Türkiye
Uğur KOÇER, Ankara, Türkiye
H. Belma KOÇER, Sakarya, Türkiye
Melîha KORKMAZ, Ankara, Türkiye
P. Nergis KOŞAR, Ankara, Türkiye
Serkan İLTAR, Ankara, Türkiye
S. Namık MURAT, Ankara, Türkiye
Barış NACIR, Ankara, Türkiye
Mehmet OKUMUŞ, Ankara, Türkiye
Güner ÖNEY, Ankara, Türkiye
Firdevs ÖRNEK, Ankara, Türkiye
N. Nebi ÖZCAN, Ankara, Türkiye
Ali ÖZDEK, Ankara, Türkiye
B. Cem ÖZGÜR, Ankara, Türkiye
M. Yaşar ÖZKALKANLI, İzmir, Türkiye
Ahmet ÖZMERİÇ, Ankara, Türkiye
Pınar T. ÖZTAŞ, Ankara, Türkiye
Pelîn S. ÖZTEKİN, Ankara, Türkiye
İ. Cengiz ÖZTÜRK, İzmir, Türkiye
Rukiye SAÇ, Ankara, Türkiye
Selda SARIKAYA, Zonguldak, Türkiye
Feray SOYUPEK, Isparta, Türkiye
Emrah ŞENEL, Ankara, Türkiye
Mehmet ŞENEŞ, Ankara, Türkiye
Deniz SOMER, Ankara, Türkiye
Gülten SUNGUR, Ankara, Türkiye
Suna A. TAKMAZ, Ankara, Türkiye
Ayhan TEKİNER, Ankara, Türkiye
Mesut TEZ, Ankara, Türkiye
A. Osman TOKAT, Yozgat, Türkiye
Salih TUNCAL, Ankara, Türkiye
Figen TUNCAY, Kırşehir, Türkiye
Yasemin TURAN, Aydın, Türkiye
M. İhsan USLAN, Sakarya, Türkiye
Hale Y. UYSAL, Ankara, Türkiye
Özlem UZUNLAR, Ankara, Türkiye
Bülent ÜNAL, Eskişehir, Türkiye
Nurten ÜNLÜ, Ankara, Türkiye
Yusuf ÜSTÜN, Ankara, Türkiye
Emine VEZİR, Ankara, Türkiye
Zahide YALAKI, Ankara, Türkiye
Mikail YARLOĞLUEŞ, Ankara, Türkiye
Resul YILMAZ, Konya, Türkiye
Hasan YİĞİT, Ankara, Türkiye
Doğan YÜCEL, Ankara, Türkiye
Dilek YÜKSEL, Ankara, Türkiye
Sema ZERGEROĞLU, Ankara, Türkiye

İçindekiler / Contents

Derleme / Review Report

COVID-19'UN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ
EFFECTS OF COVID-19 ON DIGESTIVE SYSTEM
Rasim HAMUTOĞLU, Serpil ÜNVER SARAYDIN

SYF / PAGE S1-S6

Özgün Çalışma / Original Article

THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ON PARAOXONASE ENZYME ACTIVITY
HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN SERUM PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİNE ETKİSİ
Muhammed SAÇIKARA, Oktay BULUR, Mehmet POLAT, Yaşar NAZLIGÜL

SYF / PAGE S7-S10

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANILI TÜRK HASTA POPÜLASYONUNDA 25-HİDROKSİ (OH)
VİTAMİN D EKSİKLİĞİ PREVELANSI
PREVALENCE OF 25-HYDROXY (OH) VITAMIN D DEFICIENCY IN THE TURKISH PATIENT POPULATION
DIAGNOSED WITH PRIMARY HYPERTHYROIDISM
Muhammed Erkam SENCAR, Murat ÇALAPKULU, Davut SAKIZ, Hayri BOSTAN, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL,
Erman ÇAKAL

SYF / PAGE S11-S14

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN BİREYLERDE PARATİROİD BEZLERİNİN ULTRASONOGRAFİK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANKSİYETE - DEPRESYON İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ
ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF PARATHYROID GLANDS IN INDIVIDUALS WITH VITAMIN D
DEFICIENCY AND RELATIONSHIP WITH ANXIETY-DEPRESSION
Mehmet BÜYÜKŞİRECİ, Dilek Eker BÜYÜKŞİRECİ

SYF / PAGE S15-S19

EFFECT OF DIETARY FAT ON OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN SMOKERS: A CROSS-SECTIONAL
STUDY
SİGARA İÇENLERDE DİYET YAĞ İÇERİĞİNİN OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ: KESİTSEL ARAŞTIRMA
Reyhan BİLİCİ SALMAN, Tülay OMMA, Dilek YAPAR, Ülper SUNU, Emrah SALMAN, Gül GÜRSOY,
Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

SYF / PAGE S20-S26

AMELİYATHANE VE YOĞUN BAKIMLARDA ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNİN ETKİLENDİĞİ KESİCİ
DELİCİ ALET YARALANMALARININ ANALİZİ
ANALYSIS OF WORK RELATED SHARP OBJECT INJURIES AFFECTED BY THE HEALTH STAFF WORKING
IN THE OPERATING ROOM AND INTENSIVE CARE UNITS
Mustafa Sırrı KOTANOĞLU

SYF / PAGE S27-S32

SYF / PAGE S33-S40

HERPES ZOSTER TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS
FOLLOWED WITH HERPES ZOSTER

Yıldız HAYRAN, Ümit AKPINAR, Başak YALÇIN

Derleme / Review Report

SYF / PAGE S41-S45

İNFLAMASYONUN ÖNEMLİ BİR DÜZENLEYİCİSİ OLARAK S100 PROTEİNLERİ
S100 PROTEINS AS AN IMPORTANT REGULATOR OF INFLAMMATION

Emrah SALMAN, Reyhan BİLİCİ SALMAN, Abdurrahman TUFAN

COVID-19'UN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF COVID-19 ON DIGESTIVE SYSTEM

Rasim HAMUTOĞLU¹, Serpil ÜNVER SARAYDIN²

ÖZET

Yeni koronavirus hastalığı şu anda büyük bir pandemiye neden olmaktadır. Aralık 2019'da Yeni koronavirus-19'un patlak vermesinden bu yana, virüs bulaşmış hastalarda sıklıkla çeşitli sindirim semptomları bildirilmiştir. Hastalar tipik olarak ateş ve solunum yolu hastalığı ile başvururken, bazı hastalar ishal, kusma ve karın ağrısı gibi sindirim semptomlarını da bildirmektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça, sindirim semptomları da belirgin hale gelmektedir. Sindirim semptomları olan hastaların ortalama karaciğer enzim düzeyleri, düşük monosit sayısı ile daha uzun protrombin zamanının olduğu ve sindirim semptomları olmayanlara göre daha fazla antimikrobiyal tedavi gördükleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Klinisyenler, ishal gibi sindirim semptomlarının yaygın olarak Yeni koronavirus-19'un özellikleri arasında olduğunu ve sindirim semptomları ile başvuran risk altındaki hastalarda şüphe endeksinin daha erken yükseltilmesi gerektiğini fark etmelidir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Karaciğer hasarı, Pnömoni, Sindirim sistemi enfeksiyonu

ABSTRACT

The novel coronavirus disease is currently causing a major pandemic. Since the outbreak of the novel coronavirus-19 in December 2019, various digestive symptoms have often been reported in infected patients. As the severity of the disease increases, digestive symptoms become evident. While patients typically present with fever and respiratory disease, some patients also report gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting, and abdominal pain. It has been shown in several studies that patients with digestive symptoms had higher mean liver enzyme levels, lower monocyte count, longer prothrombin time, and more antimicrobial treatment than those without digestive symptoms. Clinicians should realize that digestive symptoms such as diarrhea are commonly among the features of the novel coronavirus-19 and that the index of suspicion should be raised earlier in patients at risk who present with digestive symptoms.

Keywords: COVID-19, Gastrointestinal infection, Liver injury, Pneumonia

¹Sivas-Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji & Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

²Sivas-Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji & Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Haziran 2020 / June 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Serpil ÜNVER SARAYDIN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji & Embriyoloji Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye.

Tel: +90 346 219 10 10-2121

E-posta: unversaraydin@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Serpil ÜNVER SARAYDIN (ORCID : 0000-0001-7639-7487),

Rasim HAMUTOĞLU (ORCID : 0000-0002-2474-5336) E-posta: rasim.hamutoglu@gmail.com

Derleme çalışmasıdır. Etik kurul izni gerekmemektedir.

GİRİŞ

Sindirim sistemi, besinlerin alınması ve sindirilmesinde, elektrolitlerin ve suyun emilmesinde ve kalan atığın dışkı olarak atılmasında etkili olan organlardan oluşur (1). Ek olarak, immünoloji ve sindirim kanalı yolu (mikrobiyom) içindeki binlerce farklı bakterinden dolayı bireysel etkileşimler ile ilgili diğer işlevlerde de hizmet eder. İnsan sindirim kanalı yolu, ağızdan anüse kadar uzanan yaklaşık dokuz metre uzunluğunda kaslı bir tüptür. Özofagus, mide, ince ve kalın bağırsaklar, rektum ve anüsten oluşur. Karaciğer, safra yolları ve pankreas, yiyeceklerin adsorpsiyonu ve sindirimine yardımcı organlar olarak katkıda bulunur. Sindirim kanalının içeriği, sindirim kanalına özgü enterik sinir sisteminin (ENS) kontrolü altında farklı intramural bağırsak kasları (peristaltik) hareketleri ile anüse doğru hareket eder. Ek olarak, tükürük bezleri ve farinks sindirim sisteminin bir parçasıdır. Tüm insan proteinlerinin yaklaşık %74'ü (n=19,613) sindirim sisteminin en az bir bölgesinden eksprese edilir (1).

7 Ocak 2020'de yeni bir koronavirüs izole edildi ve Wuhan şehrinde bilinmeyen bir pnömoni salgını sonrasında Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı (2,3). Bu pnömoniye, 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi. Koronavirüs (CoV) ailesi, çok çeşitli doğal köklere sahip, zarflı, pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA virüsü sınıfıdır (4). Bu virüsler solunum, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilir (5,6). CoV'ler genotipik ve serolojik olarak α , β , γ ve delta-CoV olmak üzere dört alt aileye ayrılmıştır. İnsan CoV enfeksiyonlarına α ve β -CoV neden olur (5,6). Polariteleri pozitif olduğu için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimleri içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar.

Bu derleme itibarıyla, COVID-19 salgını küresel sağlığı tehdit eden, küresel ekonomiyi zayıflatan ve dünyadaki toplumları istikrarsızlaştıran bir salgın haline geldi (7-9). Spesifik antiviral tedavilerin olmaması ve klinik tedavinin baskısı nedeniyle, dünya çapında her gün binlerce vaka öldü. Akciğer, COVID-19 enfeksiyonunun ana tutulum organı olarak kabul edilir ve COVID-19'lu hastaların çoğu tipik solunum semptomları ve bulguları ile başvurur. COVID-19'lu hastaların çoğunda öksürük ve nefes darlığı gibi solunum belirtileri ile birlikte ateş gibi semptomlar da gösterdiği iyi bilinmektedir (10-13). Solunum sistemi bulgularına ilave olarak, hastalığın seyri sırasında sindirim semptomlarının ve karaciğer hasarının da meydana geldiği bildirilmiştir (14). Bugüne kadar, sindirim sisteminden kaynaklananlar gibi akciğer dışı semptomların yaygınlığı konusunda bazı belirsizlikler vardır. Bununla birlikte, pandeminin evrimi ve vaka verilerinin toplanması ile artık COVID-19'lu hastaların ilk klinik bulguları tanımlanabilmektedir; yapılan çalışmalara göre sindirim semptomlarının da çok yaygın olduğu ortaya konmaktadır (15). Özellikle, COVID-19 ile ilk gözlemlerde, birçok hastanın başlangıçta solunum

semptomları göstermeden diyare, anoreksiya ve kusma ile başvurduğu belirlenmiştir (16).

Bu derlemede, bugüne kadar mevcut kanıtları kullanarak sindirim sistemi ile yardımcı organlardan biri olan karaciğerin COVID-19'dan nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir.

SİNDİRİM SİSTEMİ BELİRTİLERİ

SARS-CoV-2 RNA'sı ABD'de ilk olarak mide bulantısı, kusma ve ishal belirtileri olan COVID-19 vakasının dışkısında tespit edildiğinden (17) sindirim sisteme daha fazla ilgi gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin belirtileri olarak COVID-19'lu hastalarda sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma ve ishal gibi sindirim semptomları bildirilmektedir (11,12,18,19). 29 Ocak 2020'ye kadar Çin'deki 30 ilde 552 hastaneden laboratuvar onaylı COVID-19 olan aynı yaştaki 1099 hastayı içeren grupta, 55 (%5) ve 42 (%3,8) hastada sırasıyla bulantı ya da kusma ve ishal bildirilmiştir (20).

2002-2003 SARS salgınında, SARS hastalarının %16 ila %73'ünün hastalık seyri boyunca, genellikle hastalığın ilk haftasında içinde ishal görmüştür (21). COVID-19 olan hastalarda, ishal de yaygın bir sindirim semptomudur ve insidansı %1,3 ila %29,3 arasında değişmektedir (14). Ek olarak, SARS-CoV-2 ile indüklenen ishal COVID-19'lu hastada başlangıç semptomu olabilir (22). Bununla birlikte, ishal insidansı farklı makaleler arasında büyük değişkenlikler göstermekte olup, bu durum ishali teşhisi için ölçütlerin farklı hastanelerde farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Klinisyenler klinik uygulamada sindirim semptomlarının değerini hafife alabilir ve dolayısıyla ön tanısal doğruluk etkilenebilir (23).

COVID-19'un tanısında nükleik asit testi, serolojik tanı, CRISPR/Cas-13 sistemi ve görüntüleme teknolojileri kullanılmaktadır (24). Pan ve arkadaşları (16), Hubei, Çin'deki sindirim semptomları olan COVID-19'lu hastaların klinik özelliklerini tanımlamışlardır. Tam laboratuvar, görüntüleme ve geçmiş verileri olan COVID-19'lu 204 hastadan 99'unun (%48,5) başlıca sindirim semptomları şikayeti ile başvurduklarını belirtmişlerdir. Sindirim semptomları olan hastalarda anoreksi (%83,8), kusma (%0,8), ishal (%29,3) ve karın ağrısı (%0,4) gibi çeşitli belirtiler görüldüğünü rapor etmişlerdir. Sindirim semptomları olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, sindirim semptomları olanların başlangıcından kabulüne kadar daha uzun süreleri ve daha kötü prognozu olduğunu belirlemişlerdir. Özellikle, yedi (%3,4) olguda sindirim semptomlarının olduğunu, fakat solunum semptomlarının bulunmadığını ifade etmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak, klinisyenler, ishal gibi sindirim semptomlarının, solunum yolu semptomlarından önce ortaya çıkan COVID-19'un belirleyici bir özelliği olabileceğini ve nadiren de COVID-19'un tek semptomu olabileceğini bilmelerinin de faydası olacaktır.

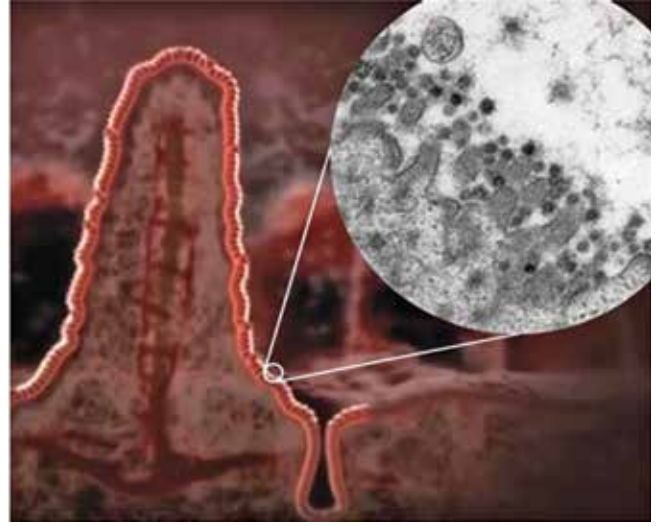
Birkaç rapor, SARS-CoV-2 RNA'nın COVID-19'lu hastaların dışkısında tespit edilebildiğini, SARS-CoV-2'nin fe-

kal-oral yoldan bulaşabileceğini ima etmektedir (17,25). Dışkı pozitif fakat faringeal ve balgam viral testleri negatif olan bir hastada COVID-19 hastalığı bildirilmiştir (26). Wang ve arkadaşları (27), COVID-19'lu 153 hastanın (% 29) 44'ünün dışkıında virüsün pozitif test edildiğini göstermiştir. Xiao ve arkadaşları (28), Çin'de hastaneye yatırılan 73 COVID-19'lu hastadan 39'unun (% 53,42) dışkıında SARS-CoV-2 RNA'nın pozitif test edildiğini göstermiştir. Pozitif dışkı süresi 1 ilâ 12 gün arasında değişmekte olduğunu ve 17 (%23,29) hastanın solunum örnekleri negatif olduktan sonra dışkıda bu virüsün pozitif kaldığı ifade edilmiştir. Xiao ve arkadaşları (28) ayrıca bir hastadan sindirim sisteminin farklı bölümlerinin endoskopik örneklemesini yapmışlar ve viral RNA'nın özofagus, mide, duodenum ve rektumda tespit edildiğini belirlemişlerdir. Bu çalışma, SARS-CoV-2'nin sindirim sistemi enfeksiyonunun ve enfeksiyöz virionların virüsle enfekte olmuş sindirim sistemi hücrelerinden salgılanabileceğine dair doğrudan kanıt sunmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ciddi bir hastanın yemek borusunun gastroskopisinde bakıldığında, bazı ülserlerin az miktarda kanama ile parçalandıkları belirlenmiştir (29).

SARS-CoV'un sindirim sistemi enfeksiyon mekanizmasının anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) hücre reseptörü olduğu ileri sürülmektedir (30,31). SARS-CoV'ye benzeyen ve %82 genom dizisine sahip olan SARS-CoV-2, aynı hücre giriş reseptörü olan ACE-2'yi kullanmaktadır (32). Endoskopik biyopsi örneklerini analiz ederek, Xiao ve arkadaşları (28), ACE-2'nin özofagus epitelinde nadiren eksprese edildiğini, ancak viral nükleokapsid proteininin boyanmasında ise mide, duodenal ve rektum glandüler epitel hücrelerinde bol miktarda dağıldığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ACE-2'nin ince bağırsakta, özellikle proksimal ve distal enterositlerde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir (23). İngiltere'de yapılan başka bir araştırmada, insan bağırsağına ait hücre kültürü modellerini kullanan araştırmacılar, virüsü test tüplerinde başarıyla büyütmüşler ve virüsün bağırsak hücrelerinde kendini nasıl çoğalttığını ve verdiği hasarı göstermişlerdir (33) (Şekil 1). SARS-CoV-2 ve ACE-2 arasındaki karşılıklı etkileşim ACE-2'nin işlevini bozabilir ve bu durum diyare ile sonuçlanabilir.

SARS-CoV-2'nin fekal-oral bulaşma olasılığı, özellikle zayıf temizlenen alanlarda sık ve uygun el hijyeni uygulanmaması durumunda yüksektir. COVID-19'lu hastaların dışkılarını kullanırken katı önlemler alınmalı ve hastanelerden gelen kanalizasyon da uygun şekilde dezenfekte edilmelidir. Sindirim sisteminde SARS-CoV-2 varlığı, önceden var olan sindirim hastalıkları ve potansiyel fekal mikrobiyota nakli donörleri olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili endişeleri de arttırmaktadır. Bununla birlikte, sindirim koşullarının eş tanı spektrumu ve COVID-19'un tedavisi ve sonucu üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir (34). Gaita mikrobiyota transplantasyonu ile SARS-CoV-2 bulaşmasını önlemek için, mevcut donör tarama ön-

lemlerine ek tarama yöntemleri uygulanmalıdır (35).



Şekil 1: Koronavirüsün sindirim sisteminde çoğalmasını gösteren yüksek çözünürlüklü görüntü (33). (Sorumlu yazardan yayın için izin alınmıştır)

Son olarak, gastrointestinal endoskopi bölümleri endoskopi sırasında SARS-CoV-2'nin iletimi için dikkate değer bir riskle karşı karşıyadır (36). Wuhan'daki en erken COVID-19 raporlarından birinde, hastaların %29'unun (138 kişiden 40'ı) sağlık çalışanı ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının enfeksiyon riskinin önemli olduğu öne sürülmüştür (12). Endoskopi muayenesi sırasında olası SARS-CoV-2 iletim yolları arasında kişiden kişiye, solunum damlacıkları, endoskopi sırasında üretilen aerosoller ve kontamine çevre, vücut sıvıları ve fekal malzeme ile temas yer alır. Dünya Endoskopi Örgütü, Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (37) ve Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (38), COVID-19 salgını sırasında endoskopi performansı hakkında önerilerde bulunmuştur.

COVID-19'da Karaciğer Hasarı

Karaciğer hasarı, diğer iki patojenik koronavirüs (SARS-CoV ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs-MERS) ile enfekte olan hastalarda yaygındır (39). Birçok çalışma, COVID-19'lu hastaların %2 ilâ %11'inde karaciğer eş tanısı olduğunu ve %16 ilâ %53'ünün anormal alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) enzimlerinin seviyeleri olduğunu bildiren karaciğer hasarı insidansını bildirmiştir (40). Guan ve arkadaşları (20), şiddetli hastalığı olmayan hastaların %18,2'sinde ve şiddetli hastalığı olan hastaların %39,4'ünde yüksek AST düzeylerinin; şiddetli hastalığı olmayan hastaların %19,8'inde ve şiddetli hastalığı olan hastaların %28,1'inde yüksek ALT düzeylerinin gözlemlendiğini göstermiştir. Huang ve arkadaşları (18) yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) 13 hastanın 8'inde (%62) YBÜ'de bakım gerektirmeyen 28 hastanın 7'sinde (% 25) AST artışı olduğunu göstermiştir. Wang ve arkadaşları (12) YBÜ'ye kabul edilen hastaların ALT (35'e 23, p=0,007) ve AST (52'ye 29, p<0,001) seviyelerinde anlamlı derecede yüksek oldu-

ğunu göstermiştir. Bu veriler, ciddi vakalarda karaciğer hasarlarının hafif COVID-19 vakalarından daha yaygın olduğunu göstermektedir.

COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı, karaciğer hücrelerindeki viral enfeksiyondan veya ilaca bağlı karaciğerin etkilenmesi ve sitokin fırtınası veya pnömoni ile ilişkili hipoksinin neden olduğu sistemik inflamasyon gibi diğer nedenlerden kaynaklanabilir (40). SARS virüsünün karaciğer dokusunda bulunduğu gösterilmiştir, ancak viral titresi göreceli olarak düşüktür, çünkü viral inklüzyonlar gözlenmemiştir (41). Bununla birlikte, COVID-19'dan ölen bir hastanın patolojik analizinin bir olgu sunumu, karaciğer dokusundaki viral kapanımları tanımlamamıştır (42).

Viral hepatit, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve alkolle bağlı karaciğer hastalığı gibi önceden var olan kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda COVID-19'un etkisi hala araştırılmamıştır (14). Çin'den yapılan çalışma, altta yatan kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların toplam popülasyona göre daha yüksek hastalık şiddetine sahip olmadığını göstermiştir (20). Şu anda, kronik karaciğer hastalıkları olan COVID-19 hastalarında kronik hepatit B veya C gibi karaciğer yetmezliği bildirilmemiştir (14).

SONUÇ

COVID-19'un sindirim semptomlarına neden olmasının birçok nedeni vardır. İlk olarak, SARS-CoV-2, SARS-CoV'ye benzer ve insan ACE-2 reseptörüne bağlanarak insan vücudunu istila edebilir, bu da safra kanalı epitel hücrelerinden türetilen hepatositlerin telafi edici çoğalmasının neden olduğu karaciğer dokusunda ACE-2 ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile karaciğer dokusu hasarına neden olur (20). İkincisi, SARS-CoV-2, enflamatuar bir cevap yoluyla dolaylı veya doğrudan sindirim sistemine zarar verir. Enflamatuar faktörlerin ve vireminin zincir reaksiyonu sindirim sistemini yalayabilir. Çalışmalar, dışkı örneklerinde viral nükleik asidin hastaların % 53,4'ünde tespit edildiğini göstermektedir (28,43). Enteropatik virüsler doğrudan bağırsak mukozasına zarar verebilir ve sindirim semptomlarına neden olabilir, ancak bu olasılığı doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Üçüncüsü, bağırsak florası insan bağırsağında kolonize edilir ve sayıları şaşırtıcı ve çeşitlidir. Bağırsak florası, vücudun beslenme metabolizmasını etkilemek, vücudun bağırsıklık sisteminin gelişimini ve olgunlaşmasını düzenlemek ve antibakteriyel etkiler gibi vücutta çeşitli önemli fizyolojik roller oynar (44). Virüsün kendisi, sindirim semptomlarına neden olabilecek bağırsak florasının bozukluklarına neden olabilir. Son olarak, bağırsak vücuttaki en büyük bağırsıklık organıdır. Sindirim sistemi florasının bileşimindeki ve işlevindeki değişiklikler, ortak mukozal bağırsıklık sistemi yoluyla solunum sistemini etkiler ve solunum yolu flora bozuklukları da bağırsıklık regülasyonu yoluyla sindirim sistemini etkiler. Etki, "bağırsak-akciğer eksenini" (45,46) olarak adlandırılır, bu da COVID-19 pnömonisi olan hastaların neden sıklıkla sindirim semptomları olduğunu açıklayabilir.

Hastalığın şiddeti arttıkça, sindirim semptomlarının daha belirgin hale geldiğini belirten çalışma mevcuttur (16). Bir olasılık sindirim semptomlarının sindirim sisteminde viral yük ve replikasyona işaret etmesidir, bu da daha ciddi hastalığa yol açar. Başka bir olasılık, akciğer dışı semptomları olan hastaların başlangıçta tipik solunum semptomları olmadığı ve bu nedenle hastalığın daha sonraki ve daha az tedavi edilebilir bir aşamasında sunuldukları için daha sonra bakım için rapor etmeleridir. Bu hipotezler gelecekteki araştırmalarda yakından incelenmeyi hak ediyor.

Özetle, SARS-CoV-2 ortaya çıkan bir insan CoV'sidir ve önceki SARS ve MERS salgınlarına benzer. Yarasalar muhtemelen SARS-CoV-2 için önemli bir rezervuardır ve mevcut bilgi tek enfeksiyon kaynağı olarak Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nı desteklememektedir. SARS-CoV'nin ana bulaşma şekli, solunum damlacıklarının solunması ve dolaylı veya doğrudan temastır ve enfeksiyonun ortalama kuluçka süresi 5,2 gün ve R0'ın 2,2 olduğu tahmin edilmektedir (24). COVID-19 ölümlerinin arkasındaki en yaygın faktörler ileri yaş ve eşlik eden hastalıktır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkındaki bilgi sınırlıdır ancak COVID-19 ve SARS'ın benzer patogeneze sahip olduğu ve aynı zamanda kritik durumdaki hastanın her iki akciğerinde de ağır mukus sekresyonu gibi farklılıkları olduğu gösterilmiştir (24). Halen spesifik antiviral tedaviler veya aşular mevcut değildir. Şu anda en acil görev, ortaya çıkan bu ciddi viral enfeksiyonun etkili bir şekilde kontrol edilmesine izin verecek daha fazla müdahale geliştirmektir (24).

İnsan CoV'lerinin salgın potansiyeli, küresel halk sağlığı için büyük bir tehdit olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, insanlar SARS ve MERS ile önceki savaşlarda yeterince deneyim kazanamamıştır. Çin'de COVID-19'un patlak vermesinden sonra SARS-CoV-2, solunum yolu enfeksiyonunda önemli bir patojen olarak dünya çapında ilgi görmüştür. Dünya çapında dört ay içinde 330.000'den fazla insan hastalandı. COVID-19'un yayılmasını kilitlemek için Çin hükümeti, enfeksiyonun kaynağı Wuhan'da benzeri görülmemiş bir muhafaza stratejisi benimsedi ve diğer tüm iller veya bölgeler de acil durum ilan etti. Bununla birlikte, mevcut veriler ışığında, virüsün yayılma kabiliyeti mevcut tahminlerin ötesindedir (24).

