

e-ISSN: 2717-7505

JOMPAC



Journal of Medicine and Palliative Care

VOLUM: 1

ISSUE: 4

YEAR: 2020

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Alpaslan TANOĞLU

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

ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

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

ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

Yasemin ASLAN

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

ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

Aybüke YÜREKLİ

School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Mehmet Emin DEMİR

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

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

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

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

Can CEDIDI

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

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Roger CHEN

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney, AUSTRALIA

Ela CÖMERT

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

Abdullah ÇAĐLAR

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

Mustafa ÇAPRAZ

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

TuĐba DAL

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

Demetrios DEMETRIADES

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

Mehmet Emin DEMİR

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

Burcu DUYUR ÇAKIT

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

OĐuz EROĐLU

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

Süleyman GÖKMEN

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

Nihal HATİPOĞLU

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

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Mehmet KABALCI

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

Mahmut KALEM

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

Ebru OLGUN

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

Faruk PEHLİVANLI

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

Ünsal SAVCI

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

Kadri YILDIZ

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

Mehmet ŞAHİN

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

Ziya ŞENCAN

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

Alpaslan TUZCU

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

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

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

Fevzi ALTUNTAŞ

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

Nuray BAYAR MULUK

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

Salih CESUR

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

Kenan ÇADIRCI

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

Aylin ÇAPRAZ

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

Ayşe ÇARLIOĞLU

Department of Endocrinology, Lokman Hekim University Akay Hospital, Ankara, TURKEY

Murat DOĞAN

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

Harun DÜĞEROĞLU

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

Yeşim GÜZEY ARAS

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

Meltem HENDEK

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

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Memorial Kayseri Hospital, Kayseri, TURKEY

İrfan KARAHAN

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

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology, Hematology, Spokane, USA

Ömer KURTİPEK

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

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Kevser TÖRE ONBAŞI

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

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

Gülnur TARHAN

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

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Engin TUTKUN

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

Özge VERGİLİ

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

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

İlkin YERAL

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

Mehmet ZENGİN

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

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

MediHealth Academy Publishing
(www.medihealthacademy.com)

DESIGN / TASARIM

Fatih Şamil ULUDAĞ
(www.medihealthacademy.com)

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

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

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

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

EDITORIAL

Our dear readers,

We are proud to have raised the 4rd issue of this year in a process where we continue to fight the Covid-19 outbreak with great effort and dedication. I wish convenience to all of our healthcare professionals during this difficult period that this process will be overcome with the least possible damage that the whole world has gone through. In this issue of our journal, we are here with four research articles, two case reports and a comprehensive review. We are very happy to prepare 4rd issue of our journal and we are all working hard to increase the scientific quality of our journal day by day. We offer our endless thanks to all contributors and authors. Stay in soundness, with the hope of this issue of our journal will be beneficial to our readers.

Sincerely yours,

Assoc. Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Değerli okuyucularımız,

Büyük bir çaba ve özveri ile Covid-19 salgını ile mücadele etmeye devam ettiğimiz bir süreçte bu yılın 4. sayısını hazırlamış olmaktan gurur duyuyoruz. Bu zor dönemde tüm sağlık çalışanlarımıza kolaylıklar diliyoruz ve bu sürecin tüm dünyada mümkün olan en az zararla atlatılması temennisinde bulunuyorum. Dergimizin bu sayısında dört araştırma makalesi, iki olgu sunumu ve kapsamlı bir derleme ile karşınızdayız. Dergimizin 4. sayısını hazırladığımız için çok mutluyuz ve dergimizin bilimsel kalitesini her geçen gün artırmak için hepimiz var gücümüzle çalışıyoruz. Tüm katkıda bulunanlara ve yazarlara sonsuz teşekkürlerimizi sunuyoruz. Dergimizin bu sayısının okuyucularımıza faydalı olması dileklerimizle esen kalın,

Saygılarımla,

Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU
Baş Editör

Original Article / Özgün Makale

Detection of CD40 polymorphisms and investigation of their relationship with possible diseases by bioinformatics methods 83

Biyoinformatik yöntemler yardımıyla, CD40 polimorfizmlerinin tespiti ve olası hastalıklarla ilişkisinin araştırılması

Investigating the role of blood types in 171 patients with tinea pedis and onychomycosis..... 93

Tinea pedis ve onikomikozlu 171 hastada kan gruplarının rolünün araştırılması

Tiroid tümörlerinin istatistiksel olarak incelenmesi: 10 yıllık retrospektif bir çalışma 98

Statistical evaluation of thyroid tumors: a 10-year retrospective study

Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon yanıtı sonrasında erken dönem geri dönüşümlü respiratuvar asidoz gelişen hastaların analizi 103

Analysis of patients with reversible respiratory acidosis after noninvasive mechanical ventilation response in acute hypercapnic respiratory failure

Review / Derleme

Hipnoz ve bilimde kullanım alanları..... 109

Hypnosis and areas of usage in science

Case Report / Olgu Sunumu

Bir hemodiyaliz hastasında *Citrobacter freundii*'ye bağlı gelişen kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu..... 113

*Catheter-related blood circulation tract infection due to *Citrobacter freundii* in a hemodialysis patient*

Dev gastrik leiomyosarkom: nadir bir olgu sunumu 116

Giant gastric leiomyosarcoma: a rare case report

Detection of CD40 polymorphisms and investigation of their relationship with possible diseases by bioinformatics methods

Biyoinformatik yöntemler yardımıyla, CD40 polimorfizmlerinin tespiti ve olası hastalıklarla ilişkisinin araştırılması

 Duygu Kırkık¹,  Faruk Berat Akçeşme²,  Sevgi Kalkanlı Taş³

¹University of Health Sciences, Hamidiye Medicine Faculty, Department of Medical Biology, İstanbul, Turkey

²University of Health Sciences, Hamidiye Medicine Faculty, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İstanbul, Turkey

³University of Health Sciences, International Medicine Faculty, Department of Immunology, İstanbul, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Kırkık D, Akçeşme FB, Kalkanlı Taş S. Detection of CD40 polymorphisms and investigation of their relationship with possible diseases by bioinformatics methods. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 83-92.

ABSTRACT

Introduction: Cluster of differentiation 40 is a type I transmembrane protein present on B cells, macrophages, dendritic cells, and endothelial cells, which leads to cell activation, proliferation, adhesion or differentiation. Previous studies have been shown that cluster of differentiation 40 polymorphisms have an effect on some autoimmune diseases. The purpose of this study is to investigate all single nucleotide polymorphisms found on cluster of differentiation 40 gene and their relationship with possible diseases by bioinformatics methods.

Material and Method: In our study, while GeneMANIA was used to investigate the relationship between cluster of differentiation 40 gene with other genes, SIFT was employed to select sequences with similar functions as cluster of differentiation 40 gene. Exome cariant server was used for the detection of changes between populations and suspected single nucleotide polymorphisms. Mr single nucleotide polymorphisms Software was used to predict the effect of binding of 3'untranslated regions single nucleotide polymorphisms to miRNA. In order to analyze the untranslated regions on single nucleotide polymorphisms, UTRscan tool was used. UbPred was used for the estimation of the potential ubiquitination site on proteins, and Prosite was used to define the functional characterization of the protein domain.

Results: In our study, a total of 85 single nucleotide polymorphisms were found for cluster of differentiation 40 gene, and rs147677886, rs11569321, rs7273698, rs11086998, and rs139300926 were detected as suspected single nucleotide polymorphisms. Moreover, these single nucleotide polymorphisms may be associated with multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA), and Kawasaki disease.

Conclusion: Currently, there are no studies in the literature about single nucleotide polymorphisms of cluster of differentiation 40 gene that we detected by bioinformatics methods. In the future, we aim to evaluate this study experimentally in the laboratory and contribute to population-specific studies.

Keywords: Bioinformatics, CD40, SNP, mutation, *in silico*

ÖZ

Giriş: Cluster of differentiation 40 olgun B hücreleri, monositler, dendritik hücreler ve sinyal iletimi ile ilgili epitel hücrelerde bulunan ve hücre aktivasyonuna, çoğalmasına, yapışmasına veya farklılaşmasına yol açan tip I transmembran proteindir ve cluster of differentiation 40; B hücreli kronik lenfositik lösemiler, lenfomalar ve bazı karsinomlarda eksprese edilir. Bu çalışmada amaç; cluster of differentiation 40'in biyoinformatik yöntemler yardımıyla tek nükleotid değişimlerinin bulunması ve olası hastalıklarla ilişkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; cluster of differentiation 40'in olası genlerle ilişkisini araştırmak için GeneMANIA, benzer fonksiyona sahip muhtemel ilişkili dizileri seçmek için SIFT, popülasyonlara özel değişimleri analiz etmek ve şüpheli tek nükleotid değişimlerinin tespiti için Exome Variant Server, 3'UTR tek nükleotid değişimlerinin miRNA bağlanması üzerindeki etkisini tahmin etmek için mr tek nükleotid değişimlerinin Software, tek nükleotid değişimlerinde untranslated bölgelerin analizi için UTRscan, proteindeki potansiyel ubiquitasyon bölgesinin tahmini için UbPred ve protein domainin fonksiyonel karakterizasyonunu tanımlamak için Prosite kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda farklılaşma 40 geni kümesi için toplam 85 adet tek nükleotid polimorfizmi ve rs147677886, rs11569321, rs7273698, rs11086998 ve rs139300926 şüpheli tek nükleotid polimorfizmleri olarak tespit edildi. Ayrıca, bu tek nükleotid polimorfizmleri multipl skleroz (MS), romatoid artrit (RA) ve Kawasaki hastalığı ile bağlantılı olabilir.

Sonuç: Biyoinformatik yöntemlerle tespit ettiğimiz 40 farklılaşma gen kümesinin tek nükleotid polimorfizmleri ile ilgili literatürde şu anda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Gelecekte bu çalışmayı laboratuvarında deneysel olarak değerlendirmeyi ve popülasyona özel çalışmalara katkı sağlamayı hedefliyoruz.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik, CD40, SNP, mutasyon, *in silico*

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Duygu Kırkık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

Received / Geliş: 24.07.2020 **Accepted / Kabul:** 24.08.2020



INTRODUCTION

Cluster of differentiation 40 (CD40) belongs to tumor necrosis factor (TNF) superfamily, is an integral membrane protein receptor of antigen-presenting cells such as dendritic cells and follicular dendritic cells. Also, it is represented on the cell surface of hematopoietic progenitor cells, epithelial cells, carcinomas and B lymphocytes (1). CD40 gene is positioned on chromosome 20 (q12-q13.2) that codes a protein found on the surfaces of cells as a structural trimer complex (2). T cell-dependent immunoglobulin class switching, memory B cell development, and germinal center formation are one of the responses among those that is mediated by CD40 (3). TRAF1, TRAF2, and TRAF6 are adaptor proteins that are attached to the TNFR receptor and probably TRAF5 proteins interact with TNFR resulting a signal transduction mediated by this interaction (4). This receptor-ligand interaction is thought to be required to activate microglial activation induced by amyloid-beta. Thereby, it might be considered as an earlier indicator in Alzheimer's disease pathogenesis. According to the previous studies, there have been two alternative transcript variants of CD40, which are coding different isoforms (5).

IFN- γ is a primary activation signal for macrophages which is produced by CD4 Th1 cells. The secondary signal is created when CD40 molecule on T cells is interacted with its ligand, CD40L (CD154), on the macrophage cell surface. Thus, the activation level of macrophages is increased by the help of high amount of CD40 and TNF receptor expression on their cell surface. Destructive materials to microbes such as reactive oxygen species and nitric oxide are induced in macrophages as a result of increased level of activation, directing macrophages to digest ingested microbes (6). On the other hand, antigens can be presented by B cells to helper T cells. B cell activation is carried out through receptor-ligand interaction of CD40 receptor expressed on B cells and CD40L ligand expressed on activated T cells. Also, T cells generate IL-2 that directly affects B cells causing a net stimuli leading cell division, differentiation to plasma cells, and antibody isotype switching of B cells. At the end, B cells have the ability to make antibodies specific to target antigens (7). The constructive expression of CD40 is found on antigen-presenting cells including dendritic cells, macrophages, and B cells. Several normal body cells such as smooth muscle cells, endothelial cells, fibroblasts and epithelial cells express CD40 on their surface (8). A wide range of tumor cell expression of CD40 has been also reported including Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma, myeloma and nasopharynx, bladder cancer, cervical cancer, kidney, and ovarian cancer. B cell precursors in the bone marrow are another cell type in which CD40 is expressed and it has been

demonstrated that CD40-CD154 interaction plays a role in the control of B cell hematopoiesis (9). New concepts have been revealed about the relationship between CD40 and the pathogenesis of different autoimmune diseases. Also, several loci that occupy an important position in the progression of various diseases were identified (10,11). CD40 locus was defined as a genetic risk factor for various diseases including rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) (12,13). Recent studies have been demonstrated that there are numerous polymorphisms identified in the CD40 coding gene, and CD40 gene polymorphisms trigger several autoimmune and inflammatory diseases including diabetes, fuchs uveitis syndrome, essential hypertension, Graves' disease, and cerebral infarction (14-18). Nowadays, genomic information and biological data can be interpreted and saved by bioinformatics methods. In this study, the investigation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the CD40 gene and its association with possible diseases was aimed.

MATERIAL AND METHOD

In this study, in silico methods have been used and do not require any ethical committee approval. All procedures were performed adhered to the ethical rules and the Helsinki Declaration of Principles.

Analyzing of Functionally Similar Genes with GeneMANIA Software

GeneMANIA is a database allows analysing similar genes. It is a software for analyzing functionally similar genes with an input gene which is defined as (according to their) physical interactions, co-expression, co-localization, or genetic interactions. The software, where it can be reached from the web address "<https://GeneMANIA.org>", gives the user a result list by analyzing genomics and proteomics data. In this study, the CD40 gene was used as an input gene and its interaction with other genes was shown.

Using Exome Variant Server for Analyzing of Suspected Genes

Exome Variant Server database is supported by National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The database helps to find new genes and mechanisms of heart, lung, and blood related diseases. The database can be reached from "<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>" web address. Exome Variant Server is used to determine the number of variations according to population and it allows monitoring the number of EA (Population of Europe and Africa) allele and AA (Population of Africa and America) allele. In our study, suspected SNPs were identified for both CD40 and TNFSF4 genes and allele frequency were analyzed with this database. At the same time, AA and EA genotypes were calculated and evaluated.

Detection of Effects of SNPs on microRNA by Using mrSNP Software

mrSNP is a tool used to predict the effect of an SNP in 3'UTR on miRNA binding with high accuracy. There are several advantages of this tool compared to other available algorithms. This tool allows the user to enter any SNPs that have been characterized by any SNP searching program. Testing the performance of mrSNP on SNPs experimentally verified whether this is affecting miRNA binding, mrSNP defined 69% (11/16) of the SNPs that prevent binding correctly. The web address of the software is "http://mrsnp.osu.edu". In this study, SNPs were evaluated on the CD40 gene with this software.

UTR Scan

Untranslated regions on SNPs can be identified via the UTRscan program. The UTRscan is a pattern-matcher that scans protein or nucleotide sequences (DNA, RNA, and tRNA) to provide UTR motifs. It finds the motifs that identify 3'UTR and 5'UTR sequences on a specific sequence. Every UTR site input has been generated based on the information stated in the literature and reviewed by scientists who work experimentally on the functional characterization of related UTR items. UTRsite is a very useful database in order to find non-detected signals in given gene sequences. In this study, UTR motifs were found by the UTRscan program from "http://itbtools.ba.itb.cnr.it/utrscan" web address.

Prediction of Post-translational Modification Sites

UbPred is a database randomly predicts potential ubiquitination sites on proteins. The accuracy rate is about 72-80%. In this study, UbPred software from "www.ubpred.org" web address and BDM-PUB software from "bdmpub.biocuckoo.org" web address were employed for prediction of ubiquitination sites. 0.62-scored lysine residues were accepted as ubiquitinated in UbPred software and balance cut-off was chosen in BDM-PUP software.

Prediction of Positions of SNPs on Different Protein Domains by Using Prosite Database

PROSITE is a protein database used for describing the functional characterization of proteins. It identifies protein domains, families and functional regions, in addition to these, their associated patterns and profiles have been shown. It provides additional information about functionally and/or structurally critical amino acids, and it is completed with ProRule which is a group of rules relying on profiles and patterns and enhances the characteristic potential of these profiles and patterns. PROSITE is mostly preferred for the description of domain properties of UniProtKB/Swiss-Prot entries. In this study, "https://prosite.expasy.org/" web page was used to predict the functional characterization of protein domains.

RESULTS

TRAF1, a member of TNF receptor (TNFR) associated factor (TRAF) protein family 1, is encoded by TRAF1 gene. Signal transduction from multiple receptors of the TNFR superfamily are mediated by TRAF proteins. On the other hand, TRAF2 has a direct interaction with TNF receptors and builds a heterodimeric complex with TRAF1. This protein is necessary for TNF-associated activation of MAPK8/JNK and NF-kappa B. It interacts with the protein complex created by TRAF1 and the inhibitor of apoptosis proteins (IAPs). It is a mediator of anti-apoptotic signals from TNF receptors. Moreover, TRAF6 employs mediating signaling from the members of the TNF receptor superfamily in addition to the Toll/IL-1 family. According to the studies, CD40, TNFSF11/RANCE, and IL-1 receptor signals are mediated with TRAF6. Also, it has been found that TRAF6 interacts with a variety of protein kinases including IRAK1/IRAK, SRC, and PKC zeta, that bridge over different signaling pathways. It functions as a signal transducer in the NF-kappaB pathway that activates the IkkappaB kinase (IKK) in response to proinflammatory cytokines. Other genes that interact with the CD40 by the GeneMANIA program are shown in **Figure 1**.

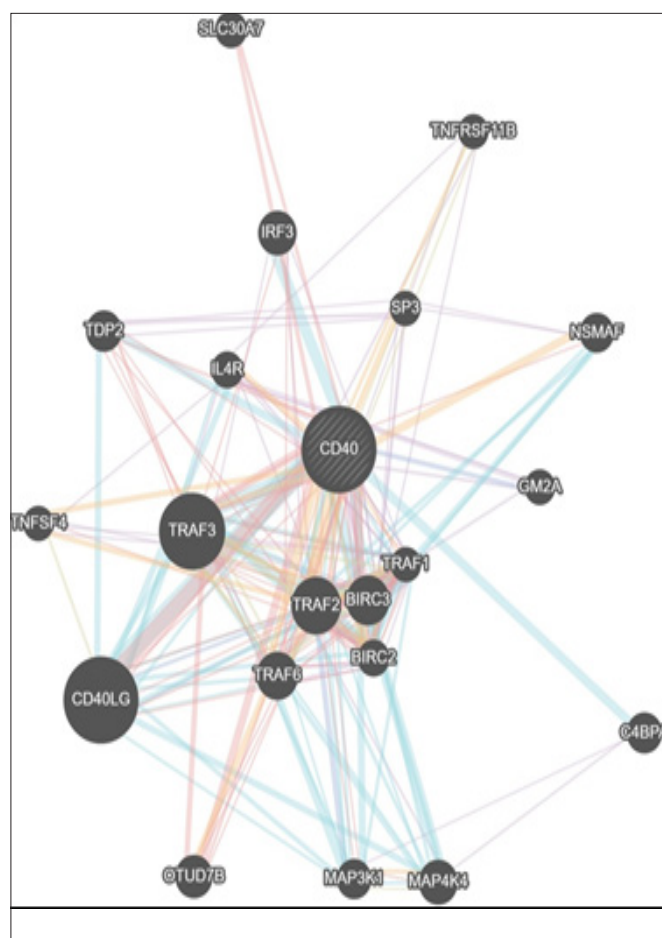


Figure 1. Genes that CD40 have physical interactions (pink) and co-expressions (blue) are shown

A total of 85 SNPs, 44 SNPs in the EA population and 41 SNPs in the AA population, were found by using Exome Variant Server (Table 3), and these SNPs were evaluated (Table 1). All SNPs were analyzed and 14 SNPs without any ClinVar data which are thought to be suspected and have not been investigated by researchers yet were detected (Table 4). Detection of SNP Effects on miRNAs

by Using mrSNP Software was shown in Table 5. Table 6 has shown that associations with human diseases and evaluation of three SNPs found on CD40 gene in Table 7. Untranslated regions on SNPs was identified by UTRscan in Table 8. Potential ubiquitination sites on proteins has shown by UpBred (Table 9). Finally; we described the functional characterization of proteins in Table 10.

Variant GRCh37 Pos	rs ID	Alleles	All Allele #	All Genotype #	GVS Function	Conservation (GERP)	PolyPhen2 (Class:Score)
20:44746913	rs11569300	R>A1	A1=168/ R=12338	A1A1=5/A1R=158/RR=6090	utr-5	-0.75	unknown
20:44746942	rs11569301	C>T	T=458/ C=12548	TT=23/TC=412/CC=6068	utr-5	-3.74	unknown
20:44746946	rs373167365	G>C	C=2/ G=13004	CC=0/CG=2/GG=6501	utr-5	0.01	unknown
20:44746950	rs377285521	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	utr-5	1.33	unknown
20:44746963	rs371166508	C>G	G=3/ C=13003	GG=1/GC=1/CC=6501	utr-5	1.94	unknown
20:44746982	rs1883832	T>C	C=10444/ T=2562	CC=4255/CT=1934/TT=314	utr-5	0.76	unknown
20:44747004	rs113207193	T>G	G=3/ T=13003	GG=0/GT=3/TT=6500	missense	2.77	probably-damaging:1.0
20:44747049	rs375622419	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	intron	1.68	unknown
20:44747086	rs745307	G>A	A=892/ G=3674	AA=112/AG=668/GG=1503	intron	-0.69	unknown
20:44747104	rs11569302	C>T	T=128/ C=4438	TT=3/TC=122/CC=2158	intron	-3.37	unknown
20:44750424	rs11569315	C>T	T=111/ C=12895	TT=4/TC=103/CC=6396	intron	0.3	unknown
20:44750444	rs187683423	C>T	T=8/ C=12998	TT=1/TC=6/CC=6496	intron	2.45	unknown
20:44750480	rs147677886	G>T	T=4/ G=13002	TT=0/TG=4/GG=6499	missense	-3.65	benign:0.007
20:44750594	rs374320594	C>T	T=1/ C=4565	TT=0/TC=1/CC=2282	intron	-6.89	unknown
20:44750829	rs371933529	T>A	A=2/ T=13004	AA=0/AT=2/TT=6501	intron	-7.43	unknown
20:44750831	rs374336021	G>C	C=1/ G=13005	CC=0/CG=1/GG=6502	intron	3.79	unknown
20:44750850	rs11569317	C>G	G=815/ C=12191	GG=31/GC=753/CC=5719	intron	0.08	unknown
20:44750945	rs142258778	A>G	G=3/ A=13003	GG=0/GA=3/AA=6500	coding-synonymous	-4.43	unknown
20:44750948	rs371950759	C>A	A=1/ C=13005	AA=0/AC=1/CC=6502	missense	0.28	benign:0.352
20:44750980	rs376829285	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	missense	3.45	probably-damaging:1.0
20:44751023	rs369889788	G>A	A=2/ G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	intron	-7.51	unknown
20:44751040	rs61760051	A>G	G=8/ A=12998	GG=0/GA=8/AA=6495	intron	-4.32	unknown
20:44751047	rs201089032	C>G	G=20/ C=12986	GG=0/GC=20/CC=6483	intron	1.42	unknown
20:44751048	rs369286250	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	intron	-0.02	unknown
20:44751217	rs199588140	G>A	A=6/ G=13000	AA=0/AG=6/GG=6497	intron	-0.5	unknown
20:44751226	rs376448796	C>T	T=2/ C=13004	TT=0/TC=2/CC=6501	intron	1.9	unknown
20:44751229	unknown	R>A1	A1=16/ R=12502	A1A1=7/A1R=2/RR=6250	intron	0.21	unknown

Table 1. Detection of polymorphisms on CD40 genes by using Exome Serve Variant Software (cont...)

Variant GRCh37 Pos	rs ID	Alleles	All Allele #	All Genotype #	GVS Function	Conservation (GERP)	PolyPhen2 (Class:Score)
20:44751241	rs369901991	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	intron	3.89	unknown
20:44751260	rs144542285	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	missense	2.94	benign:0.376
20:44751337	rs147816161	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	coding-synonymous	-1.71	unknown
20:44751363	rs11569321	C>T	T=566/ C=12440	TT=37/TC=492/CC=5974	missense	-2.5	benign:0.012
20:44751370	rs150312341	G>T	T=1/ G=13005	TT=0/TG=1/GG=6502	coding-synonymous	-3.23	unknown
20:44751393	rs371997367	T>C	C=1/ T=13005	CC=0/CT=1/TT=6502	missense	1.73	possibly-damaging:0.651
20:44751415	rs11699100	A>G	G=283/ A=12723	GG=6/GA=271/AA=6226	intron	2.12	unknown
20:44751438	rs377499066	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	intron	1.55	unknown
20:44751719	rs372604011	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	intron	2.04	unknown
20:44751790	rs373653555	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	coding-synonymous	-6.12	unknown
20:44751796	rs376668410	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	coding-synonymous	0.19	unknown
20:44751835	rs79661585	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	coding-synonymous	-2.5	unknown
20:44755264	rs370003801	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	intron	-2.16	unknown
20:44755279	rs144600981	C>G	G=1/ C=13005	GG=0/GC=1/CC=6502	missense-near-splice	0.26	benign:0.041
20:44755279	rs144600981	C>G	G=1/ C=13005	GG=0/GC=1/CC=6502	intron	0.26	unknown
20:44755312	rs374572404	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	coding-synonymous	-3.33	unknown
20:44755312	rs374572404	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	intron	-3.33	unknown
20:44755376	rs41282788	G>C	C=188/ G=12818	CC=2/CG=184/GG=6317	intron	-2.01	unknown
20:44756742	rs193080413	G>A	A=25/ G=12981	AA=0/AG=25/GG=6478	intron	-1.05	unknown
20:44756751	rs377180915	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	intron	-5.89	unknown
20:44756823	rs7273698	C>T	T=587/ C=12419	TT=41/TC=505/CC=5957	missense	-1.19	possibly-damaging:0.894
20:44756823	rs7273698	C>T	T=587/ C=12419	TT=41/TC=505/CC=5957	coding-synonymous	-1.19	unknown
20:44756827	rs143037975	A>G	G=3/ A=13003	GG=0/GA=3/AA=6500	missense	-5.67	benign:0.0
20:44756890	rs11569337	G>T	T=133/ G=12873	TT=2/TG=129/GG=6372	intron	0.35	unknown
20:44756891	rs3765456	G>A	A=1482/ G=11524	AA=82/AG=1318/GG=5103	intron	2.66	unknown
20:44756903	rs11569338	A>T	T=17/ A=12989	TT=0/TA=17/AA=6486	intron	-6.71	unknown
20:44756908	rs4813000	A>C	C=83/ A=12923	CC=0/CA=83/AA=6420	intron	1.46	unknown
20:44756910	rs374618623	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	intron	-0.86	unknown
20:44756977	rs368619894	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	missense	-6.62	benign:0.004
20:44756981	rs371799172	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	missense	0.15	benign:0.015
20:44756981	rs371799172	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	coding-synonymous	0.15	unknown
20:44757016	rs368614125	C>T	T=1/ C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	intron	-7.28	unknown

Table 1. Detection of polymorphisms on CD40 genes by using Exome Serve Variant Software (cont...)

Variant GRCh37 Pos	rs ID	Alleles	All Allele #	All Genotype #	GVS Function	Conservation (GERP)	PolyPhen2 (Class:Score)
20:44757018	rs73310754	C>T	T=66/ C=12940	TT=0/TC=66/CC=6437	intron	-100.0	unknown
20:44757028	rs368055606	T>C	C=1/ T=13005	CC=0/CT=1/TT=6502	intron	-0.87	unknown
20:44757475	rs11697349	C>T	T=268/ C=12736	TT=5/TC=258/CC=6239	intron	-4.17	unknown
20:44757524	rs11086998	C>G	G=86/ C=12920	GG=0/GC=86/CC=6417	missense	-4.88	benign:0.003
20:44757524	rs11086998	C>G	G=86/ C=12920	GG=0/GC=86/CC=6417	utr-3	-4.88	unknown
20:44757526	rs148342289	C>T	T=6/ C=13000	TT=0/TC=6/CC=6497	coding-synonymous	-1.96	unknown
20:44757526	rs148342289	C>T	T=6/ C=13000	TT=0/TC=6/CC=6497	utr-3	-1.96	unknown
20:44757562	rs144466131	C>T	T=18/ C=12988	TT=0/TC=18/CC=6485	coding-synonymous	-6.45	unknown
20:44757562	rs144466131	C>T	T=18/ C=12988	TT=0/TC=18/CC=6485	utr-3	-6.45	unknown
20:44757595	rs376780996	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	coding-synonymous	-9.6	unknown
20:44757595	rs376780996	A>G	G=1/ A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	utr-3	-9.6	unknown
20:44757622	rs369693842	A>G	G=3/ A=13003	GG=0/GA=3/AA=6500	coding-synonymous	2.65	unknown
20:44757622	rs369693842	A>G	G=3/ A=13003	GG=0/GA=3/AA=6500	utr-3	2.65	unknown
20:44757625	rs150890139	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	coding-synonymous	-9.23	unknown
20:44757625	rs150890139	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	utr-3	-9.23	unknown
20:44757654	rs139300926	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	missense	4.61	probably-damaging:1.0
20:44757654	rs139300926	G>A	A=1/ G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	utr-3	4.61	unknown

Table 2. Estimating the positions of nsSNPs in different protein domains using a prosite database

Sequence	Score	Predicted Features of Disulfide	Condition
25-59 ACREKQYLIN-SQC- CSLCQPGQKLVSDCTEFTEEC	9.423	26-37 38-51 41-59	C-x*-C C-x*-C C-x*-C
61-103 PCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLg IRVQKGTSETDTIC	9.488	62-77 83-103	C-x*-C C-x*-C
104-143 TCEEGWHCTS---- EACESCV1hrSSPGFGVKQIATGCSDTIC	9.231	105-116 125-143	C-x*-C C-x*-C
145-186 PCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCERKD1 VVQAGTINKTDVVC	8.995	146-161 167-186	C-x*-C C-x*-C

Table 3. The number of variations of CD40 gene on European-American and African-American populations.

Number of Variation	Population
44	European-American
41	African-American

Table 4. Evaluation of suspected SNPs found by using Exome Serve Variant Software

rs ID	Report
rs113207193	Not reported in ClinVAR
rs147677886	Not reported in ClinVAR
rs371950759	Not reported in ClinVAR
rs379829285	Not reported in ClinVAR
rs144542285	Not reported in ClinVAR
rs11569321	Reported in ClinVAR
rs371997367	Not reported in ClinVAR
rs144600981	Not reported in ClinVAR
rs7273698	Reported in ClinVAR
rs143037975	Not reported in ClinVAR
rs368619894	Not reported in ClinVAR
rs371799172	Not reported in ClinVAR
rs11086998	Reported in ClinVAR
rs139300926	Not reported in ClinVAR

Table 5. SNPs and INDELS in miRNA target sites

Location	dbSNP ID	Wobble base pair	Ancestral Allele	Allele	miR ID	miR Site
44757565	rs147672904	N	C	T	hsa-miR-5694	tcccgATGATCTt
44757599	rs199980487	N	C	C	hsa-miR-1976	ccagtGCAGGAGA
					hsa-miR-4693-3p	ccAGTGCAGgaga
				T	hsa-miR-155-3p	ccagGTAGGAgA
					hsa-miR-6757-3p	CCAGTTGTAggaga
44757625	rs150890139	Y	G	A	hsa-miR-134-5p	cccaacCAGTCACc
					hsa-miR-3118	CCAACAgtcacc
					hsa-miR-92a-1-5p	CCCAGTGTAggaga
44767654	rs139300926	Y	G	G	hsa-miR-4431	ccaacCAGTCACc
					hsa-miR-4708-5p	agAGTCAAtctc
					hsa-miR-134-5p	agAGTCAAtctc
					hsa-miR-3118	agAGTCAAtctc
				A	hsa-miR-3164	agAGTCAAtctc
					hsa-miR-4501	agaGTCACATctc
					hsa-miR-4522	AGAGTCAcatctc
					hsa-miR-576-3p	agagtCACATCTc
hsa-miR-6820-3p	agAGTCAAtctc					

Table 6. Associations with human diseases and traits

Disease/Trait	Pubmed ID	Marker ID	Study	P-Value
Multiple Sclerosis	21833088	rs2425752	Genetic risk and primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.	5E-10
Multiple Sclerosis	22190364	rs6074022	Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci.	5E-6
Multiple Sclerosis	19525955	rs6074022	Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20.	1E-7
Inflammatory Bowel Diseases	23128233	rs1569723	Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease.	1E-13
Kawasaki disease	22446961	rs1569723	Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis.	6E-9
Rheumatoid Arthritis	20453842	rs4810485	Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci.	3E-9
Rheumatoid Arthritis	18794853	rs4810485	Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis.	8E-9
Rheumatoid Arthritis	22446962	rs4810485	A genome wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease.	6E-8

Table 7. Evaluation of three SNPs found on CD40 gene

Pathway ID	Class	Description
Hsa05416	Cardiovascular diseases	Viral myocarditis
Hsa05310	Immune diseases	Asthma
Hsa05320	Immune diseases	Autoimmune thyroid disease
Hsa05322	Immune diseases	Systemic lupus erythematosus
Hsa05330	Immune diseases	Allograft rejection
Hsa05340	Immune diseases	Primary immunodeficiency
Hsa04620	Immune diseases	Toll-like receptor signaling pathway
Hsa04672	Immune diseases	Intestinal immune network for IgA production
Hsa04060	Signaling molecules and interaction	Cytokine-cytokine receptor interaction
Hsa04514	Signaling molecules and interaction	Cell adhesion molecules (CAMs)

Number	Name	Number	Name
1	Histone 3'UTR stem-loop structure (HSL3)	17	UNR binding site (UNR-BS)
2	Iron Responsive Element (IRE)	18	Ribosomal S12 mitochondrial protein 5'UTR translation control element (RPMS12_TCE)
3	Seleno cysteine Insertion Sequence - type 1 (SCIS1)	19	Bruno 3'UTR responsive element (BRE)
4	Seleno cysteine Insertion Sequence - type 2 (SCIS2)	20	Alcohol dehydrogenase 3'UTR down-regulation control element (ADH_DRE)
5	Amyloid precursor protein mRNA stability control element (APP_SCE)	21	Barley yellow dwarf virus translation control element (BYDV_TE)
6	Cytoplasmic polyadenylation element (CPE)	22	Proneural Box (PB)
7	Translational regulation element (TGE)	23	Brd-Box (Brd)
8	Nanos translation control element (NANOS_TCE)	24	K-Box (K-BRD)
9	15-Lipoxygenase differentiation Control Element (15-LOX-DICE)	25	Gy-Box (GY)
10	AU-rich class-2 Element (ARE2)	26	Androgen receptor CU-rich element (AR_CURE)
11	Terminal Oligopyrimidine Tract (TOP)	27	Elastin G3A 3'UTR stability motif (G3A)
12	Glucosetransporter type-1 3'UTR cis-acting element (GLUT1)	28	Insulin 3'UTR stability element (INS_SCE)
13	Tumor necrosis factor alpha 3'UTR cis-acting element (TNF)	30	Beta-actin 3'UTR zipcode (ACTIN_ZIP3)
14	Vimentin 3'UTR cis-acting element (VIM3)	31	Gap-43 Stabilization Element (GAP-43)
15	Internal Ribosome Entry Site (IRES)	32	Gamma interferon activated inhibitor of translation (GAIT element)
16	SXL binding site (SXL_BS)		

Residue	Score	Ubiquitinated
29	0.59	No
46	0.43	No
81	0.60	Yes, medium confidence
94	0.78	No
132	0.50	No
160	0.51	No
170	0.51	No
181	0.68	Yes, low confidence
216	0.45	No
217	0.41	No
220	0.33	No
221	0.24	No
225	0.23	No
230	0.80	Yes, high confidence
267	0.81	Yes, high confidence

(Default low confidence according to the program; score range 0.62 < s < 0.69, sensitivity 0.464, specificity 0.903, medium confidence; score range 0.69 < s < 0.84, sensitivity 0.346, specificity 0.950/high confidence; score range 0.84 < s < 1.00, sensitivity 0.197, specificity 0.989).

Peptide	Position	Score	Threshold
PPTACREKQYLINSQ	29	1.62	0.3
SLCQPQKLVSDCTE	46	2.46	0.3
LGLRVQKGTSETDT	94	0.99	0.3
NVSSAFEKCHPWTS	160	0.84	0.3
PWTSCKETDLVVQQA	170	0.64	0.3
LLVLVFIKKVAKKPT	216	1.37	0.3
VFIKKVAKKPTNKAP	220	1.74	0.3
FIKKVAKKPTNKAPH	221	2.33	0.3
VAKKPTNKAPHPKQE	225	1.67	0.3
PVTQEDGKESRISVQ	267	1.10	0.3

DISCUSSION

The allele frequency of a polymorphic gene can vary geographically and ethnically (19). Polymorphic changes related to SNPs found on genes can also change the response and treatment process of diseases. Therefore, detecting population-specific polymorphic changes will help the physician in diagnosis and provide an advantage for treatment. CD40 is an important protein that is a member of the TNF family. Previous studies have revealed that TRAF1, TRAF2, TRAF6 proteins interact with the CD40 receptor and act as mediators of signal transduction. In addition to these genes, according to the data we obtained from our in silico results, it has been demonstrated via the GeneMANIA program that CD40 also has interaction with some other genes such as SP3, TDP2, IL4R, GM2A, NSMAF, BIRC3, BIRC2, OTUD78, MAP3K1, SLC30A7, MAP4K4. In future studies, these data can provide an estimate of the contribution of CD40 to other diseases. 14 missense variants from 85 SNPs of CD40 have been found via the Exome Variant Server program. Only 3 of these SNPs were identified in ClinVar. In the literature, these SNPs have not been studied experimentally before. There is no information in the literature about 11 other variants. Therefore, the relationship of SNPs with diseases can contribute to population-specific studies with new experimental studies. In the population-specific study, the population-specific gene mapping can be generated by designing primers and probes for each SNPs that are found and scanning mutations with RT-PCR. In our study, according to the data from PredictSNP program,

rs139300926 SNP is likely to have a mutation in the amino acid 270. This data has also been confirmed by PinSNPs. Our study especially attracted attention that the variants rs147677886, rs11569321, rs7273698, rs11086998 and rs139300926 are suspicious. The data in **Table 8** were analyzed to show the effect of binding of 3'UTR SNP on miRNA by mrSNP. Suspected 14 missense variants were run at dbSNP and according to the results, rs139300926, rs147672904, rs199980487, rs150890139 variants were defined. Among these SNPs, rs150890139 has two different definitions as unknown in Exome Variant Server, rs199980487 is defined as "unknown", and rs147672904 and rs139300926 were defined as "suspicious SNP" in the same server. There are no experimental studies in the literature with these SNPs. Our bioinformatics study indicates the fact that these SNPs have a promising future experimentally.

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been detected in 3'UTRs that break down normal miRNA binding or create new binding sites, some of which have been correlated with disease pathogenesis. That increases the significance of detecting miRNA targets and predicting the potential effects of SNPs on binding sites. In this study, we have provided very detailed information about 4 SNPs and their association with diseases. Related SNPs have been associated with Multiple Sclerosis (MS), Rheumatoid Arthritis (RA), and Kawasaki Disease.

The effect of untranslated regions on transcriptional motifs can be estimated via the UTRscan program (20). Untranslated regions play an important role in the regulation of gene expression after transcription, in the stability and efficiency of translation. In our study, 32 untranslated regions were found by UTRscan prediction. UbPred is a web tool that determines the possibility of whether a lysine residue in a protein is ubiquitin (21). The results signaled at the residues of 81, 181, 230, and 267 (**Table 9**). According to the data obtained from the Prosite database (**Table 2**), rs772829518, rs779766201 mutations were found in residues 116 and 167, respectively. These mutations were checked whether they belong to CD40 via PinSNPs ve U.S. National Library of Medicine. The position of rs772829518 was detected on chr20:46122699 (GRCh38.p12) and it is a missense variant. Moreover, the position of rs779766201b was detected on chr20:46126642 (GRCh38.p12) and it is also a missense variant.

CONCLUSION

Finally, in future studies, the three-dimensional structure of CD40 could be generated and the locations of these mutations on the protein can be identified.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Ethics Committee Approval: In this study, in silico methods have been used and do not require any ethical committee approval.

Informed Consent: In this study, in silico methods have been used, do not have any biological material, therefore do not require informed consent.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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





REFERENCES

1. Kooten C, Banchereau J. Functions of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 3: 330-7
2. Kawabe T, Matsushima M, Hashimoto N, et al. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity. *Nagoya J MedSci* 2011; 73: 3: 69-8.
3. Elgueta R, Micah J. Benson, et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229: 1.
4. Davies C, Mak W, Young S, et al. TRAF6 Is Required for TRAF2-Dependent CD40 signal transduction in nonhemopoietic cells. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 22: 9806-19.
5. Ghezala A, Frieling J, Paris D, et al. CD40 promotion of amyloid beta production occurs via the NF-kappaB pathway. *Eur J Neurosci* 2007;25: 6: 1685-95.
6. Charles AJ, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. ISBN-10: 0-8153-3642-X.
7. Kawabe T, Naka T, Yoshida K, et al. The immune responses in CD40-deficient mice:impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity* 1994; 1: 3: 167-8.
8. Chatzigeorgiou A, Lyberi M, Chatzilymperis G, et al. CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease". *Biofactors* 2009; 35: 6: 474-3.
9. Carlring J, Altaher HM, Clark S, et al. CD154-CD40 interactions in the control of murine B cell hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 5: 697-06.
10. Zhang SQ, Han JW, Sun LD, et al. A single-nucleotide polymorphism of the TNFSF4 gene is associated with systemic lupus erythematosus in Chinese Han Population. *Rheumatol Int* 2011; 31: 227-31.
11. Zhu Y, Wang J, Feng X. CTLA-4 SNPs (CT60A/G, -1722T/C, -1661G/A, and -318C/T) and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2014; 24: 89-100.
12. Orozco G, Eyre S, Hinks A, et al. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 813-16.
13. Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, et al. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2008; 40: 1216-23.

14. Burdon KP, Langefeld CD, Beck SR, et al. Variants of the CD40 gene but not of the cd40l gene are associated with coronary artery calcification in the diabetes heart study (DHS). *Am Heart J* 2006; 151: 706-11.
15. Chen F, Hou S, Jiang Z, et al. CD40 polymorphisms in han chinese patients with fuch uveitis syndrome. *Mol Vis* 2011; 17: 2469-72
16. Yan JC, Ma GS, Wu ZG et al. increased levels of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 191-6.
17. Li M, Sun H, Liu S, et al. CD40 C/T-1 polymorphism plays different roles in graves' disease and hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Endocr J* 2012; 59: 1041-50.
18. Zhang B, Wu T, Song C, et al. Association of CD40-1C/T polymorphism with cerebral infarction susceptibility and its effect on CD40L in chinese population. *Int Immuno pharmacol* 2013; 16: 461-5.
19. Büküm E, Düzgün A, Karkucak M, et al. Mide kanserli hastalarda siklin D1 (G870A) gen polimorfizminin araştırılması. *Konuralp Tıp Derg* 2013; 5: 1: 18-2.
20. Li B, Krishnan VG, Mort ME, et al. Automated inference of molecular mechanisms of disease from amino acid substitutions. 2009; 25: 21: 2744-0.
21. Radivojac, P, Vacic V, Haynes C, et al. Identification analysis and prediction of protein ubiquitination sites. *Proteins*. 2010; 78: 2: 365-80.