Dünya çapında halk sağlığı yetkililerine ve potansiyel okuyuculara kapsamlı bir özet sunmak için COVID 19'un sindirim semptomları ile ilgili mevcut durumu ayrıntılı bir şekilde özetledik. COVID-19 hastalarında sindirim semptomları nadir değildir ve bazı durumlarda solunum semptomlarının yokluğunda sindirim semptomları da ortaya çıkabilir. Sindirim semptomları olan COVID-19 hastaları, sindirim semptomları olmayanlara göre daha uzun süre pıhtılaşma ve daha yüksek karaciğer enzim testleri de dahil olmak üzere kötü klinik sonuçlara ve daha yüksek ölüm riskine sahiptir. COVID-19 sırasında, özellikle yüksek hastalık şiddeti olan hastalarda, karaciğer fonksiyonunun izlenmesine de dikkat edilmelidir.

Bu sonuçlar, hala ortaya çıkan bu pandemide sindirim semptomlarının prevalansını, insidansını, prediktörlerini ve sonuçlarını değerlendiren ek araştırmaları zorunlu kılmaktadır. Bu süre zarfında klinisyenler, ishal gibi sindirim semptomlarının COVID-19'un sunum özelliklerinden biri olabileceğini akılda tutmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.)Gremel G, Wanders A, Cedernaes J, et al. The human gastrointestinal tract-specific transcriptome and proteome as defined by RNA sequencing and antibody-based profiling. *J Gastroenterol.* 2015; 50: 46–57.
- 2.)Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA.* 2020; 323: 709–10.
- 3.)Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet.* 2020; 395: 949–50.
- 4.)Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019; 11(1): 60.
- 5.)Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011; 81: 85–164.
- 6.)De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018; 419: 1–42. doi:10.1007/82_2017_25
- 7.)Khot WY, Nadkar MY. The 2019 novel coronavirus outbreak—A global threat. *J Assoc Physicians India.* 2020; 68: 67–71.
- 8.)Legido-Quigley H, Asgari N, Teo YY, et al. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020; 395: 848–50.
- 9.)Wang P, Anderson N, Pan Y, et al. The SARS-CoV-2 outbreak: Diagnosis, infection prevention, and public perception. *Clin Chem.* 2020 Mar 10;hvaa080. [Epub ahead of print].
- 10.)Casella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls:Treasure Island.* 2020 May: PMID: 32150360 [Epub ahead of print] Review.
- 11.)Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–13.
- 12.)Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061–9.
- 13.)Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488–94.
- 14.)Lee C, Huo T, Huang Y. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(6): 521–3.
- 15.)Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020; 21(3): 125–6. doi: 10.1111/1751-2980.12851. 2020. [Epub ahead of print].
- 16.)Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 766–73.
- 17.)Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382: 929–36.
- 18.)Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506.
- 19.)Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368: m606.
- 20.)Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus

- disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–20.
- 21.)WHO. WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003; 78: 373–5.
- 22.)Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020; 69(6): 1143–4.
- 23.)Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020; 69(6): 1141–3.
- 24.)Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12: 372.
- 25.)Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 335–7.
- 26.)Chen L, Luo JH, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(5): 790.
- 27.)Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARSCoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843–4.
- 28.)Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1831–3.
- 29.)Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69: 997–1001.
- 30.)Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–80.
- 31.)Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6845): 1444–8.
- 32.)Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94(7): e00127–20.
- 33.)Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020 May 1: eabc1669. PMID: 32358202 [Epub ahead of print] Research article.
- 34.)Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 425–7.
- 35.)Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 430–2.
- 36.)Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(1): 192–7.
- 37.)Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(1): 176–83.
- 38.)Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy.* 2020; 52(6): 483–90.
- 39.)Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40(5): 998–1004.
- 40.)Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 428–30.
- 41.)Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004; 39: 302–10.
- 42.)Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–2.
- 43.)Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of novel coronavirus by RTPCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(6): 1337–9.
- 44.)Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes

modulate human metabolic phenotypes. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 2117–22.

45.)Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat Rev Microbiol. 2017; 15: 55–63.

46.)He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. Crit Rev Microbiol. 2017; 43: 81–95.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S1-S6
Derleme alışmasıdır. Etik kurul izni gerekmemektedir.

THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ON PARAOXONASE ENZYME ACTIVITY**HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN SERUM PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİNE ETKİSİ****Muhammed SAÇIKARA¹, Oktay BULUR¹, Mehmet POLAT¹, Yaşar NAZLIGÜL¹****ABSTRACT**

AIM: Helicobacter pylori (H. pylori) infection is associated with gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases either directly via its special virulence factors or indirectly by increasing inflammation and oxidation. Paraoxonase-1 (PON-1) enzyme that is related to High-Density Lipoprotein (HDL) cholesterol is responsible for the antioxidant and antiatherogenic effects of HDL cholesterol. PON-1 level is related to the risk of cardiovascular disease. We aimed to investigate the relation between H. pylori infection and PON-1 activity.

MATERIAL AND METHOD: The study was performed prospectively in 126 H.pylori positive adult patients. After performing eradication therapy and checking the treatment success, 38 H. pylori-positive (17 male, 21 female) and 88 H. pylori-negative (43 male, 45 female) patients were included in this study. These groups were compared in terms of serum PON-1 levels.

RESULTS: PON-1 enzyme levels were found to be 165.69 U/L in H. pylori -negative and 131.68 U/L in H. pylori -positive groups after H. pylori eradication therapy. After treatment, the difference in PON-1 enzyme levels was statistically significant (p=0.02).

CONCLUSION: Increased PON-1 enzyme levels after H. pylori eradication therapy might play a role in the antiatherosclerotic effect by reducing LDL oxidation.

Key Words: Helicobacter pylori, Paraoxonase, Atherosclerosis

ÖZET

AMAÇ: Helicobacter pilori (H. pylori) enfeksiyonu gastrointestinal ve ekstraintestinal hastalıklarla ilişkilidir. H. pylori bu hastalıklara spesifik virülans faktörleri yoluyla veya inflamasyon ve oksidasyonu arttırarak neden olur. High-Density Lipoprotein (HDL) kolesterol ile ilişkili paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi, HDL kolesterolün antioksidan ve antiaterojenik etkilerinden sorumludur. PON-1 seviyeleri bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Bu çalışmada H. pylori eradikasyonu ile eradike olan ve olmayan hastaların serum paraoksonaz aktivitesi açısından kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma H. pylori eradikasyon tedavisi almış ve eradikasyon tedavisi kontrol edilmiş 126 yetişkin hastada prospektif olarak yapıldı. Eradikasyon tedavisi sonrasında H. pylori 38 hastada (17 erkek, 21 kadın) pozitif, 88 hastada (43 erkek, 45 kadın) negatifti. Bu iki grup serum PON-1 seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: H. pylori eradikasyon tedavisi sonrası PON-1 enzim seviyeleri; H. pylori negatif grupta 165,69 U/L ve H. pylori pozitif grupta 131,68 U/L olarak bulundu. Tedaviden sonra gruplar arasında PON-1 enzim seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,02).

SONUÇ: H. pylori eradikasyon tedavisi sonrası PON-1 enzim seviyelerinde artış, low density lipoprotein (LDL) oksidasyonunda azalmaya ve buna sekonder antiaterosklerotik etkiye neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, Paraoksonaz, Ateroskleroz

¹ Keçiören Teaching and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Oktay BULUR

University of Health Sciences, Keçiören Training and Research Hospital

Department of Internal Medicine, Pınarbaşı Mah. Ardahan Sok. No: 25 Keçiören ANKARA

Phone: +90 506 314 61 44

E-mail: oktaybulur34@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Oktay BULUR (ORCID : 0000-0002-0332-3871),

Muhammed SAÇIKARA (ORCID : 0000-0002-1689-338X) E-mail: msacikara42@hotmail.com,

Mehmet POLAT (ORCID : 0000-0002-1969-9347) E-mail: drmehmetpolat@gmail.com,

Yaşar NAZLIGÜL (ORCID : 0000-0003-1926-4594) E-mail: ynazligul49@gmail.com

This research was approved by the Local Ethics Committee of Keçiören Training and Research Hospital (no: 2009/04/30).

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*H.pylori*) is a gram-negative bacillus which is the most common chronic bacterial infection worldwide (1,2). *H.pylori* infection is associated with gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases such as coronary artery disease, rosacea, diabetes mellitus, lymphoma, cholelithiasis and growth retardation in children (3-6). Paraoxonase-1 (PON-1) enzyme that is related to HDL cholesterol is responsible for the antioxidant and antiatherogenic effects of HDL cholesterol. Diet, lifestyle and environmental factors affect the level of PON-1. PON-1 levels are decreased in diabetes mellitus, chronic renal failure, coronary artery disease, systemic infection and inflammatory states (7-9). In addition, smoking and fatty foods reduce the level of PON-1 (10, 11). Decreased PON-1 activity is related to an increased risk of cardiovascular disease (12, 13). PON-1 shows its antiatherogenic effects by protecting LDL cholesterol from oxidation (14, 15). Besides, PON-1 preserves the reverse cholesterol transporting function of HDL by protecting HDL oxidation. These effects retard atherosclerosis pathogenesis (16-18).

In this study, we aimed to evaluate the effect of *H. pylori* eradication therapy on PON-1 enzyme levels.

MATERIAL AND METHOD

The study was performed prospectively in 126 *H. pylori* positive adult patients. Patients diagnosed with *H. pylori* were treated with eradication therapy (esomeprazole 20 mg 2x1, bismuth subsitrat 300 mg 2x2, metronidazole 500 mg 3x1, tetracyclin 500 mg 4x1). Treatment success was checked 6 weeks after the end of the medications, primarily with the C14 urea-breath test and by histological method or *H. pylori* stool antigen test in cases where the urea-breath test was contraindicated.

After performing eradication therapy and checking the treatment success, 38 *H. pylori*-positive (17 male, 21 female) and 88 *H. pylori*-negative (43 male, 45 female) patients were included in this study. These groups were compared in terms of serum PON-1 levels.

Alcohol ingestion, smoking, intravenous drug use, pregnancy, fish oil consumption, use of gastric acid secretion inhibitor in the last 4 weeks, total bilirubin level >2 mg/dl, cryoglobulinemia, HIV infection, active infection (except *H. pylori* infection), hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic respiratory failure, rheumatoid arthritis, cirrhosis, renal failure, coronary artery disease, cerebrovascular disease and malignancy were exclusion criteria. PON-1 enzyme levels were measured with the spectrophotometric method using the Abbott Aeroset autoanalyzer (USA) and Rel Assay Paraoxonase Kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep).

The normality of distribution of continuous variables was tested by Shapiro Wilk test. Mann Whitney U test and Chi-square test were used to compare two independent groups for continuous and categorical variables, respectively.

Statistical analysis was performed with SPSS for Windows version 16.0 and a p-value <0.05 was accepted as statistically significant.

This research conducted was compatible with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of Keçiören Training and Research Hospital (no:2009/04/30). Detailed information about research was given to all patients and consent form was signed.

RESULTS

One hundred twenty six patients were included in the study. 66 were female and 60 were male. After eradication therapy, *H. pylori* was found to be positive in 38 patients (17 male, 21 female) and negative in 88 patients (43 male, 45 female). Mean age was 44 years in *H. pylori* negative patients and 45 years in *H. pylori* positive patients.

Demographic features and PON-1 enzyme levels of groups are shown in **Table 1**. The groups were similar in terms of gender and age. PON-1 enzyme levels were found to be 165.69 U/L in *H. pylori*-negative and 131.68 U/L in *H. pylori*-positive groups (p=0.02) after *H. pylori* eradication therapy.

Table.1 Demographic data and the paraoxonase 1 levels in Helicobacter pylori positive and Helicobacter pylori negative patients after eradication therapy

	H. pylori-positive	H. pylori-negative	P value
Patients (n)	38	88	
Female/Male	21/17	45/43	0.67
Age (year)	44.21 ± 8.04	45.49 ± 10.49	0.49
Paraoxonase-1 (U/L)	131.68	165.69	0.02

DISCUSSION

Our study is one of the first studies that evaluate the PON-1 activity in patients treated with *H. pylori* eradication therapy. We found that PON-1 levels were higher in patients with eliminated *H. pylori* infection compared to those who had continued to have infection after eradication therapy. This suggested that one of the modifiable risk factors of atherosclerosis could be eliminated by *H. pylori* eradication. The relationship between infection, inflammation and atherosclerosis has been investigated in many studies (19). In the literature, there are studies investigating the association of atherosclerosis with *H. pylori*, Chlamydia and Mycoplasma pneumonia (20-24). The relation between *H. pylori* and coronary artery disease was investigated firstly by Mendall et al. in 1994 (20). Gunn et al. found a significant relationship between atherosclerosis process and *H. pylori* infection (25). Besides infection, an increase in total and LDL cholesterol levels and a decrease in HDL levels are known as the major risk factors for

coronary artery disease. Especially, oxidation of LDL is an important step in early phases of atherosclerosis development (26).

PON-1 is responsible for the antioxidant effect of HDL; it protects LDL cholesterol from oxidation, and makes an important contribution to the antiatherogenic effects of HDL (27,28).

There are a vast number of research about the relation between PON-1 and coronary artery disease. Serdar et al. reported that the patients with coronary artery disease had significantly lower PON-1 levels (29). However, Azarsiz and colleagues showed lower PON-1 levels in coronary artery disease patients, but this difference was not statistically significant (30). In a meta-analysis, Knutson et al. concluded that there is an inverse association between PON-1 activity and CVD risk (31).

In our study, serum PON-1 levels were higher in patients with eliminated *H. pylori* infection compared to those who had continued to have infection after eradication therapy. This suggested that one of the modifiable risk factors of atherosclerosis could be eliminated by *H. pylori* eradication.

This study has several limitations. Firstly, the patient number included in our study was low. Secondly, *H. pylori* eradication success was lower than expected (69.84%). We consider that the low rate of eradication success may be due to non-compliance to treatment or possible metronidazole resistance in patients included in our study. In addition, the presence of Cag-A and Vac-A virulence factors and the effect of Cag-A or Vac-A positivity on PON-1 levels have not been evaluated.

CONCLUSION

Increment in PON-1 level after *H. pylori* eradication might show antiatherosclerotic effect by a possible decrease in LDL oxidation.

REFERENCES

- 1.)Xia HX, Keane CT, Chen J et.al. Transportation of Helicobacter pylori cultures by optimal systems. Journal of Clinical Microbiology. 1994;32(12):3075-7.
- 2.)Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H Association between Helicobacter pylori infection, eradication and diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2019; 10(5):1341-1346.
- 3.)Howden CW. Clinical expressions of Helicobacter pylori infection. The American journal of Medicine. 1996;100(5A):27S-32S.
- 4.)Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006;19(3):449-90
- 5.)Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L.A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. Helicobacter. 2016;21(1):11-23
- 6.)Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et.al. European H, Microbiota Study G, Consensus p. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6-30.

- 7.)Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. Atherosclerosis. 1998;139(2):307-15.
- 8.)Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D et.al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis. 1991;86(2-3):193-9.
- 9.)Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum Paraoxonase-1 Levels are Significantly Decreased in the Presence of Insulin Resistance. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2016;124(7):444-7.
- 10.)Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(5):1340-7.
- 11.)Chandra M, Chandra N, Agrawal R, Kumar A, Ghatak A, Pandey VC. The free radical system in ischemic heart disease. International Journal of Cardiology 1994;43(2):121-5.
- 12.)Ding J, Chen Q, Zhuang X, Feng Z, Xu L, Chen F. Low paraoxonase 1 arylesterase activity and high von Willebrand factor levels are associated with severe coronary atherosclerosis in patients with non-diabetic stable coronary artery disease. Medical Science monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2014;20:2421-9.
- 13.)Erenler AK, Kocabas R, Dogan T, Erdemli HK, Yetim M. Paraoxanase as an indicator of myocardial ischemia and its utility in determining extension of ischemia. The American Journal of Emergency Medicine. 2016;34(1):45-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.008. PubMed PMID: 26475358.
- 14.)Singh K, Singh R, Chandra S, Tyagi S. Paraoxonase-1 is a better indicator than HDL of Atherosclerosis - A pilot study in North Indian population. Diabetes & Metabolic Syndrome. 2018;12(3):275-8.
- 15.)Fulop P, Harangi M, Seres I, Paragh G. Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. Chemico- Biological Interactions 2016;259(Pt B):388-93
- 16.)Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Biochimie. 2017;132:19-27.
- 17.)Jelena Kotur-Stevuljevic JV, Aleksandra Stefanovic, Aleksandra Zeljkovic et.al Paraoxonase-1 and atherosclerosis-related diseases. Biofactors 2020;46:193-205.
- 18.)Lioudaki S, Verikokos C, Kouraklis G, et.al. Paraoxonase-1: Characteristics and role in atherosclerosis and carotid artery disease. Current Vascular Pharmacology 2019;17(2):141-6.
- 19.)Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997;350(9075):430-6.
- 20.)Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et. al.Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. British Heart Journal 1994;71(5):437-9.
- 21.)Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease. Journal of Physiology and Pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. 2006;57 Suppl 3:101-11.
- 22.)Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA. 1992;268(1):68-72.
- 23.)Saikku P, Leinonen M, Mattila K et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet. 1988;2(8618):983-6.
- 24.)Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, Rodriguez DI, Lee A, Grayston JT. Isolation of Chlamydia pneumoniae from a carotid endarterectomy specimen. The Journal of Infectious Diseases. 1997;176(1):292-5.
- 25.)Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ.

Significant association of cagA positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction. Heart 2000;84(3):267-71.

26.)Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2018;16(3):418-28.

27.)Aviram M, Hardak E, Vaya J et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. Circulation 2000;101(21):2510-7.

28.)Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in atherosclerosis. Current Atherosclerosis Reports 2017;19(11):42.

29.)Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. Clin Biochem. 2006;39(8):794-803.

30.)Azarsiz E KM, Payzin S, Sözmen EY. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. Int J Cardiol 2003;91:43-51.

31.)Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP. Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. Atherosclerosis. 2016;245:143-54.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S7-S10

This research was approved by the Local Ethics Committee of Keçiören Training and Research Hospital (no: 2009/04/30).

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANILI TÜRK HASTA POPÜLASYONUNDA 25-HİDROKSİ (OH) VİTAMİN D EKSİKLİĞİ PREVELANSI**PREVALENCE OF 25-HYDROXY (OH) VITAMİN D DEFICIENCY IN THE TURKISH PATIENT POPULATION DIAGNOSED WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM**

Muhammed Erkam SENCAR¹, Murat ÇALAPKULU¹, Davut SAKIZ², Hayri BOSTAN¹, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL¹, Erman Çakal¹

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada primer hiperparatiroidi (PHP) hastalarında 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) eksikliğinin frekansını belirlemeyi ve mevsimsel değişimin 25(OH)D düzeyine etkisi olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya PHP tanısı almış 144 hasta ve 80 kontrol hastası alındı. Demografik ve laboratuvar veriler kaydedildi.

BULGULAR: PHP hastalarının parathormon (PTH) ($p<0,001$), kalsiyum (Ca) ($p<0,001$), ve alkalin fosfataz (ALP) ($p<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken, 25(OH)D ($p=0,006$) ve fosfor (P) ($p<0,001$) düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği %76 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %17 düzeyinde saptandı. Kontrol grubunda 25(OH)D eksikliği %70 oranında saptandı. PHP hastalarının 25(OH)D düzeyini tanı aldıkları mevsime göre incelendiğimizde ortalama 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,66$). PHP hastalarında; 25(OH)D eksikliği bulunanlarda PTH ($p=0,02$) düzeyi, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken P ($p=0,04$) düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı. Üç grup arasında Ca düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,47$). 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,308$, $p<0,001$) 25(OH)D düzeyi ile Ca düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,31$).

SONUÇ: PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda saptanmıştır. PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi; Vitamin D Eksikliği; 25-hidroksivitamin D

ABSTRACT

AIM: In this study, we tried to determine the frequency of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) deficiency in primary hyperparathyroidism (PHP) patients and to investigate whether seasonal change affects 25(OH)D level.

MATERIAL AND METHOD: 144 patients diagnosed with PHP and 80 control patients were included in the study. Demographic and laboratory data were recorded.

RESULTS: In PHP patients, parathormone (PTH) ($p<0,001$), calcium (Ca) ($p<0,001$), and alkaline phosphatase (ALP) ($p<0,001$) values were found to be significantly higher than the control group, while 25(OH)D ($p=0,006$) and phosphorus (P) ($p<0,001$) levels were significantly lower. 25(OH)D deficiency was detected in 76% of PHP patients, while 25(OH)D insufficiency was found at 17%. 25(OH)D deficiency was found in 70% of the control group. When we analyzed the 25(OH)D level of PHP patients seasonally, there was no statistically significant difference in mean 25(OH)D levels according to the seasons ($p=0,66$). PTH ($p=0,02$) level was found to be significantly higher and P ($p=0,04$) level was found to be significantly lower in the PHP patients with 25(OH)D deficiency compared to groups with 25(OH)D insufficient and sufficient groups. There was no significant difference between the Ca levels among three groups ($p=0,47$). While there was a negative correlation between 25(OH)D level and PTH level ($r=-0,308$, $p<0,001$), no correlation was found between 25(OH)D level and Ca level ($p=0,31$).

CONCLUSION: The prevalence of 25(OH)D deficiency was higher in PHP patients than the healthy population. 25(OH)D level was low in PHP patients regardless of season.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism; Vitamin D Deficiency; 25-hydroxyvitamin D

¹ S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Ankara, Türkiye.

² Mardin Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Mardin, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2020 / April 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Murat ÇALAPKULU

Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90

E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Murat ÇALAPKULU (ORCID : 0000-0002-7445-2275),

Muhammed Erkam SENCAR (ORCID : 0000-0001-5581-4886)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: erkamsencar@gmail.com,

Davut SAKIZ (ORCID : 0000-0003-1480-888X)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: davut.dr@hotmail.com,

Hayri BOSTAN (ORCID : 0000-0002-4957-9856)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: drhayribostan@gmail.com,

İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL (ORCID : 0000-0003-3999-6426)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: ilknur_dr@yahoo.com,

Erman ÇAKAL (ORCID : 0000-0003-4455-7276)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: ermancakal@hotmail.com

Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHP), otonom çalışan bir veya daha fazla paratiroid bezine bağlı paratiroid hormonun (PTH) kalsiyum (Ca) düzeyinden bağımsız şekilde aşırı salgılanmasına neden olan endokrin bozukluktur. 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) eksikliğinin PHP hastalarında normal popülasyona göre daha sık izlendiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (1). Özellikle gelişmiş ülkelerde 25(OH)D eksikliğinin azalması ile birlikte PHP hastalarında osteitis fibroza sistika gibi komplikasyonların azaldığı ve asemptomatik hastaların arttığı saptanmıştır (2). PHP hastaları ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda 25(OH)D eksikliği (≤ 20 ng/ml) veya yetersizliği (>20 ve <30 ng/mL) olan hastaların hastalıklarının daha şiddetli olduğu, kemik bulgularının daha belirgin olduğu ve daha büyük adenom hacimlerine sahip olduğu gösterilmiştir (2,3). Ayrıca 25(OH)D replasmanının beklenilen aksine Ca düzeyinde yükselme yapmadığı hatta PTH düzeyinde gerileme yaptığı gösterilmiştir (4). Asemptomatik PHP yönetim kılavuzunda bu vakalarda 25(OH)D düzeyinin >20 ng/ml olacak şekilde replase edilmesi önerilmektedir (5). Literatürde mevsimsel 25(OH)D seviyesindeki değişikliklerin PTH seviyesini ve hastalık şiddetini etkilediği gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8). Bu çalışmada, literatürde Türk popülasyonundaki PHP hastalarında 25(OH)D eksiklik prevalansını ve mevsimsel değişikliğin 25(OH)D üzerine etkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada PHP hastalarında 25(OH)D eksikliğinin frekansını belirlemeyi ve mevsimsel değişikliğin 25(OH)D düzeyine etkisi olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma merkezimizde 2017 ile 2019 yılları arasında PHP tanısı alan 156 hastanın ve 80 sağlıklı kontrolün retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. PHP tanısı hiperkalsemi ve eşlik eden uygun olmayan yüksek serum PTH düzeyleri ile konuldu. Normokalsemik hiperparatiroidizm tanısı olan 12 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm hastaların tanı öncesi Ca ve PTH düzeyleri 2 kere çalışıldı ve tüm hastalar preoperatif ultrasonografi (US) ve technetium-99m sestamibi sintigrafi ile birlikte değerlendirildi. Tüm hastaların 25(OH)D düzeyleri tanı anı ölçüldü. 25(OH)D replasmanı alan veya 25(OH)D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. PHP hastalarında mevsimsel değişikliğin 25(OH)D düzeyine etkisi hastaların tanı aldıkları mevsime göre 4 gruba ayrılmasından sonra tanı anı 25(OH)D düzeyleri karşılaştırılarak yapıldı. Kontrol grubu merkezimize rutin bir kontrol için başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

Serum total 25(OH)D ve PTH, Beckman Coulter UniCel DxI 800 immünoanaliz sistemleri kullanılarak ölçüldü (Beckman Coulter Inc. Brea, California, USA). Referans değerleri PTH için 19,8-74,9 pg/ml iken 25(OH)D için 10-42 ng/mL'dir. Serum 25 (OH) D düzeylerine göre hastalar üç gruba ayrıldı; ≤ 20 ng/mL (D vitamini eksikliği), >20 ila <30 ng/mL (D vitamini yetersiz) ve ≥ 30 ng/mL (yeterli D vitamini) (9,10). Paratiroid US, US kulla-

nımında deneyimli endokrinoloji uzmanları tarafından, 13MHz lineer prob ile Hitachi HI Vision Prerius marka US (Hitachi, Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm sintigrafik görüntüler; kafanın, boynun ve üst toraksın erken ve geç statik düzlemsel görüntüleri ve ayrıca spekt görüntüleri, çift başlıklı bir gama kamera (Siemens ecam-signature; Siemens, Hoffmann Estates, Illinois, ABD) kullanılarak elde edildi. Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (versiyon 21.0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Normal dağılım varsayımın sağlanması durumunda bağımsız gruplar için bağımsız örneklem T-testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ölçümlerinden yararlanılmıştır. Bu ölçümlerde dağılım varyanslarının homojen olmadığı durumlarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis H Testleri kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışma 144 PHP ve 80 sağlıklı gönüllünün değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri ve başlangıç laboratuvar bilgileri **Tablo 1**'de verilmiştir. PHP hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0,19$) ve cinsiyet ($p=0,15$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beklenildiği gibi PHP hastalarının PTH ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$), ve alkalen fosfataz (ALP) ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken 25(OH)D ($p=0,006$) ve fosfor (P) ($p < 0,001$) düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. PHP hastalarında ortalama 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml saptanırken kontrol grubunda 19 ng/ml saptandı. Çalışmada PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği %76 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %17 düzeyinde saptanmıştır. Kontrol grubunda 25(OH)D eksikliği %70 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %24 oranında saptanmıştır. PHP hastalarının 25(OH)D düzeyini tanı aldıkları mevsime göre incelediğimizde ortalama 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,66$) (**Tablo 2**). PHP hastalarında; 25(OH)D eksikliği bulunanlarda PTH ($p=0,02$) düzeyi, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken, fosfor ($p=0,04$) düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı (**Tablo 3**). Üç grup arasında Ca düzeyleri arasında fark saptanmadı (11,4; 11; 11 mg/dl $p=0,47$). 25(OH)D yetersiz grup (20-30 ng/mL) ile 25(OH)D yeterli grubu (≥ 30 ng/mL) karşılaştırdığımızda biyokimyasal verilere göre

hastalık şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,308$, $p<0,001$), 25(OH)D düzeyi ile Ca düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,31$).