Investigating the role of blood types in 171 patients with tinea pedis and onychomycosis

Tinea pedis ve onikomikozlu 171 hastada kan gruplarının rolünün araştırılması

 Nevin Kalkanlı¹,  Nezahat Akpolat²,  Zeki Akkuş³,  Selahattin Atmaca²

¹Private Diyarlife Hospital, Department of Dermatology, Diyarbakır, Turkey

²Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Diyarbakır, Turkey

³Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistic and Medical Informatics, Diyarbakır, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Kalkanlı N, Akpolat, Nezahat, Akkuş Z, Atmaca S. Investigating the role of blood types in 171 patients with tinea pedis and onychomycosis. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 93-97.

ABSTRACT

Introduction: Superficial fungal infections, which are considered as the most common risk factor for mucocutaneous infections, are still an important consideration of human health. Tinea pedis and onychomycosis are two common types of superficial fungal infections. Increased recurrence of these infections in certain subjects led us speculate the common factors that might contribute to our observations. In this study, we aimed to investigate the relationship between blood types and two types of fungal infections tinea pedis and onychomycosis.

Material and Method: In our study, we questioned blood types of 171 tinea pedis and onychomycosis patients, who applied to our clinic between October 2015 and December 2016. Diagnoses were confirmed using mycotic examination and fungal cultures. We measured patients' hemogram, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea and creatinine levels to determine their treatments. Patients were monitored during their treatments.

Results: We analyzed our results to determine the effectiveness of treatments, recurrence, and the relationship between our result and patients' blood types. We could not find any significant relation between blood types and gender, educational status, residence addresses of patients, infected region, duration of fungal infection ($p>0.05$). Then we could not find also a significant relation between blood types of the patients and infection status of the family members that patients lived together with ($p>0.05$).

Conclusion: Our study shows that AB0 blood types are not significantly correlated with neither tinea pedis nor onychomycosis, which are dermatophytes, causing superficial fungal infections.

Keywords: Tinea pedis, onychomycosis, blood types

ÖZ

Giriş: Mukokutanöz enfeksiyonlar için en yaygın risk faktörü olarak kabul edilen yüzeysel mantar enfeksiyonları, insan sağlığı için hala önemli bir husustur. Tinea pedis ve onikomikoz iki yaygın yüzeysel mantar enfeksiyonu türüdür. Bazı konularda bu enfeksiyonların artan tekrarlaması, gözlemlerimize katkıda bulunabilecek ortak faktörleri speküle etmemize yol açtı. Bu çalışmada iki tip mantar enfeksiyonu olan tinea pedis ve onikomikoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ekim 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 171 tinea pedis ve onikomikoz hastalarının kan tiplerini sorguladık. Mikolojik muayene ve mantar kültürleri kullanılarak tanı konuldu. Tedavilerini belirlemek için hastaların hemogramı, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, üre ve kreatinin düzeylerini ölçtük. Hastalar tedavileri sırasında izlendi.

Bulgular: Tedavilerin etkinliğini, nüksünü ve sonucumuz ile hastaların kan grupları arasındaki ilişkiyi belirlemek için sonuçlarımızı analiz ettik. Kan grupları ile cinsiyet, kan gruplarıyla eğitim durumu, kan gruplarıyla hastaların yaşadığı bölge, kan gruplarıyla enfekte bölge, kan gruplarıyla mantar enfeksiyonunun süresi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0,05$). Daha sonrasında kan gruplarıyla, beraber yaşadıkları aile üyelerinin enfeksiyon durumu arasında da anlamlı bir ilişki bulamadık.

Sonuç: Çalışmamız, AB0 kan tiplerinin yüzeysel mantar enfeksiyonlarına neden olan dermatofitler olan ne tinea pedis ne de onikomikoz ile anlamlı bir ilişki içinde olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tinea pedis, onikomikoz, kan tipleri

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Nevin Kalkanlı, Özel Diyarlife Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

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

Received / Geliş: 24.07.2020 **Accepted / Kabul:** 13.09.2020



INTRODUCTION

Among mucocutaneous infections, superficial infections are considered as the most frequently observed one. There are three types of fungi causing superficial infections: dermatophytes, candida species, and *Malassezia furfur*. Dermatophytes are the only fungal group known to infect keratinized cutaneous structures such as stratum corneum, nails, and hair. Infections caused by dermatophytes are termed as dermatophytosis and can be further classified based on the type of tissue infected: dermatophytosis of epidermis (epidermomycosis), dermatophytosis of hair and hair follicles (trichomycosis), and dermatophytosis of the nail (onychomycosis). Epidermomycosis, trichomycosis, and onychomycosis are considered as clinically different since they affect different anatomical structures. The term tinea is generally equated with dermatophytes and it is used in conjunction with the anatomical name of the site of infection (e.g. tinea pedis) (1).

Tinea pedis is a dermatophyte infection that is characterized by erythema, squama, maceration, and formation of a bulla on foot (1). Tinea pedis and tinea manuum are generally associated with tinea unguium (onychomycosis). In onychomycosis, fungal infection develops under the nail plate, at the nail fold or distally, and eventually involves the nail bed. Circulatory disorders, neuropathy, immune abnormalities, and diabetes mellitus are predisposing factors of tinea unguium (2). Onychomycosis is considered as the hardest form of dermatophytosis to treat, especially if the infection site is toe nail (3).

Agglutination of erythrocytes based on antigen-antibody interactions forms the basis of blood type determinations. Antigens are found on erythrocytes, while antibodies are present in plasma. There are more than 300 antigens identified on the surface of human erythrocytes. Among these antigens, ~213 of them are found to be related to blood types. Since it was first discovered by Karl Landsteiner in 1901, there are more than 21 blood type systems described.

In the ABO system, there are four main blood types (A, B, AB, and O) and their subtypes are defined. These types are based on the presence of A, B, and H antigens in erythrocytes. A, B, and H antigens are glycoproteins that can also be found in other tissue cells and body fluids like sperm, milk, saliva, gastric juice, sweat, etc. (4). The serum contains antibodies against the antigens, which are mainly in the IgM structure. However, the antibodies in a blood sample are not against the antigens present on the surface of the erythrocytes of that blood sample. For example, a person with blood type A contains anti-B (β), a person with blood type B contains anti-A (α) and a person with blood type O contains both anti-A and anti-B antibodies in their serum (4).

Landsteiner and Wiener first showed that the antiserum obtained by giving rabbits erythrocytes isolated from *Macacus Rhesus* agglutinates 85% of human erythrocytes. These antigens are called Rh antigens. Later, it was understood that these antigens are D antigens, which have the highest antigenicity after A and B antigens. Since D antigens are the strongest in the Rh system, erythrocytes that agglutinate with anti-D are called "Rh positive" while the ones that do not agglutinate with anti-D are called "Rh negative" (5).

MATERIAL AND METHOD

The study was carried out with the permission of Lokman Hekim University, Noninvasive Clinical Ethics Committee (Decision No:2020/78). All procedures were performed adhered to the ethical rules and the Helsinki Declaration of Principles.

One hundred seventy-one (171) patients with tinea pedis and onychomycosis applied to our clinic between October 2015 and December 2016. We obtained an informed consent form from all the patients who participated in our study. Patients were diagnosed with tinea pedis and onychomycosis, which were confirmed by dermatological examination, mycotic examination, and mycotic culture tests.

Patients were examined for other systemic diseases through systemic examination. As a result, we identified 7 patients with cardiovascular disease (CVD), 10 patients with hypertension, 2 patients with gastrointestinal diseases, 10 patients with Sjörger syndrome, 2 patients with diabetes mellitus. Also, we measured blood types, hemograms, sedimentation, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea, and glucose levels in patients' blood samples. Only three patients with a glucose level of 150-200 were suspected of having diabetes. Patients were directed to necessary clinics based on their health problems.

We grouped the patients according to their blood types. Their antimycotic treatments were determined based on the status of their mycotic infection (level of infection, prevalence, previous treatments, risk of recurrence, prevalence within the family, etc.). We followed the results and success of the treatment, its recurrence among the patient groups, and groups' resistance to the treatment for a year.

RESULTS

Eighty seven of our patients identify as female while 84 of them were identify as male. Their ages varied between 15 and 73. A high rate of tinea pedis and tinea unguium were observed after clinical examination (**Table 1**). Occurrence of mycotic infections in other anatomical

regions was lower. Educational status of patients varied from illiterate to higher education. We also grouped patients based on their employment status. Patients who were employed had various professions such as officer, farmer, worker, bureaucrat, teacher etc. However, unemployed patients were mainly housewives, students and retirees. Additionally, we found that the rate of married patients was higher compared to unmarried patients. We investigated whether the family members that live together with the patients were infected as well. Patients were grouped based on their residential addresses (Table 2). We found that duration of the fungal disease varied between the patients. Patients were grouped based on the duration of their disease (Table 3). Patients were grouped based on the previous treatments they received, recurrence of their infections and their blood types. We ignored Rh factor while grouping (Table 4-6). Treatments were determined based on clinical conditions of the patients, their progress were tracked and checked.

Table 1. Types of fungal infections found in the study

Fungal infection	Number	Percentage (%)
Tinea pedis-tinea unguium	155	90.6
Tinea manum-Tinea cruris	16	9.4
Total	171	100

Table 2. Residential addresses of the patients

Residence	Number	Percentage (%)
Diyarbakir	111	64.9
Other	60	35.1
Total	171	100

Table 3. Duration of patients' infections

Duration of infection	Number	Percentage (%)
0-1 year	56	32.7
2-19 years	94	55
≥20 years	21	12.3
Total	171	100

Table 4. Previous treatments received by patients

Previous treatment	Number	Percentage (%)
Untreated	76	44.4
Local treatment	86	50.3
Oral – Local treatment	9	5.3
Total	171	100

Table 5. Status of recurrence of infections in patients

Recurrence	Number	Percentage (%)
Recurred	78	45.6
Not recurred	93	54.4
Total	171	100

Table 6. Blood type of patients

Blood type	Number	Percentage (%)
Type 0	45	26.3
Type A	83	48.5
Type B	25	14.6
Type AB	18	10.5
Total	171	100

Among the 171 tinea pedis and tinea unguium patients included in our study, 83 of the patients had blood type A, 45 of the patients had blood type 0, 25 of the patients had blood type B and 18 of the patients had blood type AB. Tables above investigated the correlations between gender and educational status of the patients and their blood types. Statistical comparisons are made using Chi-square tests. However, they did not result in any significant relation. However, the statistical tests did not result in a significant correlation. We showed our results as tables below. We showed our results as tables (Table 7-20) below.

Table 7. Number of treatment courses patients received to eliminate infection

Treatment Results	Number	Percentage (%)
One course of treatment	121	70.8
Two courses of treatment	40	23.4
Three courses of treatment	10	5.8
Total	171	100

Table 8. Treatment methods used in the study

Treatment	Number	Percentage (%)
Oral	148	86.5
Local	23	13.5
Total	171	100

Table 9. Cross tabulation blood types and gender

Blood types	Gender		Total
	Male	Female	
Type 0	26	19	45
Type A	41	42	83
Type B	10	15	25
Type AB	7	11	18
Total	84	87	171

Table 10. Statistical comparison of the values presented at Table 14

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.938 ^a	3	0.401
Likelihood Ratio	2.956	3	0.398
Linear-by-Linear Association	2.752	1	0.097
N of Valid Cases	171		

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types and gender P>0.05

Table 11. Cross tabulation of blood type and educational status

Blood types	Educational Status				Total
	Illiterate	Primary Education	Secondary Education	Higher Education	
Type 0	4	17	13	11	45
Type A	7	34	25	17	83
Type B	1	11	8	5	25
Type AB	2	4	8	4	18
Total	14	66	54	37	171

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types and educational status P>0.05

Table 12. Statistical comparison of the values presented at Table 16

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.677 ^a	9	0.931
Likelihood Ratio	3.892	9	0.918
Linear-by-Linear Association	0.096	1	0.757
N of Valid Cases	171		

Table 13. Cross tabulation of blood type and infection status of the family members that patients lived together with

Blood types	Infection status		Total
	Uninfected	Infected	
Type 0	28	17	45
Type A	57	26	83
Type B	19	6	25
Type AB	12	6	18
Total	116	55	171

Table 14. Statistical comparison of the values presented at Table 18

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.452 ^a	3	0.693
Likelihood Ratio	1.475	3	0.688
Linear-by-Linear Association	0.557	1	0.455
N of Valid Cases	171		

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types of the patients and infection status of the family members that patients lived together with P>0.05

Table 15. Cross tabulation of blood type and residence addresses of patients

Blood Types	Residence		Total
	Diyarbakır	Other	
Type 0	28	17	45
Type A	56	27	83
Type B	14	11	25
Type AB	13	5	18
Total	111	60	171

Table 16. Statistical comparison of the values presented at Table 20

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.675 ^a	3	0.642
Likelihood Ratio	1.665	3	0.645
Linear-by-Linear Association	0.081	1	0.776
N of Valid Cases	171		

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types and residence addresses of patients P>0.05

Table 17. Cross tabulation of blood type and infected region

Blood Types	Site of Infection		Total
	Toenail	Other	
Type 0	41	4	45
Type A	76	7	83
Type B	23	2	25
Type AB	15	3	18
Total	155	16	171

Table 18. Statistical comparison of the values presented at Table 22

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.283 ^a	3	0.733
Likelihood Ratio	1.096	3	0.778
Linear-by-Linear Association	0.523	1	0.470
N of Valid Cases	171		

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types and infected region P>0.05

Table 19. Cross tabulation of blood type and duration of infection

Blood Types	Duration of infection			Total
	0-1 year	2-19 years	≥20 years	
Type 0	12	29	4	45
Type A	26	43	14	83
Type B	11	12	2	25
AB Type	7	10	1	18
Total	56	94	21	171

Table 20. Statistical comparison of the values presented at Table 24

Chi-Square Tests	Value	Degree of freedom (df)	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	5.721 ^a	6	0.455
Likelihood Ratio	5.743	6	0.453
Linear-by-Linear Association	1.639	1	0.201
N of Valid Cases	171		

^aWe used Chi-square test for statistical comparison. We could not find a significant relation between blood types and duration of fungal infection P>0.05

DISCUSSION

Fungal infections have various predisposing factors, especially the fungal infections that are very common in the general population such as tinea pedis and tinea unguium. In our study, we investigated whether blood type is a potential risk factor for tinea pedis and tinea unguium. Tinea pedis is the most common type of dermatophytes. It progresses as itching between the toes, maceration, and flaking (6). Previous studies conducted in Turkey show that, even though there are some differences, tinea pedis is the most common type of dermatophytes. Metin and his colleagues (6) found that 14% of 7231 patients they examined around the Van region had superficial fungal infections. 80.98% of their patients diagnosed with superficial fungal infections had dermatophytes and 45% of dermatophytes are identified as tinea pedis (7). Another study conducted by Bilgili and

his colleagues (8) at the Eskişehir region found that 45% of their patients had tinea pedis. Populations investigated in developed countries show onychomycosis rates changing between 3% and 8%, and these rates increase with age (9, 10). Onychomycosis is characterized by thickening, hardening, discoloration, and onycholysis of nails. It is considered as the most common nail disease and it constitutes 20-50% of the nail diseases. 80% of onychomycosis cases are found to be affecting toenails (11). Recent studies explored the relation between ABO blood types and susceptibility to infection, but the results were inconsistent (12). Kinane and his colleagues (12) reported that women with B or AB blood types are more susceptible to urinary infections. Also, other studies stated that having blood type O can be a risk factor for *Candida albicans* infection and its oral carriage (13,14). The frequency of superficial fungal infections can be varied by socio-economic and cultural differences. Incidence frequency of onychomycosis is reported as 2-5% within the population. Vascular diseases, atopy, obesity, diabetes mellitus, corticosteroid use, and sports activities are considered among the risk factors (15).

Dermatophytes require keratinized tissue for their growth and they invade tissues including skin, hair, and nails. Prevalence of dermatophyte infections changes based on geographical, climatic, socio-economic, and migration factors (16). Nalbant and his colleagues (16) investigated the relationship between vitamin D, C-reactive protein, hemogram parameters, and blood types. However, they could not detect any relationship between blood types, Rh positivity, and obesity. Another study conducted by Kahramanca and his colleagues investigated the effect of Rh antigen and ABO blood types in cancer development. They showed that the prevalence of blood types A and B, as well as Rh antigen positivity is significantly higher among patients with colorectal cancer (CRC) (17,18). Our study shows that ABO blood types are not significantly correlated with neither tinea pedis nor onychomycosis, which are dermatophytes causing superficial fungal infections.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Lokman Hekim University, Noninvasive Clinical Ethics Committee (Decision No:2020/78).

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

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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

REFERENCES

1. Wolff K, Fitzpatrick TB, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: McGraw-Hill Medical Pub. Division. 2005.
2. Braun FO, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W. in Fungal Diseases in Dermatology: Springer Berlin Heidelberg. 2000.
3. Bilgehan H. Temel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi: (Uygulama konuları ile): Fakülteler Kitabevi Barış yayınları. 2005.
4. Temiz H, Altıntaş A, Gül K. Diyarbakır ilinde saptanan ABO ve Rh kan grupları dağılımı. *Int J Hematol Oncol* 2008; 4: 234-7.
5. Seckin HY, Bas Y, Takci Z, Kalkan G. Prevalence of tinea pedis and onychomycosis in the region of Tokat. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2014; 6: 176-4.
6. Metin A, Berktaş M, Guzeloglu MT, Delice B, Subasi S. Fungal diseases in Van and its territory. *Van Med J* 1998; 5: 136-40.
7. Bilgili ME, Sabuncu I, Saracoglu NZ, Urer MS, Kiraz N, Akgun Y. Dermatophytes isolated from patients presented with dermatophytosis in our clinic. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001; 11: 185-90.
8. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol*, 126 Suppl 1992; 39: 23-7.
9. Heikkilä H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol*, 1995; 133: 699-03.
10. Arenas R. Onychomycosis. Clinico-epidemiological mycological and therapeutic aspects. *Gac Med Mex* 1990; 126: 84-9.
11. Abdollahzadeh SH, Abdolsamadi HR, Mortazavi H, Vahedi M. The frequency of ABO blood groups among patients with denture stomatitis. *Avicenna J Dent Res* 2009; 1: 21-3.
12. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J* 1998; 285: 6334: 7-9.
13. Shin ES, Chung SC, Kim YK, Lee SW, Kho HS. The relationship between oral *Candida* carriage and the secretor status of blood group antigens in saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 48-3.
14. Ergun M, Ertam I, Aytimur D, Islegen C, Erboz S. Incidence of superficial mycotic infections in football players. *TURKDERM* 2001; 35: 312-4.
15. Dilek N, Yucel, AY, Dilek AR, Saral Y, Toraman ZA. Dermatophytosis agents in patients who attending to dermatology clinic of Firat University Hospital. *Turk J Dermatol* 2009; 3: 27-1.
16. Nalbant A, Konuk S. Association of obesity with vitamin D, C-reactive Protein, blood group and hemogram parameters. *Ortadoğu Med J* 2018; 10: 20-5.
17. Kahramanca S, Anuk T, Yildirim AC, Kaya O. Blood group characteristics in colorectal cancers. *Turk J Colorectal Dis* 2018; 28: 76-9.

Tiroid tümörlerinin istatistiksel olarak incelenmesi: 10 yıllık retrospektif bir çalışma

Statistical evaluation of thyroid tumors: a 10-year retrospective study

 Merve Eryol¹,  Mehmet Zengin¹,  Sema Zergeroğlu¹,  Aydın Çıfci²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

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

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Eryol M, Zengin M, Zergeroğlu S, Çıfci A. Tiroid tümörlerinin istatistiksel olarak incelenmesi: 10 yıllık retrospektif çalışma. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 98-102.

ÖZ

Amaç: Tiroid tümörleri baş-boyun maligniteleri arasında en sık görülen tümörlerdendir. Bu çalışmada bölümümüzde tanı almış tiroid kanseri olguları literatür bilgileri eşliğinde incelendi.

Gereç ve Yöntem: 2010-2020 yılları arasında opere edilmiş tüm tiroid kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. Olguların klinikopatolojik özellikleri istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Tiroid tümörleri kadınlarda erkeklere göre 4 kat fazla görüldü. Hastalarımızın %48,7'i 40-59 yaş grubunda, %32,8'si 20-39 yaş grubunda yer almakta idi. Olguların %80,6'sında lokalize tümör, %18,4'ünde ise metastatik tümör mevcut idi. Tiroid kanserleri kadınlarda 40-49 yaş aralığında en yüksek oranda; erkeklerde ise 50-59 yaş aralığında en yüksek oranda saptandı. Lokalize tümör evresi %65,3 ile en yüksek oranda tespit edildi. Ayrıca kadınlara %69,8 erkeklerde ise %54,7 oranlarında lokalize tümör evresi saptandı. Tiroid kanserlerinin cinsiyet açısından dağılımı araştırıldığında, evre ($p<0,001$), yaş ($p<0,0001$) ve lenf nodu durumu ($p<0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Sonuç: Bulgularımız ülkemizde tiroid tümürlü olguların erken teşhisinin oldukça arttığını göstermektedir. Ayrıca istatistiksel sonuçlarımız literatür ile benzerdi ve bu durum ülkemizin tiroid tümörlerinin yönetiminde başarılı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid tümörleri, baş-boyun tümörleri, prognostik parametreler

ABSTRACT

Objective: Thyroid tumors are among the most common head and neck malignancies. In this study, thyroid cancer cases diagnosed in our department were examined in the light of the literature.

Material and Method: All thyroid cancer patients operated between 2010 and 2020 were included in the study. The clinicopathological features of the cases were analyzed statistically.