Tablo 2. Primer hiperparatiroidi hastalarında vitamin D düzeyinin mevsimsel dağılımı

	n	Vitamin D düzeyi	p
İlkbahar	35	14,4 ±9,5	0,66
Yaz	30	16,7 ±6,1	
Sonbahar	32	14,7 ±7,8	
Kış	47	14,8 ±8,7	

TARTIŞMA

Çalışmamızda PHP tanısı almış hastalarda vitamin D eksikliği oranı %75 ve 25(OH)D yetersizlik oranı %18 olarak saptandı. Toplam %93 hastada vitamin D eksikliği veya yetersizliği görüldü. Vitamin D eksikliği; sekonder hiperparatiroidinin en sık sebebi olduğu gibi, PHP hastalarında da yüksek oranda izlenmektedir (2,3). Kılavuzlar tüm PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi görülmesini ve şiddetli hiperkalsemi olmadığı takdirde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalarda replasman önermektedir (4,5,11). Türkiye'de 25(OH)D eksikliği prevalansını belirlemek için yapılan çalışmalarda 25(OH)D eksik-

lik prevalansının %63-75 arasında olduğu saptanmıştır (12,13). Hatta Satman ve arkadaşlarının 9560 erişkini taramdığı TURDEP-2 çalışmasında 25(OH)D eksiklik prevalansı %93 olarak saptanmıştır (14). Türkiye 25(OH)D eksikliğinin endemik görüldüğü ülkelerden birisi olsa da PHP hastalarında kontrol grubuna göre bu oranın daha fazla ve eksikliğin daha şiddetli olduğunu tespit ettik.

Boudou ve arkadaşlarının Fransız popülasyonundaki PHP hastalarında yaptığı çalışmada 25(OH)D eksiklik (≤ 20 ng/mL) oranı %93 olarak saptanırken aynı dönemde Fransa popülasyonunda 25(OH)D eksiklik prevalansı %38 olarak tahmin edilmektedir (1,2). Danimarka'da yapılan, 289 PHP ve 289 sağlıklı vakanın incelendiği başka bir çalışmada mevsimlerden bağımsız olarak 25(OH)D düzeyi eksikliğinin PHP hastalarında anlamlı oranda daha fazla izlendiği saptandı (%80 vs %61) (7). PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi 13 ng/mL saptanırken kontrol hastalarında 17 ng/ml olarak saptanmıştır (7). PHP ve 25(OH)D eksikliği birlikteliğinin sıklığının nedeni kesin olarak bilinmese de 2 hipotez üzerinde durulmaktadır. Kronik 25(OH)D eksikliğinin paratiroid bez stimülasyonu yaparak otonomiye sebep olduğu ve sonuçta hiperplazi ve adenoma neden olduğu düşünülmektedir (2). Bir diğer olası mekanizma ise artmış PTH düzeyinin 1 α -hidroksilaz stimülasyonuna neden olarak normale göre fazla oranda 25-OH(D)'nin 1,25-dihidroksivitamin-D'ye dönüşümünü stimüle etmesidir (2). Artan 1,25-dihidroksivitamin-D de dermal vitaminD3 üretimini baskılamaktadır.

Tablo 1. Demografik ve klinik veriler

	Primer hiperparatiroidi hastaları	Kontrol	p
Yaş (yıl)	49 ±8	48 ±5	0,19
Cinsiyet (K/E)	119 (%83)/ 25 (%17)	52(%74)/ 18 (%26)	0,15
Parathormon (pg/ml)	141 (67-922)	44 (18-64)	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	11,3 ±0,8	9,4 ±0,3	<0,001
Fosfor (mg/dL)	2,6 ±0,5	3,3 ±0,3	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,81 ±0,19	0,75 ±0,13	0,01
Alkalen Fosfataz (U/L)	118 (53-773)	67 (45-136)	<0,001
Vitamin D (ng/ml)	14,9±8,2	18,6±8,1	0,006

Tablo 3. Primer hiperparatiroidi hastalarında vitamin D düzeyine göre klinik veriler

Vitamin D	Eksiklik	Yetersizlik	Normal	p
Parathormon (pg/ml)	156 (67-922)	118 (67-431)	118 (80-271)	0,02*
Kalsiyum (mg/dl)	11,4 ±0,9	11 ±0,5	11 ±0,3	0,47
Fosfor (mg/dL)	2,6 ±0,5	2,8 ±0,5	2,9 ±0,2	0,04**
Kreatinin (mg/dL)	0,81 ±0,2	0,83 ±0,12	0,8 ±0,16	0,53
Alkalen Fosfataz (U/L)	119 (53-173)	112 (62-196)	96 (77-156)	0,17
Vitamin D (ng/ml)	11,2 ±4,1	23,7 ±2,4	36 ±5,8	<0,001***

*Normal&Yetersizlik $p= 0,98$; Normal&Eksiklik $p=0,03$; Yetersizlik&Eksiklik $p=0,02$

** Normal&Yetersizlik $p=0,48$; Normal&Eksiklik $p=0,01$; Yetersizlik&Eksiklik $p=0,42$

***Normal&Yetersizlik $p<0,001$; Normal&Eksiklik $p<0,001$; Yetersizlik&Eksiklik $p<0,001$

PHP ve 25(OH)D eksikliği birlikteliğinin diğer bir önemi ise 25(OH)D eksikliğinin, hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını arttırmasıdır (2,15,16). Bizim çalışmamızda da 25(OH)D eksik PHP hastalarında PTH, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanırken; P düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı. 25(OH)D yetersiz grup ile 25(OH)D yeterli grup arasında biyokimyasal verilere göre hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Amerika ve Çin'deki PHP hastalarını karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada; Amerika ve Çin popülasyonlarında hastaların ortalama vitamin D düzeyi sırasıyla 21ng/ml ve 9 ng/ml olarak saptanırken Amerikan popülasyonunda hastaların >%80'inin asemptomatik olduğu Çin popülasyonunda ise hastaların %94'ünün semptomatik olduğu görülmüştür (16). Çin popülasyonundaki PHP hastalarında semptomatik hasta oranının fazla olması ve semptomların çok daha şiddetli olması 25(OH)D düzeyindeki farka bağlanmıştır (16).

Bu çalışmada yapılan alt analizlerde PHP hastalarının 25(OH)D düzeylerinde beklenenin aksine mevsimsel farklılık saptanmamıştır. Bu da PHP hastalarında 25(OH)D eksikliğinde güneş ışığından bağımsız bir faktörün de rol oynadığını göstermektedir. 25(OH)D seviyesi bireylerin güneş ışığına maruz kalma süresinden etkilenmektedir ve mevcut çalışmada katılımcıların güneş ışığına maruz kalma süresinin eksik olması bu çalışmanın limitasyonudur. Moosgaard ve arkadaşları mevsimden bağımsız olarak PHP hastalarında 25(OH)D düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır (7). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada da PHP hastalarının 25(OH)D düzeylerinde mevsimsel değişiklik olmadığı tespit edilmiş ancak bu sonuç yaygın 25(OH)D takviyesine bağlanmıştır (17). Çalışmamızın bir diğer limitasyonu ise 25(OH)D düzeyinin semptomatik hastalık ve komplikasyonlar ile ilişkisinin değerlendirilememiş olmasıdır. Özetle PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha fazla oranda görülmekte ve 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşük saptanmaktadır. Ayrıca vitamin D eksikliğinin hastalık şiddeti ve komplikasyonları ile ilişkisi bulunmaktadır ve uygun vitamin D replasmanının hiperkalsemi veya hiperkalsiüri seviyesinde kötüleşme yapmadığı literatürde gösterilmiştir (18). Bu nedenle PHP tanısı koyulan tüm hastalarda mevsimden bağımsız olarak 25(OH)D düzeyi de mutlaka kontrol edilmelidir.

SONUÇ

PHP hastalarında 25(OH)D eksiklik prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda saptanmıştır ve PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca 25(OH)D eksik PHP hastalarında 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre PTH daha yüksek saptanırken P daha düşük saptanmıştır.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- 1.)Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J.Endocrinol. Invest.* 29, 511-515 (2006)
- 2.)Silverberg SJ. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007.
- 3.)Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3443-51.
- 4.)Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Brief report; Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-6
- 5.)Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;3561-9.
- 6.)Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014;25:933-41.
- 7.)Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:506-13
- 8.)Nevo-Shor A, Kogan S, Joshua BZ, Bahat-Dinur A, Novack V, Fraenkel M. Seasonal changes in serum calcium, PTH and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2016;89:59-63.
- 9.)Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;266-81.
- 10.)Hollick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30
- 11.)Walker MD, Silverberg SJ; Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 115-125
- 12.)Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
- 13.)Alpdemir M. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* 2019;2:0-3.
- 14.)Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- 15.)Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C; Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pr* 2002;266-70.
- 16.)Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ; Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med.* 2000; 158-65
- 17.)Cong E, Walker MD, Kepley A, Zhang C, McMahan DJ, Silverberg SJ. Seasonal variability in Vitamin D levels no longer detectable in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3452-9.
- 18.)Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol* 2019;44:221-31.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S11-S14

Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN BİREYLERDE PARATIROID BEZLERİNİN ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANKSİYETE-DEPRESYON İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF PARATHYROID GLANDS IN INDIVIDUALS WITH VITAMIN D DEFICIENCY AND RELATIONSHIP WITH ANXIETY-DEPRESSION**Mehmet BÜYÜKŞİRECİ¹, Dilek EKER BÜYÜKŞİRECİ²**ÖZET**

AMAÇ:Bu çalışmada amacımız vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin ultrasonografi(US) ile değerlendirilmesi ve paratiroid bezi hacminin anksiyete-depresyon düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesidir.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmaya vitamin D eksikliği olan ve vitamin D düzeyleri normal saptanan 30-65 yaş arası 39 birey dahil edildi (24 katılımcı vitamin D eksikliği grubunda, 15 katılımcı kontrol grubunda). Vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan katılımcılar vitamin D eksikliği grubuna dahil edildi. Tüm katılımcılara hastane anksiyete-depresyon ölçeği dolduruldu. Katılımcıların serum vitamin D, kalsiyum ve parathormon düzeyleri kayıt altına alındı. Katılımcılara laboratuvar verilerine kör bir radyolog tarafından paratiroid bezlerine yönelik ultrasonografik (US) değerlendirilmeyapıldı ve katılımcıların US ile tespit edilebilen paratiroid bezlerinden en büyüğünün hacmi ölçülerek kaydedildi.

BÜLGULAR: Cinsiyet dağılımı, yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKI) her iki grupta benzer bulundu. Vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,009). Her iki grup arasında anksiyete düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Vitamin D eksikliği olan grupta depresyon skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). Vitamin D eksikliği olan grupta US ile 19 kişide paratiroid bezi görülebilen kontrol grubunda sadece 5 kişide paratiroid bezi US ile görülebildi (p=0,004). Vitamin D eksikliği olan grup ile kontrol grubu arasında paratiroid bezi hacmi açısından anlamlı fark saptanmadı. Vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezi hacmi ile anksiyete ve depresyon arasında korelasyon saptanmadı (r=0.052 p=0.833, r=-0.001 p =0.997 sırasıyla).

SONUÇ: Vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezi hacminde artış saptanmadı. Vitamin D eksikliği olan grupta paratiroid bezi hacmi ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Vitamin D eksikliği, paratiroid bezi, ultrasonografi, anksiyete, depresyon

ABSTRACT

AIM: To evaluate the parathyroid gland volume by ultrasonography in participants with vitamin D deficiency and to determine the relationship between parathyroid gland volume measurement and anxiety-depression level.

MATERIALS AND METHODS: This study included 39 participants between the ages of 30-65 years (24 participants in vitamin D deficiency group, 15 participants in control group). Participants with vitamin D level<20 ng/ml were included into the vitamin D deficiency group. All participants were determined with hospital anxiety-depression scale. Serum vitamin D, calcium and parathormone levels of the participants were recorded. The parathyroid glands of participants were assessed by a radiologist who was blinded to the groups of participants, with ultrasonography.

RESULTS: Gender distribution, age, height, weight and body mass index (BMI) were similar in both groups. Parathormone level was found significantly higher in the vitamin D deficiency group compared to the control group (p = 0.009). There was no significant difference between the two groups in anxiety level. The depression score was found significantly higher in the vitamin D deficiency group compared to the control group (p <0.001). Parathyroid gland was seen in 19 participants in the vitamin D deficiency group and only 5 participants in the control group by ultrasonography (p = 0.004). There was no significant correlation between parathyroid gland volume and anxiety-depression level in the vitamin D deficiency group (r=0.052 p=0.833, r=-0.001 p =0.997 respectively).

CONCLUSION: Parathyroid gland volume was not found to be increased in vitamin D deficiency. There was no relationship between parathyroid gland volume, anxiety and depression in vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D deficiency, parathyroid gland, ultrasonography, anxiety, depression

¹ Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye.

² Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet BÜYÜKŞİRECİ

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çepni Mah. İnönü Caddesi No:176 Merkez Çorum, Türkiye

Gsm: +90 554 297 52 57

E-posta: mehmetbuyuksireci@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Mehmet BÜYÜKŞİRECİ (ORCID : 0000-0002-9004-3105),

Dilek Eker BÜYÜKŞİRECİ (ORCID : 0000-0002-5420-7563) E-posta: dilekeker55@gmail.com

GİRİŞ

Hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden parathormon salınımının artışı sonucu hiperkalsemi ile karakterize bir hastalıktır (1). Primer hiperparatiroidizm genellikle soliter paratiroid adenomlarına bağlı olarak gelişir. Sekonder hiperparatiroidizm ise vitamin D eksikliğine bağlı gelişen hipokalsemi sonucu oluşur (2). Serum vitamin D düzeyi ile parathormon düzeyi arasında ters ilişki vardır. Ancak vitamin D eksikliği olan tüm bireylerde parathormon yüksekliği görülmez. Bu cevap vitamin D eksikliğinin ciddiyetine bağlıdır. Vitamin D eksikliği 3 aşamada sınıflandırılabilir. Evre 1; Hafif Vitamin D eksikliğinde (25-OH vitamin D seviyesi 25-50 nmol/L) serum parathormon seviyesinde %15 artış izlenir. Evre 2; Orta vitamin D eksikliğinde (25-OH vitamin D seviyesi <25 nmol/L) parathormon seviyesinde %15-30 artış beklenir. Evre 3; ağır vitamin D eksikliğinde (25-OH vitamin D seviyesi <12,5 nmol/L) parathormon seviyesinde %30'dan fazla artış izlenmektedir (3). Şu anki verilere göre vitamin D düzeyi <20 ng/ml vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır (4).

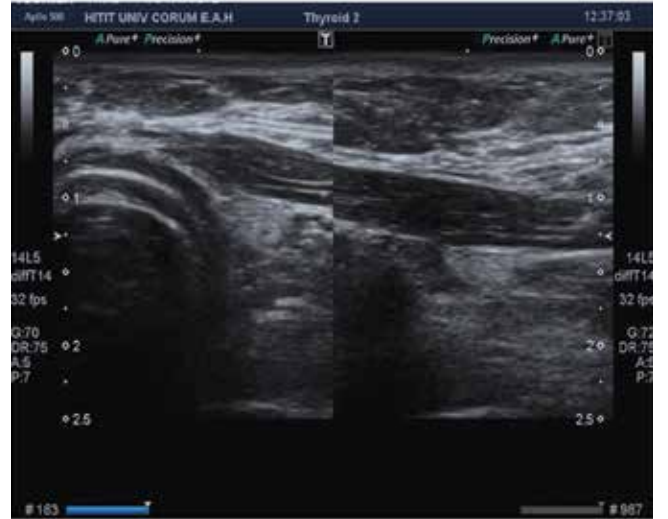
Vitamin D eksikliğinin; yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, gündüz uyukuluk hali ve yorgunluğa yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca vitamin D eksikliği düşük fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkilidir (5). Vitamin D eksikliği günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve anksiyete ve depresyonda artışa neden olabilir. Alencar ve ark. ile Yavuz YC ve ark. çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında vitamin D eksikliği ve parathormon artışı ile anksiyete-depresyon düzeyleri arasında ilişki tespit etmişlerdir (6,7). Literatürde vitamin D eksikliği ve parathormon artışı ile depresyon düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren birkaç adet çalışma bulunsa da, vitamin D eksikliğinde paratiroid bezi hacim artışının ve anksiyete- depresyon ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin ultrasonografi ile değerlendirilmesini ve paratiroid bezi hacminin anksiyete-depresyon ile ilişkisinin belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran vitamin D eksikliği olan ve vitamin D düzeyleri normal saptanan 30-65 yaş arası 39 birey dahil edildi (24 katılımcı vitamin D eksikliği grubunda, 15 katılımcı kontrol grubunda). Vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan katılımcılar vitamin D eksikliği grubuna dahil edildi. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra katılımcılara hastane anksiyete-depresyon ölçeği dolduruldu. Katılımcıların serum vitamin D, kalsiyum ve parathormon düzeyleri kayıt altına alındı. Sonrasında katılımcılara laboratuvar verilerine kör bir radyolog tarafından paratiroid bezlerine yönelik ultrasonografi yapıldı.

Ultrasonografi hasta supin pozisyonda yatar halde ve boyun ekstansiyonda iken yapıldı. İnceleme boynun merkezinden subklavyen vene ve submandibular bezlere doğru, tiroid bezi referans alınarak yapıldı. Paratiroid bezleri tiroidin sağ veya sol lob inferior komşuluğunda izlendi Genişlemiş paratiroid bezleri, tiroid bezinden

daha az ekojenisiteye sahip, çevre yumuşak dokulara kıyasla hiperekoik homojen yapı olarak tanındı. Ultrasonografi ile tespit edilebilen paratiroid bezlerinden en büyüğünün hacmi kaydedildi. Çalışmada Toshiba Applio 500 ultrasonografi cihazı ile 14 MHz linear prob kullanılarak paratiroid bezi ultrasonografik değerlendirmesi yapıldı. Tespit edilebilen tüm paratiroid bezlerine renkli Doppler US ile bakılmasına rağmen belirgin vaskülarizasyon izlenmedi. Paratiroid bezi hacim hesaplaması üç farklı düzlemde boyut alınarak US cihazının yazılımındaki hacim hesaplama formülü ile hesaplandı (**Resim-1**).



Resim 1 Genişlemiş ve ekojenisitesi değişmiş paratiroid bezi



Resim 2 Paratiroid bezinin boyutlarının ölçülmesi ve hacminin hesaplanması

Akut ağrılı hastalar, romatizmal hastalığı olanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, kronik böbrek hastalığı, diyabet, malignite gibi kronik hastalığı olanlar, tiroid cerrahisi geçirenler ve bilinen tiroid hastalığı olanlar, bilinen paratiroid hastalığı olan veya US değerlendirmesinde paratiroidde adenom saptananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışma için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 161, tarih: 05.02.2020). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows sürüm 21.0 programı kullanıldı. Grupların karşılaştırmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılıma uyan değişkenler için student t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi % 5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Vitamin D eksikliği olan 24 katılımcı ile vitamin D düzeyi normal olan 15 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet dağılımı, yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) her iki grupta benzer bulundu (**Tablo-1**). Kontrol grubunda 10 kişide son 3 ayda vitamin D kullanımını vardı ($p<0,001$). Vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,009$) (**Tablo-1**). Vitamin D eksikliği olan grupta vitamin D düzeyi $7,84\pm 3,21$, kontrol grubunda ise $41,43\pm 20,42$ olarak saptandı ($p<0,001$). Vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyi $49,5$ ($36,5-62$) pg/ml, kontrol grubunda 28 ($23,8-41,39$) pg/ml olarak bulundu ($p=0,009$). Vitamin D eksikliği olan grupta kalsiyum düzeyi $9,2$ ($9,1-9,5$) mg/dl, kontrol grubunda ise $9,3$ ($9,2-9,5$) mg/dl olarak saptandı ($p=0,589$).

Her iki grup arasında anksiyete düzeyi açısından anlamlı

fark saptanmadı. Vitamin D eksikliği olan grupta depresyon skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Vitamin D eksikliği olan grupta ultrasonografi ile 19 kişide paratiroid bezi görülebilirken kontrol grubunda sadece 5 kişide paratiroid bezi ultrasonografi ile görülebildi ($p=0,004$). Vitamin D eksikliği olan gruptan 19 kişi ile kontrol grubundan 5 kişinin ultrasonografik olarak en büyük paratiroid bezinin hacmi ölçülmüş olup iki grup arasında paratiroid bezi hacmi açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo-1**). Vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezi hacmi ile anksiyete ve depresyon arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,052$ $p=0,833$, $r=-0,001$ $p=0,997$ sırasıyla). Vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyleri ile anksiyete arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,465$ $p=0,022$) (**Tablo-2**). Vitamin D eksikliği olan grupta vitamin D düzeyi ve kalsiyum düzeyi ile paratiroid bezi hacmi, anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (**Tablo-2**). Vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyi ile paratiroid bezi boyutu ve depresyon düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo-2**).

Tablo 2. Vitamin D eksikliği grubunda vitamin D düzeyi, kalsiyum, parathormon düzeyleri ile paratiroid bezi hacmi, anksiyete ve depresyon arasındaki korelasyon

	Vitamin D düzeyi r	Kalsiyum düzeyi r	Parathormon düzeyi r
Paratiroid bezi hacmi	0,086	-0,068	0,161
Anksiyete	-0,309	0,073	0,465*
Depresyon	-0,083	-0,041	0,222

* $p=0,022$

Tablo 1. Vitamin D eksikliği olan grup ile kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	Vitamin D eksikliği grubu n=24	Kontrol grubu n=15	p değeri
Cinsiyet (erkek)	2	1	0,849
Yaş (yıl)	50 (35-56)	57 (36-63)	0,119
Boy (cm)	162,41±6,55	163,3±6,9	0,680
Kilo (kg)	71,70±8,46	73,73±9,1	0,486
BKİ (kg/m ²)	27,25±3,42	27,63±2,81	0,721
Son 3 ayda vitamin D kullanımı (var)	0	10	<0,001
Kalsiyum düzeyi (mg/dl)	9,2 (9,1-9,5)	9,3 (9,2-9,5)	0,589
Parathormon düzeyi (pg/ml)	49,5 (36,5-62)	28 (23,8-41,39)	0,009
Vitamin D düzeyi (ng/ml)	7,84±3,21	41,43±20,42	<0,001
Anksiyete skoru	4 (3-5)	4 (3-5)	0,415
Depresyon skoru	7 (5,25-7,75)	4 (3-5)	<0,001
Paratiroid bezi (var)	19	5	0,004
Paratiroid bezi hacmi (cc)	0,20±0,160 (n=19)	0,187±0,176 (n=5)	0,862

Veriler ortalama±standard sapma, median (%25-75) veya n=sayı şeklinde verilmiştir. $p<0,05$ anlamlı BKİ: Beden-kitle indeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ve paratiroid bezi hacminin anksiyete-depresyon ile ilişkisinin belirlenmesiydi. Son yıllarda D vitamininin depresyondaki rolünü araştıran çalışmalar artmaktadır. Vitamin D ile depresyon arasındaki ilişkiyi destekleyen en az üç kanıt hattından bahsedilmektedir: Birincisi; ruh hali düzenlemesinde önemli rol oynayan prefrontal ve singulat korteks gibi beyin bölgelerinde vitamin D reseptörlerinde (VDR) artış görülmesi, ikincisi; depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişkide vitamin D'nin immün modülatör rol oynaması, üçüncüsü ise vitamin D'nin nöroprotektif rolüdür (8-12). Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan grupta depresyon düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Literatürdeki kanıtlar vitamin D ile depresyon arasındaki ilişkiyi desteklese de kesin ilişki henüz ortaya konulamamıştır (13). Bunun nedeni yapılan çalışmaların birçoğunun kesitsel çalışma olmasından kaynaklanabilir. Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan kanıtlara göre klinik depresyonda vitamin D takviyesinin üstün terapötik faydaları olduğu düşünülmektedir (13).

Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan grup ile kontrol grubu arasında anksiyete skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak vitamin D eksikliği olan grupta parathormon düzeyleri ile anksiyete arasında ilişki saptandı. Hemodiyalize giren çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmada serum düşük vitamin D düzeyleri ile anksiyete arasında ilişki saptanmıştır (14). Sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada düşük vitamin D düzeyleri ile glukoz metabolizması arasında ilişki saptanmıştır ancak anksiyete ve depresyon ile arasında ilişki saptanmamıştır (15). Depresyon, anksiyete ile vitamin D ilişkisinin varlığını kanıtlayan prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Paratiroid bezleri ultrasonografik incelemelerde tiroid dokusu ile benzer eko yapısında olduklarından rutin incelemelerde genellikle görülmezler. Patolojik paratiroid dokusu, bezin genişlemesi ve ekojenitesinin değişmesinden dolayı görünür hale gelir (16). Birçok çalışma anormal paratiroid bezinin tespitinde US'nin rolünü kabul etse de, bu çalışmalarda US'nin sensitivitesi oldukça farklı bulunmuştur (17,18). Ultrasonografinin en önemli kısıtlılığı hiç şüphesiz ki yapan kişiye göre doğruluğunun değişkenlik göstermesidir. Ayrıca multinodüler tiroid hastalıklarında US'nin sensitivitesi düşmektedir (17,19). Bizim çalışmamızda bilinen tiroid hastalığı olan veya US ile tiroid hastalığı tespit edilenler çalışmadan dışlandı. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan grupta ultrasonografi ile 19 kişide paratiroid bezi görüntülenebilirken, kontrol grubunda sadece 5 kişide paratiroid bezi ultrasonografi ile görüntülenebildi. Bu durum vitamin D eksikliğinde paratiroid bezlerinin ekojenitesinin değiştiğini, boyutlarının arttığını ve sonuç olarak US ile saptanabilmelerini sağladığını gösterebilir. Nitekim Vitamin D eksikliğinde kan parathormon düzeylerinde artış görülmesi bu durumu destekle-

yebilir. Çalışmamızda iki grup arasında paratiroid bezi hacmi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle vitamin D düzeyi düştükçe her ne kadar parathormon seviyeleri artsa da paratiroid bezi hacminde artış olacağını söyleyemeyiz. Bu çalışmada kontrol grubundaki katılımcı sayısının ve US ile görüntülenebilen paratiroid bezi sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olabilir. Çalışmamızın bir diğer amacı da vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezi hacminin anksiyete ve depresyon ile ilişkisini saptamaktı. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezi hacmi ile anksiyete ve depresyon arasında ilişki saptanmadı.

Bu çalışma vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin ultrasonografi ile değerlendirildiği ve paratiroid bezi hacminin anksiyete-depresyon ile ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır ve vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin görüntülenmesi konusunda ileri radyolojik tetkiklerle yapılacak yeni çalışmalar planlanmasına katkı sağlayacaktır. Ancak katılımcı sayısının azlığı, kesitsel bir çalışma olması, US'nin gerçekleştiren kişiye göre değişkenlik göstermesi çalışmanın eksik yönlerindedir. Bu nedenle randomize kontrollü kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmada Vitamin D eksikliği olanlarda US ile paratiroid bezinin tespit edilebilirliğinde artış saptanırken bez hacminde artış saptanmadı. Vitamin D eksikliği olan grupta paratiroid bezi hacmi ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamız vitamin D eksikliği olanlarda paratiroid bezinin görüntülenmesi konusunda daha fazla sayıda katılımcı ve ileri radyolojik tetkiklerle yapılacak yeni çalışmaların planlanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.)Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374:145-158.
- 2.)Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Am J Clin Nutr. Vol. 65. Press: OUP Academic. Oxford University; 1997. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women; pp. 67-71.
- 3.)Hussain A, Latiwesh OB, Ali A et al. Parathyroid Gland Response to Vitamin D Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Study. Cureus 2018; 10(11): e3656.
- 4.)Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. Journal of the American College of Cardiology 2017;70(1), 89-100.
- 5.)Mesci E, Mesci N, Içağasıoğlu A. "D vitamini eksikliğinin yorgunluk, gündüz uyukluluk hali ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkisi." Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/ Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.206;62(3):222-28.
- 6.)Alencar SBV, de Lima FM, Dias LDA et al. Depression and quality of life in older adults on hemodialysis. Braz J Psychiatry 2019. Doi: 10.1590/1560-4446-2018-0345.
- 7.)Yavuz YC, Biyik Z, Ozkul D et al. Association of depressive symptoms with 25-OH vitamin D in hemodialysis patients and effect of gender. Clinical and Experimental Nephrology 2020;24(1):63-72.
- 8.)Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat

brain and spinal cord. J Chem Neuroanat. 1999;16:135–45.

9.)Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008;8:685–98.

10.)van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: Implications for the immune system. Nutr Rev. 2008;66(10 Suppl 2):S125–134.

11.)Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing “D”ecline? Mol Aspects Med. 2008;29:415–22.

12.)Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:760–8.

13.)Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: A critical appraisal of the evidence and future directions. Indian Journal of Psychological Medicine 2020; 42(1): 11.

14.)Han B, Zhu FX, Yu HF, Liu S, Zhou JL. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. Scientific reports 2018;8(1): 1-6.