Results: Thyroid tumors were seen 4 times more in women than men. 48.7% of our patients were in the 40-59 age group, and 32.8% were in the 20-39 age group. Localized tumor was present in 80.6% of the cases, and metastatic tumor was present in 18.4%. Thyroid cancers were found with the highest rate in the 40-49 age range in women and the highest rate in the 50-59 age range in men. Localized tumor stage was determined with the highest rate with 65.3%. Also, localized tumor stages were detected in 69.8% of women and 54.7% of men. When the distribution of thyroid cancers by gender was investigated, a statistically significant difference was found in terms of stage ($p<0.001$), age ($p<0.001$), and lymph node status ($p<0.05$).

Conclusion: Our findings show that the early diagnosis of patients with thyroid tumors has increased considerably in our country. Also, our statistical results were similar to the literature and this shows that our country is successful in the management of thyroid tumors.

Keywords: Thyroid tumors, head and neck tumors, prognostic parameters

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Merve Eryol, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

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

Received / Geliş: 15.10.2020 **Accepted / Kabul:** 12.11.2020



GİRİŞ

Tiroid kanserleri kadınlarda 2. en sık; erkeklerde ise 8. en sık görülen kanser türüdür (1,2). Tiroid kanserlerinin %94,4'ü papiller tiroid karsinomu (PTK), %3,4'ü foliküler tiroid karsinomu (FTK), %1,9'u ise medüller tiroid karsinomu (MTK) alt tipindedir (1,2). Tiroid kanserleri kadın cinsiyette daha sık izlenmekte ve ilerleyen yaş ile birlikte prognoz daha kötü seyretmektedir. Tiroid kanserli hastalar genellikle asemptomatik olmakla beraber en sık izlenen semptomlar boyunda şişlik, ağrı, ses kısıklığı ve yutma güçlüğüdür (1,2). Hastalarda genellikle ötiroidi saptanır, hipertiroidi ya da hipotiroidi bulguları görülmez. Tiroid kanseri gelişiminde çevresel faktörler ile genetik predispozisyonun ortak etkisinin varlığı söz konusudur. Radyasyon maruziyeti ve özellikle FTK'da iyot eksikliği bilinen en önemli risk faktörlerindedir (1,2). PTK'larda BRAF ve RAS gen mutasyonları, FTK'larda PAX8/PPARV gen re-arranjmanı ve MTK'larda RET gen mutasyonları izlenmektedir.

Yıllar içinde tiroid kanser insidansı artış göstermesine rağmen kür şansı yüksek bir kanser türü olduğundan mortalitede belirgin bir değişiklik izlenmemiştir (3). Tiroid kanserlerindeki insidansın artışı, görüntüleme tekniklerinin gelişimi ile tespit edilme oranlarının artmasına bağlanmaktadır. Tiroid kanserleri için 5 yıllık mortalite oranları yaklaşık %20-30 olarak bildirilmektedir (4). Bu çalışmada bölümümüzde tanı almış tiroid kanseri hastalarında izlenen prognostik parametreler literatür bilgileri eşliğinde analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Onay

Çalışmamız için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2020.11.03). Çalışmamız boyunca yapılan tüm işlemlerin 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve ulusal/kurumsal etik standartlara uygun olmasına özen gösterildi.

Çalışmanın Tasarımı ve Veri Toplama

Araştırmamız Kırıkkale Üniversite Tıp Fakültesi'nde yürütüldü. Bu çalışmaya 2010-2020 yılları arasında tiroid kanseri nedeniyle Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde opere edilmiş 161 vaka dahil edilmiştir. Ameliyat sonrası ilk 1 ay içerisinde ölen (n=2), tanı sırasında sekonder malignitesi olan (n=1) ve hastane veri tabanındaki bilgileri eksik olan hastalar (n=5) çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak; 153 olgu çalışmaya alındı. Olgulara ait klinik ve patolojik veriler Kırıkkale Üniversitesi veri tabanından temin edildi. Bu bilgiler yaş, cinsiyet, tümör boyutu, pT evresi, histolojik alt tipi ve lenf nodu durumu verilerini içermekte idi.

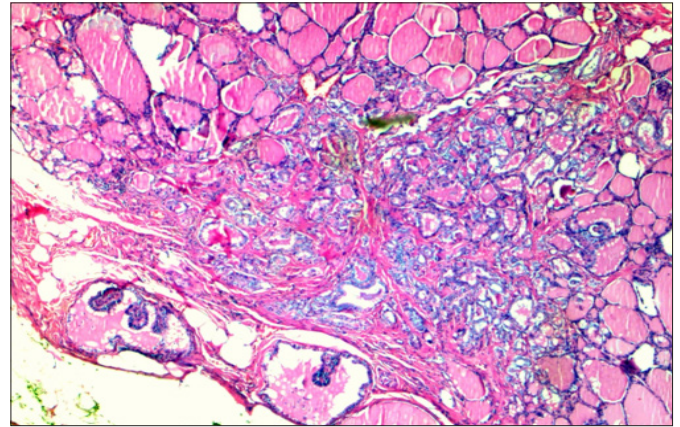
İstatistiksel Analiz

Veriler not edilirken yüzde, frekans, aralık, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Tiroid kanserleri ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edildi. 0,05 değeri p için anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 21.0 (IBM Institute, North Castle, USA) programı kullanıldı.

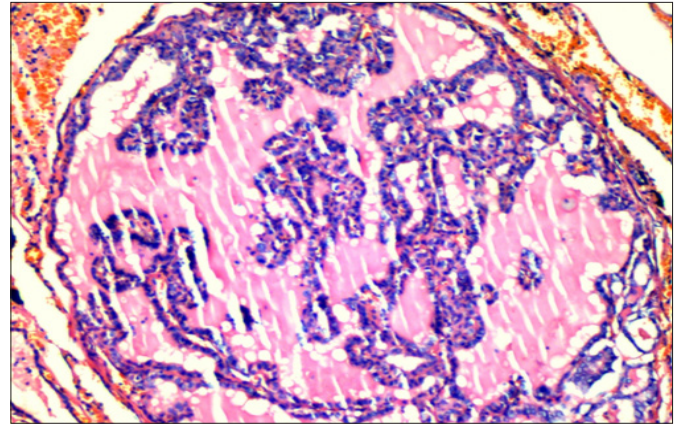
BULGULAR

Genel Bulgular

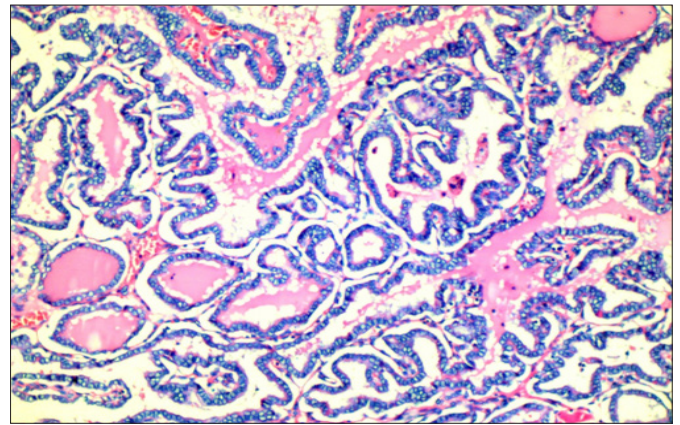
Olgularımızın %81,8'inin kadın cinsiyette olduğu görüldü. Olgularımızın %48,7'si 40-59 yaş aralığında; %32,8'i 20-39 yaş aralığında yer almakta idi. 20 yaş altında sadece %2,4 olgu yer almakta idi. Hastaların %80,6'sında tümör lokalize iken; %18,4'ünde metastaz mevcut idi. Olguların %94,1'i PTK olarak tespit edilmiştir. PTK olgularının %35,7'si klasik papiller, %34,4'ü foliküler tip ve %25,3'ü mikrokarsinom olarak tespit edilmiştir (**Resim 1-4**).



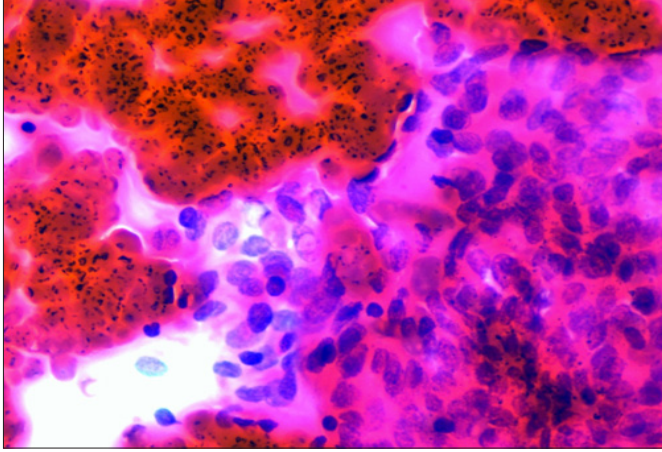
Resim 1. Papiller mikrokarsinom. Burada 1 cm'den küçük bir papiller karsinom odağı görülmektedir (x4, H&E).



Resim 2. Klasik papiller karsinom. Burada klasik papiller karsinomdaki papillalar görülmektedir (x10, H&E).



Resim 3. Klasik papiller karsinom. Burada klasik papiller karsinomda nükleer berraklaşma ve kontür bozuklukları görülmektedir (x10, H&E).



Resim 4. Papiller karsinom sitolojisi. Burada papiller karsinom sitolojisinde tiroid hücrelerinde nükleer irileşme, kontür bozukluğu ve Groove varlığı görülmektedir (x20, PAP).

Tiroid Tümörleri ve Cinsiyet Arasındaki İlişki

Çalışmamızda tiroid tümörlerinin kadınlarda erkeklere nazaran 4 kat fazla izlendiği tespit edilmiştir. Cinsiyetin yaş gruplarıyla ilişkisi incelendiğinde, tiroid tümörleri kadınlarda 40-49 yaş aralığında en yüksek oranda, erkeklerde ise 50-59 yaş aralığında en yüksek oranda saptanmıştır. Cinsiyetin evre gruplarıyla ilişkisi incelendiğinde lokalize tümör evresi %65.3 ile en yüksek oranda tespit edildi. Cinsiyetin evre gruplarına göre dağılımı analiz edildiğinde kadınlarda %69.8, erkeklerde ise %54.7 oranlarında lokalize tümör evresi saptanmıştır. Her iki cinsiyet (erkeklerde: %18.3, kadınlarda: %14.6) için lokal ileri evre ikinci sıklıkta idi. Tiroid tümörlerinin cinsiyet ile ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildiğinde evre ($p<0.001$), yaş ($p<0.001$) ve lenf nodu durumu ($p<0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diğer taraftan pT ile tümör boyutu ($p<0.05$) ve lenf nodu durumu ($p<0.05$) arasında da anlamlı ilişki mevcuttu (**Tablo 1**).

Tiroid Tümörleri ve Yıl Arasındaki İlişki

Olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, hastaların %42,7'sinin 2015-2020 yılları arasında tanı aldığı görülmüştür. Tümörlerin yıllara göre artış-azalışı incelendiğinde 10 yıllık dönemde her iki cinsiyette belirgin olarak artış görüldü. Tümörlerdeki yıllara göre evre değişimi incelendiğinde lokalize tümör olgularının

yıllara göre belirgin artış içerisinde olduğu, metastatik grubun ise azalma yönünde eğilimi olduğu tespit edilmiştir. Analizlere çoklu olarak bakıldığında kadın tiroid tümürlü hastaların 2015-2020 yılları arasında tanı alan, 20-49 yaş grubunda, lokalize tümör evresinde olgular olduğu görüldü. Erkek tiroid tümürlü hastaların genellikle 40-59 yaş aralığında olduğu ve metastatik olguların ise genellikle 2010-2015 yılları arasında tanı aldığı tespit edildi. Ayrıca 20 yaş altındaki tüm tiroid kanserli olguların 2015-2020 yılları arasında tanı aldığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Tiroid kanserleri mortalite oranları en düşük olan tümörlerdendir. Literatür verilerine göre dünya genelinde akciğer kanserine bağlı ölüm birinci sırada iken; tiroid kanserlerine bağlı ölüm 24. sırada yer almaktadır (5). Ayrıca tiroid kanseri saptanan hastaların %15,9'u 20-34 yaş aralığında, %18,2'si 35-44 yaş aralığında, %22,2'si 45-54 yaş aralığındadır ve vakaların sadece %1,8'i 20 yaş altındadır (5,6). Bu verilere göre vakaların en sık görüldüğü yaş 45-54 aralığıdır. Tiroid kanserlerinin kadınlarda görülme sıklığı erkek cinsiyete kıyasla 3 kat fazladır (7). Çalışmamızda izlenen bulgular literatür bilgisi ile uyumlu olup tiroid kanserlerinin hastanemizde baş boyun kanserleri içerisinde kadınlarda en sık karşılaşılan tümörler olduğu görüldü.

Teknolojik gelişmelerle birlikte görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve toplumsal farkındalığın artışı ile birlikte tiroid kanserlerinin insidansında yıllar içerisinde belirgin bir artış meydana gelmiştir (8,9). Bir çalışmaya göre görüntüleme yöntemleri kullanılmıyorsa, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998-2007 yılları arasında tanı alan hastaların %70-80'i asemptomatik olarak kalacak ve yaşamları boyunca tiroid lezyonları saptanmayacaktı (9). Tiroid cerrahisindeki komplikasyonlar göz önüne alındığında özellikle asemptomatik, risk faktörü bulunmayan ve <1 cm nodülü olan hastalarda ileri tetkik önerilmemektedir (9). Literatür bilgisi ile uyumlu olarak vakalarımız içerisinde lokalize tümör olgularının yıllara göre belirgin artış içerisinde olduğunu, metastatik olguların ise azaldığı tespit edilmiştir.

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin istatistiksel analizi. Burada prognostik parametrelerin birbiri arasındaki istatistiksel ilişki görülmektedir. Anlamlı sonuçlar koyu ve italik yazılmıştır.

Ki-Kare Test	Yaş (cut-off: 50 yaş)	Cinsiyet (kadın/erkek)	Tümör boyutu (cut-off: 2 cm)	pT (pT1-2 / pT3-4)	Lenf Nodu (pozitif/negatif)
Yaş (cut-off: 50 yaş)	-	-	-	-	-
Cinsiyet (kadın/erkek)	$p<0,001$	-	-	-	-
Tümör boyutu (cut-off: 2 cm)	$p=0,358$	$p=0,296$	-	-	-
pT (pT1-2 / pT3-4)	$p=0,246$	$p<0,001$	$p=0,653$	-	-
Lenf nodu (pozitif/negatif)	$p=0,435$	$p=0,032$	$p=0,026$	$p=0,018$	-

pT: patolojik tümör evresi.

Diferansiyel tiroid kanserlerinde evreleme genellikle cerrahi rezeksiyon sonrası serum tiroglobulin seviyesinin ölçümü ve radyoaktif iyot ölçümü ile yapılır. Anaplastik karsinom, MTK gibi histolojik tiplerde ise pozitron emisyon tomografisi ile değerlendirme yapılır (10). İnce iğne aspirasyon biyopsi ile anaplastik karsinom gibi agresif gidişli histolojik tipler saptanan hastalarda ise operasyon öncesi boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi ile lokal ve uzak yayılım varlığı açısından inceleme gereklidir. MTK'da serum kalsitonin ve karsinoembriyjenik antijen seviyeleri de incelenmelidir (10,11). Çalışmamızda bu alt tipler oldukça düşük oranda izlenmiştir ve ayrıca analize tabi tutulmamıştır.

PTK'ların lenfatik yayılım yoluyla bölgesel lenf nodlarını tutma eğilimi vardır ve ilk tanı anında vakaların %20-90'ında bölgesel lenf nodu metastazı saptanmaktadır (10,11). Hastaların çok az bir kısmı tanı anında uzak metastatik hastalık evresindedir. Geniş bir seride boyun ve mediasten dışı metastaz varlığı PTK'da %1-2 arasında iken, FTK için bu oran %2-5 olarak verilmiştir (12-14). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak vakaların büyük çoğunluğu lokalize tümör evresindedir. Ayrıca kadın cinsiyette bu oranın erkek cinsiyete kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

Hem lokalize hem metastatik formlar ele alındığında tiroid kansinomlarının prognozu oldukça iyidir. Genel olarak 5 yıllık sağkalım oranları %70 civarında olmakla beraber PTK için bu oran %95; FTK için %80; MTK için %65 olarak verilirken, anaplastik tiroid kanserleri için ortalama sağkalım süresi 6-8 ay civarında olarak bildirilmektedir (14,15). Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi sayesinde PTK ve FTK hastalarının çoğunda komplet klinik remisyon sağlanabilmektedir. Bununla birlikte mükemmel prognozlarına rağmen her hastada risk faktörleri iyi değerlendirilmelidir (15,16). PTK'nın ağırlıklı olduğu çalışmamızda lenf nodu ya da uzak metastazın oldukça az olduğu (%18,6) görüldü.

SONUÇ

Tiroid kanserleri genellikle kadın cinsiyette asemptomatik olarak karşılaştığımız prognozu oldukça iyi olan malign tümörlerdir. Bulgularımıza göre ülkemizde, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle bu tümörlerin erken teşhisi oldukça artmıştır. Tiroid kanserleri ile ilgili sonuçlarımızın literatür verileri ile benzer olması ülkemizde tiroid tümörlerinin yönetiminin başarıyla yapıldığını göstermesi açısından önemlidir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2020.11.03).

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

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 81-8.
2. Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ* 2020; 368: 16670.
3. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 332-6.
4. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 538-51.
5. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2017; 317: 1882-7.
6. Valderrabano P, Khazai L, Thompson ZJ, et al. Cancer Risk Stratification of Indeterminate Thyroid Nodules: A Cytological Approach. *Thyroid* 2017; 27: 1277-4.
7. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990-2009. *Cancer Epidemiol* 2016; 43: 92-9.
8. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 332-6.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
10. Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 2007; 31: 916-23.
11. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen T. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery* 2020; 167: 46-55.
12. Perri F, Giordano A, Pisconti S, et al. Thyroid cancer management: from a suspicious nodule to targeted therapy. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 483-90.

13. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 466-75.
14. Gweon HM, Son EJ, Kim JA, Youk JH. Predictive factors for active surveillance of subcentimeter thyroid nodules with highly suspicious US features. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1540-45.
15. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: a review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 307-15.
16. Sanabria A. Active surveillance in thyroid microcarcinoma in a Latin-American cohort. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144: 947-8.

Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon yanıtı sonrasında erken dönem geri dönüşümlü respiratuvar asidoz gelişen hastaların analizi

Analysis of patients with reversible respiratory acidosis after noninvasive mechanical ventilation response in acute hypercapnic respiratory failure

İ Hüseyin Arpağ¹, İ Zühal Karakurt², İ Tülin Kuyucu², İ Abdullah Kansu³, İ Nurhan Atilla⁴

¹Özel Batman Medical Park Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Batman, Türkiye

²İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Arpağ H, Karakurt Z, Kuyucu T, Kansu A, Atilla N. Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon yanıtı sonrasında erken dönem geri dönüşümlü respiratuvar asidoz gelişen hastaların analizi. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 103-108.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada akut hiperkapnik solunum yetmezliği (AHSY) tanısı ile yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamasına ilk saatlerde iyi yanıt alınan, ancak nazal oksijene geçildikten kısa süre sonra tekrar ciddi solunumsal asidoz gelişen hastaların analizini yapmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında, AHSY (pH<7,35 ve PaCO₂>45 mmHg) nedeniyle YBÜ'de takip edilen ve uygulanan ilk 1-4 saatlik NIMV tedavisine yanıt veren 139 hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Hastalar, NIMV tedavisi sonlandırıldıktan sonraki takiplerinde rebound hiperkapni gelişen (grup 1) ve gelişmeyen (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, AHSY nedenleri, NIMV uygulama süreleri, arteriyel kan gazı (AKG) değerleri, APACHE-II ve SOFA skorları, hastanede yatış süresi (gün), invaziv mekanik ventilatör (İMV) ihtiyacı ve yaşam durumları kaydedildi. Grupların özelliklerini karşılaştırmada numerik veriler için nonparametrik Mann-Withney-U testi ve kategorik veriler için Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 139 hasta dâhil edildi. Grupların demografik özellikleri ve NIMV süreleri, YBÜ ve hastane kalış süreleri arasında fark bulunmadı. Grup 1'de toraks deformitesi-kas hastalıkları (grup 1'de %8,6; grup 2'de %1,2) ve obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) (grup 1'de %17,2; grup 2'de %9,9) daha fazla iken; grup 2'de parankimal akciğer hastalıkları fazla (grup 1'de %6,9; grup 2'de %18,5) idi. Her iki grup için evde oksijen ve NIMV cihazı kullanıyor olma durumları benzerdi. Grupların pH ve PaCO₂ değerleri YBÜ'ye kabul esnasında benzerken, ilk kontrolde grup 1'de grup 2'ye göre belirgin düzelme varken (sırasıyla p<0,005 ve p<0,039) nazal oksijene geçilmesiyle grup 1'de belirgin kötüleşme görüldü (sırasıyla p<0,0001 ve p<0,0001); ancak YBÜ çıkış AKG değerleri iki grup arasında benzerdi. Her iki grubun YBÜ kalış günleri grup 1'de 8 (5-12) gün; grup 2'de 6 (4-10) gün olarak benzer bulundu. Grup 1 ve 2'de YBÜ'de İMV'ye geçiş (sırasıyla %10,3; %7,4, p>0,53) ve mortalite oranları (sırasıyla %6,9; %9,9, p>0,38) benzer saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda toraks deformitesi-kas hastalıkları ve OHS'nin eşlik ettiği AHSY olan hastalarda NIMV uygulanmasına hızlı klinik yanıt alındığını ancak nazal oksijene geçildikten kısa süre sonra AKG değerlerinin kötüleştiğini saptadık. Bu hasta grubunda NIMV uygulaması sonrası hızlı düzelme yanıtı olmalıdır. Özellikle acil servisten yatışı planlanan bu hastalar nazal oksijen tedavisine geçiş bile mutlaka monitörize edilerek yakın takibe alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Noninvaziv mekanik ventilasyon, respiratuvar asidoz, hiperkapni, yoğun bakım

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to analyze patients with a diagnosis of acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) who responded to noninvasive mechanical ventilation (NIMV) in the intensive care unit (ICU) in the first hours but developed severe respiratory acidosis again soon after switching to nasal oxygen.