15.)Casseb GA, Ambrósi G, Rodrigues ALS, Kaster MP. Levels of 25-hydroxyvitamin D 3, biochemical parameters and symptoms of depression and anxiety in healthy individuals. Metabolic brain disease 2019; 34(2): 527-535.

16.)Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D. Diagnostic Ultrasound. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011.

17.)Bhansali A, Masoodi S R, Bhadada S et al. Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery. Clinical endocrinology 2006; 65(3), 340-345.

18.)Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical Value of Tc99m-MIBI SPECT/CT Versus 4D-CT or US in Management of Patients With Hyperparathyroidism. Ear Nose Throat J. 2019;98(3):149–157.

19.)Staudenherz A, Abela C, Niederle B et al. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid disease. European Journal of Nuclear Medicine 1997; 24, 143–149.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S15-S19

Çalışma için Hittit Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 161, tarih: 05.02.2020).

EFFECT OF DIETARY FAT ON OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN SMOKERS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**SİGARA İÇENLERDE DİYET YAĞ İÇERİĞİNİN OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ: KESİTSEL ARAŞTIRMA**Reyhan BİLİCİ SALMAN¹, Tülay OMMA², Dilek YAPAR³, Ülper SUNU⁴, Emrah SALMAN⁵, Gül GÜRSOY¹, Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK²**ABSTRACT****AIM:** To investigate the relationship between dietary fat content and obesity and markers of metabolic syndrome in smokers and non-smokers.**METHODS:** 211 participants were enrolled and anthropometric measures were recorded. Food consumption was assessed through the 24-hour dietary recall method and the amount of fat consumed by a single dietician is calculated as a low-fat diet and high-fat diet.**RESULTS:** Smokers with high-fat diets were younger than those with low-fat diets ($p<0.001$). When the WHR of the smokers was compared, it was found that it was higher among women with a low-fat diet compared to high-fat diet ($p=0.03$). Fasting blood sugar, Hs-CRP, and systolic blood pressure was lower in patients with a high-fat diet compared to smokers with a low-fat diet ($p=0.01$, $p=0.02$, $p=0.03$, respectively) In our study, smoking was associated with an increased risk of dyslipidemia (Risk Ratio=2.76 (CI 95% 1.23-6.56), $p=0.01$). Co-existence of smoking and a high-fat diet decreased the risk of dyslipidemia (Risk Ratio=0.72 (CI 95% 0.70-0.74), $p=0.01$).**CONCLUSION:** In addition to the current literature, our study showed that there was no relationship between a high-fat diet and components of MetS such as obesity, DM, HT, and dyslipidemia. Only being smoker was associated with an increased risk of dyslipidemia but a high-fat diet decreased the risk of dyslipidemia in the smoker.**Keywords:** Smoking, High-fat diet, Metabolic Syndrome**ÖZET****AMAÇ:** Sigara içen ve içmeyenlerde diyet yağ içeriğinin obezite ve metabolik sendrom markerları ile ilişkisinin incelenmesi**YÖNTEM:** 211 katılımcı alındı ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. 24 saatlik diyet hatırlama metodu ile besin tüketimi sorgulandı ve yağ miktarı tek bir diyetisyen tarafından düşük ve yüksek yağlı diyet olarak hesaplandı.**BULGULAR:** Yüksek yağlı diyet ile beslenen sigara içicileri düşük yağlı diyet ile beslenenlere göre daha gençti ($p<0,001$). Sigara içenlerde bel kalça oranları karşılaştırıldığında, kadınlarda düşük yağlı diyet ile beslenenlerde yüksek yağlı diyet ile beslenenlere göre daha yüksekti ($p=0,03$). Sigara içenlerde yüksek yağlı diyet ile beslenenlerde düşük yağlı diyet ile beslenenlere göre açlık kan şekeri, Hs-CRP ve sistolik kan basıncı daha düşüktü ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,03$, sırasıyla). Bizim çalışmamızda sigara dislipidemi riskinde artış ile ilişkiliydi (Risk Oranı=2,76 (%95 GA 1,23-6,56), $p=0,01$).**SONUÇ:** Güncel literatüre ek olarak bizim çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile metabolik sendrom komponentleri örneğın obezite, DM, HT ve dislipidemi arasında ilişki bulunmamıştır. Sadece sigara içimi dislipidemi riskini azaltırken, yüksek yağlı diyet ile beslenen sigara içicilerinde dislipidemi riski azalmıştır.**Anahtar sözcükler:** Sigara, Yüksek yağlı diyet, Metabolik Sendrom¹ Ankara Training and Research Hospital, Internal Medicine Department, Ankara, Turkey.² Ankara Training and Research Hospital, Endocrinology Department, Ankara, Turkey.³ Gazi University School of Medicine, Public Health Department, Ankara, Turkey.⁴ Ankara Training and Research Hospital, Dietetics Department, Ankara, Turkey.⁵ Ankara City Hospital, Microbiology Department, Basic Immunology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Nisan 2019 / April 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Reyhan BİLİCİ SALMAN

Ankara Training and Research Hospital, Internal Medicine Department, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 305 40 77

Gsm: +90 554 947 01 43

Fax: +90 312 221 32 02

E-mail: reyhan.emrahsalman@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Reyhan BİLİCİ SALMAN (ORCID: 0000-0002-2523-1695),

Tülay OMMA (ORCID: 0000-0002-2557-9499) E-mail: uzmanbilim@hotmail.com,

Dilek YAPAR (ORCID: 0000-0001-7656-1152) E-mail: dilekceliker@outlook.com,

Ülper SUNU (ORCID: 0000-0003-2782-2197) E-mail: ulperkurt@gmail.com,

Emrah SALMAN (ORCID: 0000-0002-5293-0803) E-mail: emrahsalman85@hotmail.com,

Gül GÜRSOY (ORCID: 0000-0003-2647-694X) E-mail: gulgursoyener@yahoo.com,

Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK (ORCID: 0000-0001-8212-5712) E-mail: neseerso@hotmmail.com

The local ethics committee (Ankara Training and Research Hospital ethics committee, approved the study and waived the requirement for informed consent from the study participants (Meeting date and number 02/04/2014-543/4545).

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS), obesity and smoking are growing public health concern worldwide. Despite efforts to give up smoking, many smokers avoid quit smoking because of weight control. MetS (1) is a common condition which has considerable impact on the global incidence of type 2 diabetes and cardiovascular disease. MetS is becoming more frequent in developed countries and the frequency of this syndrome is increasing among smokers, sedentary people and the populations of low socioeconomic status (2, 3). The aetiology of MetS is the result of a complex interaction between genetic, metabolic, and environmental factors, including dietary habits (the quality and quantity of dietary fat probably have a role as well) (4). Traditionally, people have subscribed to the belief that fat contains the most calories per gram (as compared to carbohydrates and proteins). On the other hand, the relation between dietary fat content and obesity or metabolic syndrome have shown inconsistent results (5).

There is evidence that nicotine plays a crucial role in regulating appetite (6) but the impact of nicotine on body weight regulation in obesity-prone and obesity-resistant populations consuming calorie-dense diets is unknown. Previous findings from studies on mice have shown that nicotine plus a high-fat diet induces intramyocellular lipid accumulation and mitochondrial abnormalities in obese mice (7).

Nicotine and obesity have long been a question of great interest in a widerange of fields. In the literature on obesity, the relative importance of nicotine has been subject to considerable discussion. While some research has been carried out on the association between obesity and smoking in mice, no single study exist. The aim of the study is to investigate the relationship between dietary fat content and adiposity and markers of metabolic syndrome in smokers and non-smokers.

MATERIAL AND METHODS

Study Population

This cross-sectional study included 211 patients who admitted to the Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Clinic between June 2014 and April 2015 consecutively. Only adults aged between 18 and 65 years were included in the study. Exclusion criteria were the presence of chronic kidney disease, hepatic dysfunction, rheumatological diseases or chronic infections. The presence of these diseases were confirmed by biochemical analysis. All subjects were interviewed using a lifestyle questionnaire, which included information about alcohol and cigarette consumption and physical activity. Participants were classified as current and never smokers based on the self-reported smoking habits. Frequency of alcohol consumption was measured by a food frequency questionnaire. Height (m), weight (kg), waist and hip circumference (cm) and blood pressure (mmHg) were measured by an investigator. Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were measured after a 5-min rest in a semi-sitting position

with a sphygmomanometer. Body mass index (BMI) was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Obesity was defined as a BMI of ≥ 30 kg/m². The local ethics committee (Ankara Training and Research Hospital ethics committee, approved the study and waived the requirement for informed consent from the study participants (Meeting date and number 02/04/2014-543/4545). All procedures/data collection was done according to the Declaration of Helsinki.

Nutrition Assessment

Nutrition assessment was performed once at the time of recruitment based on the previous day's 24-hour dietary recall. Diet assessments were administered via interview by trained staff. To help participants estimate portion sizes, interviewers provided commonly used serving plates, bowls, utensils, cups, and spoons. If measurements could not be given, we recorded three sizes: small, medium, or large, and any unusual intake was noted on the recall.

Records were reviewed and analysed by a dietitian and were checked for clarification about food consumption and quantities. Analysis of the data was done to obtain a fat intake percentage. All 211 participants were divided into two groups based on fat intake:

- 1) a low-fat diet with $\leq 30\%$ fat as a proportion of total energy content (57.9% of participants), and
- 2) a high-fat diet with more than 30% fat as a proportion of total energy intake (42.1% of participants).

Biochemical Parameters

A fasting venous sample was obtained after 8 hours fasting to determine: fasting blood sugar (FBS), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A1 (Apo-A1), and apolipoprotein B (Apo-B) levels. FBS, TC, TG, and HDL-C concentrations were determined by enzymocalorimetric spectrophotometric method in a Roche/Hitachi molecular PP autoanalyzer. LDL-C values were computed according to the Friedewald formula. Serum apo-AI and B values were measured by the turbidimetric method (Turbitimer, Behring). Concentrations of insulin were determined by the chemiluminescent immunometric method using Diagnostic Products Corporation kits and the autoimmunalyzer Immulite (Los Angeles, CA). High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was determined by the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) method. Intra- and inter-assay precision was $\leq 5\%$ and $\leq 10\%$, respectively, for all parameters. Insulin resistance was calculated using a homeostasis model of assessment (HOMA) = blood glucose (mg/dl) \times serum insulin (μ U/ml) / 405.

Metabolic Syndrome Definition

IDF-2005 guidelines for MetS were observed for diagnosis of MetS, i.e., central obesity with a WC of ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women, and any two of the following four factors: 1) TG >150 mg/dl or specific treatment for this lipid abnormality, 2) HDL-C (males <40 mg/dl and

females <50mg/dl) or specific treatment for this lipid abnormality, 3) Hypertension \geq 130/85 mmHg (systolic blood pressure SBP/diastolic blood pressure DBP) or treatment of previously diagnosed hypertension, and 4) FBS \geq 100 mg/dl or previously diagnosed type 2 DM.

Statistical Method

Statistical analysis was carried out using SPSS Version 21. Data were presented as mean \pm SD, median (interquartile range= 25th percentile–75th percentile) or number (%) unless specified. Group frequencies were compared using a chi-square test. Normal distribution of variables was confirmed by use of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Parametric data were analysed by a Student's t-test and non-parametric data were analysed by a Mann-Whitney U test and $p < 0.05$ was considered statistically significant. A multiple regression analysis was carried out with age, sex, smoking, and a high-fat diet as independent variables and metabolic syndrome or its components as dependent variables.

RESULTS

We enrolled 211 participants comprising 104 smokers and 107 non-smokers. The mean age was 46 ± 11.6 years in smokers. The mean BMI of the smokers was 30.7 ± 25.1 kg/m². There was a statistically significant difference between the smoker and non-smoker groups in terms of Apo-B ($p=0.02$) and systolic blood pressure ($p=0.05$). There was no statistically significant difference between the smoker and non-smoker in terms of waist-hip ratio values. There was no difference in terms of other

parameters between the groups (**Table 1**). Related to exercise status, 16% of smokers ($n=18$) and 19% ($n=20$) of non-smokers regularly exercised and there was no significant difference in that regard ($p=0.72$).

Smokers with high-fat diets were younger than those with low-fat diets ($p < 0.001$). When the WHR of the low-fat diet and high-fat diet smokers was compared, it was found that it was higher among women with a low-fat diet compared to other groups ($p=0.03$). Fasting blood sugar, Hs-CRP, and systolic blood pressure was lower in patients with a high-fat diet compared to smokers with a low-fat diet ($p=0.01$, $p=0.02$, $p=0.03$, respectively). There was no difference in terms of other parameters between the groups (**Table 2**). Although HDL-C was found to be low in non-smokers with a high-fat diet, their fasting insulin levels were higher compared to other non-smokers with a low-fat diet (with p values of 0.05 and 0.04, respectively). There was no difference in terms of other parameters between the groups (**Table 3**). Multiple logistic regression analysis with MetS, obesity, dyslipidemia, hypertension or DM as dependent variables and smoking, high-fat diet, or smoking+high-fat diet as independent variables are given in **Table 4**. Data have been adjusted for age and sex. Except for dyslipidemia age or sex was related to metabolic syndrome contents. In summary, for the informants in this study, smoking was associated with an increased risk of dyslipidemia (Risk Ratio=2.76 (CI 95% 1.23-6.56), $p=0.01$). Smoking and a high-fat diet decreased the risk of dyslipidemia (Risk Ratio=0.72 (CI 95% 0.70-0.74), $p=0.01$).

Table 1 Clinical and metabolic characteristics of smoking and non-smoking subjects

	Smoker	Non –Smoker	P
n(F/M)	104 (53/51)	107 (59/48)	
Age (years)	46 ± 11.6	46.9 ± 16.1	0.64
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 25.1	29.3 ± 5.5	0.57
WHR			
Men	0.95 ± 0.09	0.95 ± 0.09	0.92
Women	0.87 ± 0.07	0.86 ± 0.10	0.99
Fasting plasma glucose (mg/dl)*	98.5 (86.5-125.5)	98 (89-125)	0.85
Fasting insulin (uIU/ml)*	6 (3.45-8.75)	6.91 (4.1-11.4)	0.11
HOMA-IR	2.08 ± 0.20	2.57 ± 0.34	0.18
Cholesterol (mg/dL)	209.8 ± 48.6	199.5 ± 43.7	0.10
HDL cholesterol (mg/dL)	44 ± 10.7	45.8 ± 12.1	0.25
Triglycerides (mg/dL)	166 ± 109.3	162.2 ± 43.7	0.81
LDL cholesterol (mg/dL)	131.8 ± 40.2	123.2 ± 36.5	0.10
Apo-A1 (mg/dL)	1227 ± 256	1255.9 ± 229.1	0.40
Apo-B (mg/dL)	975.3 ± 258.5	897.4 ± 225.2	0.02
Hs-CRP (mg/L)*	2.74 (1.14-5.93)	2.57 (1.04-6.19)	0.52
Systolic blood pressure (mm Hg)	117.8 ± 14.7	121.9 ± 15	0.05

Data is given as mean (standard deviation) or * median (25-75 p). BMI: Body Mass Index WHR: Waist to Hip Ratio HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance FBG: Fasting Blood Glucose LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol Apo-A1: Apolipoprotein B Apo-B: Apolipoprotein B High sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP)

Table 2 Clinical and metabolic characteristics of smokers with low and high-fat diets

	LFD	HFD	P
Gender (F/M)	64 (33/31)	40 (20/20)	
Age (years)	49.1±11.5	41.0±9.9	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.1±5.2	28.6±4.6	0.66
WHR			
Men	0.96±0.10	0.95±0.10	0.78
Women	0.90±0.08	0.85±0.07	0.03
Fasting plasma glucose (mg/dl)*	105 (92-146)	90 (81-107)	0.01
Fasting insulin (uIU/ml)*	5.60 (3.80-8.80)	6.00 (3.25-8.55)	0.99
HOMA-IR*	1.77(1-2.43)	1.40 (0.68-2.55)	0.33
Cholesterol (mg/dL)	210.8±57.6	199±37	0.29
HDL cholesterol (mg/dL)	44.1±10.9	43.8±10.3	0.87
Triglycerides (mg/dL)*	150(95-230)	123 (85.5-189)	0.17
LDL cholesterol (mg/dL)	134.2±45.3	128.2±30.5	0.46
Apo-A1 (mg/dL)	1208±250	1257±264	0.36
Apo-B (mg/dL)	1001 ± 270	934± 236	0.21
Hs-CRP (mg/L)*	3.9 (1.85-8.20)	1.52 (0.92-5.69)	0.02
Systolic blood pressure (mm Hg)	120.2±14.6	114±14.2	0.03

Data is given as mean (standard deviation) or * median (25-75 p). BMI: Body Mass Index WHR: Waist to Hip Ratio HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance FBG: Fasting Blood Glucose LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol Apo-A1: Apolipoprotein B Apo-B: Apolipoprotein B High sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP)

Table 3 Clinical and metabolic characteristics of non-smoking subjects with low- and high-fat diets

	LFD	HFD	P
Gender (F/M)	58(35/23)	49(24/25)	
Age (years)	49.0±16	44.3±16.1	0.13
BMI (kg/m ²)	29.6±5.5	28.9±5.5	0.51
WHR			
Men	0.98±0.10	0.93±0.08	0.099
Women	0.86±0.08	0.87±0.13	0.849
Fasting plasma glucose (mg/dl)*	99(89-122)	95(89-136)	0.92
Fasting insulin (uIU/ml)*	5.80 (3.43-9.80)	9.80 (5.14-13.40)	0.04
HOMA-IR*	1.50 (0.87-2.29)	2.47 (1.32-3.42)	0.30
Cholesterol (mg/dL)	203±45	195±42	0.34
HDL cholesterol (mg/dL)	47.9±13.6	43.3 ± 9.7	0.05
Triglycerides (mg/dL)*	139.5(87-192)	124 (100-193.5)	0.92
LDL cholesterol (mg/dL)	122.4±36.3	124.2±37.1	0.80
Apo-A1 (mg/dL)	1273±245	1238±210	0.44
Apo-B (mg/dL)	895 ± 236	899± 212	0.94
Hs-CRP (mg/L)*	2.70 (1.20-7.3)	2.42 (0.76-5.61)	0.30
Systolic blood pressure (mm Hg)	119±16	124±12	0.13

Data is given as mean (standard deviation) or * median (25-75 p). BMI: Body Mass Index WHR: Waist to Hip Ratio HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance FBG: Fasting Blood Glucose LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol Apo-A1: Apolipoprotein B Apo-B: ApolipoproteinB High sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP)

Table 4. Multiple logistic regression analysis with MetS, obesity, dyslipidemia, hypertension or DM as dependent variables and smoking, high-fat diet, or smoking+high-fat diet as independent variables (for subjects with complete data)

Dependent variable: MetS, n=99		
Independent variable	OR	P
Smoking	0.95 (0.44-2.05)	0.91
HFD	1.06 (0.45-2.47)	0.88
Smoking-HFD	0.87(0.26-2.84)	0.81
Dependent variable: Obesity, n=145		
Independent variable	OR	P
Smoking	0.57 (0.23-1.42)	0.23
HFD	0.59 (0.22-1.55)	0.29
Smoking-HFD	1.84 (0.49-6.87)	0.36
Dependent variable: Dyslipidemia, n=139		
Independent variable	OR	P
Smoking	2.76 (1.23-6.56)	0.01
HFD	1.48(0.65-3.32)	0.34
Smoking-HFD	0.72(0.70-0.74)	0.01
Dependent variable: HT, n=54		
Independent variable	OR	P
Smoking	0.86(0.37-2.01)	0.74
HFD	0.54(0.19-1.48)	0.23
Smoking-HFD	1.16(0.25-5.30)	0.84
Dependent variable: DM, n=57		
Independent variable	OR	P
Smoking	1.48(0.63-3.44)	0.36
HFD	1.57(0.61-4.07)	0.34
Smoking-HFD	0.31(0.07-1.32)	0.11

MetS: Metabolic Syndrome HT: Hypertension DM: Diabetes Mellitus HFD: High Fat Diet
Adjusted for age and sex. *Metabolic syndrome was defined based on IDF-2005 guidelines

DISCUSSION

Few studies have been done in the field of a high-fat diet with nicotine and obesity in mice but there is no study in human in this area. It was claimed in a study that, nicotine suppresses appetite and prevents weight gain(8), which is a factor impacting smoking initiation and failure-to-quit, particularly among obese smokers. This paper aimed to provide answers to several outstanding questions relating to the relationship between smoking and dietary fat on obesity and metabolic syndrome. In this study, we showed that only being smoker was associated with an increased risk of dyslipidemia but a high-fat diet decreased the risk of dyslipidemia in the smoker. However, no significant association was found between a high-fat diet and obesity or MetS in smokers.

Macrophages located in white adipose tissue express $\alpha 7$ nAChR, that when activated by nicotine inhibit the secretion of pro-inflammatory cytokines, limiting the inflammatory state of obese smokers and helping to reduce body weight

(9). Nicotine stimulates the secretion of adiponectin and leptin from white adipose tissues, which leads to reduced food intake and increased metabolism (effects that are both observed in smokers) (10). On the other hand, chronic cigarette smoking has been associated with elevated circulating levels of inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 that are known to lead to the development of insulin resistance usually linked to obesity (11, 12). Two papers also showed that abdominal obesity was higher in long-term smokers than non-smokers (13, 14).

Although earlier data indicate that a high-fat diet contributes to obesity and cardiometabolic risk, a recent review rejects this hypothesis and suggests that it is inversely associated with obesity risk (15). The relationship between a high-fat diet and the incidence of DM is unclear. Three out of six studies reported that DM incidence is inversely associated with a high-fat diet (16, 17) while the remainder found evidence that LFD may lower the risk of DM (17-19). In one of these latter studies, the incidence of

DM was associated neither with high nor with the low-fat dietary intake (20).

We found smokers with high-fat diets were younger than those with low-fat diets. This situation can be explained by a common belief of nicotine leading weight loss in young, however recently a research showed that there were no differences in weight loss outcomes between never smokers, ex-smokers and current smokers within either condition (21). Another study in 2018 claimed that smoking status was not significantly associated with weight loss (22). Smoker women WHR of the low-fat diet was higher than high-fat diet smokers but there was no statistical difference in WHR for men. Fasting blood sugar, Hs-CRP, and systolic blood pressure was lower in patients with a high-fat diet compared to smokers with a low-fat diet in our study. Otherwise, HDL-C was found to be low in non-smokers with a high-fat diet, their fasting insulin levels were higher compared to other non-smokers with a low-fat diet. Contrary to global belief our study demonstrated that a low-fat diet was not related to metabolic parameters. In addition to the current literature, our study showed that there was no relationship between a high-fat diet and components of MetS such as obesity, DM, HT, and dyslipidemia. Only being smoker was associated with an increased risk of dyslipidemia but a high-fat diet decreased the risk of dyslipidemia in the smoker.

Recent studies in animals showed that nicotine reduced body weight by decreasing food intake and by increasing brown adipose tissue thermogenesis in both low-fat diet and diet-induced obese rats (23). This data suggests that nicotine diminishes body weight and improves metabolic disorders linked to diet-induced obesity. However, there are reports in rodents that nicotine combined with a high-fat diet induces metabolic disorders (with some studies showing that a decrease in body weight occurs in this situation). Further studies claim that the cause of the relationship between dietary intake and metabolic disorders is dairy carbohydrate intake (such as fructose).

Consequently, the effect of nicotine on food intake and metabolism is complex. It acts at different levels, both centrally and peripherally, to regulate multiple hormones, neuropeptides, and their receptors to modify energy expenditure and feeding behaviour. Changes in the overall diet of smokers and ex-smokers may lead to an increased incidence of diseases linked to MetS, potentially limiting the benefit of smoking cessation.

Diet was self-reported and we cannot rule out the occurrence of some recall bias. We registered only total energy and fat content and divided into two groups based on fat intake. Quality of dietary fat and insulin resistance or weight loss is inconsistent in the literature but we don't know its effect on obesity or MetS.

To our knowledge, this is the first study that has reported a relationship between dietary fat content, obesity, and MetS for smokers. Despite the evidence accumulated with regard to the action of nicotine and a high-fat

diet in mice, further studies are needed to delineate the exact mechanism of nicotine-induced changes in energy expenditure and feeding behaviour in humans.

Acknowledgements : This paper was not funded by anyone. The authors declare no conflict of interest related to this work.

REFERENCES

- 1.) Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1009):614-21.
- 2.) Lee E-G, Choi J-H, Kim K-E, et al. Effects of a walking program on self-management and risk factors of metabolic syndrome in older Korean adults. *Journal of physical therapy science*. 2014;26(1):105-9.
- 3.) García JB, Rentero PZ, Cánovas JM, et al. Biochemical and nutritional markers and antioxidant activity in metabolic syndrome. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2014;61(6):302-8.
- 4.) Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, et al. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2006;21(3):185-93.
- 5.) Melanson EL, Astrup A, Donahoo WT. The relationship between dietary fat and fatty acid intake and body weight, diabetes, and the metabolic syndrome. *Annals of nutrition & metabolism*. 2009;55(1-3):229-43.
- 6.) Stojakovic A, Espinosa EP, Farhad OT, et al. Effects of nicotine on homeostatic and hedonic components of food intake. *The Journal of endocrinology*. 2017;235(1):R13-r31.
- 7.) Friedman TC, Sinha-Hikim I, Parveen M, et al. Additive effects of nicotine and high-fat diet on hepatic steatosis in male mice. *Endocrinology*. 2012;153(12):5809-20.
- 8.) Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of nutrition*. 2009;139(3):629-32.
- 9.) Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular medicine*. 2003;9(5-8):125.
- 10.) Fulton S, Pissios P, Manchon RP, et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. 2006;51(6):811-22.
- 11.) Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB, et al. Interleukin-6 regulates pancreatic α -cell mass expansion. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2008;105(35):13163-8.
- 12.) Wu Y, Song P, Zhang W, et al. Activation of AMPK α 2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance in vivo. *Nature medicine*. 2015;21(4):373.
- 13.) Kim JH, Shim KW, Yoon YS, et al. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: an observational study. *PloS one*. 2012;7(9):e45815.
- 14.) Clair C, Chiolerio A, Faeh D, et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC public health*. 2011;11(1):23.
- 15.) Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *European journal of nutrition*. 2013;52(1):1-24.
- 16.) Mozaffarian D, Cao H, King IB, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in US adults: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2010;153(12):790-9.
- 17.) Hodge AM, English DR, O'dea K, et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid-. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):189-97.
- 18.) Mossavar-Rahmani Yasmin Phillips Lawrence S. Shikany James M. Tinker Lesley F. A Diet High in Low-Fat Dairy Products Lowers Diabetes Risk in Postmenopausal Women, 2. *The Journal of nutrition*.

2011;141(11):1969-74.

19.)Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(9):997-1003.

20.)Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, et al. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(4):718-26.

21.)Murphy CM, Rohsenow DJ, Johnson KC, et al. Smoking and

weight loss among smokers with overweight and obesity in Look AHEAD. *Health Psychology*. 2018;37(5):399.

22.)Kowalewski PK, Olszewski R, Wałędzia MS, et al. Cigarette smoking and its impact on weight loss after bariatric surgery: A single center, retrospective study. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2018;14(8):1163-6.

23.)Seoane-Collazo P, de Morentin PBM, Fernø J, et al. Nicotine improves obesity and hepatic steatosis and ER stress in diet-induced obese male rats. *Endocrinology*. 2014;155(5):1679-89.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : S20-S26

The local ethics committee (Ankara Training and Research Hospital ethics committee, approved the study and waived the requirement for informed consent from the study participants (Meeting date and number 02/04/2014-543/4545)).

AMELİYATHANE VE YOĞUN BAKIMLARDA ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNİN ETKİLENDİĞİ KESİCİ DELİCİ ALET YARALANMALARININ ANALİZİ**ANALYSIS OF WORK RELATED SHARP OBJECT INJURIES AFFECTED BY THE HEALTH STAFF WORKING IN THE OPERATING ROOM AND INTENSIVE CARE UNITS**Mustafa Sırrı KOTANOĞLU¹**ÖZET**

AMAÇ: Hastanemiz ameliyathane ve yoğun bakımlarında çalışan personelin kesici delici aletle yaralanmalarının analizini yaparak alınabilecek önlemleri belirlemek ve tekrarını önleyecek planlamaları yapmak.