Material and Method: Between January 2009 and April 2010, data of 139 patients who were followed up in the ICU due to AHRF (pH <7.35 and PaCO₂ >45 mmHg) and responded NIMV treatment in the first 1-4 hours, were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups as those with rebound hypercapnia (group 1) and those without rebound hypercapnia (group 2) in their follow-up after the termination of NIMV treatment. Demographic characteristics of the patients, causes of AHRF, duration of NIMV administration, arterial blood gas (ABG) values, APACHE II and SOFA scores, duration of hospitalization (days), need for invasive mechanical ventilation (IMV) and life situations were recorded. Nonparametric Mann-Withney-U test was used for numerical data and Chi-square test for categorical data was used to compare the properties of the groups.

Results: 139 patients were included in the study. There was no difference between the demographic characteristics of the groups and the duration of NIMV use, and the length of stay in the ICU and hospital. Thoracic deformity-muscular diseases (8.6% in group 1, 1.2% in group 2), and obesity hypoventilation syndrome (OHS) (17.2% in group 1, 9.9% in group 2) were more in group 1, parenchymal lung diseases was higher in group 2 (6.9% in group 1, 18.5% in group 2). The situation of using oxygen and NIMV devices at home was similar for both groups. While the pH and PaCO₂ values of the groups were similar during ICU admission, there was a significant improvement in group 1 compared to group 2 at the first control (p<0.005, p<0.039 respectively), while a significant deterioration was observed in group 1 after switching to nasal oxygen (p<0.0001, p<0.0001 respectively). However, ABG values at ICU discharge were similar between the two groups. ICU stay days of both groups were found to be similar as 8 (5-12) days in group 1 and 6 (4-10) days in group 2. Necessity of IMV (10.3%; 7.4%, p>0.53 respectively) and mortality rates (6.9%; 9.9% p>0.38 respectively) in group 1 and 2 were found similar.

Conclusion: In our study, we determined that patients with AHRF accompanied by thoracic deformity-muscle diseases and OHS had a rapid clinical response to NIMV administration, but ABG values rapidly deteriorated after switching to nasal oxygen. In this patient group, rapid improvement after NIMV application should not be misleading. Especially, patients who are planned to be hospitalized from the emergency department should be monitored and followed closely after switching to nasal oxygen therapy.

Keywords: Respiratory acidosis, noninvasive mechanical ventilation, hypercapnia, intensive care

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Hüseyin Arpağ, Özel Batman Medical Park Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Batman, Türkiye

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

Received / Geliş: 20.10.2020 **Accepted / Kabul:** 14.12.2020



GİRİŞ

Solunum yetmezliği (SY) tedavisinde uygun endikasyonda noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanması 2006 yılında %16 civarında iken; günümüzde yaklaşık %42 civarındadır (1-4). NIMV başarı belirteçleri dikkate alındığında, NIMV uygulama endikasyonları her geçen gün genişlemektedir (1,4). Hiperkapni tedavisinde başarılı bir yöntem olan NIMV'in, İMV ihtiyacını azalttığı, yoğun bakım yatış süresini kısalttığı ve mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (3,5,6). NIMV yanıtı ilk 1-4 saat içinde hastanın kliniği ile birlikte arter kan gazı (AKG)'na bakılarak kontrol edilir (7,8-10). NIMV başarı belirteçleri varlığında ve klinik duruma göre hastanın bundan sonraki takibinin nerede yapılacağına karar verilir. Yapılan çalışmalarda dakikalar ile bir saat içinde ortaya çıkan başarısızlıklar hızlı başarısızlık, 1-48 saat içerisinde ortaya çıkan başarısızlıklar erken başarısızlık, 48 saatten sonra ortaya çıkan başarısızlıklar ise geç başarısızlık olarak tanımlanmıştır (11,12). NIMV başarısının en önemli göstergeleri solunum sayısı ve PaCO₂ değerinde düşme, pH ve oksijenasyonda düzelmedir (13). NIMV günümüzde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve ara YBÜ dışında, acil servislerde ve kliniklerde de başarı ile uygulanmaktadır. Ancak AKG'de pH<7,25, PaCO₂>90mmHg olan ve ileri monitörizasyon gereken hastaların yüksek entübasyon riski nedeni ile YBÜ'de izlenmesi önerilir (9,10). NIMV başarı ve başarısızlığı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda NIMV endikasyonları, komplikasyonları, başarı ve başarısızlığını etkileyen faktörler incelenmiştir (12). Altta yatan nedene göre değişmekle beraber NIMV başarısızlığı %5-60 olarak bildirilmiştir (12,14,15). Merkezimiz YBÜ'de akut hiperkapnik solunum yetmezliği (AHSY) nedeniyle uygulanan NIMV tedavisine erken dönem iyi yanıt alınan, ancak nazal oksijene geçildikten kısa süre sonra karbondioksit değerlerinde yükselme gelişen hastaların demografik özelliklerini belirlemek ve NIMV yanıtındaki geçiciliği öngörmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız retrospektif gözleme dayalı kohort çalışma olarak planlanmıştır.

Etik Durum

Çalışmamız Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2011/2). Çalışmamızda güncel Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

Ocak 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'ye interne edilen, NIMV endikasyonu olan, klinik ve AKG bulguları AHSY ile uyumlu olup ilk 24 saat NIMV uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil Edilmeme Kriterleri

Terminal dönem hastalıkları (akciğer kanseri, klinik radyolojik harap olmuş akciğer hastalıkları, interstisyel fibrozis olan hastalar, ilk AKG'de yanıt olmayıp entübe edilen hastalar, AKG'de PaCO₂<45 ve metabolik asidozu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

NIMV Başarı Kriterleri

Arter kan gazında PaCO₂'de azalma, PaO₂/FiO₂'de düzelme gözlenmesi, arteriyel kan gazından bağımsız olarak ise solunum sayısının azalması, oksijen ihtiyacının azalması (9,10).

NIMV Başarısızlık Kriterleri

NIMV uyumsuzluk, bilinç durumunun düzelmemesi (Glaskow Koma Skalasının<11 olması), entübasyon endikasyonu olan klinik tablonun gelişmesi (kardiak arrest, AKG'de ciddi respiratuvar asidoz pH<7,10, ağız dolusu kusma ve mide bulantısı, aşırı sekresyon nedeni ile NIMV'nin etkili olmadığı hastalar, NIMV'ye 20 saattten fazla ihtiyaç duyan ileri solunum yetmezliği hastaları (7-10).

Arter Kan Gazı

Arter kan gazı analizi, 45 derece yarı oturur pozisyonda, sterilize ve en az 0,1 ml heparin ile yıkanmış olan enjektör ile Allen testi sonrasında radial arter ponksiyonuyla alınan kandan çalışıldı. AKG ölçümü için hastanemiz YBÜ'de Bayer Rapidlab 348 marka AKG ölçüm cihazı kullanıldı. Veri çıktısı olarak PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃, baz fazlalığı ve oksijen saturasyon yüzdesi (%SaO₂) parametreleri kullanıldı.

Hasta Kayıtları

Hastaların demografik özellikleri, evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve NIMV kullanım durumları, SY'nin altta yatan nedenleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), kas ve toraks deformite hastalıkları, hastane kökenli enfeksiyon, YBÜ öncesi lokasyonları (acil, servis, dış YBÜ), YBÜ'ye girişte ciddiyet skorları (APACHE II, SOFA skoru), NIMV'in uygulama süreleri (ilk gün, son gün ve toplam gün) ile YBÜ'de ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Laboratuvar Kayıtları

Hastaların YBÜ'de ilk gün hemogram, biyokimya değerleri ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kayıt edildi. Her gün hemogram ve elektrolit kontrolü, 3 gün ara ile CRP biyokimya değerleri kontrol edildi. Giriş AKG değerleri kayıt edildi.

Hastaların Gruplandırılması

NIMV'de karbondioksit yanıtına göre nazal oksijene geçildikten sonra PaCO₂'de 8 mmHg artış olanlar grup 1 (değişken PaCO₂), olmayanlar grup 2 (stabil azalan PaCO₂) olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

Çalışma döneminde NIMV endikasyonu olup ilk AKG kontrolünde entübe edilmeyen 204 hastanın AKG da $pH \leq 7,34$ ve $PaCO_2 > 45$ mmHg olan 139'u çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, YBÜ'ye girişte ciddiyet skorları, NIMV'nin uygulama süreleri (ilk gün, son gün ve toplam gün) ile YBÜ'de ve hastanede kalış süreleri **Tablo 1**'de özetlendi. Mekanik ventilasyondan ayırma (weaning) denemelerinde spontan solunumda $PaCO_2$ 'de 8 mmHg artış başarısızlık kriteri olarak kabul edilir. Çalışmamızda nazal oksijende AKG'de $PaCO_2$ yanıtları değerlendirildi. Hastaların 81'inde nazal oksijende karbondioksit değerlerindeki artış < 8 mmHg altında iken (grup 2) 58 hastada (grup 1) $PaCO_2$ değerinde 8 mmHg ve üzeri artış gözlemlendi. Toraks deformitesi-kas hastalıkları olanların %83,3'ünde NIMV uygulamasına iyi yanıt alınmasına karşın, nazal oksijen tedavisine geçildikten kısa süre sonra $PaCO_2$ değerlerinde hızla yükselme gösterdikleri saptandı. Bununla birlikte parankimal hastalığı olanların %78,9'unda nazal oksijen ile karbondioksit değerlerinde yükselme gözlemlenmedi. Nazal oksijen ile KOAH hastalarının %40,6'sında $PaCO_2$ artarken, OHS hastalarının %55,6'sında nazal oksijen ile $PaCO_2$ 'de artış oldu ($p < 0,028$) (**Şekil 1**). Grup 1 ve 2'nin evde USOT ve NIMV kullanım oranları benzerdi (**Şekil 2**). Her iki grup, demografik özellikleri ile YBÜ giriş ciddiyet skorları karşılaştırıldığında benzer oldukları görüldü (**Tablo 2**). İlk alınan AKG değerleri grup 1 ve grup 2'de benzerdi. NIMV başladıktan sonra alınan kontrol AKG'de ise grup 1'de pH değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (grup 1'de ortalama pH 7,36 buna karşın grup 2'de pH 7,32, $p < 0,005$) ve $PaCO_2$ anlamlı derecede düşük olarak bulundu (grup 1'de ortalama $PaCO_2$ 63,3 mmHg iken grup 2 de $PaCO_2$ 71,8 mmHg, $p < 0,039$). NIMV uygulanmasını takiben hızlı düzelen olguların %41,7'sinin nazal oksijene geçildikten kısa süre sonra tekrar solunumsal asidoza girdikleri gözlemlendi. NIMV sonrası nazal oksijende takip edilen hastaların AKG'de pH grup 1'de ortalama değeri 7,30'a gerilerken grup 2'de pH 7,35'e yükseldi ($p < 0,000$), $PaCO_2$ grup 1'de 77,6 mmHg'ya

yükselirken grup 2'de $PaCO_2$ 66,7 mmHg'ya geriledi ($p < 0,000$). Her iki grubun YBÜ'den çıkış AKG değerleri benzerdi. Grupların nazal oksijen ve NIMV'deki $PaCO_2$ değerlerinde değişkenlik görülmesine rağmen, çıkış AKG değerleri farklılık göstermiyordu (**Tablo 2**).

Tablo 2. Demografik özellikler, gruplar ve ciddiyet skorları

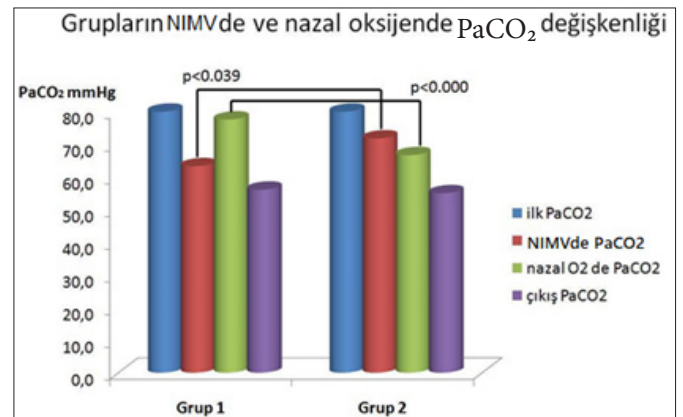
	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	59 ± 71	60 ± 76	0,09
VKI	26 (23-30)	25 (21-30)	0,48
YBÜ'ye giriş APACHE II skoru	18 (14-21)	19 (17-22)	0,11
YBÜ'ye giriş SOFA skoru	3 (2-4)	3 (3-4)	0,94
YBÜ'ye giriş kreatinin (mg/dl)	1,07 (0,79-1,39)	1,05 (0,88-1,34)	0,81
YBÜ'ye giriş CRP (mg/dl)	20 (10-50)	27 (9-71)	0,41
YBÜ'ye giriş pH	7,27 (7,24-7,30)	7,28 (7,22-7,31)	0,78
YBÜ'ye giriş $PaCO_2$ mmHg	80,0 (73,0-94,0)	80,0 (70,5-90,0)	0,34
YBÜ'ye giriş HCO_3 mmol	34,4 (30,7-39,0)	33,0 (28,0-39,9)	0,35
YBÜ'ye giriş PaO_2/FiO_2	186 (128-236)	188 (121-252)	0,91
Kontrol pH	7,36 (7,30-7,40)	7,32 (7,27-7,36)	0,005
Kontrol $PaCO_2$ mmHg	63,3 (56,3-73,0)	71,8 (61,0-82,0)	0,039
Kontrol HCO_3	34,7 (31,0-39,8)	35,9 (30,0-39,2)	0,90
Kontrol PaO_2/FiO_2	223 (160-265)	200 (142-250)	0,12
Nazal O ₂ ile pH	7,30 (7,27-7,34)	7,35 (7,31-7,41)	0,000
Nazal O ₂ ile $PaCO_2$ mmHg	77,6 (66,8-90,0)	66,7 (53,5-74,3)	0,000
Nazal O ₂ ile HCO_3	35,7 (33,6-39,6)	34,5 (29,7-39,3)	0,09
Nazal O ₂ ile PaO_2/FiO_2	204 (143-311)	195 (138-268)	0,39
YBÜ'den çıkış pH	7,41 (7,38-7,45)	7,41 (7,37-7,46)	0,96
YBÜ'den çıkış $PaCO_2$ mmHg	56,1 (48,0-61,0)	55,0 (48,0-60,8)	0,82
YBÜ'den çıkış HCO_3	34,1 (32,0-37,7)	34,8 (30,3-37,5)	0,70
YBÜ'den çıkış PaO_2/FiO_2	204 (167-266)	228 (180-303)	0,13

VKI: Vücut kitle indeksi; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; CRP: C reaktif protein

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, YBÜ'ye girişte ciddiyet skorları, NIMV'nin uygulama süreleri ile YBÜ'de ve hastanede kalış süreleri

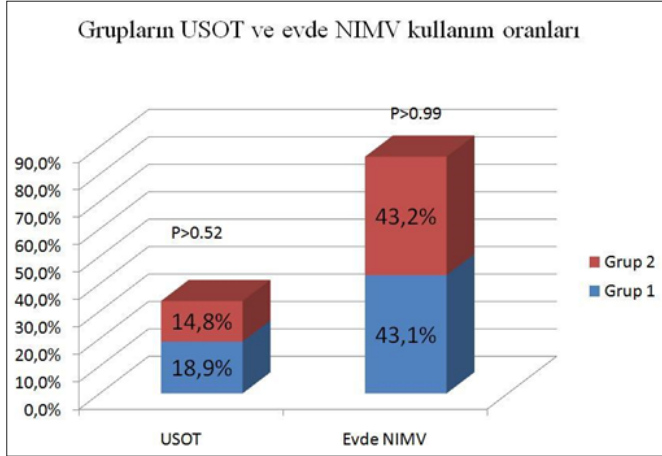
Değerler	Ortanca
Yaş	(60±74)
Cinsiyet, Kadın/Erkek	43/96
Beden kitle indeksi	25 (21-30)
YBÜ'ye giriş APACHE II skoru	18 (15-22)
YBÜ'ye giriş SOFA skoru	3 (3-4)
YBÜ'ye giriş serum kreatinin (mg/dl)	1,06 (0,88-1,34)
YBÜ'ye giriş CRP mg/dl	25 (9-61)
NIMV süre ilk gün (saat)	12 (9-15)
NIMV süre son gün (saat)	8 (5-12)
NIMV süre toplam (gün)	6 (4-11)
YBÜ'de kalış süre (gün)	6 (4-11)
Hastanede kalış süre (gün)	12 (8-17)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon; CRP: C-reaktif protein



Şekil 1. Grup 1 ve 2'nin nazal oksijen ve NIMV'de $PaCO_2$ değişkenliği

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon



Şekil 2. Grupların YBÜ'ye kabulünde USOT ve evde NIMV kullanma oranları

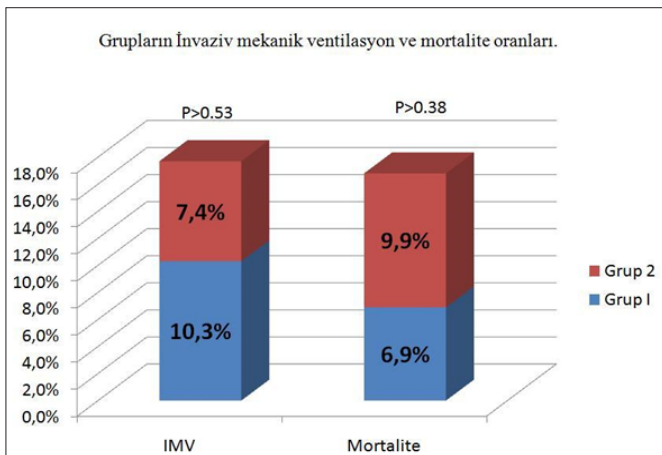
USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi; NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

Grupların NIMV uygulama basınçları ve süreleri ile YBÜ ve hastane kalış günleri karşılaştırıldığında benzer bulundu (Tablo 3). Grup 1 hastalarında YBÜ'de ortalama kalma süresi 8 gün olmasına karşın grup 2'de 6 gündü, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3). NIMV başarısızlığı nedeni ile IMV uygulanması ve mortalite açısından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3).

Tablo 3. NIMV uygulama basınçları, süreleri, YBÜ ve hastanede kalış günleri

	Grup 1	Grup 2	p
IPAP	24 (20-26)	23 (20-25)	0,57
EPAP	5 (5-6)	5 (5-6)	0,16
NIMV ilk gün saat	12(9-15)	12 (9-16)	0,82
NIMV toplam gün	8 (4-11)	6(3-10)	0,27
YBÜ kalış gün	8 (5-12)	6 (4-10)	0,12
Hastane kalış gün	12 (8-18)	12 (7-17)	0,34

IPAP: İnspiratuvar pozitif hava yolu basıncı; EPAP: Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon



Şekil 3. Grup 1 ve 2'nin İMV ve mortalite oranları

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kas hastalığı ve toraks deformitesi olan hastaların %83,3'ünde NIMV uygulamasına iyi yanıt alınmasını takiben nazal oksijen tedavisine geçildikten sonra erken dönemde PaCO₂ değerlerinde hızlı gelişen yükselme saptandı. Bu oran OHS hastalarında %55,6 iken; parankimal hastalığı olanlarda %21,1 idi.

Akut solunum yetmezliğinde NIMV kullanımı uygulama yeri önceleri ileri monitörizasyon yöntemleri gerektirdiğinden önceleri yoğun bakım ünitelerinde uygulanması önerilmekteyken, dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda NIMV konusunda deneyimli ekip varlığında yoğun bakım ünitesi dışında da uygulanabileceği gösterilmiştir (6,16). NIMV uygulaması, deneyimli bir ekip ile her mekânda yapılabileceği gibi kısa ve uzun dönem NIMV başarısını öngörmek acil servisteki hastanın sonraki aşamada nerede takip edileceğine karar verme açısından önemlidir (17,18). Plant K ve arkadaşları 13 merkezli yaptıkları çalışmada; göğüs hastalıkları servislerinde NIMV uyguladıkları KOAH hastalarında, geçmişteki KOAH hastalarına göre, mortalitenin %20'den %10'a ve tedavi başarısızlığının (entübasyon ihtiyacı) %27'den %15'e gerilediğini bildirmiştir (19). Aynı çalışmanın alt grup analizinde pH<7,30 olan hastalarda serviste NIMV başarısızlığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Respiratuvar asidozu olan hastalara acil serviste medikal bronkodilatör tedavi ile birlikte NIMV uygulanarak kısa sürede AKG'de düzelleme (PaCO₂ de düşme ve pH değerinde yükselme) sağlanmaktadır. Acil servise başvuran hiperkapnik solunum yetmezliğine bağlı respiratuvar asidozu olan hastalarda endikasyon dahilinde NIMV'nin erken kullanımının hastanede kalış süresini kısaltıp komplikasyonları azalttığı, pH ve PaCO₂'yi düzelttiği çalışmalarda gösterilmiştir (21-23). Yapılan çalışmalarda AHSY'de pH<7,30 ise, servis yerine YBÜ takibi önerilmekle birlikte deneyimli ekibi olan merkezlerin servislerinde de NIMV uygulayabilecekleri uzman görüşü olarak bildirilmektedir (24). Ancak hızlı değişen PaCO₂ değeri nedeni ile NIMV ile elde edilen iyi bir pH değeri hasta takip yerinin seçiminde çalışma sonuçlarımıza göre yeterli değildir. Çalışmamızda hızla düzelen olguların %41,7'sinin nazal oksijene geçildikten kısa süre sonra tekrar solunumsal asidoza girdikleri gözlemlendi. Bu hastaların yakından izlenmesi gerekliliği nedeni ile YBÜ'de takip edilmeleri gerektiği kanaatindeyiz. Asidoz durumu, hiperkapninin akut veya kronik olmasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama pH 7,18 olan 64 KOAH hastasının 24'ü başarısız olup entübe edilmiş ancak geciktirilmiş entübasyon ve uzun asidoz maruziyeti nedeniyle hastalarda olumsuz bir durum bildirilmemiştir (24). Hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarını kapsayan başka bir

çalışmada; pH 7,25 altındakilerle pH 7,25 üzerindeki hastalar karşılaştırıldığında, NIMV uygulamasındaki başarı oranının benzer olduğu gösterilmiştir (25). Hiperkapnik solunum yetmezliğinde hiperkapniye bağlı gelişen şuur bulanıklığının NIMV uygulanması için bir kontrendikasyon olmadığı bilinmektedir (1,26). Çalışmamızda hastalarda görülen şuur bulanıklığı hızlı değişen AKG değerleri ile paralel olup, hiperkapnide derinleşme olduğunda ciddi uykuya meyil hali gözlemlendi.

APACHE II, hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılan skorlama yöntemlerinden biri olup, yapılan çalışmalarda APACHE II değerinin yüksek olması NIMV başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (12,15,27,28). Confalonieri ve ark. (28) çok merkezli, 1033 KOAH atağı olgusunu içeren çalışmalarında APACHE II skorunun 29'dan fazla olmasının NIMV başarısızlığını ön görmede önemli bir belirteç olduğu tespit etmişlerdir. Merkezimizde hastalık ağırlık göstergesi olarak APACHE II skoru kullanılmakta olup, gruplar arasında APACHE II skorları arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda NIMV uygulanması sonrası PaCO₂ yanıtlarındaki değişkenliklerinin nedenleri araştırıldığında, YBÜ'ye girişteki demografik özellikleri ve AKG değerleri arasında bir fark bulunmadı. Ancak PaCO₂ değişkenliği gösteren grupta, kronik hipoventilasyona neden olan (göğüs duvarı deformitesi ile OHS) hastalıklar fazlaydı. Kronik fiziksel patolojilerde (göğüs duvarı hastalıkları ve obezite) AKG değişkenliğinin tahmin edilebilir bir bulgu olduğunu bu çalışmadaki verilere dayanarak düşünmekteyiz. Bu grup hastalarda AKG değerlerinde düzelmenin geri dönüşümlü olduğu dikkate alınarak hastaneye yatmasını gerektirecek solunum yetmezliği tedavisinin YBÜ'de yapılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmasının başarı değerlendirilmesinde ilk 1-2 saat önemli olup AKG değerleri bakılmasına yönelik bir grup çalışma bildirilmiş, rehberlere de dayanak olmuştur (9,27,29). Ancak çalışmamızda, NIMV uygulanması yanıtı sonrasında nazal oksijen ile takiplerinde bir grup hastanın başa dönüp tekrar ciddi hiperkapniye ve asidoza girdiğini saptadık.

Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmasının hastane kalış süresini kısalttığı, İMV ihtiyacını azalttığı, solunum işini azalttığı KOAH ve hiperkapninin eşlik ettiği kardiyojenik ödemli hastalarda bildirilmiştir (30-33). Çalışmada PaCO₂ değeri yavaş ve emin adımlarla azalan grubun YBÜ ve hastane kalış günü yaklaşık diğer gruptan 2 gün kısa olup her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da maliyeti düşürmektedir. YBÜ kalış günü uzun olduğundan mortalite riski de artmaktadır. Akut solunum yetmezliği nedeniyle NIMV uygulanan obez hastaların AKG değerlerinin normal aralığa dönmesi obez olmayanlara göre daha uzun sürmektedir (34).

Çalışmadaki sınırlayıcı durumlar; geriye dönük gözlemsel araştırma olup veriler dosyalardan kayıt edilmiştir. Gruplarımızın solunum ve sistemik kas fonksiyonlarını değerlendiren ölçüm ve araştırma yapılmamıştır. Hastalarımızın solunum fonksiyon testleri, bronkodilatör yanıtları hakkında veri bulunmadığından değerlendirmeye alınmamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada AHSY gelişmiş toraks deformitesi-kas hastalığı ve OHS hastalarında NIMV'ye iyi yanıt alınmış olmasına rağmen nazal oksijenle takip sırasında erken dönemde yeniden respiratuvar asidoz gelişme sıklığının oldukça yüksek olduğunu gördük. Acil serviste AHSY nedeniyle NIMV uygulanan hastalarda tedaviye erken dönemde iyi cevap alınması bu hastaların YBÜ yerine servise yatış kararının verilmesinde yanıtıcı olabilir. Bu hastaların takip ve tedavisinin nerede yapılacağına nazal oksijen tedavisi sonrası karar verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2011/2).

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

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation. Clin Chest Med 2016; 37: 711-21.
2. Schnell D, Timsit JE, Darmon M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. Intensive Care Med 2014; 40: 582-91.
3. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. Intensive Care Med 2016; 42: 82-92.
4. Demoule, A, Girou, E, Richard, JC, et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. Intensive Care Med 2006; 32: 1747.
5. Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, et al. Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. Chest 2006; 129: 1226-33.

6. Dikensoy O, İkidağ B, Filiz A, Bayram N. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: A randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 85-8.
7. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-91.
8. Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127: 952-60.
9. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the society de Reanimation de Langue Francisc, and approved by the ATS Board of Direction. *Intensive Care Med* 2001; 27: 166-78.
10. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Clinical practice guideline: non-invasive mechanical ventilation as treatment of acute respiratory failure. *Deutch Arztebl Int* 2008; 105: 424-33.
11. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636-42.
12. Ozyilmaz E, Ozsancak Ugurlu A, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 19.
13. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007; 132: 711-20.
14. Nicolini A, Ferrera L, Santo M, Ferrari-Bravo M, Del Forno M, Scifo F. Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 525-31.
15. Kaya A, Çiledağ A, Çaylı İ, Önen ZP, Şen E, Gülbay B. Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks*. 2010; 58: 128-34.
16. Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB, et al. Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: a prospective study. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 538-42.
17. Vitacca M. Where and how must we perform noninvasive mechanical ventilation? *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 80-2.
18. Elliott MW, Confalonieri M, Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002; 19: 1159-66.
19. Plant PK, Owen JL, Elliot MW, et al. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-5.
20. Allison MG, Winters ME. Noninvasive ventilation for the emergency physician. *Emerg Med Clin North Am*. 2016; 34: 51-62.
21. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD004104.
22. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD005351.
23. Acartürk Tunçay E, Güngör S, Ocaklı B. Noninvasive mechanical ventilation failure and long-term follow-up results of failure in hypercarbic respiratory failure. *Duzce Medical Journal* 2019; 21: 54-60.
24. Crummy F, Buchan C, Miller B, et al. The use of noninvasive mechanical ventilation in COPD with severe hypercapnic acidosis. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 53-61.
25. Bacakoğlu F, Taşbakan MS, Kaçmaz Başoğlu Ö, et al. The factors affecting noninvasive mechanical ventilation failure in COPD exacerbations. *Turk J Med Sci*. 2012; 42: 103-12.
26. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: A multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005; 128: 3916-24.
27. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005; 25: 348-55.
28. Çiledağ A, Kaya A, Erçen Diken Ö, Önen ZP, Şen E, Demir N. The risk factors for late failure of noninvasive mechanical ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 177-82.
29. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718-28.
30. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124: 699-713.
31. Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1432-7.
32. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, et al. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J* 2004; 21: 155-61.
33. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142-51.
34. Güsel G, Aydoğdu M, Gülbaş G, Özkaya S, Taşyürek S, Yıldırım F. The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIMV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 17-25.

Hipnoz ve bilimde kullanım alanları

Hypnosis and areas of usage in science

 Ahmet Telli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as/ Bu makaleye atf için: Telli A. Hipnoz ve bilimde kullanım alanları. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 109-112.

ÖZ

Hipnoz, kişinin farkındalığı korunarak iç deneyimlerine yöneldiği ve telkin kabul edebildiği bir durum olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar hipnozun sinirsel korelasyonları hakkında kapsamlı bilgiler sunmakla birlikte hipnoz çalışmaları karmaşıktır. Bağlam, beklenti ve kişilik gibi birçok faktör, hipnotik yanıtı ve kullanılan önerileri etkilemektedir. Hipnoz günümüz tıp dünyasında aneljezi ve ağrı yönetimi, davanmış ve kaygı bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, diş hekimliği problemleri, bağımlılık vb. gibi durumlarda tedavi ve terapi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Hipnoz, güncel bilgiler rehberliğinde tıp, diş hekimliği ve ruh sağlığı profesyonellerinin tedavi ve terapilerde elini güçlendirebilecek çok değerli bir uygulama olarak kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipnoz, telkin, duygu, biliş

ABSTRACT

Hypnosis is considered as a situation that a person can accept suggestions where he keeps his awareness and turns towards his inner experiences. Studies provide comprehensive information about the neural correlations of hypnosis. Hypnosis studies are complicated in this sense. Many factors, such as context, expectation, and personality, affect the hypnotic response and the recommendations used. In today's medical world, hypnosis is frequently used for treatment and therapy in cases such as analgesia and pain management, behavior and anxiety disorders, sexual dysfunction, dentistry problems, addiction. Hypnosis is used as a valuable application that can strengthen the hand of medicine, dentistry and mental health professionals in the treatment and therapies under the guidance of current information.

Keywords: Hypnoses, suggestion, emotion, cognition

GİRİŞ

Hipnoz, kişinin dikkatinin ve odağının yakın çevresinden ayrıştığı; duygular, biliş ve imgelem gibi iç deneyimlere çevrildiği uyanık farkındalık durumu olarak tanımlanmakta ve verilen telkinlere uyum olarak kabul edilmektedir (1,2). Hipnoz kelimesinin tanımı Antik Yunan'da uyku karşılığı olsa da hipnotik durumunun aslında bir uyku hali olmadığı bilinmektedir. Hipnoz kullanımı tarihinin Yunanlıların inşa ettiği uyku tapınaklarına kadar dayandığı düşünülmektedir. Bilimsel hipnozun kullanımı ise Franz Antoine Mesmer ile 1765'te başlamıştır. İlk olarak; 1784 yılında cerrahi operasyonlar sırasında Marquis de Puysegur bilimsel

hipnozu kullananlar arasındadır (3). 1837 yılında ise hipnoz; John Eliot tarafından mezmerik anestezi ile birçok operasyonda kullanılmıştır. Hipnozu cerrahi operasyonlarda başka kullanan kişi ise İskoç cerrah James Esdaile'dir ve bu konuda bir kitap yazmıştır (4). Sigmund Freud'da hipnozu bir dönem kullananlar arasında olup, daha sonra psikanalize geçiş yapmıştır. Aynı yıllarda Milton Erickson psiko-analizi reddederek hayatının 50 yılını hipnoz çalışmaya ve pratiğine adanmış bir kişidir ve literature "Ericksonian hipnoz" terimini kazandırmıştır (5). Ülkemizde ise hipnoz 1935 yılında Janet'in kitabının Cemil Sena Ongun tarafından çevrilmesiyle başlamıştır.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ahmet Telli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı, Selimiye Mah. Atölyeler Cad. Üsküdar, İstanbul, Türkiye

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

Received / Geliş: 03.06.2020 **Accepted / Kabul:** 04.07.2020



Daha sonraki yıllarda Dr. Bedri Ruhselman tarafından hipnoz hakkında bir yayın yayılanmıştır ve takiben Dr. Sevil Akay tarafından 1950 de hipnozla tonsillektomi yapılarak, bilimsel hipnoz başlamıştır. 1951-1979 yılları arasında Dr. Hüsnü İsmet Öztürk “Bilinçli Hipnoz” tekniğini kullanarak 2000 hastayı hipnotize etmiştir ve bununla birlikte; hipnoz tekniği ile 250’den fazla hastada sadece hipnoanestezi kullanarak cerrahi operasyonlar gerçekleştirmiştir (6,7).

Hipnoz günlük hayatımızda doğal bir şekilde yaşadığımız trans durumlarında mevcuttur. Örneğin; iyi bir kitabın sayfalarını okurken, nasıl olduğunu hatırlamaksızın tanıdık bir yoldan aşağı inerken, dua ederken ya da meditasyon yaparken hipnozu yaşamaktayız. Aslında hipnoz monoton veya yaratıcı bir faaliyet yürütürken günlük deneyimimizin bir parçasıdır (1). Hipnotize edilirken telkinlere yanıt verme ve uyma yeteneği; hipnotik duyarlılık olarak adlandırılmaktadır. Her insanın hipnotik müdahaleye aynı derecede tepki vermediği bilinmektedir. Hipnotik duyarlılıkları tespit etmeye yönelik standardize edilmiş testler bulunmaktadır. Hipnotik duyarlılık testleri arasında bulunan testlerden biri de Stanford Hipnotik Duyarlılık Ölçeği ve Harvard Grubu Hipnotik Duyarlılık Ölçeği’dir. Bu testlerin dezavantajı istenildiği zaman yapılamaması ve uygulama için belirli bir saatin gerekli olduğudur (8). Yakın zamanda klinik ve araştırma ortamlarında kullanılmak üzere kısa ve pratik uygulama için Elkins Hipnotize Edilebilirlik Ölçeği geliştirilmiştir (9). Bu ölçekle birlikte; daha eski ve daha uzun ölçümlere nispeten daha kısa zamanda güçlü korelasyonlar sağlanmıştır. Türkiye’de ise Dr. Kenan TAŞTAN ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada “Taştan Duyarlılık Ölçeği” pratiğe girmiş ve klinik ortamda çok kısa sürede pratik uygulama imkânı sağlamıştır. Bu ölçeğin ortalama uygulama süresi 5,0+/-1,2 dakika arasındadır. Yapılan çalışmalarda bu testin güvenilir ve hızla uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. Kişilerin hipnotik telkinlere tepki verme süresi ile hipnotik duyarlılık arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak; bu ilişkiye beyin aktivitesindeki belirgin değişikliklerin eşlik edip etmediği netleştirilememiştir (11).

Landry ve ark. (12) hipnozun sinirsel korelasyonları hakkındaki iyi ve kapsamlı bilgiler sunmaktadır. Hipnoz çalışmaları karmaşıktır; bağlam, beklenti ve kişilik gibi birçok faktör, hipnotik yanıtı ve kullanılan önerileri etkilemektedir (1,13). Beyinde sağ ve sol iki serebral hemisfer vardır ve normal uyanma durumundayken, sol beyin daha dominant olma eğilimindedir. Bu kısım sözlü olarak iletişim kurar ve daha entelektüel, bilinçli ve mantıklı olmamızı sağlayan bir parçamızdır. Rahatlama esnasında ya da herhangi bir şeye derinden dahil olduğumuzda, sağ beynimiz daha dominant

hale gelmektedir. Sağ beyin, semboller ve imgelerle iletişim sağlayan bizim daha duygusal, yaratıcı olmamızı sağlayan kısmımızdır ve ‘bilinçdışı zihnimiz’ olarak görülmektedir. Örneğin; kendimizi üzülme, endişelenme esnasında hep dirençli hissederiz, çünkü kelimeler zihnin doğru dili değildir. Ancak hayal veya metafor kullanarak resimli bir kelime dili oluşturabilir ve doğru hamleyi yapabiliriz. Bu açıklama beynin hemisferlerinin nöral işlemlenmelerini çok basitleştirse de hipnozun çalışma mekanizmasının açıklanmasında basit ama yararlı bir yöntemdir (1).

Nörogörüntüleme çalışmaları, telkine yanıtta subjektif değişikliklerin, söz konusu spesifik beyin bölgelerindeki ilgili değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (14,15). Bir kişi hipnozda bir şey hayal ettiğinde (renk, ses, fiziksel aktivite ve ağrı), son bulgular bize beynin benzer alanlarının kişinin gerçekten bu deneyimi yaşıyor mu gibi aktive olduğunu gösterir. Derbyshire ve ark. (16) hem fiziksel olarak uyarılan hem de hipnotik olarak uyarılan ağrının, klasik ‘ağrı matrisi’ ile ilişkili alanlardaki aktivasyonlara eşlik ettiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada ise hipnoz esnasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), pozitron-emisyon-tomografi (PET) ve elektroensefalografi (EEG) kullanılarak beyin-plastisite değişiklikleri incelenmiş ve hipnoz korku devresine karşılık gelen bölgelerin tepkisini önlemede güçlü ve başarılı bir yöntem olduğuna dair kanıt bulunmuştur (17).

Hipnoz kendi başına bir terapi olarak değerlendirilemeyebilir, ancak bir şırınga misali ilaçların enjekte edilmesine aracılık edip tedavinin verilmesini kolaylaştıran bir araç olabilir. Hipnoz imkansız mümkün hale getirmez, fakat hastaların kendilerine inanmalarına ve elde edebilecekleri şeylere deneyimlemelerine yardımcı olabilir (1). Hipnoz günümüz dünyasında terapötik amaçla yaygın olarak kullanılmıştır. Hipnoz tıp dünyasında kullanımı çok geniş ve birbirinden farklı konularda olabilmektedir. Bunlar:

- **Hipnoanaljezi:** Migren, yanık, terminal evre kanser, doğum, diş hekimliği, genel ve lokal anestezi, premedikasyon, trigeminal nöralji vb. ağrılı durumlarda.
- **Davranış bozuklukları:** Kekemelik, tikler, yeme bozuklukları, tırnak, fobi, sigara-alkol kontrolü, obsesif kompulsif davranışlar, kaygı, uykusuzluk.
- **Sosyal hipnoterapi:** Çalışma alışkanlıkları, kendinden şüphe, kilo kaybı tedavisi, heyecan, sinirlilik, spor konsantrasyonu ve performans artırma,
- **Cinsel işlev bozuklukları:** Vajinismus, erektil disfonksiyon, prematür ejakülasyon vb.
- **Diğer tıbbi durumlar:** Sigiller ve basit dermal problemler, bulantı-kusma (6,7).

Hipnozun yaygın olarak kullanıldığı alanları aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz.

Ağrı ve Anestezi Hipnoz

Hipnoz anestezi ve ağrı yönetiminde uzun yıllardır etkili bir şekilde kullanılmaktadır. 1906 yılında Magaw (18), Mayo Clinic'te gerçekleştirilen 14.000 ameliyatın hipnoz ve kimyasal anestezinin kombine edilmesiyle rapor edildiğini bildirmiştir. Ağrılı durumlarda hipnoz kullanımı çok yaygın ve etkindir. 2010 yılında, Amerikan Psikoloji Derneği (David Patterson) (19) tarafından Ağrı Kontrolünde Klinik Hipnoz kitabı yayınlanarak; yanık, debritman, doğum ağrısı, kemoterapi sonrası ağrı vb. gibi durumlarda hipnozun mevcut bakım standardına eşit olduğunu ve çalışmaların birçoğunda hipnozun, dikkat kontrolü, gevşeme-rahatlama, duygusal destek içeren bakım standartlarından veya diğer tedavi kontrollerinden faydalı olduğu belirtilmiştir.

Obstetrikte Hipnoz

Doğum sancılarını ve ağrılarını azaltma, doğum ile oluşabilecek anksiyete ve korkuları düzenleme vb. gibi durumlar olmak üzere obstetrikte hipnoz çok sık başvurulan bir yöntemdir. Ralph August (20), 1957-1958 yıllarında 295 bebeğin doğumunu kolaylaştırmak için klinik hipnoza başvurmuştur. Olguların %94'ünde hipnozun tek başına anestezi formunda olduğu gözlemlenmiştir. Olguların kalan %6'sında ise hipnotik anestezinin yeterli olmayıp lokal veya genel anestezi ile desteklenmesi gerektiği tespit edilmiştir (21).

Diş Hekimliğinde Hipnoz

Hipnozun kullanımına diş hekimleri çok sık ve yaygın olarak başvurumaktadırlar. Hipnoz, diş hekimleri tarafından bruksizm, diş prosedürleri, aşırı gag refleksi, orofasiyal ağrıların tedavisi, kanama ve tükürük salgınını azaltmak ve prosedürel ağrıyı yönetmek için çok etkili ve kolayca uyumlanabilen bir şekilde kullanılmaktadır (22,23).

Kronik Ağrılarda Hipnoz

Fibromiyalji, kronik baş ağrıları, kansere sekonder ağrı, sırt ağrısı, sinirlilik vb. gibi kronik koşullarda Patterson 14 kontrollü hipnoz çalışmasını (12 randomize) kapsayan kronik ağrıyla alakalı bir tablo sundu. Çalışmalar hipnozun grup desteği, bio-feedback, ilaç, gevşeme-rahatlama, dikkat kontrolü ve bilişsel davranışçı terapiyi içeren standart bakımlara eşit veya daha iyi olduğunu belirtmiştir (19).

Kaygıda Hipnoz

Kaygı bozukluklarının tamamında çok yaygın şekilde hipnoz kullanılmakta ve semptomları yönetmede, kabullenmede diğer terapi yöntemleriyle çok rahat entegre edilebilmektedir. Kaygıya neden olan örtülü anlamlara ulaşmada çok etkili bir araçtır (24). Ayrıca kaygı bozukluklarının tedavisinde hipnozun tek başına kullanılmaktan ziyade diğer terapi yöntemleriyle birlikte kullanımının daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir (25).

Yeme Bozukluklarında Hipnoz

Obezite, kontrolsüz yeme, anoreksia nervoza, bulimia vb. yeme bozukluklarındaki duygusal boşlukların düzenlenmesinde ve o duyguya neden olan anı ya da travmanın kökenine inme konusunda hipnozla çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Hipnoz bu konuda tedaviye anlamlı katkısı mevcuttur (26).