YÖNTEM: 2016-2019 yılları arası Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathane ve yoğun bakımlarında bildirim yapılan kesici delici alet yaralanmalarının kayıtları analiz edilerek, elde edilen veriler sayı ve yüzdeler olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Olayın meydana geldiği yerin; 2016 yılında %41,9 ameliyathane %58,1 yoğun bakım, 2017'de %29,6 ameliyathane %70,4 yoğun bakım, 2018'de %29,4 ameliyathane %70,6 yoğun bakım, 2019'da %33,3 ameliyathane %66,7 yoğun bakım olduğu, olaya maruz kalan meslek grubunun; 2016 yılında %3,2 doktor %29 hemşire, 2017 yılında %22,2 doktor %14,8 hemşire, 2018 yılında %17,6 doktor %41,2 hemşire, %23,8 doktor %33,3 hemşire olduğu, yaralanmaya sebep olan aletin; 2016 yılında %83,9 iğne ucu %16,1 diğer aletlerle, 2017 yılında %74,1 iğne ucu %25,9 diğer aletlerle, 2018 yılında %88,2 iğne ucu %11,8 diğer aletlerle, 2019 yılında %76,2 iğne ucu %23,8 diğer aletlerle olduğu, yaralanmaya sebep olan aletin; 2016 yılında %96,8 kirli %3,2 temiz, 2017 yılında %96,3 kirli %3,7 temiz, 2018 yılında %100 kirli, 2019 yılında %100 kirli olduğu, yaralanma esnasında personelin kişisel koruyucu ekipmanı; 2016 yılında %96,8 var %3,2 yok, 2017 yılında %96,3 var %3,7 yok, 2018 yılında %100 var, 2019 yılında %90,5 var %9,5 yok olduğu tutulan kayıtlardan anlaşılmıştır.

SONUÇ: Risklerin azaltılmasında önlem, kayıt ve bildirim önemlidir. Hastane idareleri de riski az ve koruyucu ekipman bulundurmak için gerekli alt yapıyı sağlamalıdır. Personelin yaralanmalar ve sonuçları ile ilgili mutlaka eğitilmesi ve bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kesici delici alet, eğitim, ameliyathane, yoğun bakım

ABSTRACT

AIM: To analyze the work-related sharp injuries in health care workers of operating rooms and intensive care units of Ankara Training and Research Hospital in order to determine the preventive measures and avoid recurrence.

METHODS: All of the records of sharp injury cases reported in Ankara Training And Research Hospital operating rooms and intensive care units between 2016 and 2019 were analyzed retrospectively. Data were reported both in numbers and percentiles.

RESULTS: Place of occurrence of the incidents were: 41.9% operating rooms and 58.1% ICU's in 2016, 29.6% operating rooms and 70.4% ICU's in 2017, 29.4% operating rooms and 70.6% ICU's in 2018, 33.3% operating rooms and 66.7% ICU's in 2019; staff exposed to incidents were grouped as: 3.2% doctors and 29% nurses in 2016, 22.2% doctors and 14.8% nurses in 2017, 17.6% doctors and 41.2% nurses in 2018, 23.8% doctors and 33.3% nurses in 2019; sharp equipments responsible for the incidents were: 83.9% injector needles and 16.1% other equipments in 2016, 74.1% injector needles and 25.9% other equipments in 2017, 88.2% injector needles and 11.8% other equipments in 2018, 76.2% injector needles and 23.8% other equipments in 2019; the equipments were found to be: 96.8% unclean and 3.2% clean in 2016, 96.3% unclean and 3.7% clean in 2017, 100% unclean in 2018, 100% unclean in 2019; personal protective equipment use during incidents were: 96.8% positive and 3.2% negative in 2016, 96.3% positive and 3.7% negative in 2017, 100% positive in 2018, 90.5% positive and 9.5% negative in 2019.

CONCLUSION: Prevention, recording and reporting the work-related sharp injuries are essential in reducing the risks. Hospital administrations must provide low-risk and protective equipments. Education of all employees about the injuries and their consequences is of utmost importance.

Keywords: Sharp equipment, education, operating room, intensive care unit

¹S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2020 / March 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mustafa Sırrı KOTANOĞLU

S.B.Ü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 595 30 15 Faks: +90 312 363 33 96

E-posta: mskotan@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Mustafa Sırrı KOTANOĞLU (ORCID : 0000-0002-6906-573X)

Çalışma için S.B.Ü. Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır. (03.04.2019 tarih ve 0077 sayı)

GİRİŞ

Hızlı nüfus artışı ve sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması sonucu bu alanda çalışanların sayısında artış olmuştur. Dünyada 59,8 milyondan fazla sağlık çalışanı bulunmaktadır (1,2). Sağlık Bakanlığının 2013 Faaliyet Raporu'nda ülkemizdeki sağlık personelinin %18'i hekim %19'u hemşire olup toplam 750.000'e yakın sağlık personeli olduğu belirtilmiştir (3).

Sağlık çalışanlarının kesici delici aletlerle yaralanması konusunda ilk çalışmalar 1981 yılında Mc Cormick ve Maki tarafından yapılmış, iğne batmalarına bağlı yaralanmalar ise ilk olarak 1986 yılından itibaren bildirilmeye başlamıştır. Mc Cormick ve Maki'nin yaptıkları çalışmada tıbbi girişimler sırasında iğne batmasına bağlı delici alet yaralanması sıklığı %69,6 olarak saptamıştır. Araştırmacılar, delici alet yaralanması önlenmesi amacıyla bazı korunma stratejileri önermişlerdir. Bunlar arasında sağlık personeline yönelik eğitim programları, enjektör kapağının yeniden takılmasından kaçınma, erişilebilir ve iyileştirilmiş atık yönetim sistemleri yer almaktadır (4).

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 1987 yılında ülke çapında geçerli olmak üzere, kesici delici alet yaralanmalarından korunma amacıyla bazı önerilerde bulunmuştur (5,6). Amerika'da yıllık olarak 385.000 delici alet yaralanması gerçekleştiği tahmin edilmektedir (7). Bildirim sistemlerinin yetersizliği, personelin önemsememesi gibi nedenlerle tahmin edilen bu sayının çok daha üstünde yaralanma geliştiği düşünülmektedir. Sağlık çalışanlarıyla yapılan birçok çalışma, sağlık personelinin yaklaşık yarısının gerçekleşen kesici delici alet yaralanmasını bildirmediğini göstermiştir (8).

Sağlık çalışanlarında yaralanmaların yaklaşık %72'sini delici aletlerle yaralanmalar oluşturmaktadır. Bunlar arasında tek kullanımlık enjektörler (%32), cerrahi iğneler (%19), kelebek iğneler (%12), damar içi kateterler (%6) ve kan alma iğneleri (%3) yer almaktadır. Bu sayılan aletler sağlık çalışanlarının günlük pratikte en sık kullandığı aletleri oluşturmaktadır (9).

Kesici delici alet yaralanmaları sonucu Hepatit B Virüsü HbsAg + olanlardan %22-31, HbsAg - olanlardan %1-6 oranında, HCV (+) olanlardan %0,4-1,8 ve HIV(+) olanlardan %0,3 oranında bulaşabilmektedir. Bu durumun sağlık çalışanları için telafi edilmesi güç bir durum olmasının yanı sıra, işgücü, ekonomik kayıp ve çalışma ortamında tedirginlik yaratabilen bir sonuç olarak da değerlendirilmektedir (10).

Kullanımı sırasında cilde nazif (delip geçen, içe işleyen) yaralanmaya neden olabilen tıbbi veya laboratuvar aletleri olarak tanımlanabilir. Bu aletler arasında, enjektör, iğne, bistüri, lanset, pipet veya ampüllerden kaynaklı cam parçaları veya sert plastik maddeler yer almaktadır. Delici aletler ise vücuda delerek giriş yapılan aletlerdir. Enjektörler, iğneler ve lansetler bu grupta yer almaktadır.

“Delici alet yaralanması” ise bu aletlerin neden olduğu yaralanmalar olarak tanımlanmaktadır (11, 12). Doğası gereği delici alet yaralanması sonrası biyolojik ajan etkilenimi önemli bir iş sağlığı ve güvenliği sorunudur. Kaynak hastanın tanımlanmış kanla bulaşan bir hastalığı söz konusu ise bu yaralanmaya “kontamine delici alet yaralanması” denilmektedir (13).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için S.B.Ü. Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (03.04.2019 tarih ve 0077 sayı), bulunan dokümanlar kesici delici alet yaralanmaları yönünden incelenmiş ve 2016-2019 yılları arasında ameliyathane ve yoğun bakımlarda meydana gelen olgular incelemeye alınmıştır. Bu incelemede Olay yeri, yaralanmaya maruz kalan meslek grubu, Hangi aletle yaralanma gerçekleştiği, yaralanmanın gerçekleştiği aletin temiz-kirli olma durumu, olay esnasında kişisel koruyucu ekipman kullanılıp kullanılmadığı verileri esas alınmıştır.

BULGULAR

2016 yılında meydana gelen 31 kesici delici alet yaralanmasının 13'ü (%41,9) Ameliyathanede; 3'ü (%9,7) Anestezi Yoğun Bakım-1 de; 2'si (%6,5) Anestezi Yoğun Bakım-2 de; 1'i (%3,2) Anestezi Yoğun Bakım-3 de; 1'i (%3,2) Beyin Cerrahi Yoğun Bakımda; 1'i (%3,2) Çocuk Yoğun Bakımda; 2'si (%6,5) Genel Yoğun Bakımda; 1'i (%3,2) Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakımda, 3'ü (%9,7) Kardiyoloji Yoğun Bakımda ve 4'ü (%12,9) de Nöroloji Yoğun Bakımda gerçekleşmiştir.

2017 yılında meydana gelen 27 kesici delici alet yaralanmasının 8'i (%29,6) Ameliyathanede; 4'ü (%14,8) Anestezi Yoğun Bakım-1 de; 3'ü (%11,1) Anestezi Yoğun Bakım-2 de; 1'i (%3,7) Anestezi Yoğun Bakım-3 de; 1'i (%3,7) Beyin Cerrahi Yoğun Bakımda; 1'i (%3,7) Dahiliye Yoğun Bakımda; 2'si (%7,4) Genel Yoğun Bakımda; 1'i (%3,7) Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakımda, 1'i (%3,7) Kardiyoloji Yoğun Bakımda ve 5'i (%18,5) de Nöroloji Yoğun Bakımda gerçekleşmiştir.

2018 yılında meydana gelen 17 kesici delici alet yaralanmasının 5'i (%29,4) Ameliyathanede; 3'ü (%17,6) Anestezi Yoğun Bakım-1 de; 2'si (%11,8) Anestezi Yoğun Bakım-3 de; 1'i (%5,9) Beyin Cerrahi Yoğun Bakımda; 1'i (%5,9) Çocuk Yoğun Bakımda; 1'i (%5,9) Genel Yoğun Bakımda; 2'si (%11,8) Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakımda ve 2'si (%11,8) de Nöroloji Yoğun Bakımda gerçekleşmiştir.

2019 yılında meydana gelen 21 kesici delici alet yaralanmasının 7'si (%33,3) Ameliyathanede; 1'i (%4,8) Anestezi Yoğun Bakım-1 de; 1'i (%4,8) Anestezi Yoğun Bakım-2 de; 2'si (%9,5) Anestezi Yoğun Bakım-3 de; 1'i (%4,8) Beyin Cerrahi Yoğun Bakımda; 4'ü (%19) Genel Yoğun Bakımda; 1'i (%4,8) Kardiyoloji Yoğun Bakımda; 3'ü (%14,3) Nöroloji Yoğun Bakımda ve 1'i (%4,8) de Yeni Doğan Yoğun Bakımda gerçekleşmiştir. (Tablo-1)

Tablo-1: Olay Yerine Göre Dağılım

OLAY YERİ	2016		2017		2018		2019	
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Ameliyathane	13	41,9	8	29,6	5	29,4	7	33,3
Anestezi Yoğun Bakım-1	3	9,7	4	14,8	3	17,6	1	4,8
Anestezi Yoğun Bakım-2	2	6,5	3	11,1	0	0,0	1	4,8
Anestezi Yoğun Bakım-3	1	3,2	1	3,7	2	11,8	2	9,5
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	1	3,2	1	3,7	1	5,9	1	4,8
Çocuk Yoğun Bakım	1	3,2	0	0,0	1	5,9	0	0,0
Dahiliye Yoğun Bakım	0	0,0	1	3,7	0	0,0	0	0,0
Genel Yoğun Bakım	2	6,5	2	7,4	1	5,9	4	19,0
Kalp Damar Cerrahi Yoğun Bakım	1	3,2	1	3,7	2	11,8	0	0,0
Kardiyoloji Yoğun Bakım	3	9,7	1	3,7	0	0,0	1	4,8
Nöroloji Yoğun Bakım	4	12,9	5	18,5	2	11,8	3	14,3
Yeni doğan Yoğun Bakım	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,8
Toplam	31	100	27	100	17	100	21	100

Tablo-2: Meslek Grubuna Göre Dağılım

MESLEK	2016		2017		2018		2019	
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Doktor	1	3,2	6	22,2	3	17,6	5	23,8
Hemşire	9	29,0	4	14,8	7	41,2	7	33,3
Teknisyen	1	3,2	1	3,7	0	0,0	1	4,8
Temizlik Personeli	4	12,9	5	18,5	4	23,5	4	19,0
Stajyer	16	51,6	10	37,0	3	17,6	4	19,0
Diğer	0	0,0	1	3,7	0	0,0	0	0,0
Toplam	31	100	27	100	17	100	21	100

2016 yılında meydana gelen 31 kesici delici alet yaralanmasına maruz kalan personelin 1'i (%3,2) doktor; 9'u (%29) hemşire; 1'i (%3,2) teknisyen; 4'ü (%12,9) temizlik personeli ve 16'sı (%51,6) da stajyerdir.

2017 yılında meydana gelen 27 kesici delici alet yaralanmasına maruz kalan personelin 6'sı (%22,2) doktor; 4'ü (%14,8) hemşire; 1'i (%3,7) teknisyen; 5'i (%18,5) temizlik personeli; 10'u (%37) stajyer ve 1'i (%3,7) de diğer meslek grubudur.

2018 yılında meydana gelen 17 kesici delici alet yaralanmasına maruz kalan personelin 3'ü (%17,6) doktor; 7'si (%41,2) hemşire; 4'ü (%23,5) temizlik personeli ve 3'ü (%17,6) de stajyerdir.

2019 yılında meydana gelen 21 kesici delici alet yaralanmasına maruz kalan personelin 5'i (%23,8) doktor; 7'si (%33,3) hemşire; 1'i (%4,8) teknisyen; 4'ü (%19) temizlik personeli ve 4'ü (%19) de stajyerdir. (Tablo-2)

2016 yılında meydana gelen 31 kesici delici alet yaralanmasının 26'sı (%83,9) iğne ucu ile; 5'i (%16,1) de diğer aletlerle meydana gelmiştir.

2017 yılında meydana gelen 27 kesici delici alet yaralanmasının 20'si (%74,1) iğne ucu ile; 7'si (%25,9) de diğer aletlerle meydana gelmiştir.

2018 yılında meydana gelen 17 kesici delici alet yaralanmasının 15'i (%88,2) iğne ucu ile; 1'i (%5,9) cerrahi malzeme; 1'i (%5,9) de diğer aletlerle meydana gelmiştir.

2019 yılında meydana gelen 21 kesici delici alet yaralanmasının 16'sı (%76,2) iğne ucu ile; 2'si (%9,5) cerrahi malzeme ile; 3'ü (%14,3) de diğer aletlerle meydana gelmiştir. (Tablo-3)

2016 yılında meydana gelen 31 kesici delici alet yaralanmasında kesici-delici aletlerin 1'inin (%3,2) temiz; 30'unun (%96,8) ise kirli olduğu tespit edilmiştir.

2017 yılında meydana gelen 27 kesici delici alet yaralanmasında kesici-delici aletlerin 1'inin (%3,7) temiz; 26'sının (%96,3) ise kirli olduğu tespit edilmiştir.

2018 yılında meydana gelen 17 kesici delici alet yaralanmasında kesici-delici aletlerin 17'sinin de (%100) kirli olduğu tespit edilmiştir.

2019 yılında meydana gelen 21 kesici delici alet yaralanmasında kesici-delici aletlerin 21'sinin de (%100) kirli olduğu tespit edilmiştir. (Tablo-4)

Tablo-3: Yaralanma Olayında Yer Alan Kesici-Delici Alete Göre Dağılım

KESİCİ/DELİCİ ALET	2016		2017		2018		2019	
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
İğne Ucu	26	83,9	20	74,1	15	88,2	16	76,2
Mikrotom B.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kateter	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Lam Lamel	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cerrahi Malzeme	0	0,0	0	0,0	1	5,9	2	9,5
Diğer	5	16,1	7	25,9	1	5,9	3	14,3
Toplam	31	100	27	100	17	100	21	100

Tablo-4: Aletin Temiz Olup Olmama Durumu

DELİCİ/KESİCİ ALETİN TEMİZLİK DURUMU	2016		2017		2018		2019	
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Temiz	1	3,2	1	3,7	0	0,0	0	0,0
Kirli	30	96,8	26	96,3	17	100,0	21	100,0
Toplam	31	100	27	100	17	100	21	100

Tablo-5: Kişisel Koruyucu Ekipman Olup Olmama Durumu

KİŞİSEL/KORUYUCU EKİPMAN VAR MI?	2016		2017		2018		2019	
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Var	30	96,8	26	96,3	17	100,0	19	90,5
Yok	1	3,2	1	3,7	0	0,0	2	9,5
Toplam	31	100	27	100	17	100	21	100

2016 yılında meydana gelen 31 kesici delici alet yaralanmasında kaza geçirenlerin 30'unun (%96,8) kişisel koruyucu ekipmanının olduğu; 1'inin (%3,2) ise kişisel koruyucu ekipmanının olmadığı tespit edilmiştir.

2017 yılında meydana gelen 27 kesici delici alet yaralanmasında kaza geçirenlerin 26'sının (%96,3) kişisel koruyucu ekipmanının olduğu; 1'inin (%3,7) ise kişisel koruyucu ekipmanının olmadığı tespit edilmiştir.

2018 yılında meydana gelen 17 kesici delici alet yaralanmasında kaza geçirenlerin 17'sinin de (%100) kişisel koruyucu ekipmanının olduğu tespit edilmiştir.

2019 yılında meydana gelen 21 kesici delici alet yaralanmasında kaza geçirenlerin 19'unun (%90,5) kişisel koruyucu ekipmanının olduğu; 2'sinin (%9,5) ise kişisel koruyucu ekipmanının olmadığı tespit edilmiştir. (Tablo-5)

TARTIŞMA

KADY sağlık çalışanları için kan yolu ile bulaşan hastalıklar açısından en önemli risk gruplarından birini oluşturmaktadır. Bu hastalıkların bir kısmının etkin bir tedavisinin bulunmaması ve prognozlarının iyi olmaması nedeniyle konu daha da önemli bir hale gelmektedir (14). Çalışmanın yapıldığı hastanemiz, konumu, hasta yoğunluğu ve profili açısından, kan yoluyla ile bulaşan hastalıkların dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Kesici delici alet yaralanmaları ile ilgili Mc Cormick RG ve Maki DG tarafından 1981 yılında yapılan çalışmada en sık görülen yaralanmaların iğne ucuyla meydana geldiği, eğitim ve kişisel korunma önemli olmakla birlikte en etkili önlemlerin, sahada alınacak önlemler olduğu vurgulanmıştır (4). Bizim sonuçlarımıza göre de yaralanmalara en sık neden olan malzeme iğne ucu olup, eğitim ve kişisel koruyucu önlemlerin hemen tüm vakalarda alınmış olmasına rağmen yaralanmaların meydana gelmesi, sahada denetim ve önlem alınmasının zorunluluğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kesici ve delici alet yaralanmasına maruz kalmış 96 kişi incelenmiş, meydana gelen yaralanma olaylarının çoğunluğunun stajyerler ve hemşirelerde olduğu gözlenmiştir. Bu hem Mc Cormick RG ve Maki DG'nin çalışması ile, hem de ülkemizdeki bazı çalışmalarla uyumludur (15,16). Yıllar arası farklılıklar hastanemize o yılda yeni başlayan stajyer ve hemşire sayısıyla açıklanabilir. Sağlık çalışanları; Hemşire ve destek eleman sayısının bazı dönemlerde yetersiz oluşu, hasta sirkülasyonu ve yoğunluğunun fazla oluşu, ilaç uygulamaları ile birlikte delici kesici alet yaralanmalarının da dahil olduğu birçok mesleki risk ile karşılaşmaktadır (15).

Afrikanlı 526 hemşire ve ebe ile yapılan çalışmada, delici kesici yaralanmalar ile ilgili en önemli riskin, eğitim eksikliği, 40 saati aşan uzun çalışma süreleri, iğne uçlarının kullanıldıktan sonra kapatılmaması ve iğnelerin eldivensiz olarak tutulması olduğu belirlenmiştir (17). Aynı durum bizim yaptığımız çalışmada da gözlemlenmiştir.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathane ve yoğun bakımlarında 2016-2019 yılları arası kesici delici alet yaralanmaları analizinde en sık olay yerinin yoğun bakımlar olduğu (%58,1-%70,6) tespit edilmiştir. 2004 yılında yayınlanan bir raporda kesici delici alet yaralanmalarının hastane genelinde yaklaşık %40'ının ameliyathane ve yoğun bakımlarda meydana geldiği gösterilmiştir (18). Bizim yapmış olduğumuz çalışma sadece ameliyathane ve yoğun bakımları kapsamakta olup hastane geneli içindeki oranı belirtilmemiştir. Yapmış olduğumuz incelemede kesici delici alet yaralanması vakalarında kişisel koruyucu ekipman kullanımı oranları %100'e yaklaşan oranlardadır. Personellerimizin ekipman yönünden bir eksiği olmamakla beraber uygulama hatalarından kaynaklanan eksiklikleri olduğu kanaatine varılmıştır. Maruz kalınan yaralanmalardaki aletlerin hepsi hasta temaslı olduğu için kirli kabul edilmiş sadece uygulamaya başlamadan steril açılma sırasında meydana gelen yaralanmalar temiz kabul edilmiştir.

Risklerin azaltılması için kurumun alt yapı desteği sağlaması, çalışma alanlarında önlemlerin alınması ve denetlenmesi gereklidir. Bunun yanısıra, sağlık çalışanlarına yaralanmaları bildirme, hastane enfeksiyonları, kanla geçen enfeksiyonlar konusunda sürekli hizmet içi eğitimler verilmelidir. (19,20).

KAYNAKLAR

- 1.)The global shortage of health workers and its impact. World Health Organization, 2006, Geneva, Switzerland. Website: https://www.globalhealthlearning.org/sites/default/files/page-files/Global_Shortage_of_Health_Workers.pdf (erişim tarihi: 1 mart 2020)
- 2.)Occupational Health for Health Care Workers. In: ICQH Report on Scientific Committees Vice President's Report Triennium 2015-2018. Website: http://www.ichoweb.org/site/multimedia/scientific_committees/pdf/BD2%20SCs%20Triennium%20Report%20Final.pdf (erişim tarihi: 1 Mart 2020)
- 3.)T.C. Sağlık Bakanlığı 2013 Yılı Faaliyet Raporu. Sağlık Bakanlığı Strateji Geliştirme Başkanlığı. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 941. ISBN: 978-975-590-490-0, Ankara, 2013.
- 4.)McCormick RD, Maki DG. Epidemiology of needle-stick injuries in hospital personnel. Am J Med 1981; 70: 928-32
- 5.)Smith DA, Eisenstein HC, Esrig C, Godbold J. Constant incidence rates of needle-stick injury paradoxically suggest modest preventive effect of sharps disposal system. J Occup Med 1992; 34: 546-51.
- 6.)Haiduven DJ, DeMaio TM, Stevens DA. A five-year study of needlestick injuries: significant reduction associated with communication, education, and convenient placement of sharps containers. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 265-71.
- 7.)Panlilio AL, Orelien JG, Srivastava PU, Jagger J, Cohn RD, Cardo DM, et al. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospitalbased healthcare workers in the United States, 1997-1998. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 556-62.
- 8.)AbdelMalak S, Eagan J, Sepkowitz KA. Epidemiology and reporting of needle-stick injuries at a tertiary cancer center [Abstract P-S2-53]. In: Program and abstracts of the 4th International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections; Atlanta, March 5-9, 2000:123.
- 9.)Sharps Safety Plan. 2018, Oregon State University. website: https://ehs.oregonstate.edu/sites/ehs.oregonstate.edu/files/pdf/sharps_management_plan.pdf. (erişim tarihi: 2 Mart 2020)

- 10.)Koruk ST. Güvenli Enjeksiyon Donanımı Tanıtımı. Güvenli Enjeksiyon Donanımı. İçinde: Enjeksiyon Güvenliği Çalıştay Raporu, Ankara, Haziran 2015. website: <http://www.hisam.hacettepe.edu.tr/calistayraporu021215.pdf> (erişim tarihi: 6 Mart 2020)
- 11.)Korkmaz M. Sağlık çalışanlarında delici kesici alet yaralanmaları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2008; 3: 17-37.
- 12.)Ortabağ T, Güleşen A, Yava A, Bakır B. Exploring the frequency of sharps injuries and affecting factors among health care workers in a university hospital. Anatol J Clin Investig 2009; 3: 208-212.
- 13.)Bloodborne Pathogens Exposure Control Plan and Guidance on Post-Exposure Evaluations for Federal OSHA Personnel. In: OSHA Instruction. United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. Editor (By and Under the Authority of): Michaels D. Washington DC, USA, 2010. Website:https://www.osha.gov/sites/default/files/enforcement/directives/CPL_02-02-077.pdf (erişim tarihi: 7 Mart 2020)
- 14.)Altıok M, Kuyurtar F, Karaçorlu S, Ersöz G, Erdoğan S. Sağlık çalışanlarının delici kesici aletlerle yaralanma deneyimleri ve yaralanmaya yönelik alınan önlemler. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi 2009; 2: 70-79.
- 15.)Özyiğit F, Küçük A, Arıkan İ, Altuntaş Ö, Kumbasar H, Fener S, et al. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Görev Yapan Sağlık Çalışanlarının Kesici-Delici Tıbbi Aletleri Güvenli Kullanımına Yönelik Tutumları. Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 168-71.
- 16.)Çelik N, Onur Ünal O, Çelik O, Soylu A. Hastanemizdeki Sağlık Çalışanlarında Dört Yıllık Kesici Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2017; 37: 61-7.
- 17.)Hamlyn E, Easterbrook P. Occupational exposure to HIV and the use of post-exposure prophylaxis. Occup Med (Lond). 2007; 57: 329-36.
- 18.)Workbook for Designing, Implementing and Evaluating a Sharps Injury Prevention Program. Centers for Disease Control and Prevention, Georgia, USA, 2004. Website: <https://www.cdc.gov/Sharpssafety/pdf/WorkbookComplete.pdf> (erişim tarihi: 9 Mart 2020)
- 19.)Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of safety devices for preventing percutaneous injuries among health-care workers during phlebotomy procedures--Minneapolis-St. Paul, New York City, and San Francisco, 1993-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 21-5.
- 20.)Kuyurtar F, Altıok M. Tıp ve Hemşire Öğrencilerinin Delici/Kesici Aletlerle Yaralanma Deneyimleri ve Aldıkları Önlemler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2009; 4: 67-84.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S27-S32

Çalışma için S.B.Ü. Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu' ndan onay alınmıştır. (03.04.2019 tarih ve 0077 sayı)

HERPES ZOSTER TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS FOLLOWED WITH HERPES ZOSTER**Yıldız HAYRAN¹, Ümit AKPINAR¹, Başak YALÇIN¹**ÖZET**

AMAC: Herpes zoster (HZ), varisella zoster virüsünün reaktivasyonu sonucu meydana gelir. Öncelikle yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde sık görülür. Zoster aşısının kullanılmaya başlamasının ardından HZ sıklık ve komplikasyonlarında azalma izlenmekle birlikte HZ, gelişmekte olan ülkeler için halen sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmanın amacı HZ tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mayıs 2014- Mayıs 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine HZ tanısıyla başvuran hastalar ICD 10 kodları (B02, B02.3, B02.8, B02.9) taranarak belirlendi. Üç bin sekiz yüz elli altı hastanın elektronik dosya kayıtları geriye dönüştü olarak incelendi ve hastalık özellikleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların %47,6'sı kadın %52,4'ü erkekti. Ortalama yaş 50,89 (±18.3) olarak hesaplandı. HZ insidansında mevsimlere göre farklılık izlenmedi (ilkbahar: %27,1; yaz: %22,9; sonbahar: %25,6; kış: %24,4). Ancak, hospitalizasyon ve oküler komplikasyon sıklığında sırasıyla ilkbahar (ilkbahar: %36; yaz: %23; sonbahar: %25; kış: %16) ve sonbahar (ilkbahar: %23,1; yaz: %7,7; sonbahar: %53,8; kış: %15,4) aylarında artış görüldü. Oftalmik tutulum hospitalize edilen hastaların %13'ünde izlendi ve yapılan lojistik regresyon analizi yaş, mevsim ve kan platelet dağılım genişliği (PDW) düzeylerinin oküler komplikasyon riski ile ilişkili olduğunu gösterdi. Sonbahar mevsiminde başvuran hastalar diğer mevsimler ile karşılaştırıldığında oftalmik tutulum için artmış riske sahipti. Mevsime ek olarak PDW düzeylerindeki her bir birimlik azalma ve yaştaki her bir yıllık artış oküler komplikasyon riskini 1,29 (%95 GA: 1,01-1,69; p=0,048) ve 1,08 (%95 GA: 1,009-1,156; p=0,026) kat arttırmaktaydı.

SONUÇ: HZ epidemiyolojisi ve oftalmik tutulum için risk faktörlerinin belirlenmesi hasta yönetiminde klinisyene yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Herpes zoster; epidemiyoloji; oftalmik komplikasyon

ABSTRACT

AIM: Herpes zoster (HZ) is caused by reactivation of varicella zoster virus and it is more prominent among elderly and patients with immune suppression. Although a decrease in both incidence and complication of HZ is observed after the zoster vaccine became available, HZ remains a problem in developing countries. The aim of this study is to evaluate demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with HZ.

MATERIAL AND METHOD: Patients administered to dermatology clinic with HZ between May 2014-May 2018 were identified by ICD 10 codes (B02, B02.3, B02.8, B02.9). Electronic charts of 3856 patients were reviewed and disease features were recorded.

RESULTS: Forty-seven point six of the patients were male and 52.4% were female. The main age was calculated as 50.89 (±18.3). Incidence of HZ did not vary with season (spring: 27.1%, summer: 22.9%, autumn: 25.6%, winter: 24.4%) but hospitalization and ocular complication rates tended to increase in spring (spring: 36%, summer: 23%, autumn: 25%, winter: 16%) and autumn (spring: 23.1%, summer: 7.7%, autumn: 53.8%, winter: 15.4%) seasons respectively. Ocular involvement was observed in 13% of the hospitalized patients. Patients administered in autumn had a higher risk of ocular involvement compared to other seasons (OR: 4.87, 95% CI: 1.28-18.53, p=0.020). Every one-unit decrease in PDW and every one-year increase in age increased the risk of ocular complications by 1.29 (95% CI: 1.01-1.69, p=0.048) and 1.08 (95% CI: 1.009-1.156, p=0.026) fold respectively.

CONCLUSION: Identification of risk factor for ocular involvement and HZ epidemiology may help the physician during patient management.

Keywords: Herpes zoster; epidemiology; ocular complication

¹Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Yıldız HAYRAN

Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Üniversiteler Mahallesi,

Bilkent Blv. No:1, 06800 Çankaya/Ankara

Tel: +90 312 552 60 00, Gsm:+90 536 911 06 55

E-posta: yildiz_kantarci@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Yıldız HAYRAN (ORCID:0000-0003-1942-7285),

Ümit AKPINAR (ORCID:0000-0002-5816-760X) E-posta: drumitakpinar@gmail.com,

Başak YALÇIN (ORCID:0000-0003-2297-1409) E-posta: ylcbasak@yahoo.com

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).

GİRİŞ

Herpes zoster (HZ) dermatomal yayılım gösteren eritem ve veziküllerle karakterize viral bir hastalıktır. Hastalık varisella zoster virüsünün reaktivasyonu sonucu meydana gelir. HZ öncelikle yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülmektedir ancak sağlıklı kişilerde ve her yaş grubunda da sıklıkla izlenir. Varisella zoster virüs (VZV) seropozitifliği toplumun yaklaşık %95'inde izlenir ve bu bireyler hayatlarının herhangi bir dönemlerinde HZ geliştirme riski taşırlar (1). VZV'ye özgü hücre aracılı immünite yaşla birlikte azalır ve 50 yaşından sonra HZ görülme sıklığı ve komplikasyonlarında artışa neden olur (2-4). HZ için yaşam boyu risk oranları %25-%30 arasında değişmektedir ve yaşlılarda (>80 yaş) %50'ye kadar yükselmektedir (2, 5, 6).

HZ, iyi huylu, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak bazı hastalarda kütanöz, sistemik, oküler ya da nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Post-herpetik neuralji ve keratit en sık görülen komplikasyonlardır (7, 8). Trigeminal sinirin ilk dalındaki (oftalmik ya da V1 dalı) viral reaktivasyon herpes zoster oftalmikus (HZO) ile sonuçlanır ve HZO'lu hastaların% 20 ile % 70'i blefarit, keratokonjonktivit, sklerit ve akut retinal nekrozu içerebilen komplikasyonlar geliştirir (9). Zoster aşısının kullanılmaya başlamasının ardından HZ sıklık ve komplikasyonlarında azalma izlenmekle birlikte HZ gelişmekte olan ülkeler için halen problem teşkil etmektedir.

Bu çalışmanın amacı HZ tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve bu özelliklerin birbiri ile ilişkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2014- Mayıs 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine HZ tanısıyla takip edilen 3856 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, ICD 10 kodları (B02, B02.3, B02.8, B02.9) aracılığı ile elektronik hasta kayıtlarından taranarak belirlendi. ICD 10 kod taraması sonucu ulaşılan hastaların elektronik hasta kayıtları incelendi. Hikaye, dermatolojik muayene ve tedavi bilgileri HZ ile uyumlu olmayan; demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, başvuru mevsimi ve takip edildiği yer (yatan hasta servisi ya da poliklinik) kaydedildi. Hospitalize edilerek takip edilen hastalarda ayrıca tutulan bölge (baş/boyun, gövde, ekstremiteler ya da tüm vücut), göz tutulumu varlığı, yatış süresi (gün), ağrı yönetiminde kullanılan ağrı kesiciler, HZ'e eşlik eden sistemik hastalık varlığı ve türü, malignite varlığı ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinden özellikle karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT) ve tam kan parametreleri kaydedildi. KCFT'nin değerlendirilmesinde alanin amino transferaz (ALT),

aspartat amino transferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri kullanıldı. ALT ve AST düzeyleri için 40 U/L, ALP düzeyi için 120 U/L, GGT düzeyi için 38 U/L, total bilirubin düzeyi için 1,2 mg/dl, direkt bilirubin düzeyi için 0,4 mg/dl üst sınır olarak kabul edildi ve bu değerlerin üstünde olan hastalar KCFT bozukluğu (+) olarak kaydedildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyleri ve GFR kullanıldı. GFR normal düzeyi için alt sınır 90 (ml/dk/1.73m²) ve kreatinin için üst sınır 1,2 mg/dl olarak belirlendi. Belirlenen sınırların dışındaki değerler BFT bozukluğu olarak kabul edildi.

Ağrı yönetiminde kullanılan ağrı kesiciler basit ağrı kesiciler (parasetamol türevi) ve kompleks ağrı kesiciler (opioid analjezikler ve antikonvülzanlar) olmak üzere iki grupta incelendi.

Yüz ve skalp tutulumu olan ve göz hastalıkları uzmanı tarafından oftalmik tutulum açısından değerlendirilen hastaların genel özellikleri ayrıntılı olarak incelenerek oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmalı olarak kaydedildi.

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde Windows için IBM SPSS 18.0 programı kullanıldı. Tüm veriler kategorik ve sayısal olmak üzere iki ayrıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde, sayısal veriler ortalama (standart sapma, ss) ya da ortanca (çeyrekler arası aralık, ÇAA) kullanılarak tarif edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar kategorik değişkenlerde Ki kare, sayısal değişkenlerde Student t ya da Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Oftalmik tutulum için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre p değerleri <0,2 olan değişkenler belirlenmiş ve bu değişkenler birlikte lojistik regresyon analizine dahil edilerek oftalmik tutulum için risk faktörleri ve koruyucu değişkenler tespit edilmiştir. Tüm analizlerde p<0,05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

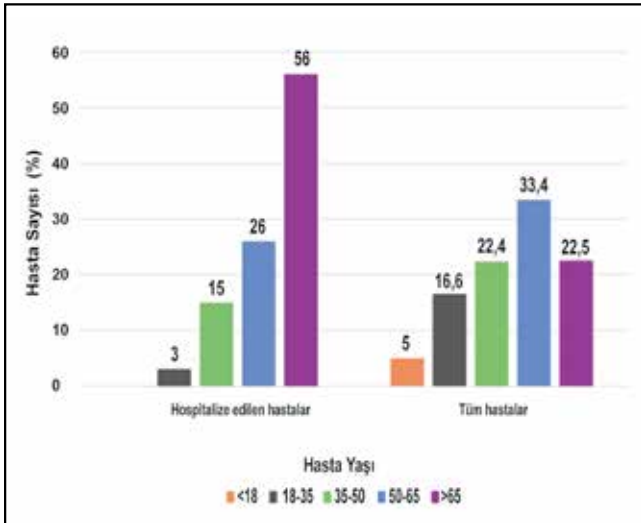
BÜLGULAR

HZ Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Genel Özellikleri Çalışmaya dahil edilen 3856 hastanın 1837'si erkek ve 2019'u kadındı. Hastaların 100'ünün yatırılarak Dermatoloji servisinde, 3756'sının ise ayaktan takip edildiği görüldü. HZ hastalarının %27,1'i ilkbahar, %25,6'sı sonbahar, %24,4'ü kış ve %22,9'u yaz mevsiminde başvurmuşlardı. Tüm hastalarda ortalama yaş 50,89 (ss=18,3) olarak hesaplandı. Hastaların %5'i (n=194) 18 yaşın altında, %16,6'sı (n=642) 18-35 yaş aralığında, % 22,4'ü (n=863) 35-50 yaş aralığında, %33,4'ü (n=1289) 50-65 yaş aralığında, % 22,5'i 65 ve üstü hastalardı (**Şekil 1**). **Tablo 1**'de çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. HZ Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Genel Özellikleri

Hasta özellikleri	N (%)
Yaş, ortalama (ss)	53 (18,3)
Cinsiyet	
Kadın	2019 (52,4)
Erkek	1837 (47,6)
Başvuru mevsimi	
İlkbahar	1043 (27,1)
Yaz	881 (22,9)
Sonbahar	988 (25,6)
Kış	942 (24,4)
Takip edildiği yer	
Servis	100 (2,6)
Poliklinik	3756 (97,4)

ss: standart sapma

**Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve hospitalize edilen hastaların yaş gruplarına göre sıklıkları****Hospitalize Edilen Hastaların Genel Özellikleri**

Hospitalize edilen 100 hastanın 44'ü kadın ve 56'sı erkekti. Ayaktan takip edilen hastalarla karşılaştırıldığında hospitalize edilen hastalarda istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir erkek hakimiyeti gözlemlendi ($p=0,09$). Hospitalize edilen hastalarda ortalama yaş 64,6'ıdi. Hastaların %3'ü 18-35 yaş aralığında, %15'i 35-50 yaş aralığında, %26'sı 50-65 yaş aralığında ve %56'sı 65 yaş ve üzeri (Şekil 1) idi. Hospitalize edilen hastalar poliklinikte ayaktan takip edilen hastalardan daha ileri yaşta idi ($p<0,001$). Yapılan risk analizinde 65 yaşın üstünde olmanın HZ'e bağlı yatış riskini 4,5 kat (3,0-7,1 kat) arttırdığı gösterildi ($p<0,001$).

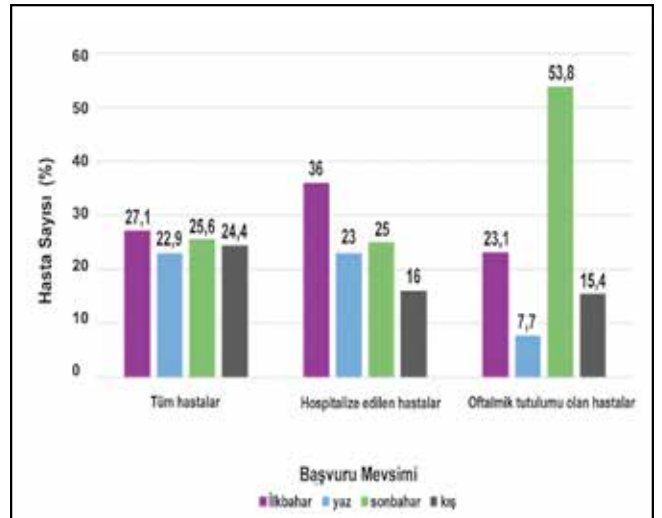
Baş-boyun bölgesi yatarak takip edilen hastalarda en sık tutulum yeriydi (hastaların %40'ında) ve bunu gövde (%30) ve ekstremiteler (%16) tutulumları izledi. 13 hastada oftalmik, 1 hastada da dış kulak yolu tutulumu gözlemlendi. Hastalarda ortalama yatış süresi 9 gündü (ÇAA: 7-10,75) ve hospitalize edilen tüm hastalara IV anti-viral tedavi uygulandı. Hastaların %75'inde standart 7-10 gün IV asiklovir

tedavisi verilerek hastalar tedavi bitiminde taburcu edildi. Ancak 25 hastada hastanede kalım süresi >10 gün olacak şekilde uzadı ve maksimum yatış 24 gün olarak belirlendi. Zamanında taburcu olan ve yatışı uzayan hastalar değerlendirildiğinde hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalık, immün süpresif hastalık varlığı, oküler tutulum varlığı ve zona tutulum bölgesi bakımından benzerdi (p 'ler sırasıyla 0,38; 0,64; 0,20; 0,89 ve 0,23).

Hastaların %35'i IV anti-viral tedavilerine ek olarak herhangi bir ağrı kesici verilemezken hastaların %43'üne basit ağrı kesiciler, %22'sine de ise kompleks ağrı kesiciler önerildi. Hastaların %79'unda zonaya eşlik eden en az bir sistemik ya da immün süpresif hastalık mevcuttu. Hospitalize edilen hastaların ek sistemik hastalıkları ve laboratuvar değerleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Mevsimsel Değişiklikler

Mevsimler arası değişimler tüm hastalar göz önüne alındığında minimaldi. Hastaların %27,1'i ilkbahar, %22,9'u yaz, %25,6'sı sonbahar ve %24,4'ü kış mevsiminde başvurdu (Şekil 2). Ancak yatış gerektiren HZ'li hastalar ilkbahar aylarında daha sık başvurmuşlardı ($p=0,042$). Hospitalize edilen hastaların %36'sı ilkbahar, %23'ü yaz, %25'i sonbahar ve %16'sı kış mevsiminde başvurmuştu. Benzer şekilde oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların başvuru mevsimleri karşılaştırıldığında oftalmik tutulumu olan hastaların %53,8'ini sonbahar aylarında başvurduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$) (Şekil 2).

**Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, hospitalize edilen hastalar ve oftalmik tutulumu olan hastaların başvuru mevsimlerine göre sıklıkları****Oftalmik Tutulum için Risk Faktörlerinin Belirlenmesi**

Göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilerek oftalmik tutulum saptanan hastalar yatırılarak takip edilen hastaların %13'ünü oluşturmaktaydı. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar cinsiyet bakımından benzerdi ($p=0,87$). Oftalmik tutulumu olan hastalarda ortalama yaş 74,54 (ss=11,97) ve olmayan hastalarda ortalama yaş 63,16 (ss=14,78). Oftalmik tutulumu olan hastalar olmayan hasta-

lardan daha yaşlıydı ($p=0,006$). Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların başvuru mevsimlerinde de belirgin bir fark gözlemlendi. Oftalmik tutulumu olan hastaların %53,8'i sonbahar mevsiminde başvururken oftalmik tutulumu olmayan hastalarda bu oran %20,7 idi ($p=0,01$). Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar sistemik hastalık varlığı ve türü, immün süpresif hastalık varlığı, yatış süresi ve kullanılan ağrı kesicisi türü bakımından benzerdi. Laboratuvar değerlerinden platelet dağılım genişliği (PDW) düzeyi göz tutulumu olan hastalarda belirgin olarak düşükken (13,64'e

karşın 15,37, $p=0,018$) diğer laboratuvar parametreleri benzerdi. Oftalmik tutulumu için risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde sonbahar mevsiminin göz tutulumu riskini 4,87 kat (95% CI: 1,28-18,53, $p=0,020$) arttırdığı gösterildi. Bir yıllık yaş artışının göz tutulum riskini 1.080 kat (95% CI: 1,009-1,156; $p=0,026$) arttırdığı ve PDW'deki her bir birimlik artışın göz tutulumu için 0,77 kat (95% CI: 0,59-0,99; $p=0,048$) koruyucu olduğu gösterildi. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların genel özellikleri **Tablo 3**'te karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Tablo 2. Hospitalize edilen ve poliklinikte ayaktan takip edilen hastaların özellikleri

Hasta özellikleri	Hospitalize edilen hastalar	Poliklinikte ayaktan takip edilen hastalar	p
Yaş, ortalama (ss)	64,6	50,5 (18,3)	<0,001
Cinsiyet (%)			0,09
Kadın	44	52,6	
Erkek	56	47,4	
Başvuru mevsimi (%)			0,042
İlkbahar	36	27,1	
Yaz	23	22,9	
Sonbahar	25	25,6	
Kış	16	24,4	
Tutulan bölge (%)			
Baş-boyun	40	-	-
Gövde	30	-	-
Ekstremiteler	16	-	-
Dissemine	14	-	-
Oftalmik tutulum			
Var	13		
Yok	87		
Yatış süresi, gün, ortanca (ÇAA)	9 (7-10,75)		
Ağrı yönetimi			
Ağrı kesici verilmemiş	35		
Basit ağrı kesiciler	43		
Komplike ağrı kesiciler	22		
Sistemik hastalığı varlığı			
Var	79		
Yok	21		
Sistemik hastalık sayısı, ortanca (min-max)	2 (0-7)		
Kardiyovasküler hastalık varlığı (%)			
Var	55		
Yok	39		
Endokrinopati (%)			
Var	23		
Yok	72		
BFT bozukluğu (%)			
Var	11		
Yok	89		
KCFT bozukluğu (%)			
Var	8		
Yok	92		
Malignite ya da immünsüpresyon varlığı (%)			
Var	27		
Yok	73		
Laboratuvar bulguları, ortalama (ss)			
Beyaz küre	7,04 (3,45)		
Nötrofil	3,75 (2,66)		
Lenfosit	1,72 (1,71)		
Monosit	0,67 (0,28)		
MCV	87,5 (10,11)		
MCH	28,77 (2,79)		
Platelet	207,16 (72,42)		
PDW	16,21 (10,5)		
RDW-CV	14,47 (1,98)		
Sedim	19,14 (11,86)		
CRP	23,72 (15,55)		
Ürik asit	6,14 (2,45)		
Albümin	3,78 (0,53)		

ss: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, BFT: böbrek fonksiyon testleri, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, PDW: trombosit dağılım genişliği, RDW-CV: ortalama eritrosit dağılım genişliği, CRP: c reaktif protein

Tablo 3. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler	Oftalmik tutulum olan hastalar	Oftalmik tutulumu olmayan hastalar	P
Cinsiyet (%)			
Kadın	46,2	43,7	0,87
Erkek	53,8	56,3	
Yaş, ortalama (ss)	74,54 (11,97)	63,16 (14,78)	0,006
Yatış süresi	10 (6,5-11,5)	9 (7-10)	0,46
Ağrı yönetimi (%)			
Ağrı kesici verilmemiş	38,5	34,5	0,39
Basit ağrı kesiciler	53,8	41,4	
Komplike ağrı kesiciler	7,7	24,1	
Sistemik hastalığı varlığı			
Var	69,2	80,5	0,35
Yok	30,8	19,5	
Sistemik hastalık sayısı, ortanca (min-max)	2 (1-3)	2(1-2)	0,56
Malignite ya da immünsüpresyon varlığı (%)			
Var			0,31
Yok	15,4	28,7	
	84,5	71,3	
Başvuru mevsimi			
Sonbahar	53,8	20,7	0,01
Diğer	46,2	79,3	
Laboratuvar bulguları, ortalama (ss)			
Beyaz küre	6,2 (2,78)	6,4 (3,56)	0,77
Nötrofil	4,8 (2,26)	3,7 (2,71)	0,5
Lenfosit	1,4 (0,63)	1,6 (1,81)	0,58
Monosit	0,79 (0,35)	0,66 (0,27)	0,26
MCV	86,18 (6,67)	87,6 (10,54)	0,72
MCH	28,8 (3,15)	28,76 (2,76)	0,96
Platelet	226,5 (69,79)	204,27 (72,75)	0,13
PDW	13,64 (3)	16,2 (11,17)	0,05
RDW-CV	14,78 (1,46)	14,41 (2,05)	0,16
Sedim	22,41 (12,67)	18,58 (11,71)	0,26
CRP	24,62 (12,48)	23,55 (12)	0,1
Ürik asit	7,1 (2,35)	5,9 (2,47)	0,43
Albümin	3,81 (0,7)	3,77 (0,49)	0,64

ss: standart sapma, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, PDW: trombosit dağılım genişliği, RDW-CV: ortalama eritrosit dağılım genişliği, CRP: c reaktif protein

TARTIŞMA

Çalışmamız HZ'in her yaş grubunda görülebildiğini, kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta olduğunu, yatırılarak tedavi edilen hastaların daha yaşlı olduğunu, mevsimlere göre başvuru sıklığının tüm hastalar göz önüne alındığında fark görülmediği ancak yatan hastalar ve oftalmik tutulumu olan hastalarda mevsimsel farkların görüldüğünü, oftalmik tutulumu olan hastaların yaş, başvuru mevsimi ve PWD düzeyleri bakımından oftalmik tutulumu bulunmayan hastalardan farklı olduğunu göstermiştir.

HZ'li hastaların demografik özelliklerinin incelendiği çalışmalarda kadın/erkek oranı ile ilgili farklılıklar mevcuttur. Birçok çalışma HZ'nin kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görüldüğünü raporlamıştır (10, 11). Öte yandan kadın cinsiyetinin HZ riskini arttırdığını gösteren çalış-

malar da mevcuttur (12, 13). Kabul edilen genel görüş çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, HZ'nin kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görüldüğü ve kadınların hekim başvuru oranları nedeniyle bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık saptandığıdır.

HZ her yaşta görülmesine rağmen sıklığı yaşla birlikte artar. Amerika, Avrupa ve Asya'da yapılan epidemiyolojik çalışmaların incelendiği bir derlemede HZ insidansının 80 yaşındaki hastalarda, 60 yaşındaki hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir (14). Öte yandan Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HZ insidansının 6. ve 7. dekata kadar arttığını ve 8. dekatta azaldığını göstermiştir (12). Biz de çalışmamızda HZ sıklığının 65 yaşına kadar arttığını daha sonra azalma eğiliminde olduğunu gösterdik. Yaşla birlikte zona zoster sıklığındaki artışın nedeninin yaşla birlikte

azalan, varisella spesifik hücresele immünite olduğu düşünülmemektedir. Yaşla birlikte periferik kanda varisella spesifik T hücre sayısının azaldığı ve yardımcı T hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (15). Çalışmamızla birlikte Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen 7-8. dekattan sonra görülen azalmanın nedeni ise o yaşta hastaların HZ nedeniyle hekime başvurma sıklığındaki azalma olduğu düşünülmektedir (12).

HZ tanısıyla takip edilen 3856 hastanın 100'ü hospitalize edilerek izlendi ve yaş HZ'e bağlı hospitalizasyon için bir risk faktörü olarak belirlendi. García-Rojas ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmalarında sonuçlarımızla benzer şekilde hospitalizasyon oranlarının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca hospitalize edilen hastalarda HZ'e bağlı ölümleri de içeren önemli komplikasyonların olduğunu ve koruyucu önlemler alınarak HZ'e bağlı hospitalizasyon ve komplikasyon riskinin azaltılabileceği belirtilmiştir (16).

HZ sıklığı ve özelliklerinin mevsimler ile olan değişimini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve sonuçları değişkendir. Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HZ insidansının yaz aylarında arttığını ve bu artışın özellikle genç hastalarda belirgin olduğunu göstermiştir (17). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada HZ sıklığının yaz aylarında arttığını gösterilmiştir (18).

Bu çalışmada ayrıca sıcaklık ve UV maruziyetinin de insidans artışında bir etken olduğu ve bu etkenlerin insidans üzerindeki etkilerinin mevsimle kıyaslandığında daha güçlü olduğu belirtilmiştir. Acer ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmalarında ise HZ tanısıyla hastaneye başvuru oranlarının Aralık ayı ve kış aylarında en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (19). Öte yandan HZ epidemiyolojisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda HZ insidans ve komplikasyonlarında mevsimlere göre anlamlı bir fark gösterilememiştir (12, 20). Çalışmamızda tüm hastalar göz önünde alındığından mevsimsel farklılık görülmezken göz tutulumu olan ve hospitalizasyon gerektiren HZ'li hastaların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel farklılıklar mevcuttu.

Enfeksiyon hastalıklarında görülen mevsimsel farklılıklar çok iyi bilinmektedir. Mevsimsellik influenza ve benzeri üst solunum yolu enfeksiyonlarından, kolera ve benzeri gastrointestinal enfeksiyonlara, malarya ve benzeri vektör aracılı hastalıklara kadar hemen hemen tüm enfeksiyonlarda izlenebilir (21-23). Bulaşıcı hastalıklarda görülen mevsimsel eğilimleri inceleyen çok sayıda epidemiyolojik çalışmaya rağmen, bu mevsimselliğin altında yatan faktörler birçok enfeksiyon için belirsizliğini korumaktadır. Patojenlerle temas oranlarının artması ve patojenlerin doğada sağ kalım oranlarının mevsimlere göre değişmesi enfeksiyonlarda görülen mevsimselliği açıklamak için ortaya atılmış teorilerin başında gelmektedir (24). Primer enfeksiyonları açıklamada bu teoriler uygun olsa da HZ gibi reaktivasyon enfeksiyonlarında izlenen mevsimsel değişimini açıklamak biraz daha zordur. HZ sıklığında görülen mevsimsel değişiklikler tetikleyici faktörlerden

kaynaklanabilir. Güneş HZ'in iyi bilinen bir tetikleyicisidir. Yapılan çalışmalarda UV maruziyeti ve HZ insidansı arasındaki güçlü ilişki açıkça belirlenmiştir (18).

Hastalık sıklığı ve klinik özelliklerinde izlenen mevsimsel farklar, güneş ışığının direkt tetikleyici etkisi dışında immün sistem fonksiyonlarındaki mevsimsel farklılıklara da bağlı olabilir. Mevsimsel immün değişikliklerinin incelendiği çalışmalarda aşya karşı gelişen antikor yanıtları, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtları ve deneysel enfeksiyonları takiben gelişen klinik yanıtların mevsimlere göre değiştiği gösterilmiştir (25). Dopico ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada lökositlerdeki gen ekspresyon düzeylerinin mevsimsel değişimi incelenmiş ve 4000'den fazla protein kodlayan mRNA'da mevsimsel farklılık gözlenmiştir. Bu çalışma özellikle kan lökosit düzeyleri ile pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin mevsimlere göre belirgin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (26). Güneş etkisi, sıcaklık farkı ve immün sistem fonksiyonlarında izlenen bu değişiklikler HZ sıklık ve klinik prezantasyonunda izlenen mevsimsel farklılıklara neden olmuş olabilir.