Özetle, hipnoz, güncel araştırmalar gözardı edilmeden ve kanıta dayalı hipnoz protokolleri takip edildiği takdirde tıp, diş hekimliği ve ruh sağlığı profesyonellerinin tedavi ve terapilerde elini güçlendirebilecek çok değerli bir uygulama olmaktadır. Türkiye'de hipnozun daha yaygın kullanımı ve kabul görmesi adına akademik ve klinik çalışmaların teşvik edilmesi ve artırılması gerekmekte olup, bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Williamson A. What is hypnosis and how might it work? Palliat Care 2019; 31. Doi: 10.1177 / 1178224219826581.
2. Uran B. Hipnozun Kitabı, Pusula Yayıncılık, Ankara, 2018.
3. Flynn N. "Hypnosis and Medicine: An Historical Examination. CTCMI 2019; 3: 1-7.
4. Ernst W. Colonial psychiatry, magic and religion. the case of mesmerism in British India Hist Psychiatry 2004; 15: 57-71.
5. Feldman JB. The work of Milton Erickson: a multisystem model of eclectic therapy. Psychotherapy 1985; 22: 154-62.
6. Müezzinoğlu AE. Tıbbi hipnoz ders notları. Turkuaz Yayınları. Ankara, 2008.
7. Lee JS, Young YP. Use of hypnosis in the treatment of pain. Korean J Pain 2012; 25: 75-80.
8. Wagstaff GF, Cole JC, Brunas-Wagstaff J. Measuring hypnotizability: the case for self-report depth scales and normative data for the Long Stanford scale. Int J Clin Exp Hypn 2008; 56: 119-42.
9. Kekecs Z, Bowers J, Johnson A, Kendrick CE, Elkins G. The Elkins hypnotizability scale: assessment of reliability and validity. Int J Clin Exp Hypn 2016; 64: 285-304.
10. Tastan K, Demiroz HP, Oztekin C, Sincan S. Development and validation of a Turkish hypnotic suggestibility scale. J Pak Med Assoc 2019; 69: 1236-330.
11. Moss D, Willmarth E. Hypnosis, anesthesia, pain management, and preparation for medical procedures, Ann Palliat Med 2019; 8: 498-503.

12. Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: a systematic review and meta-analytic exploration. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 81: 75-98.
13. Jensen MP, Jamieson GA, Lutz A, et al. New directions in hypnosis research: strategies for advancing the cognitive and clinical neuroscience of hypnosis. *Neurosci Conscious* 2017; 3: nix004.
14. Cojan Y, Waber L, Schwartz S, Rossier L, Forster A, Vuilleumier P. The brain under self-control: modulation of inhibitory and monitoring cortical networks during hypnotic paralysis. *Neuron* 2009; 62: 862-75.
15. Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Faymonville ME, Laureys S. Hypnosis modulates behavioural measures and subjective ratings about external and internal awareness. *J Physiol Paris* 2015; 109: 173-9.
16. Derbyshire SWG, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004; 23: 392-401.
17. Halsband U, Wolf TG. Functional changes in brain activity after hypnosis: neurobiological mechanisms and application to patients with a specific phobia-limitations and future directions. *Int J Clin Exp Hypn* 2019; 67: 449-74.
18. Magaw A. A review of over 14 thousand surgical anesthetics. *Surg Gynecol Obstet* 1906; 3: 795-7.
19. Patterson DR. *Clinical Hypnosis for Pain Control*. Washington, DC: American Psychological Association, 2010.
20. August RV. The obstetrician and hypnosis. *Am J Clin Hypn* 1959; 1: 151-4.
21. August RV. *Hypnosis in obstetrics: Obstetric hypnoanesthesia*. New York: McGraw-Hill, 1961.
22. Armfield JM, Heaton LJ. Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Aust Dent J* 2013; 58: 390-407.
23. Facco E, Zanette G, Casiglia E. The role of hypnotherapy in dentistry. *SAAD Dig* 2014; 30: 3-6.
24. Alladin A. Kaygı bozukluklarının tedavisinde bütüncül BDT. Ed. Özakkaş T. *Psikoterapi Yayınları*, 2016.
25. Valentine KE, Milling LS, Clark LJ, Moriarty CL. The efficacy of hypnosis as a treatment for anxiety: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Hypn* 2019; 67: 336-63.
26. Mantle F. Eating disorders: the role of hypnosis. *Paediatr Nurs* 2003; 15: 42-5.

Bir hemodiyaliz hastasında *Citrobacter freundii*'ye bağlı gelişen kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu

Catheter-related blood circulation tract infection due to *Citrobacter freundii* in a hemodialysis patient

İD Gülşah Gelişigüzel, İD Günay Tuncer Ertem, İD Salih Cesur, İD Kader Arslan,
İD Çiğdem Ataman Hatipoğlu, İD Esra Yüksekaya, İD Sami Kınıklı

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

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Gelişigüzel G, Ertem GT, Cesur S ve ark. Bir hemodiyaliz hastasında *Citrobacter freundii*'ye bağlı gelişen kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 113-115.

ÖZ

Kateter enfeksiyonlarının en sık etkeni cilt florasında yer alan stafilokoklar ve diğer Gram-pozitif bakterilerdir. *Citrobacter freundii* çoğunlukla nosokomial enfeksiyon etkeni olup, nadiren kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olur. Bu yazıda, hemodiyalize giren 39 yaşında bir erkek hastada *Citrobacter freundii*'ye bağlı olarak gelişen kateterle kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen bir olgu sunuldu. Hastanın periferik kan ve kateter içinden alınan kan örneklerinde *Citrobacter freundii* üredi. Hastaya 10 gün süreyle seftriakson tedavisi uygulandı, tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Sonuç olarak, özellikle hemodiyalize giren hastalarda nadirde olsa Gram-negatif bakterilerden *Citrobacter freundii*'nin de kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Citrobacter freundii*, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, bakteriyemi

ABSTRACT

The most common cause of catheter infections are staphylococci and other Gram-positive bacteria in the skin flora. *Citrobacter freundii* is mostly a cause of nosocomial infection and rarely causes catheter-related bloodstream infection. In this article, a 39-year-old male patient who underwent hemodialysis developed catheter related bloodstream infection due to *Citrobacter freundii* was presented. *Citrobacter freundii* grew in the patient's peripheral blood and blood samples taken from the catheter. Ceftriaxone treatment was applied to the patient for 10 days, after treatment clinical and laboratory findings improved. In conclusion, it should be kept in mind that *Citrobacter freundii*, one of the Gram-negative bacteria, may be the causative agent of catheter-related bloodstream infection, especially in patients undergoing hemodialysis.

Keywords: *Citrobacter freundii*, catheter related blood stream infection, bacteremia

GİRİŞ

Santral venöz kateterizasyon (SVK); sıklıkla yoğun bakım ünitelerindeki hastaların tedavi ve bakımlarında, dahili ve cerrahi kliniklerde periferik venöz damar yolu açılmayan hastaların tedavi ve izleminde yaygın olarak kullanılan invaziv işlemlerdendir. SVK kullanımının başlıca endikasyonları; uzun dönemli sistemik kemoterapi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, hemodiyaliz, plazmaferez, kök hücre toplanması, periferik venlerden verilemeyen hiperozmolar sıvı/ilaç uygulanması, hemodinamik monitörizasyon, parenteral nütrisyon, laboratuvar testleri için kan alınması gibi tanı ve tedaviye yönelik girişimlerdir (1,2).

SVK kullanımı ile birlikte; SVK'nın uygulanması ve bakımı ile ilişkili komplikasyonlar da artabilmektedir. SVK'nın uzun süreli kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyonlardan biri de enfeksiyondur. Kateter enfeksiyonları diğer adıyla kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık etkeni Gram-pozitif bakterilerdir (1-3). Bu makalede, hemodiyalize giren 39 yaşındaki bir erkek hastada *Citrobacter freundii* (*C. freundii*)'ye bağlı olarak gelişen juguler venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sunulmuştur.

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

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

Received / Geliş: 09.08.2020 **Accepted / Kabul:** 10.09.2020



OLGU

Otuz dokuz yaşında, 7-8 aydır hemodiyalize giren erkek hasta ateş şikayeti ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde FMF'i mevcuttu. Fizik muayenesinde; vücut sıcaklığı: 39°C, arteriyel kan basıncı 145/87 mm/Hg, nabız 89/dk idi. Solunum sistemi doğal, diğer sistem muayenelerinde de patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın sağda juguler santral venöz kateteri mevcuttu, kateter çevresinde kızarıklık ve tromboflebit saptanmadı.

Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı 7600/mm³, CRP 98 mg/dl (normali: 0-5 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 21 mm/saat (normali 0-20 mm/saat), prokalsitonin >100 µg/L (normali: <0,5 µg/L), aspartat aminotransferaz (AST) 13 U/L (normali: 0-37 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 11 U/L (normali: 0-41 U/L), serum kreatinin 11,9 mg/dl, diğer test değerleri normal sınırlarda idi. İdrar incelemesinde lökosit sayısı 5/mm³ idi.

Hastadan periferik venden kan kültürü, kateter içinden kan kültürü ve idrar kültürleri alındı. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ön tanısıyla ampirik olarak piperasilin tazobaktam 3x2,25 gr intravenöz yolla (i.v.) başlandı. Kateterden ve periferden alınan kan kültürlerinde *C. freundii* üredi. Kateterden alınan kan kültürü aynı anda alınan periferik ven kan kültüründen iki saat daha önce üreme sinyali vermesi üzerine kateter enfeksiyonu tanısı konuldu. İdrar kültüründe üreme olmadı. Kan ve kateter kültüründe üreyen etken seftriaksona, sefepime, piperasilin-tazobaktam, imipeneme, meropeneme, ertapeneme ve ciprofloksasine duyarlı idi. Kültürde *C. freundii* üremesi rapor edilmesi üzerine hastanın juguler santral venöz kateteri çekildi, arteriyovenöz fistülden diyalize alınmaya başlandı. Hastanın kateteri nefroloji kliniği tarafından çekildi, kateteri kültüre gönderilmediği için kateter kültürü yapılmadı. Antibiyogram sonucuna göre, tedavinin 3. gününde piperasilin-tazobaktam tedavisi seftriakson 1x2 gr i.v. olarak değiştirildi. Tedavi bitimindeki tetkiklerinde; lökosit sayısı 10.270/mm³, CRP 13 mg/dl, ESH 21 mm/saat, prokalsitonin 21 µg/L idi. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hastanın tedavisi toplam 10 güne tamamlandı, kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDİ) önemli oranda mortalite, morbidite ve ekonomik maliyete neden olan enfeksiyonlardır (4).

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite oranı %20-35 arasında değişmektedir. Mikroorganizmalar, intravasküler kateterlere kateter giriş yerinden, kateter birleşme yerinden, kontamine

infüzyon sıvısından veya başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılımla olmak üzere başlıca dört yolla ulaşabilir. KİKDİ patogeneğinde kateter, mikroorganizma ve konağa ait faktörler rol oynar (3).

Santral venöz kateter enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar, büyük oranda cilt florasyndan kaynaklanır. Stafilokoklar damar içi kataterlere bağlı enfeksiyonlarda başta gelen etkenlerdir. Etkenlerin dağılımı; *S. epidermidis* %35-50; *S. aureus* %15-25 arasında değişir. Koagülaz negatif stafilokoklar içerisinde yer alan *S. epidermidis* slime faktörü ile yabancı cisim olan kateterlere diğer mikroorganizmalardan daha güçlü yapışması nedeniyle en sık kateter enfeksiyonuna neden olan etkenlerin başında gelir. Gram-negatif bakteriler (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *C. freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, vb.), Gram-pozitif mikroorganizmalara göre daha az (%5-15) sıklıkta KİKDİ etkeni olarak tanımlanmaktadır (3,5). Özellikle YBÜ'de yatış önemli bir risk faktörüdür. Bu mikroorganizmalar, invaziv monitörizasyon, infüzyon sıvıları ve cihazların kontaminasyonu, komplike uzak alan enfeksiyonları veya yüksek düzey orotrakeal kolonizasyondan kaynaklanabilir (3,6). Bazı çalışmalarda kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında Gram-negatif bakterilerin daha sık etken olduğu da bildirilmektedir (7).

Citrobacter türleri (*spp.*) *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan Gram-negatif basillerdir.

Citrobacter spp. bakteriyemi, menenjit, beyin apsisi, üriner sistem enfeksiyonu, ishal, osteomyelit, neonatal sepsis gibi farklı klinik tablolara neden olabilir (8-10).

Citrobacter türleri içerisinde en sık izole edilen *C. freundii*'dir (8,10).

Citrobacter enfeksiyonlarında ortalama mortalite oranı %33-48 arasında değişirken, bu oranın yenidoğan yaş grubunda %30 olduğu bildirilmiştir. *Citrobacter* türleri çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere direnç geliştirebilir, bu mekanizmalardan en önemlisi beta-laktam halkasını hidrolize eden beta-laktamaz enzimi üretimidir (8).

Citrobacter spp. enfeksiyonlarının araştırıldığı bir prospektif çalışmada toplam 205 hastadan izole edilen *Citrobacter* türleri değerlendirilmiştir. *Citrobacter* enfeksiyonlarının %94,6'sının nozokomiyal kaynaklı olduğu, hastaların 181'inde (%88,3) altta yatan hastalık olduğu belirlenmiştir. *Citrobacter* türlerinin dağılımı; 185 suş (%88) *Citrobacter koseri*, 20 suş (%9,8) *C. freundii* olarak saptanmıştır. İzolatların dağılımı %46,2 idrar, %16,3 solunum örneği, %15,8 kan, %12 püvy ve %9,3 steril vücut sıvısı olarak bildirilmiştir. *C. koseri* suşlarında ilaç direnci *C. freundii* suşlarından daha fazla saptanmıştır (11).

Citrobacter türüne bağlı bakteriyemi gelişen 38 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, bakteriyeminin sıklıkla (olguların %65'i) yaşlı hastalarda geliştiği ve hastane kaynaklı olduğu (%77'si) belirlenmiştir. Çalışmada başlangıç enfeksiyon bölgesi olguların %39'unda üriner sistem enfeksiyonu, %27'sinde gastrointestinal sistem, %10'unda yara ve %13'ünde saptanamayan şekilde rapor edilmiştir. *Citrobacter* bakteriyemisi olan hastalar, *E. coli* bakteriyemisi olan hastalarla kıyaslandığında ilave bakteriyemi etkenine sahip oldukları, bakteriyeminin hastanede geliştiği ve enfeksiyona katkıda bulunan invaziv prosedürler geçirdikleri bildirilmiştir (12).

Kim ve ark. (13) *C. freundii* bakteriyemisi olan 105 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada suşların %78'inin nozokomiyal olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada hepatik, biliyer ve pankreatik hastalıklar en sık altta yatan hastalıklar olarak belirlenirken, safra yolları en sık (%50) enfeksiyon bölgesi olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı ise %22 olarak rapor edilmiştir.

Sunduğumuz olguda bakteriyemi kaynağı juguler santral venöz kateteri idi. Hastanın tedavi öncesinde alınan kan ve kateter kültürlerinde *C. freundii* üredi. Ampirik olarak başlanan piperasilin-tazobaktam tedavisi antibiyogram sonucuna göre seftriaksona daraltıldı. Hastaya toplam 10 gün süreyle seftriakson tedavisi uygulandı. Dirençli *Citrobacter spp.* bağlı enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler, 4. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler ve kinolonlar kullanılabilir (14).

SONUÇ

Hemodiyaliz hastalarında kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna nadir de olsa *C. freundii* gibi nadir görülen etkenlerin de neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

ETİK BEYANLAR

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

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Kıray S, Yıldırım D, Özçiftçi S, Korhan EA, Uyar M. Santral venöz kateter bakımı ve enfeksiyon: bir sistematik derleme. Turk J Intensive Care 2019; 17: 60-74.
2. Gürsoy B, Gelecek S, Yorgancı K. Santral venöz kateter enfeksiyonları. Yoğun Bakım Derg 2006; 6: 196-203.
3. Tünger Ö, Tireli M. intravenöz kateter enfeksiyonları: sorunlar ve çözümler ANKEM Derg 2013; 27: 96-105.
4. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. Infect Dis Clin North Am 2018; 32: 765-87.
5. Zhang L, Gowardman J, Rickard CM. Impact of microbial attachment on intravascular catheter-related infections, Int J Antimicrob Agents 2011; 38: 9-15.
6. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 295-309.
7. Atilla A, Doğanay Z, Kefeli Çelik H, Kılıç SS. Yoğun bakım ünitelerinde santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon hızı, etken mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranları: 5. 5 yıllık sonuçlar. Flora 2015; 20: 22-9.
8. Rezaei M, Akya A, Elahi A, Ghadiri K, Jafari S. The clonal relationship among the *Citrobacter freundii* isolated from the main hospital in Kermanshah, west of Iran. Iran J Microbiol 2016; 8: 175-80.
9. Yüksekaya E, Cesur S, Hatipoğlu ÇA, Baysal Ş, Kılıç EK, Kınıklı S. Amputasyon güdüğünde *Citrobacter freundii*'ye bağlı postoperatif osteomyelit gelişen olgu. Ortadoğu Tıp Derg 2018; 10: 400-2.
10. Manganello S, Tayara A, Perazzi B, et al. Characterization and distribution of *Citrobacter* species in a university hospital. Enferm Infec Microbiol Clin 2001; 19: 11-4.
11. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. J Infect 2007; 54: 58-64.
12. Drelichman V, Band JD. Bacteremias due to *Citrobacter diversus* and *Citrobacter freundii*. Incidence, risk factors, and clinical outcome. Arch Intern Med 1985; 145: 1808-10.
13. Kim BN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Resistance to extended-spectrum cephalosporins and mortality in patients with *Citrobacter freundii* bacteremia. Infection 2003; 31: 202-7.
14. Liu LH, Wang NY, Wu AY, Lin CC, Lee CM, Liu CP. *Citrobacter freundii* bacteremia: Risk factors of mortality and prevalence of resistance genes. J Microbiol Immunol Infect. 2017; 51: 565-72.

Dev gastrik leiomyosarkom: nadir bir olgu sunumu

Giant gastric leiomyosarcoma: a rare case report

¹Merva Aydemir Akkaya¹, ²Mehmet Zengin¹, ³Tuba Devrim¹, ⁴Aydın Çıfci²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

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

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Aydemir Akkaya M, Zengin M, Devrim T, Çıfci A. Dev gastrik leiomyosarkom: nadir bir olgu sunumu. J Med Palliat Care 2020; 1(4): 116-119.

ÖZ

Leiomyosarkom en sık retroperitonda görülen düz kas orijinli nadir bir tümördür. Genelde 5. dekattan sonra kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Visseral organlar arasında en sık uterusu izlenmekte olup, mide malign tümörlerinin %1'ini oluşturur. Burada mide yerleşimli dev bir leiomyosarkom olgusu literatür eşliğinde tartışıldı. 74 yaşında kadın hasta, gastrik tümöral lezyon nedeniyle genel cerrahi kliniğinde wedge rezeksiyon uygulandı. Materyalinin makroskopik incelemesinde 14x10x8,5 cm ölçülerinde yumuşak kıvamlı nodüler bir lezyon saptandı. Lezyon submukozal yerleşimli olup muskularis propriaya da uzanım göstermekte idi. Lezyonun histopatolojik incelemesinde eozinofilik sitoplazmaya sahip iğsi hücrelerin sellüler bir proliferasyonu görüldü. Bu hücrelerde mitoz, pleomorfizm ve nekroz izlendi. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada SMA, desmin ve vimentin ile pozitif boyanma DOG-1 ve CD117 ile de negatif boyanma saptandı. Bu bulgular eşliğinde olguya leiomyosarkom tanısı verildi. Mide yerleşimli leiomyosarkomlar oldukça nadir görülmekle beraber submukozal tümöral lezyonların, özellikle de gastrointestinal stromal tümör (GİST)'ün , ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu tümörlerin GİST'ten ayırımında immünohistokimyasal çalışma oldukça yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Leiomyosarkom, mide, düz kas orijinli tümör

ABSTRACT

Leiomyosarcoma is a rare tumor of smooth muscle origin, most commonly seen in retroperitoneum. It is usually seen after the 5th decade equally among women and men. Among the visceral organs, it is most commonly seen in the uterus and constitutes 1% of malignant tumors of the stomach. Here, a case of giant leiomyosarcoma located in the stomach was discussed in the light of the literature. A 74-year-old female patient underwent wedge resection in the general surgery clinic for gastric tumor. Macroscopic examination of the material revealed a soft nodular lesion measuring 14x10x8.5 cm. The lesion was submucosal and extended to the muscularis propria. Histopathological examination of the lesion revealed a cellular proliferation of spindle cells with eosinophilic cytoplasm. Mitosis, pleomorphism and necrosis were observed in these cells. Immunohistochemical study revealed positive staining with SMA, desmin and vimentin, negative staining with DOG-1, CD117. Thus, the patient was diagnosed as leiomyosarcoma. Although gastric leiomyosarcoma is very rare, it should be kept in mind in the differential diagnosis of submucosal tumoral lesions, especially gastrointestinal stromal tumor (GIST). In these tumors, immunohistochemical study is very useful in differentiation from GIST.