HZ, benign ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çoğunlukla 7-10 gün içerisinde tedavi ile ya da kendiliğinden geriler ancak bazı hastalarda ciddi komplikasyonlara da neden olabilir. HZ'in en sık komplikasyonu postherpetik nevraljidir ve yapılan birçok çalışma ile postherpetik nevralji riskini arttıran faktörler tanımlanmıştır (9, 27, 28). Oküler komplikasyonlar HZ'in bir diğer sık görülen ve ciddi komplikasyondur. HZO'lu hastaların yaklaşık %70-80'inde çeşitli şiddette ve farklı prezantasyonlarda oftalmik tutulum raporlanmıştır (29). Oftalmik tutulum için risk faktörlerinin incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Hutchinson işaretini olarak da bilinen burun ucunda vezikül olması en iyi bilinen risk faktörüdür. Nithyanandam ve arkadaşları Hutchinson işaretinin yanı sıra deri tutulumunun şiddetinin de oküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Şiddetli deri tutulumu oküler tutulumun hem varlığını hem şiddetini etkilemektedir (30). HZO prevelans ve komplikasyonlarının incelendiği geniş toplum tabanlı bir çalışmada Borkar ve arkadaşları çalışmamıza benzer şekilde oftalmik tutulum riskinin yaşla ilişkili olduğunu bildirmiştir (31). Çalışmamız yaş, mevsim ve tam kanda RDW düzeyinin oftalmik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Mevsimlere göre değişen oküler tutulum sıklığı nadiren gösterilmiştir. Yamada ve arkadaşları oküler tutulumu olan trigeminal bölge tutulumlu zonaların Mayıs ve Eylül aylarında en sık görüldüğünü belirtmiş ancak istatistiksel anlamlılık belirtilmemiştir (32). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız oküler zona zosterin sonbahar aylarında arttığını anlamlı olarak gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamız ayrıca PDW'nin oftalmik tutulum ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tam kan parametrelerinden PDW'nin oftalmik tutulum ile ilişkisi bildiğimiz kadarıyla daha önce incelenmemiştir. Artmış PDW, platelet aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilen bir belirteçtir (33). Trombositler küçük, çekirdeksiz hücre parçaları ve vasküler bütünlüğün yönetilmesi ile hemostazın düzenlenmesinde rol oynayan en önemli hücrelerdir. Son yıl-

larda yapılan çalışmalar hemostaz ve kuagülasyondaki görevlerinin yanı sıra plateletlerin virüsler ve benzeri patojenlerle etkileşme ve patojen eliminasyonunda rol oynama yeteneklerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Aktive olmuş plateletler viral patojenleri reseptörleri ile tanıyabilir, pro-inflamatuvar sitokin salınımı ile lökosit migrasyonu ve fagositozunu artırabilir ve reaktif oksijen radikal oluşumu ile antimikrobiyal etki gösterebilir (34). Platelet aktivasyonunun bir belirteci olan PDW'nin düşük olması plateletler aktivasyonunun azaldığını ve viral patojenlerin eliminasyonunda platelet yolağının yetersiz olduğunu gösterebilir.

Çalışmamız retrospektif yapıda olduğundan özellikle ayakta takip edilen hastaların özellikleri ile ilgili verilerimiz kısıtlıydı. Öte yandan geriye dönüşlü olarak uzun süreli arşiv kaydına dayalı bir çalışma olması nedeniyle örneklem büyüklüğü genişti. Daha önce nadiren incelenen ve anlamlı ilişki bildirilmeyen HZ sıklığı ve özellikleri ile hastalığın mevsimlere göre olan değişimlerin bazıları bu sayede bu çalışmada ortaya konulabilmiştir. Ayrıca çalışmamız, daha önce incelenmeyen HZ klinik özellikler ve tam kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi bakımından önemlidir.

SONUÇ

Zona zoster epidemiyolojisi ve göz tutulumu için risk faktörlerinin belirlenmesi hasta yönetiminde klinisyene yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1.)Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):21-6.
- 2.)Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.
- 3.)Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170.
- 4.)Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011;29(47):8580-4.
- 5.)Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD006866.
- 6.)Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586.
- 7.)Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1526-33.
- 8.)Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):251-62.
- 9.)Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(4):109-20.
- 10.)Goh CL, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol*. 1997;36(9):667-72.
- 11.)Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in

France. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):62-9.

- 12.)Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014;29(12):1706-10.
- 13.)Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):26-33.
- 14.)Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
- 15.)Vukmanovic-Stejic M, Sandhu D, Seidel JA, et al. The Characterization of Varicella Zoster Virus-Specific T Cells in Skin and Blood during Aging. *J Invest Dermatol*. 2015;135(7):1752-62.
- 16.)Garcia-Rojas A, Gil-Prieto R, Nunez-Gallo DA, Matute-Cruz P, Gil-de-Miguel A. Hospitalizations related to herpes zoster infection in the Canary Islands, Spain (2005-2014). *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):586.
- 17.)Lu WH, Lin CW, Wang CY, Chen LK, Hsiao FY. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score-matched cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):369.
- 18.)Wu PY, Wu HD, Chou TC, Sung FC. Varicella vaccination alters the chronological trends of herpes zoster and varicella. *PLoS One*. 2013;8(10):e77709.
- 19.)Acer E, Kaya Erdogan H, Bulur I, Acar EM. Evaluation of demographic and clinical characteristics of 166 patients with herpes zoster in the Kırşehir region. *TURKDERM*. 2018; 52(3): 95-99.
- 20.)Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, Park SJ, Choi SW, Hong HJ. Epidemiology of Postherpetic Neuralgia in Korea: An Electronic Population Health Insurance System Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3304.
- 21.)Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health*. 1998;3(4):268-80.
- 22.)Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
- 23.)Brewster DR, Greenwood BM. Seasonal variation of paediatric diseases in The Gambia, west Africa. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13(2):133-46.
- 24.)Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci*. 2006;273(1600):2541-50.
- 25.)Paynter S, Ware RS, Sly PD, Williams G, Weinstein P. Seasonal immune modulation in humans: observed patterns and potential environmental drivers. *J Infect*. 2015;70(1):1-10.
- 26.)Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun*. 2015;6:7000.
- 27.)O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):503-22, ix.
- 28.)Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain*. 2010;11(11):1211-21.
- 29.)Puri LR, Shrestha GB, Shah DN, Chaudhary M, Thakur A. Ocular manifestations in herpes zoster ophthalmicus. *Nepal J Ophthalmol*. 2011;3(2):165-71.
- 30.)Nithyanandam S, Dabir S, Stephen J, Joseph M. Eruption severity and characteristics in herpes zoster ophthalmicus: correlation with visual outcome, ocular complications, and postherpetic neuralgia. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):484-7.
- 31.)Borkar DS, Tham VM, Esterberg E, et al. Incidence of herpes zoster ophthalmicus: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*. 2013;120(3):451-6.
- 32.)Yamada K, Hayasaka S, Yamamoto Y, Setogawa T. Cutaneous eruption with or without ocular complications in patients with herpes zoster involving the trigeminal nerve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(1):1-4.

33.)Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010;14(1):28-32.

34.)Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. Thromb J. 2018;16:16.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : S33-S40

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).

İNFLAMASYONUN ÖNEMLİ BİR DÜZENLEYİCİSİ OLARAK S100 PROTEİNLERİ

S100 PROTEINS AS AN IMPORTANT REGULATOR OF INFLAMMATION

Emrah SALMAN¹, Reyhan BİLİCİ SALMAN², Abdurrahman TUFAN²

ÖZET

S100 proteinleri amonyum sülfatta %100 çözünürlükleri olan, kalsiyum bağlayan, küçük (10-12 kDa) asidik sitozolik proteinlerdir. Kalsiyum bağlanmasıyla S100 proteinleri konformasyonel değişikliğe uğrar ve spesifik ligand veya reseptörlerine bağlanır ayrıca S100 proteinlerinin hemen hepsi homodimer ve/veya heterodimer formasyonu göstermektedir. S100 proteinleri hücre proliferasyonu, protein fosforilasyonu, farklılaşma, enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, inflamasyon ve hücre ölümü gibi çeşitli süreçlerde görev almaktadır. S100 proteinleri intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonlara sahiptir öyle ki doku onarımı gibi fonksiyonlarının yanında kontrolsüz inflamasyon gibi sonuçlara da sahip dual fonksiyonlu alarminlerdir. S100 proteinlerinin ayrıca transkripsiyonel regülasyon ve DNA onarımı gibi çeşitli spesifik işlevleri de mevcuttur. S100 proteinlerinin ekspresyonu kardiyomyopati, Alzheimer Hastalığı gibi santral sinir sistemi hastalıkları, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda değişmektedir. S100 A4 erken kanser teşhisi ve kanser metastazını öngörmeye umut vadeden bir belirteçtir. Hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıklarında S100A7 ekspresyonunda artış görülür ve bu değişken ekspresyon epitelyal cilt kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Enfeksiyonla indüklenen inflamasyon S100A8/A9 sekresyonunun temel kaynaklarından. Gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda S100A8/A9 serum ve inflamatuvar bölgelerde artmış miktarlarda saptanır. S100A11 yoluyla genellikle osteoartrit patogenezi ile ilişkilidir. S100A12 artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve enfeksiyonlarla ilişkilidir. S100B'nin Alzheimer Hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da rolü vardır.

Anahtar Kelimeler: *İnflamasyon, S100 proteinleri*

ABSTRACT

S100 proteins are small (10–12 kDa), calcium binding acidic cytosolic proteins which has a solubility in 100% ammonium sulfate. Upon calcium binding, S100 proteins undergo conformational changes enabling them to bind to specific ligands or receptors. Common to almost all S100 proteins is their ability to form homodimers and/or heterodimers. S100 proteins have functions of cell proliferation, protein phosphorylation, differentiation, energy metabolism, calcium homeostasis, inflammation, and cell death. S100 proteins have both intracellular and extracellular functions which have been the subject of intense research. Indeed, alarmins can either exert beneficial cell housekeeping functions, leading to tissue repair, or provoke deleterious uncontrolled inflammation. S100 proteins also extend to specific cell functions such as transcriptional regulation and DNA repair. Expression of S100 proteins is altered in a variety of diseases, including cardiomyopathies, diseases of the central nervous system (CNS; such as Alzheimer disease), cancer and inflammatory disorders. S100A4 is a promising candidate biomarker in early cancer diagnosis and for the prediction of cancer metastasis. S100A7 is overexpressed in hyperproliferative and inflammatory skin diseases and an altered expression of this protein is associated with epithelial skin tumours. Infection-induced inflammation is one of the main resources for S100A8/A9 secretion. In metabolic inflammatory diseases, such as gout, diabetes, and obesity, S100A8/A9 is secreted and distributed in a disease-specific manner, and elevated levels of S100A8/A9 have been detected in sera and inflammatory sites. S100A11 pathway is particularly relevant for the pathogenesis of osteoarthritis. S100A12 proteins are associated with disease activity in many inflammatory diseases (including arthritis, vasculitis and inflammatory bowel disease) and infections. Pathogenic roles for extracellular S100B have been proposed in Alzheimer disease and in inflammatory bowel disease.

Keywords: *Inflammation, S100 Proteins*

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mayıs 2020 / May 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Emrah SALMAN

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 552 60 00 / 703981

Gsm: +90 507 104 09 45

E-posta: emrahsalman85@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Emrah SALMAN (ORCID : 0000-0002-5293-0803),

Reyhan BİLİCİ SALMAN (ORCID : 0000-0002-2523-1695)

E-posta: reyhan.emrahsalman@gmail.com,

Abdurrahman TUFAN (ORCID : 0000-0001-6244-9362)

E-posta: dratufan@hotmail.com

Derleme çalışmasıdır. Etik kurul izni gerekmemektedir.

GİRİŞ

S100 proteinleri amonyum sülfatta %100 çözünürlükleri olan, kalsiyum bağlayan, küçük (10-12 kDa) asidik sitozolik proteinlerdir (1). Kalsiyum bağlanmasıyla S100 proteinleri konformasyonel değişikliğe uğrar ve spesifik ligand veya reseptörlerine bağlanır ayrıca S100 proteinlerinin hemen hepsi homodimer ve/veya heterodimer formasyonu göstermektedir (1). S100 proteinleri hücre proliferasyonu, protein fosforilasyonu, farklılaşma, enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, inflamasyon ve hücre ölümü gibi çeşitli süreçlerde görev almaktadır. Ailesi ayrı bir gen tarafından kodlanır. S100 genlerinin hemen hepsi 1q21 kromozomu tarafından kodlanır. S100 proteinlerinin ekspresyonu kardiyomyopati, Alzheimer Hastalığı gibi santral sinir sistemi hastalıkları, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda değişmektedir (2). S100 proteinleri serum, idrar, balgam, sinovyal sıvı ve serebrospinal sıvıları içeren çeşitli vücut sıvıları ve gaitada bulunur (3) ve hastalık aktivite monitörizasyonunda S100 proteinleri belirteç olarak rol alır (4). S100 proteinleri hücre tipine göre veya hücre siklusuna göre spesifik paternde olup farklı kompleks yapılarıdır ve hücre içi veya hücre dışı fonksiyonlara sahiptir (5). Bazı S100 proteinleri hücrelerden pasif olarak salınır veya aktif olarak sekrete edilir; ardından "Pattern Recognition Receptor (PRR)" aktivasyonuna yol açar ve doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını düzenler (5). S100 proteinleri RAGE (İleri glikozilasyon son ürün reseptörü) veya TLR4 (Toll benzeri reseptör 4) aracılı inflamasyonu tetikler (6). Örneğin S100A8/A9 (Kalprotektin) artmakta olan kanıtlara göre TLR4'ün endojen agonistidir (6). TLR4'e bağlanma NF-κB (nükleer faktör kappa beta) yolağı aracılı fonksiyon gösterir ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve tümör gelişimi gibi olayları düzenler (7). RAGE ile etkileşimle, S100 proteinleri NF-κB yolağını aktive eder ve nötrofil, monosit ve makrofaj göçüne yol açan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler (8). S100 proteinlerinin kullandığı bir diğer yolak da mitojenler tarafından aktive edilen kinaz (MAP kinaz) aracılı sinyalizasyondur. Bu derlemedeki amacımız S100 proteinlerinin immün düzenleyici rolleri ve inflamatuvar regülasyon, doku hasarı ve tümör oluşumu gibi rollerini özetlemektir. Her bir S100 protein ailesi ayrı bir gen tarafından kodlanır. S100 genlerinin hemen hepsi 1q21 kromozomu tarafından kodlanır. S100 proteinleri intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonlara sahiptir öyle ki doku onarımı gibi fonksiyonlarının yanında kontrolsüz inflamasyon gibi sonuçlara da sahip dual fonksiyonlu alarmlardır (9). S100 proteinlerinin ayrıca transkripsiyonel regülasyon ve DNA onarımı gibi çeşitli spesifik işlevleri de mevcuttur (9). S100 proteinleri sadece proinflamatuvar sinyaller üretmez aynı zamanda matriks metalloproteinaz 9'un antifibrotik yukarı yönlü regülasyonu ve tip 1 kollajen ve bağ doku büyüme faktörünün aşağı yönlü regülasyonu ile ilişkili proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolaklar arasındaki kompleks dengelyi regüle etmektedir. Üstelik S100A1 proteini miyokardiyal hasar sonrası kardiyak dokunun onarımı ve kontraktileteyi sürdürmesinde önemlidir (9).

S100 Proteinleri "Damage-Associated Molecular Pattern (DAMP)" Molekülleri Olarak Görev Alır.

Kalsiyum bağlama özellikleri dışında S100 proteinlerinin ayrıca DAMP molekülleri olduğu da keşfedildi (10). DAMP molekülleri hızlı inflamatuvar yanıt veya biyolojik olarak aktif molekül üretimi aracılı hücre ölümü ve doku hasarıyla ilişkilidir (2). DAMP molekülleri hasarlı veya stresli hücrelerden salınır ve endojen tehlike sinyali olarak inflamatuvar yanıtı aktive eder. S100 proteinleri hücre hasarı/stres sonrası veya nötrofil ve makrofajlar gibi fagositlerin aktivasyonu sonrası hücrelerden salınabilir. Hücre dışı S100 proteinleri hasar sinyalleri haline gelebilir ve TLR ve RAGE gibi PRR aracılı bağlanma ile immün sistem hücreleri ve endotelial hücreleri aktive eder. S100A12, S100A8/A9 ve S100B otoinflamatuvar hastalıklar, inme ve travma gibi durumlar ile ilişkilidir (11). S100 proteinlerinin RAGE ve TLR4 aktivasyonu aracılı inhibisyonu ateroskleroz tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır (12).

S100A4

S100A4 (metastatin veya kalvaskülin olarak da bilinir) non-kovalen bir homodimerdir ve ilk olarak metastaz ile ilişkili protein olarak adlandırılmıştır. T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar gibi hücre tiplerince eksprese edilir ve kanser progresyonu ve metastazda rolü olduğu bilinmektedir (13). Erken kanser teşhisi ve kanser metastazını öngörmeye umut vadeden bir belirteçtir (13). S100 A4'ün artışı fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkilidir (13). İnterlökin 10 reseptörü ve RAGE ile etkileşime girer ve MAP kinaz aktivasyonu ve NF-κB sinyal yolaclarını tetikler (13). Kondrositlerde bu tip sinyal yolacları artmış matriks metalloproteinaz 13 (MMP13) üretimine yol açar ve sonuçta kırıkta degenerasyonuna yol açıp çeşitli artrit formlarına aracılık eder (13). Sistemik sklerozda TGF-β fibroblastlardan kollajen salınımını uyarmak için S100A4 ekspresyonunu indükler (14). S100A4, TGF-β'nin profibrotik etkileri için gerekli olduğundan ve S100A4'e karşı nötralizan antikorlar değerlendirildiği için, S100A4 yeni antifibrotik terapiler için bir aday olabilir (14). Gene özgül hipometilasyon ve artan gen ifadesi ile ilişkilidir (15).

S100A7

S100A7 (psöriasisin olarak da bilinir) psöriyatik keratinitlerde artmış ekspresyon gösteren bir homodimerdir. Sağlıklı insanlarda epidermiste, S100A7 keratinositlerce eksprese edilir fakat; hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıklarında ekspresyonunda artış görülür ve bu değişken ekspresyon epitelyal cilt kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (16). S100A7 RAGE bağımlı MAPK ve NF-κB sinyal yolacları aracılığı ile IL-1 ve IL-6 ekspresyonunu indükler ve farelerde lökosit kemotaksisi ile inflamasyona neden olarak peritonite yol açtığı saptanmıştır (17).

S100A8/A9

S100A8 ve S100A9 romatizmal hastalıklarla en yakından ilişkili proteinler olup miyeloid hücrelerdeki yaygın ekspresyonlarından dolayı sırasıyla miyeloid ilişkili protein 8 (MRP8) ve MRP14 olarak veya kalsiyum bağlama yete-

neklerinden ötürü sırasıyla kalgranulin A ve kalgranulin B olarak bilinmektedirler (16). S100A8 ve S100A9 temel olarak nötrofil ve makrofajlar gibi immün sistem hücrelerinden kaynaklanır ve inflamatuvar süreçlerde rol alırlar. S100A8/A9 fizyolojik koşullar altında, nötrofillerde ve miyeloid kökenli dendritik hücrelerde yeterli miktarlarda ayrıca monositlerde de düşük miktarlarda iken travma, enfeksiyon, ısı, stres ve diğer pek çok inflamatuvar süreçlerde yoğun şekilde artış gösterirler (16).

a)Enfeksiyonla İndüklenen İnflamasyon

Enfeksiyonla indüklenen inflamasyon S100A8/A9 sekresyonunun temel kaynaklarıdır. Bakterilerce oluşturulan enfeksiyonların ardından; nötrofiller, makrofajlar ve monositler inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit indüksiyonuyla inflamatuvar süreçleri düzenlemek için yoğun olarak S100A8/A9 eksprese eder ve salgılar (16). S100A9'un plazma konsantrasyonu steril inflamasyonlu veya sağlıklı kişilere kıyasla implant ilişkili enfeksiyöz osteomyelitte önemli ölçüde yüksektir (11). Sonuçta ayırıcı tanıda yeni bir biyobelirteç olabilir (11).

b)Metabolik İnflamasyon

Gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda S100A8/A9 serum ve inflamatuvar bölgelerde artmış miktarlarda saptanır. Gut hastalarında, nötrofiller guttan etkilenen eklemlere göç eder ve S100A8/A9 sekrete eder ve inflamasyonu hızlandırır (18). S100A8/A9 ekspresyonu gut hastalarının sinovya, tofus ve serumlarında önemli ölçüde artmıştır ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir (18). Monosodyum urat (MSU) veya ürik asit gutta etiyolojik ajandır ve MSU kristalleri nötrofil ve makrofajlardan S100A8/A9 ekspresyonu ve sekresyonuna yol açar ve bu S100 proteinleri nötrofiller ve makrofajlardaki MSU ile indüklenen NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna yol açar sonuçta IL-1 β salınımı olur. S100A9 gestasyonel diyabetli hastaların omental adipoz dokularında yoğun olarak indüklenir (19). Obezitede S100A8/A9 TLR4 aracılığı ile makrofajlardan IL-1 β mRNA ekspresyonunu artırır ve metabolik inflamasyona yol açar (20). Aterosklerotik lezyonlarda S100A8/A9 düzeyleri yüksek olarak gözlenmiştir; sonuçta kardiyovasküler olaylarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (11).

c)İmmün Sistem Disfonksiyonunun Neden Olduğu İnflamasyon

Disregüle ve aşırı immün yanıtlar otoimmün hastalıklar ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olur. Multipl immün sistem disfonksiyonu olan hastalıklarda S100A8/A9 artışı görülür (21). Psöriyatik artritli hastalarda, S100A8/A9 sinovyal tabakada yoğun ekspresyon gösterir ve endotel boyunca lökosit göçünü düzenler. S100A8/A9 sadece serum ve sinovyal sıvıda değil aynı zamanda psöriyatik artrit plağında da artış gösterir (21). Romatoid artrit (RA), S100A8 çoğunlukla aktive makrofajlardan salınır ve ekspresyon düzeyleri C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve romatoid faktörler ile korelasyon gösterir ve RA değerlendirme-

sinde S100A8 miktarı iyi bir parametredir (21). Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında, polimorfonükleer lökositlerden salınan S100A8/A9 serumda artmış miktarda saptanır ve anti-dsDNA antikoru ve glomerülonefritleri olan hastalarda özellikle artış gösterir. Aktif SLE'li hastalarda artmış miktarda serum S100A8/A9 düzeyleri saptanır ve hastalık aktivitesini monitörize etmede kullanılır (22). İmmünolojik olarak, IL-1 β ve TNF- α lezyon ve perilezyonel hidroadenitis süpürativada (HS) deride up-regüle edilmektedir, inflamazom aktivatörleri olarak bilinen DAMP molekülleri, S100A8 ve S100A9 ve NLRP3 inflamazomlarının, HS'nin lezyon epidermisinde aktive olmaktadır (23). İnflamatuvar barsak hastalıklarının teşhisi için endoskopi gereksinimi olan kişilerin belirlenmesinde, tedavi etkinliğinin gözlenmesinde ve hastalık alevlenmesini tahmin etmede yararlı, invaziv olmayan bir biyobelirteçtir. Belli bir hastalığa özgül değildir. Uygun cut-off düzeyleri ile değerlendirildiği takdirde öneminin daha da belirginleşeceği düşünülmektedir (24).

d)Dejeneratif Hastalıkların Neden Olduğu İnflamasyon

Osteoartritli hastalarda, S100A8/A9 başlıca sinovyal membranın makrofajları tarafından oluşturulur. Ekstraselüler S100A8 sinovyal membranı stimüle eder; ardından IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve MMP salgılanır ve inflamatuvar bir çevre ile birlikte kırık dejenerasyonu meydana gelir (25). Oksidize LDL'nin ekleme inflüksiyonu monosit ve nötrofillerden S100A8/A9 salınımına yol açar sonuçta "Transforming Growth Factor β (TGF- β)" sinyal yolağı aracılığıyla doku hasarına neden olur ve osteoartrit kolesterolle ilişkilidir (26).

S100A11

S100A11 (S100C veya calgizzarin olarak da bilinir) hücrelerin sitoplazma veya nükleusunda bulunur ve mikrotübüller, vimentin-aktin filamanları ve anneksin A1'e bağlanır ve endositoz ile ekzositoz yollarında görev alır; ayrıca enzim aktivite regülasyonu, hücre büyüme regülasyonu apoptoz ve inflamasyonda rol alır (27). S100A11 ayrıca RAGE'ye bağlanır ve p38 MAPK sinyal yollarını aktive eder ve bu yolak osteoartrit patogeneziyle yakından ilişkilidir. Üstelik RA'lı hastalar sinovyal sıvılarında artmış S100A11 düzeylerine sahiptir ve bu hastalarda inflamasyon ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki tanımlanmıştır (28).

S100A12

Ekstraselüler S100A12 proteini NF- κ B yolağını aktive eder ve TNF ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler ile interselüler adezyon molekülü 1 ve vasküler hücre adezyon proteini 1 gibi adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açar (29).

Artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve enfeksiyonlarla ilişkilidir (29). S100A12 enfeksiyonlar ile mücadelede çok önemli role sahiptir. Örnek olarak anti paraziter immün yanıtta S100A12 kritik role sahiptir (11). S100A12 düzeyi diyabetli hastalarda artış göstermektedir ve bu durum artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi riski ile koreledir (11). Ayrıca periyodik ateş

sendromlu hastalarda da düzeyi artmaktadır. S100A12 nötrofil sayısı, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer inflamatuvar belirteçlere kıyasla otoinflamatuvar hastalıkların subklinik aktivitesini değerlendirmede daha hassastır (11). S100A12 kardiyovasküler olayları öngörmede ve hastalık progresyonunda potansiyel bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (12).

S100B

S100B homodimerdir ve astrositler, bazı nöronlar, Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler, adipositler, dendritik hücreler ve lenfositlerde bulunur (30).

S100B çeşitli intraselüler proteinler ile etkileşime girer ve fosforilasyon, enzim aktivasyon-inaktivasyonu, hücre iskeleti dinamikleri, protein degradasyonu, kalsiyum homeostazı, doğal inflamatuvar yanıt, proliferasyon ve farklılaşmada rol alır (5). S100B RAGE yolağı aracılığıyla osteoartrit ve RA patogeneğinde yer alır (31). Ayrıca Alzheimer (30) ve inflamatuvar barsak hastalıklarında (32) da rolü vardır. S100B seviyeleri, major depresyon ve panik bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(33). Bu nedenle S100B seviyeleri duygudurum bozukluklarının (depresyon, anksiyete) tanısında, izlenmesinde biyobelirteç adaydır (**Tablo 1**)(33).

Tablo 1 S100 Proteinlerinin İlişkili Olduğu Durumlar

S100 Proteinleri	İlişkili olduğu durum	Referans
S100A4	Fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon	(13)
	Metastaz	(13)
	Sistemik skleroz	(14)
S100A7	Hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıkları	(16)
	Peritonit	(17)
S100A8/A9	Osteomyelit	(11)
	Ateroskleroz	(11)
	Gut, Diyabet, Obezite	(18)
	Psöriyatik artrit	(21)
	Romatoid artrit	(21)
	Sistemik lupus eritematozus	(22)
	Hidroadenitis süpürativa	(23)
İnflamatuvar barsak hastalığı	(24)	
S100A11	Osteoartrit	(27)
	Romatoid artrit	(28)
S100A12	Artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı	(29)
	Anti-paraziter immün yanıt	(11)
	Otoinflamatuvar hastalıklar	(11)
	Ateroskleroz	(12)
S100B	Osteoartrit, Romatoid artrit	(31)
	Alzheimer	(30)
	İnflamatuvar barsak hastalığı	(32)
	Depresyon ve anksiyete	(33)

KAYNAKLAR

- 1.)Austermann J, Zenker S, Roth J. S100-alarmins: potential therapeutic targets for arthritis. Expert opinion on therapeutic targets. 2017;21(7):738-50.
- 2.)Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. The Journal of clinical investigation. 2012;122(8):2711-9.
- 3.)Foell D, Kucharzik T, Kraft M, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. Gut. 2003;52(6):847-53.
- 4.)Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a'DAMP'view of inflammatory arthritis. Nature clinical practice Rheumatology. 2007;3(7):382-90.
- 5.)Donato R, R cannon B, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. Current molecular medicine. 2013;13(1):24-57.
- 6.)Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nature medicine. 2007;13(9):1042-9.

- 7.)Sorci G, Riuzzi F, Giambanco I, Donato R. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2013;1833(1):101-9.
- 8.)Gebhardt C, Riehl A, Durchdewald M, et al. RAGE signaling sustains inflammation and promotes tumor development. The Journal of experimental medicine. 2008;205(2):275-85.
- 9.)Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. Cellular & molecular immunology. 2017;14(1):43-64.
- 10.)Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. Trends in biochemical sciences. 1988;13(11):437-43.
- 11.)Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. Frontiers in immunology. 2018;8:1908.
- 12.)Xiao X, Yang C, Qu S-L, et al. S100 proteins in atherosclerosis. Clinica Chimica Acta. 2020;502:293-304.
- 13.)Fei F, Qu J, Li C, Wang X, Li Y, Zhang S. Role of metastasis-induced protein S100A4 in human non-tumor pathophysiology.

Cell & bioscience. 2017;7(1):64.

14.)Tomcik M, Palumbo-Zerr K, Zerr P, et al. S100A4 amplifies TGF- β -induced fibroblast activation in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(9):1748-55.

15.)Güler C, Balcı Peynircioğlu B. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):61-68

16.)Austermann J, Spiekermann C, Roth J. S100 proteins in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(9):528-41.

17.)Wolf R, Howard OZ, Dong H-F, et al. Chemotactic activity of S100A7 (Psoriasin) is mediated by the receptor for advanced glycation end products and potentiates inflammation with highly homologous but functionally distinct S100A15. *The Journal of Immunology*. 2008;181(2):1499-506.

18.)Holzinger D, Nippe N, Vogl T, et al. Myeloid-Related Proteins 8 and 14 Contribute to Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Inflammation in Gout. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1327-39.

19.)Oliva K, Barker G, Rice GE, Bailey MJ, Lappas M. 2D-DIGE to identify proteins associated with gestational diabetes in omental adipose tissue. *The Journal of endocrinology*. 2013;218(2):165-78.

20.)Murray PJ. Obesity corrupts myelopoiesis. *Cell metabolism*. 2014;19(5):735-6.

21.)Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1298.

22.)Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Ivars F, Leanderson T, et al. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(2):139-49.

23.)Tezcan D, Limon M, Gülcemal S, Yılmaz S. Romatolojik hastalıklarda hidradenitis süpurativa'nın önemi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;83(1):42-3.

24.)Okumuş EÜ. Ülseratif kolit olgularının aktivasyon takibinde

fekal kalprotektin değerinin endoskopik aktivite skorlaması ile karşılaştırılması, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2019.s.10,12

25.)van den Bosch MH, Blom AB, Schelbergen RF, et al. Alarmin S100A9 induces proinflammatory and catabolic effects predominantly in the M1 macrophages of human osteoarthritic synovium. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(10):1874-84.

26.)de Munter W, Geven E, Blom A, et al. Synovial macrophages promote TGF- β signaling and protect against influx of S100A8/S100A9-producing cells after intra-articular injections of oxidized low-density lipoproteins. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(1):118-27.

27.)He H, Li J, Weng S, Li M, Yu Y. S100A11: diverse function and pathology corresponding to different target proteins. *Cell biochemistry and biophysics*. 2009;55(3):117.

28.)Cerezo LA, Šumová B, Prajzlerová K, et al. Calgizzarin (S100A11): a novel inflammatory mediator associated with disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):79.

29.)Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(1):28-37.

30.)Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-22.

31.)Yammani RR. S100 proteins in cartilage: role in arthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(4):600-6.

32.)Capoccia E, Cirillo C, Gigli S, et al. Enteric glia: a new player in inflammatory bowel diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2015, Vol. 28(4) 443-451

33.)Ayyildiz H, Eren N, Aslan B, Turgay F, Cigerli S, Karamustafalıoğlu O, et al. Serum S100B levels in patients with major depression and panic disorder. *Nobel Medicus*. 2018;14(3):39-44.

**53. CİLT, 1. SAYIDA YER ALAN MAKALELERİN
KAYNAK GÖSTERİM ŞEKLİ VE DOI NUMARALARI**

1.)MAKALE:

Gülsoy Kirnap N, Kayhan S. Perinatal Outcomes Of Gestational Thyrotoxicosis: Single Center Experience, Retrospective Cohort . Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53 (1): 1-5.
DOI: 10.20492/aeahtd.689098

2.)MAKALE:

Öktem A, Atik F. Yardımcı Üreme Tekniklerinin Neonatal Kardiyak Anomali Sıklığı ve Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 6-11. DOI: 10.20492/aeahtd.670514

3.)MAKALE:

Zengin M, Atasoy P. Rectum Cancers with Distant Metastases (Stage IV) Show Decreased Tissue Expression of E Cadherin at the Invasive Tumor Front. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 12-19.
DOI: 10.20492/aeahtd.571124

4.)MAKALE:

Çakır E, Kocabeyoğlu G, Gürbüz Ö, Baltacı Özen S, Mutlu N, Özkoçak Turan İ. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 20-24.
DOI: 10.20492/aeahtd.537879

5.)MAKALE:

Küçük H, Kudaş Ö. Yüksek Rakımda Yaşayan Behçet Hastalarında Hemotokrit Yüksekliğinin Vasküler Tutulumuna Etkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 25-28. DOI: 10.20492/aeahtd.661864

6.)MAKALE:

Örüm M. Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Bilişsel Hataların Psikiyatrik Belirtilerle İlişkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 29-35. DOI: 10.20492/aeahtd.674816

7.)MAKALE:

Bayrak E, Serter R, Işıklı S. Duygusal, Dışsal ve Kısıtlayıcı Yeme Bozukluklarının Metabolik Sendrom Gelişimi Üzerine Etkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 36-43. DOI: 10.20492/aeahtd.669570

8.)MAKALE:

Çolak B, Ece İ, Yılmaz H, Alptekin H, Kafalı E, Yormaz S, Şahin M. Laparoscopic Versus Open Whipple Procedure for Pancreatic Adenocarcinoma: A Single-Center Experience. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 44-50. DOI: 10.20492/aeahtd.466788

9.)MAKALE:

Mansız Kaplan B, Pervane Vural S. Kronik Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunda Aleksitimi ve Santral Sensitizasyon İlişkisi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 51-56.
DOI: 10.20492/aeahtd.680108

10.)MAKALE:

Kargın Kaytez S, Öçal R, Çelik H, Kesici G, Bal Z. Hemodiyaliz Hastalarında Üremik Kulak Kaşıntısı: Prevelans ve Şiddet Analizi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 57-60. DOI: 10.20492/aeahtd.657934

11.)MAKALE:

Çelik Aydın Ö, Aydın S, Güney H. Kontrast Ajanlar; Farmakolojik Özellikleri, Genel Advers Reaksiyonları ve İlaç Etkileşimleri. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 61-67. DOI: 10.20492/aeahtd.660381

12.)MAKALE:

Öztürk Y, Özerdoğan N. Acil Obstetrik Sağlık Hizmetlerinin Daha Etkin Verilmesinde Simülasyona Dayalı Eğitimin Rolü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 68-72. DOI: 10.20492/aeahtd.593491

13.)MAKALE:

Yalaki Z, Er Akpınar G, Bakır A. Yeni Mutasyon Saptanan Gm1 Gangliosidoz Olgusu. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2020; 53(1): 73-75. DOI: 10.20492/aeahtd.656845



TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Makale Başlığı:

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtiçinde veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

2.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

3.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

4.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

5.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

7.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

8.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

9.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

10.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

11.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

12.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Article Title:

Dear Editor,

As the authors of the article we sent to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal with the hope of publication;

We accept and declare about this study that;

1. Scientific ethics and responsibility belong to us,
2. Previously not published at home or abroad in Turkish or foreign languages
3. Not to be submitted to another publication for publication
4. All publication rights belong to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal in case of acceptance for publication.

1.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

2.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

3.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

4.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

5.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

7.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

8.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

9.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

10.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

11.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....

12.....

Signature:.....

Address.....

Phone:..... Fax:.....

e-mail:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayımladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılar olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayın kurulu, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek gördüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yayımlanmak üzere gönderilen makalelerde ismi yer alan tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır.

- ◆ Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
- ◆ Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
- ◆ Son halini kabul etmelidir.

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada 'hayvan' ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde, 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 çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan deneyleri etik kurulu onayı aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalı ve makale içinde bu durum belirtilmelidir. Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kanun Çerçevesinde onam alınması ve yetkili merciiler tarafından talep edilmesi halinde sunulması, yazarların sorumluluğundadır.

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile hiçbir ticari ilişkilerinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar, vb), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Çalışma için Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde onay alınan etik kurulun ismi, onay tarih ve sayısı açık olarak belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel inceleme yapılan tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce biyoistatistik incelemelerin geçerliliği ve gücü açısından değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Editörler, gerekli gördükleri takdirde istatistiksel incelemeye ait ham verileri isteme haklarını saklı tutarlar.



YAYIN KURALLARI

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe makalelerde 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 özetler, dergiye gönderilmeden önce İngilizce dil uzmanı ve/veya ana dili İngilizce olan (native speaker) bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren kişi yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan "Teşekkür (Acknowledgement)" bölümünde belirtilmelidir. Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen ve değerlendirme sonucunda yayıma kabul edilen makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından ayrıca düzeltilmektedir. Yazarlar bu düzeltmeleri kabul etmiş sayılırlar.

YAYIN PLATFORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, TÜBİTAK-DERGİPARK online bilimsel dergi yayıncılık platformu üzerinden elektronik ortamda yayımlanmaktadır (www.dergipark.gov.tr). Dergiye makale gönderimi ve süreç takibi DERGİPARK sistemi üzerinden yürütülmektedir. Makale gönderebilmek için öncelikle DERGİPARK platformuna üye olunmalıdır. Derginin yayın kurallarına <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement> adresinden elektronik olarak ulaşılabilir. Makalenin DERGİPARK'a yüklenmesini takiben, Derginin e-posta adresine de makalenin DERGİPARK ID numarası ve başlığını da içeren bir bilgilendirme e-postası gönderilmesi gerekmektedir. E-posta adresine yayın kurallarının son kısmından ulaşılabilir.

YAYIN HAKKI

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar, "Yayın Hakları Devir Formu" nu doldurup, makale ile birlikte göndermelidirler. Yayın Hakları Devir Formu olmadan gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

Editörden (Editorial):

Dergide yayımlanarak bilimsel çevrelere ulaştırılmasına gerek görülen editör, editör yardımcıları ya da davetli yazar (lar) tarafından kaleme alınan kısa yazılardır.

Makale Yorumu (Comment):

Yayımlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından yapılan değerlendirmedir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Özgün Çalışma (Original Article):

Prospektif, retrospektif her türlü deneysel ve klinik çalışmalar yayımlanabilmektedir. Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- ◆ **Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 300 kelime içermelidir. Amaç (aim), gereç ve yöntem (material and method), bulgular (results), sonuç (conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır.
- ◆ **Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir.
- ◆ **Giriş (Introduction):** Çalışmanın kısa ve anlaşılır şekilde amacının açıklandığı kısımdır.
- ◆ **Gereç ve Yöntem (Material and Method):** Çalışmada kullanılan gereç, yöntem, istatistik değerlendirme vb nin detaylı şekilde açıklandığı kısımdır. Etik kurul onayı alınması gereken çalışmalar için etik kurul onayının alındığı kurum, tarih ve sayısı açık bir şekilde bu kısımda belirtilmelidir. Etik kurul onayı / bilgilendirilmiş onam formu olmayan yazılar değerlendirmeye alınmadan reddedilecektir.
- ◆ **Bulgular (Results):** Çalışmada elde edilen bulguların detaylı şekilde açıklandığı kısımdır
- ◆ **Tartışma (Discussion):** Elde edilen bulguların güncel literatür eşliğinde tartışıldığı kısımdır.
- ◆ **Sonuç (Conclusion):** Elde edilen bulgular ve tartışma sonunda yazarların vardığı sonucun açıklandığı kısımdır.



YAYIN KURALLARI

◆ **Teşekkür (Acknowledgements):** Çalışmaya katkıda bulunmakla beraber yazarlar içinde yer almayan kişilerle çalışmada katkısı olan kurum ve kuruluşların açıklandığı ve kendilerine teşekkür edilen kısımdır. Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmış ise bu bölümde belirtilmelidir. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığı da bu bölümde açıklanmalıdır.

◆ **Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Derleme (Review Article):

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanır. Yazarın derleme konusu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir. Derleme makalelerinin yapısı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

◆ **Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Derleme makalelerin özetlerinde bölüm olması zorunlu değildir.

◆ **Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir. Derlemelerin başlıkları içerdikleri konuyu açıklayıcı olmalıdır.

◆ **Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Olgu Sunumu (Case Report):

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık ya da yenilik gösteren olguların sunulduğu makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Olgu sunumlarının yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

◆ **Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir. Bölümsüz olmalıdır.

◆ **Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

◆ **Giriş (Introduction):** Olgunun sunum gerekçesinin kısaca belirtildiği kısımdır.

◆ **Olgu (Case)** Olgunun, tanı, tedavi, laboratuvar verilerinin detaylı olarak açıklandığı kısımdır.

◆ **Tartışma (Discussion):** Olgunun tartışıldığı kısımdır.

◆ **Kaynaklar (References):** En fazla 12 tane olmalıdır.

Olgu sunumunda sunulan hastalardan (18 yaşından küçükler için yasal vasisinden) “bilgilendirilmiş onam formu (informed consent)” alınmalı ve çalışma içeriğinde belirtilmelidir.

Editöre Mektup (Letter to Editor):

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

Tıbbi Eğitim (Medical Education):

Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

◆ **Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir.

◆ **Kaynaklar (References)**



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri (Book Reviews):

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

YAZIM KURALLARI

Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar değerlendirmeye alınmayacaktır. Dergimizin yazım kurallarına uygun taslak formlara <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/writing-rules> adresinden ya da Dergimizin basılı halinin son kısmından ulaşılabilir.

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve 1,5 satır aralığı verilerek yazılmalıdır.

Çalışmanın toplam uzunluğu 5000 kelimeyi geçmemelidir.

Çalışmalar, Dergimizin internet sitesinde "formlar" kısmında, basılı halinde son sayfalarında yer alan "çalışma gönderimi için son kontrol listesi" ne göre kontrol edildikten sonra sisteme yüklenmelidir.

Editöre Sunum Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "editöre sunum" başlığı ile gönderilmelidir. Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise İngilizce yönünden kontrolünün, araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir. Örnek sayfaya Dergimizin internet sitesinde "formlar" kısmından ya da Dergimizin basılı halinin son sayfalarından ulaşılabilir.

Başlık Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "başlık sayfası" başlığı ile gönderilmelidir. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), tüm yazarların ad-soyadları, kurumları, ORCID numaraları, telefon numaraları, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Başlık sayfasında sorumlu yazar belirtilmelidir. Daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Örnek sayfaya Dergimizin internet sitesinde "formlar" kısmından ya da Dergimizin basılı halinin son sayfalarından ulaşılabilir.

Özetler:

Yazı çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde Türkçe ve İngilizce hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

En az 3, en fazla 5 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Anahtar kelimeler özet sayfasının en alt kısmında yer almalıdır.

Kısaltmalar:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltmalar kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Özet kısmında kısaltma kullanılamaz.

Herkes tarafından genel kabul görmüş ve kısaltma hali ile kullanılan kelimeler (DNA, RNA vb.) açık hali verilmeden de kullanılabilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

Şekil, resim, tablo ve grafikler makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, kaynaklar kısmından sonra her biri ayrı sayfada olmak üzere gönderilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil ve resimler için altında, tablo ve grafikler için üstünde olacak şekilde açıklamaları eklenmelidir.

Makalenin Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir jpg veya gif dosyası olarak da sisteme eklenebilir. Bu durumda, jpg veya gif dosyasına, makalenin word şeklinin içinde geçen numaralara göre isim verilmelidir. Baskı kalitesinde standardın sağlanabilmesi için şekil, resim, tablo ya da grafiklerin en az 300 dpi çözünürlükte hazırlanarak sisteme eklenmesi gerekmektedir.



YAYIN KURALLARI

Şekil, resim, tablo ve grafiklerde kullanılan kısaltmalar ilgili görselin açıklamasında belirtilmelidir.

Şekil, resim ve grafikler, en fazla 16*20 cm, en az 8 cm büyüklükte olmalı ve büyütülerek ya da küçültülerek deforme edilmemiş olarak gönderilmelidir.

Daha önce başka bir yerde basılmış ya da yayımlanmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır. Bu izin şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Makale içerisinde ve eklerinde geçen uzunluk, yükseklik, hacim ölçümleri metrik ünitelerle (metre, kilogram ya da litre) ve bunların ast ve üst katları şeklinde verilmelidir. Sıcaklık ölçümleri derece santigrad (°C), kan basıncı ölçümleri milimetre civa olarak (mmHg) belirtilmelidir. Laboratuvar değerleri International System of Units' e (SI) uygun olarak belirtilmelidir. SI karşılığı olmayan değerler metin içinde açıklanmak kaydıyla kullanılabilir.

Dört ve üzeri haneli sayılarda binlik basamaklar arasında boşluk bırakılmalıdır (Örn: 1 000 000). Çift haneli sayılar, yazı içinde rakamla, tek haneli sayılar ise yazıyla verilmelidir. Ancak değerleri belirten ifadelerde tek haneler rakamla verilmelidir (Örn: 1 cm). Yazı içinde ve tablolarda yüzdelik değerler virgülden sonra iki basamak, p değerleri virgülden sonra üç basamak olarak verilmelidir. Yazı, tablo ve şekillerde yer alan ondalık sayılar Türkçe yazılarda virgül ile İngilizce yazılarda nokta ile ayrılmalıdır.

Kaynaklar:

Kaynaklar makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 3 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur. Kongre bildirileri ve tezler ancak çok zorunlu ise kaynak olarak gösterilebilir. Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar ancak tartışma kısmında kullanılabilir. Kaynak olarak gösterilemez. İnternet adresleri tek başına kaynak olarak gösterilemez (www.hurriyet.com.tr gibi). Elektronik ortamda yayımlanmış makaleler ilgili makalenin web adresi ve alıntı yapıldığı tarih belirtilerek kaynak gösterilebilir. Elektronik ortamdaki kaynak kitaplar için de aynı kurallar geçerlidir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa numarası belirtilmelidir. Varsa DOI ve /veya PMID numarası belirtilebilir (zorunlu değildir)

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, et al. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66: 529-32.

Kitap için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, Kitap ismi, editörün (lerin) ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar.

Sözen TH, Bruselloz, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Yazar (lar) ın /editörün soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, editörün (lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas.2nd ed.Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Kongre bildirileri için:

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, et al. "Surgery and adjuvant Yttrium-90 radiosynovectomy in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis (DPVNS) of the knee". 5th Meeting of the European Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Tezler için:

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/eid/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/eid/cid.htm). Erişim tarihi:25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

İletişim: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No: 89 06230 Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 3069

Faks: +90 312 363 3396

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd>

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com



EDİTÖRE SUNUM ÖRNEĞİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Editörlüğüne,

Yayımlanması dileğiyle derginize gönderdiğimiz “.....” başlıklı çalışmamızın amacı;.....olup bilimsel içeriği tüm yazarlar tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır. Çalışmanın **özgün olduğunu**, daha önce başka bir bilimsel dergide **yayınlanmamış olduğunu** ve **eşzamanlı olarak bir başka dergiye gönderilmediğini**, derginin yazım kurallarına göre **hazırlanmış olduğunu** ve **tüm yazar bilgilerinin ve kurumlarının güncel ve doğru olduğunu** beyan ve kabul ederiz.

Çalışmamız herhangi bir kurumdan finansal destek almamıştır /..... Kurumundan finansal destek almıştır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmamızın tarafınızdan değerlendirilmeye alınmasını arz ederiz.

Tüm yazarlar adına

Sorumlu Yazar

Tarih / İmza



ÖRNEK SAYFALAR

BAŞLIK SAYFASI DÜZENİ

Çalışma Başlığı (Türkçe)
Çalışma Başlığı (İngilizce)

Yazar isimleri (akademik unvan belirtilmeyecektir)
Adı- Soyadı

TÜM YAZARLARIN kurumları, e posta adresleri, telefon numaraları

Örnek:

..... Üniversitesi Tıp Fakültesi,Anabilim Dalı, Şehir ismi, Ülke İsmi,
e posta adresi, telefon numarası

.....Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kliniği, Şehir ismi, Ülke ismi, e posta
adresli, telefon numarası

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Adı-Soyadı

Adres: Yazışma adresi verilecektir

Telefon: +90 -alan kodu- telefon numarası şeklinde verilecektir

E-posta: xxxxxxxx@yyyyyyy.com şeklinde verilecektir

Yazarların ORCID numaraları:

İsim sırasına göre verilecektir



ORİJİNAL ARAŞTIRMALAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ

(Türkçe çalışmalarda Türkçe bölüm başlıkları, İngilizce çalışmalarda İngilizce bölüm başlıkları kullanılacaktır)

ÖZET / İNGİLİZCE ÖZET (En fazla 300 kelime)

AMAÇ / AIM
GEREÇ VE YÖNTEM / MATERIAL AND METHOD
BULGULAR/ RESULTS
TARTIŞMA / DISCUSSION
SONUÇ / CONCLUSION

ANAHTAR KELİMELER / KEYWORDS: En az 3, en fazla 6 adet. Başlıkta geçen kelimelerin aynısı olmamasına dikkat edilecektir

ANA METİN (5000 kelimeyi geçmeyecektir)

GİRİŞ / INTRODUCTION
GEREÇ VE YÖNTEM / MATERIAL AND METHOD
BULGULAR / RESULTS
TARTIŞMA / DISCUSSION
SONUÇ / CONCLUSION
KAYNAKLAR / REFERENCES

**TABLO (LAR) / TABLE (S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak
GRAFİK (LER) / GRAPHIC(S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak
ŞEKİL (LER) / FIGURE (S) her biri ayrı sayfada, çalışmada geçme sırasına göre numaralı olacak**



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INSTRUCTIONS

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the scientific periodical of Ankara Training and Research Hospital which is published thrice a year in order to reach both local and global medical circle.

Retrospective, prospective or experimental trials, reviews, case reports, editorials, commentaries, letters to the editor, medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome.

The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and absence of commercial concerns among the articles. Neither the editor (s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertized in this publication.

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more referees if they are convenient to stylistic rules and published following the revisions made by the authors if needed.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the study,
- Approved the final version

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) and holds that all reported research involving 'Human beings' conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the "Material and Methods" section indicating approval by the ethical review board and affirmation that "Informed Consent" was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the "Material and Methods" section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) and indicate approval by the animal experiment ethical review board.

Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patient is disclosed or not. It is the authors' responsibility to obtain and present the consent to the authorities if requested in accordance with the Personal Data Preservation code.

If the proposed publication has a commercial interest or a funder directly or indirectly, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. Name of the ethical review board, approval date and number should be indicated in the "Materials and Methods" section if needed for that type of article. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts (retrospective, prospective or experimental) with statistical analysis are required to undergo biostatistical review in terms of validity and power analysis to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting.

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert or a native speaker prior to submission and his/her name should be indicated in the "Acknowledgements" section in case he/she is not one of the authors. All writing and grammatical mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented. Authors are deemed to have accepted these corrections.

PUBLICATION PLATFORM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is published in electronic form via TÜBİTAK - DERGİPARK online scientific journal publishing platform (www.dergipark.gov.tr). Manuscript submission and process follow-up are carried out through DERGİPARK system. In order to submit an article, you must first to be a member of DERGİPARK platform. The publication rules of the journal are available electronically at <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement>. Following the upload of the manuscript to DERGİPARK, an e-mail including the DERGİPARK ID number and title of the article should be sent to the journal's e-mail address. The e-mail address can be found at the end of the publication rules.

COPYRIGHT STATEMENT

The publisher owns the copyright of all accepted articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer Form" and peer reviewing will proceed thereafter.

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:

Editorial Commentary/Discussion: Usually written by experts other than the authors of a published original article manuscript and published before the manuscripts.

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations are welcome. They should be composed of the following sections:

- Abstract:** Maximum 300 words (in Turkish and English respectively); the structured abstract should contain the following sections: purpose, material and methods, results, conclusion.
- Keywords:** Three to five words in accordance with "Medical Subject Headings (MeSH)", Turkish and English, respectively.
- Purpose:** Brief and clear explanation of the purpose of the study.
- Material and Method:** Material, methods and statistical analyses are explained in detail. Informed consent and ethical approval should be clearly indicated in this section as mentioned above.
- Results:** Findings of the study are presented in detail.
- Discussion:** Findings of the study are discussed in light of the recent literature.
- Conclusions are presented according to the results and discussion sections.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

COVER LETTER

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

TITLE PAGE

A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, Office and mobile telephone and fax numbers and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the 'Categories of Articles' and placed in the article file.

KEYWORDS

Provide 2-5 keywords in English and Turkish. Keywords format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headings'(MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Keywords in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

MINI-ABSTRACT

These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

REFERENCES

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at:www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles: Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Example: Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79:89-91.

Format for books which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Philips Sj, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM: eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78

Format for books which have single author and editor; authors/editor's last name and initial (s), book title, edition, city, Publisher, date and pages.

Example: Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease*. 1 st ed. London: Butterworth; 1989.p.27-30.

Correspondence: THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cebeci-06534 Ankara-TÜRKİYE

Phone:+90 (312) 595 30 69

www.ankarahastanesi.gov.tr

aeah.tipdergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

•**Acknowledgements:** Individuals other than authors or institutions with contributions to the study are presented. Funding information and conflicts of interest should be indicated if present.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); need not to be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc. Title should be explanatory.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively); should not be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Introduction:** Brief description of the purpose of the case report.

•**Case:** The diagnostic and therapeutic progress of the case and laboratory data are presented here.

•**Discussion:** Case is discussed in the light of previous reports.

•**References:** A maximum of 12 citations are allowed.

“Informed Consent” should be obtained from the patient and explained in the main text before the references section.

Letter to the Editor: Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a title and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author or the editor.

Medical Education: Articles about hot topics supported by latest clinical and laboratory practice which give a medical message to the readers. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively);

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Book reviews: Reviews of up-to-date well-known local and global medical books.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in PC compatible computers with Microsoft Word; “Times New Roman” font with 11 puntos and single spacing is essential.

Cover Letter:

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text.

Title Page:

A brief running head should be provided in addition to a concise, informative title (Turkish and English). All authors should be listed with academic degrees and affiliations. In addition, office and mobile phone numbers, e-mail and postal addresses of the corresponding author should be added. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

Abstracts:

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the “Article Types” and placed in the article file.

Keywords:

Located at the bottom of the “Abstract” page, three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)” in Turkish and English should be added.

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. The same abbreviation is used in the entire text. “Scientific Style and Format” can be referred for international abbreviations. Abbreviations should not be used in the “Abstract” section. Commonly accepted abbreviations (DNA, RNA etc.) can be used as it is. Figures, Photos, Tables and Graphics: Figures, photos, tables and graphics should be numbered in the order of mentioning in the text and placed after “References” section each on a different page. Citations to figures, photos, tables and graphics should be at the end of the relevant sentence. All figures (at the bottom), photos (at the bottom), tables (at the top) and graphics (at the top) should have explanatory legends. If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional jpg or gif file. In this case, the jpg or gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

In order to ensure standardization of the print quality; figures, photos, tables and graphics should be prepared with at least 300 dpi resolution and submitted separately to the system. Abbreviations used in the figures, photos, tables and graphics should be defined at the legend of the relevant image.

Dimensions of the figures, photos, tables and graphics should be between 8cm x 8cm and 16cm x 20cm without any deformations due to resizing. If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

Length, height, and volume measurements given in the article should be indicated as metric (meter, kilogram, liters) units



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

or their multiples/submultiples. Temperature and blood pressure readings should be given as °C and mmHg respectively. Laboratory data should be presented according to International System of Units (SI). Other values can be given provided that it is explained in the text.

References:

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning before the full comma at the end of the sentence in parenthesis. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three then add the “ve ark” or “et al” for Turkish and English references respectively. Format of references should conform to the style used in the Index Medicus (www.icmje.org). Authors are responsible for the up-to-dateness and availability of the references.

Oral/poster presentations and thesis can be cited as a last resort. Personal experiments and unpublished papers can not be given as references, however they can be used in discussion section. Web pages (www.hurriyet.com.tr etc.) can not be cited solely. Online articles can be cited if the web page and date is added.

Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles;

Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.006

Format for books;

Last name(s) and initial(s), chapter title, book title, editor's name, edition, city, publisher, date and pages.

Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Format for books which are published other languages than in Turkish;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Format for books if the editor and author are the same person;

Last name(s) and initial(s), chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Format for conference papers;

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

5 th Meeting of the European

Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Format for theses;

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Format for online articles;

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm). Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Format for e-books;

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

Correspondence: The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındag / Ankara / TURKEY

Phone: +90 (312) 595 30 69

Fax: +90 312 363 33 96

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tübitak Ulakbim Türk Tıp Dizini' nde (TR Dizin) Dizinlenmektedir.