Keywords: Leiomyosarcoma, stomach, tumor of smooth muscle origin

GİRİŞ

Leiomyosarkom düz kas orijinli, en çok retroperitonu tutan ve visseral organlarda nadiren görülen bir tümördür (1). Organ tutulumu en çok uterus ve midede görülür. Mide malign lezyonlarının %1'ini oluşturmakta olup, gastrointestinal sistemin en sık mezankimal tümörü olan gastrointestinal stromal tümör (GİST)'ün ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli bir antitedir (1,2). Sıklıkla abdominal ağrı, dispepsi, hematemez ve melena gibi

semptomlarla kendini göstermekle beraber tümör yerleşim yeri ve boyutuna göre kliniği oldukça değişmektedir (3). Mikroskopik incelemede eozinofilik sitoplazmalı, mitotik indeksi artmış iğsi hücrelerin proliferasyonundan oluşan bir görünüm izlenmektedir. İmmünohistokimyasal olarak SMA ve desmin gibi düz kas belirteçleri ile pozitif boyanma gösterir (3,4). Leiomyosarkomun prognozunda en önemli faktörler tümörün derecesidir. Bu belirlenirken

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Zengin, Kırıkkale Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-mail / E-posta: mz1379@hotmail.com

Received / Geliş: 24.09.2020 **Accepted / Kabul:** 31.10.2020



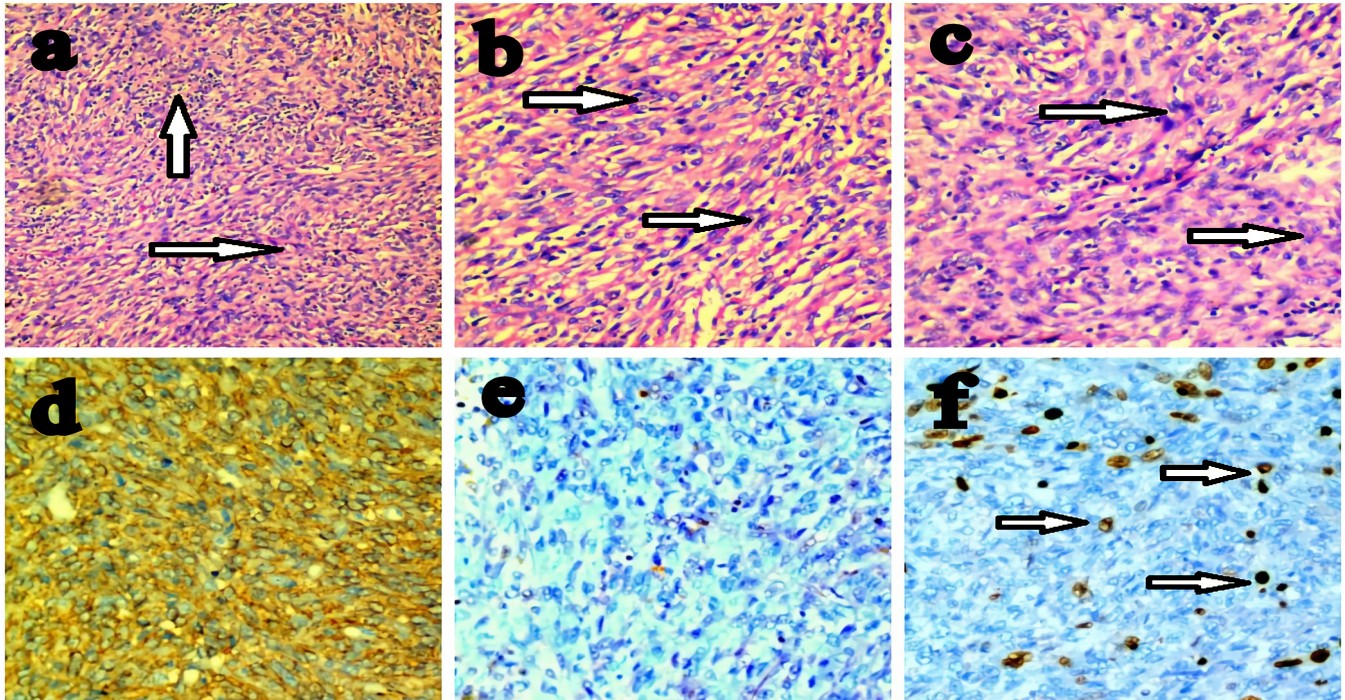
tümörün diferansiyasyonu, nekroz ve mitoz göz önünde bulundurulmaktadır. Submukozaya sınırlı lezyonlarda endoskopik cerrahi yapılabilirken, daha büyük lezyonlarda wedge rezeksiyon veya subtotal rezeksiyon tercih edilmektedir (4). Bu yazıda dev bir gastrik leiomyosarkom olgusu sunuyoruz.

OLGU

Çalışmamız sırasında gerçekleştirilen tüm prosedürlerin 1964 Helsinki Bildirgesi ve ulusal/kurumsal etik standartlara ile uyumlu olmasına dikkat edildi. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Yazarların çıkar çatışması mevcut değildir ve herhangi bir finansal katılımı yoktur.

Yetmiş dört yaşında kadın hasta hızlı kilo kaybı ve denge bozukluğu şikayeti ile genel cerrahi kliniğine başvurdu. Anamnezinde, fizik muayenede ve laboratuvar testlerinde herhangi bir özellik saptanmadı. Batın bilgisayarlı tomografisinde mide büyük kurvatür hizasında, antruma bası yapan 14 cm çapında submukozal bir lezyon tesbit edildi. Eksploratif laparotomide bu kitle wedge rezeksiyon ile eksize edilip bölümümüze gönderildi.

Makroskobik incelemede, üzerinde 12x4 cm ölçüsünde mukoza bulunan 14x10,5x8,5 cm ölçülerindeki rezeksiyon materyalinin kesitlerinde mukoza altında, kasa infiltre 14x10x8,5 cm ölçülerinde, kirli sarı renkli, elastik kıvamlı, solid, nodüler bir lezyon izlendi. Mikroskopik incelemede submukozada lokalize, muskularis propria da uzanım gösteren ekspansif sınırlı tümöral bir lezyon görüldü. Tümör fasiküller ve demetler oluşturan, iğsi nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, kaba kromatin dağılımına sahip hücrelerden oluşmaktaydı (Şekil 1a, 1b, 1c). Bu hücrelerde orta derecede nükleer atipi ve nükleer pleomorfizm izlendi. Kesitlerde yer yer sellülaritede artış ve nekroz mevcuttu. Mitoz 2-3/10 BBA olarak saptandı. Yapılan immünohistokimyasal incelemede tümöral hücrelerde vimentin (+), SMA (+) (Şekil 1d), desmin zayıf (+), kaldesmon (-), MSA (-), sitokeratin (-), CD117 (-) (Şekil 1e), DOG-1 (-), CD31 (-), CD34 (-), S-100 (-), kromogranin (-), sinaptofizin (-), CD56 (-) olarak saptandı. Ki-67 indeksi yaklaşık %5 olarak değerlendirildi (Şekil 1f). Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olgu "Leiomyosarkom, Grade 2" olarak rapor edildi.



Şekil. Leiomyosarkomun histopatolojik görünümü. (a, b, c) Tümör yer yer demetler oluşturan, eozinofilik sitoplazmalı, kaba kromatin dağılımına sahip iğsi nükleuslu hücrelerden oluşmaktaydı (oklar). (d) Tümöral hücrelerde düz kas aktin (SMA) pozitif olarak izlendi. (e) Tümöral hücrelerde CD117 (-) negatif olarak izlendi. (f) Tümörde Ki-67 indeksi yaklaşık %5 olarak görüldü (oklar).

TARTIŞMA

Leiomyosarkom düz kas orijinli, en çok retroperitonda görülen nadir tümörlerdendir. Bu lokalizasyon dışında ekstremitelerde, daha nadiren de uterus ve midede görülür (1). Mide yerleşimli leiomyosarkom genelde 5.dekaddan sonra, kadın ve erkeklerde eşit oranlarda

görülür. Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastrointestinal yerleşimli 55 leiomyosarkom olgusunun sadece 4 tanesinin mide yerleşimli olduğu görülmüştür (1). Literatürde de 2000'lerin başından beri sadece 13 olgunun gastrik leiomyosarkom tanısı

aldığını görmekteyiz. Ayrıca c-kit immünohistokimyası bulunmadan önce birçok GİST olgusunun leiomyom ya da leiomyosarkom tanısı aldığını gösteren çalışmaların da olması aslında gastrik leiomyosarkom olgularının ne kadar nadir olduğunu göstermektedir (2,3).

Tümör çoğunlukla büyük kurvatur (%25) ve fundus (%20) yerleşimlidir (4). Gastrik leiomyosarkom olguları küçük boyutlardayken asemptomatik seyredebilirken, büyüdükçe tutulum yerine göre abdominal ağrı, epigastrik hassasiyet, gastrointestinal kanama, kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir. Ayrıca gastrik mukozada ülserle prezente olan bu tümörler uzun süre gastrik ülser tedavisiyle takip edilebilmektedir (4,5). Olgumuzda tümör büyük kurvaturda yerleşmiş olup uzun süre asemptomatik seyretmiştir

Leiomyosarkom tanısı cerrahi olarak çıkarılan lezyonun patolojik incelemesiyle verilir. Muskularis propriadan gelişen tümörün mikroskopik incelemesinde eozinofilik sitoplazmaya sahip, iğsi nükleuslu hücrelerin sellüler proliferasyonu izlenir. Bu hücrelerde değişken derecelerde atipi, hiperkromazi ve pleomorfizm saptanır (6). Artmış mitotik indeks ve nekroz sıklıkla mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak düz kas markırları olan SMA ve desmin pozitifitesi ile kesin tanı verilir. Ayrıcı tanıya diğer stromal tümörler, en önemlisi de GİST girer (6,7). Gastrointestinal sistemde en sık görülen mezenkimal orijinli tümör olan GİST, leiomyosarkomla da yer yer histopatolojik benzerlik gösterebilir. Ancak, GİST'te izlenen CD117 ve DOG-1 pozitifitesi bu iki antiteyi ayırmak açısından önemlidir (7). Olgumuzun morfolojik özellikleri literatür ile uyumludur.

Leiomyosarkomların malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde tümörün diferansiyasyonu, mitoz ve nekroz değerlendirilerek skorlanır ve toplam skora göre de tümörün grade'i belirlenir (8). Toplam skor 2-3 ise grade 1, 4-5 ise grade 2, >6 ise grade 3 olarak değerlendirilir. TNM evrelemesine göre yapılan bu grade'leme (Tablo), hasta prognozu ve buna yönelik tedavi planının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Leiomyosarkomlarda tümör boyutu da önemli bir prognostik faktördür. Opere edilmiş vakalarda kötü hasta sağkalımı tümör boyutunun büyük olması ile pozitif korelasyon göstermektedir (8,9). Ayrıca tümör boyutu 10 cm'yi geçtiğinde karaciğer ve peritoneal metastaz riskinin arttığı bildirilmektedir. Leiomyosarkomlarda diğer önemli bir prognostik faktör de cerrahi sınırdır. Literatürde rekürrens oranları ve metastazın, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda arttığı bildirilmektedir (9). Boyutu 10 cm'yi aşan olgumuzda mitozun ve nekrozun arttığı, diferansiyasyonun da yer yer düştüğü alanlar izlendiği için tümör grade 2 ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo. Leiomyosarkomlarda histopatolojik tümör derecelendirmesi

Tümör diferansiyasyonu	Mitoz Sayısı	Nekroz
İyi = Skor 1	1/10 BBA -> Skor 1	Nekroz yok = Skor 1
Orta = Skor 2	1-5/10 BBA ->Skor 2	Tümörün %50'sinden azında mevcut = Skor 2
Kötü = Skor 3	>10/10 BBA -> Skor 3	Tümörün %50'sinden fazlasında mevcut = Skor 3

Gastrik leiomyosarkom tedavisinde parsiyel gastrektomi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda distal subtotal gastrektomi yapılan hastaların proksimal ya da wedge rezeksiyon uygulananlara göre daha yüksek sağkalıma sahip oldukları görülmüştür (10). Parsiyel gastrektomi uygulanan olgumuzun 24 aylık takibinde nüks ya da metastaz saptanmamıştır.

SONUÇ

Gastrik leiomyosarkom nadir görülmekle beraber mide yerleşimli stromal lezyonların ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır ve başta GİST olmak üzere birçok mezenkimal neoplazinin bu tümöre histopatolojik olarak benzemesi nedeniyle tanı tuzaklarından korunmak için immünohistokimyasal çalışmaya mutlaka başvurulmalıdır.

ETİK BEYANLAR

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

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Yamamoto H, Handa M, Tobo T, et al. Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2013; 63: 194-207
2. Sato T, Akahoshi K, Tomoeda N, et al. Leiomyosarcoma of the stomach treated by endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 291-6.
3. Insabato L, Di Vizio D, Ciancia G, et al. Malignant gastrointestinal leiomyosarcoma and gastrointestinal stromal tumor with prominent osteoclast-like giant cells. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 440-3.
4. Kang WZ, Xue LY, Tian YT, et al. Leiomyosarcoma of the stomach: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7: 3575-82.

5. Farrugia G, Kim CH, Grant CS, et al. Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 533-6.
6. Garg RM, Alrajjal AM, Berri RM, et al. Primary gastric leiomyosarcoma: a rare entity. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1387-8.
7. Hasnaoui A, Jouini R, Haddad D, et al. Gastric leiomyosarcoma and diagnostic pitfalls: a case report. *BMC Surgery* 2018; 18: 62.
8. Hilal L, Barada K, Mukherji D, et al. Gastrointestinal (GI) leiomyosarcoma (LMS) case series and review on diagnosis, management, and prognosis. *Med Oncol* 2016; 33: 20.
9. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1109-18.
10. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.

ARTICLE INDEX/YAZI DİZİNİ

ISSUE/SAYI 2020/1

Hasta değerlendirmede hekimlik sanatı: semptomla multisistemik yaklaşım.....	1(1): 1-4
Malnütrisyonun tanımı ve hastaların yönetimi	1(1): 5-9
Hepatorenal sendromlu hastada terlipressine bağlı skrotal ağrı.....	1(1): 10-11
Tip 2 diyabette yeni tedavi yaklaşımları: olgu örnekleriyle bakış.....	1(1): 12-15
Tanı anında eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum birlikteliği ile prezente olan ülseratif kolit vakası	1(1): 16-18

ISSUE/SAYI 2020/2

A new biomarker for early diagnosis in patients with sepsis in intensive care units: presepsin.....	1(2): 19-22
Ewing sarkoma hücre hatlarında miR-214-3p'nin fonksiyonel rolünün değerlendirilmesi.....	1(2): 23-27
Ülseratif kolit hastalarında nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranları ile ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi.....	1(2): 28-33
Yaşlıların yaşadığı yerin ve sosyodemografik özelliklerinin yaşam kalitesi üzerine etkisi	1(2): 34-40
Palyatif bakımda psikososyal yaklaşım ve değerlendirme: kısa bir derleme.....	1(2): 41-45
İleri yaşta tanı konulan çölyak hastalığı: sessiz seyir mi, gecikmiş tanı mı?.....	1(2): 46-48

ISSUE/SAYI 2020/3

Türkiye'de yetişen <i>Teucrium polium</i> L. bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisi	1(3): 49-52
Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmeye non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi	1(3): 53-57
Otoimmün tiroid hastalıklarında CTLA-4 geninin in silico analizinin değerlendirilmesi.....	1(3): 58-63
Determination of malnutrition status in palliative care patients.....	1(3): 64-70
Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme.....	1(3): 71-75
Palyatif bakıma bakış ve hemşireliğin rolü	1(3): 76-82

ISSUE/SAYI 2020/4

Detection of CD40 polymorphisms and investigation of their relationship with possible diseases by bioinformatics methods.....	1(4): 83-92
Investigating the role of blood types in 171 patients with tinea pedis and onychomycosis.....	1(4): 93-97
Tiroid tümörlerinin istatistiksel olarak incelenmesi: 10 yıllık retrospektif bir çalışma.....	1(4): 98-102
Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon yanıtı sonrasında erken dönem geri dönüşümlü respiratuvar asidoz gelişen hastaların analizi	1(4): 103-108
Hipnoz ve bilimde kullanım alanları	1(4): 109-112
Bir hemodiyaliz hastasında <i>Citrobacter freundii</i> 'ye bağlı gelişen kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu	1(4): 113-115
Dev gastrik leiomyosarkom: nadir bir olgu sunumu.....	1(4): 116-119

SUBJECT INDEX/KONU DİZİNİ

- A**
Antidepresif ajanlar, 1(3): 71-75
Antipsikotik ajanlar, 1(3): 71-75
- B**
Bakteriyemi, 1(4): 113-115
Baş-boyun tümörleri, 1(4): 98-102
Besin tüketimi, 1(1): 5-9
Beslenme, 1(3): 64-70
Biliş, 1(4): 109-112
Biyobelirteç, 1(2): 19-22
Biyoinformatik, 1(3): 58-63 , 1(4): 83-92
- C**
CD40, 1(4): 83-92
Citrobacter freundii, 1(4): 113-115
CTLA-4, 1(3): 58-63
- Ç**
Çölyak hastalığı, 1(2): 46-48
- D**
Duygu, 1(4): 109-112
- E**
Endoskopi, 1(2): 46-48
Eritema nodozum, 1(1): 16-18
Ewing sarkoma, 1(2): 23-27
- H**
Hasta, 1(3): 64-70
Hastalık aktivitesi, 1(3): 53-57
Hekimlik sanatı, 1(1): 1-4
Hemşireler, 1(3): 76-82
Hepatorenal sendrom, 1(1): 10-11
HepG2, 1(3): 49-52
Hiperkapni, 1(4): 103-108
Hipnoz, 1(4): 109-112
Hiponatremi, 1(3): 71-75
Hücre hattı, 1(2): 23-27, 1(3): 49-52
- İ**
İn silico, 1(3): 58-63, 1(4): 83-92
- K**
Kan tipleri, 1(4): 93-97
Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, 1(4): 113-115
Kilo kontrolü, 1(1): 12-15
- L**
Leiomyosarkom, 1(4): 116-119
- M**
Malnütrisyon, 1(1): 5-9, 1(3): 64-70
Mide, 1(4): 116-119
Mikro RNA, 1(3): 58-63
Mir-214-3p, 1(2): 23-27
Mutasyon, 1(4): 83-92
- N**
Non-invaziv mekanik ventilasyon, 1(4): 103-108
Nötrofil-lenfosit oranı, 1(2): 28-33, 1(3): 53-57
Nötrofillerin lenfosit ve plateletlere oranı, 1(3): 53-57
- O**
Obezite, 1(1): 12-15
Onikomikoz, 1(4): 93-97
Ortalama trombosit hacmi, 1(2): 28-33
- P**
Palyatif bakım eğitimi, 1(3): 76-82
Palyatif bakım, 1(2): 41-45, 1(3): 64-70
Platelet-lenfosit oranı, 1(2): 28-33
Presepsin, 1(2): 19-22
Prognostik parametreler, 1(4): 98-102
Psikolojik destek, 1(2): 41-45
Psikososyal yaklaşım, 1(2): 41-45
Psikotropik ilaçlar, 1(3): 71-75
Pyoderma gangrenozum, 1(1): 16-18
- R**
Respiratuvar asidoz, 1(4): 103-108
- S**
Semptom, 1(1): 1-4
Sepsis, 1(2): 19-22
Sitotoksisite, 1(3): 49-52
Skrotal iskemi, 1(1): 10-11
SNP, 1(4): 83-92
- T**
Tek nükleotid polimorfizmi, 1(3): 58-63
Telkin, 1(4): 109-112
Terlipressin, 1(1): 10-11
Teucrium polium L., 1(3): 49-52
Tinea pedis, 1(4): 93-97
Tip 2 diyabet, 1(1): 12-15
Tiroid tümörleri, 1(4): 98-102
Toksosite, 1(3): 49-52
- Ü**
Ülseratif kolit, 1(1): 16-18, 1(2): 28-33, 1(3): 53-57
- Y**
Yaklaşım, 1(1): 1-4
Yaşadığı yer, 1(2): 34-40
Yaşam kalitesi, 1(2): 34-40, 1(2): 41-45
Yaşam sonu bakım, 1(3): 76-82
Yaşlı popülasyon, 1(2): 46-48
Yaşlılık, 1(1): 5-9, 1(2): 34-40
Yeni tedaviler, 1(1): 12-15
Yoğun bakım, 1(2): 19-22, 1(4): 103-108

AUTHOR INDEX/YAZAR DİZİNİ

A

- Akçeşme FB, 1(4): 83-92
Akdoğan Kayhan M, 1(1): 10-11
Akkuş Z, 1(4): 93-97
Akpolat N, 1(4): 93-97
Arpağ H, 1(4): 103-108
Arslan İ, 1(2): 34-40
Arslan K, 1(4): 113-115
Aslan Y, 1(2): 41-45
Ataman Hatipoğlu Ç, 1(4): 113-115
Atilla N, 1(4): 103-108
Atmaca S, 1(4): 93-97
Aydemir Akkaya M, 1(4): 116-119

B

- Beyazıt Y, 1(2): 28-33
Bıçak Ayık D, 1(3): 64-70
Biçer H, 1(2): 19-22
Büyükbayram Z, 1(3): 64-70

C

- Can G, 1(1): 10-11, 1(1): 16-18, 1(3): 64-70
Cesur S, 1(4): 113-115

Ç

- Çağıltay E, 1(3): 58-63
Çetin A, 1(2): 34-40
Çırak Z, 1(2): 19-22
Çıfci A, 1(1): 1-4, 1(1): 5-9, 1(1): 12-15, 1(4): 98-102,
1(4): 116-119

D

- Demir F, 1(1): 10-11
Devrim T, 1(4): 116-119

E

- Eryol M, 1(4): 98-102
Ezber R, 1(1): 10-11

G

- Gelişigüzel G, 1(4): 113-115
Güney BÇ, 1(3): 53-57
Gürler M, 1(1): 10-11
Güzel Tanoğlu E, 1(2): 23-27

H

- Hacıbekiroğlu T, 3(3): 291-294.
Hançerlioğulları N, 3(4): 442-447
Hasdemir AO, 3(4): 479-482
Hatipoğlu ÇA, 3(1): 86-88, 3(3): 358-361
Hengirmen S, 3(3): 250-255
Hepsen S, 3(4): 479-482

J

- Jalal MM Alragabi, 1(3): 49-52

K

- Kahveci G, 1(1): 10-11
Kalkanlı N, 1(3): 58-63, 1(4): 93-97
Kalkanlı Taş S, 1(3): 58-63, 1(4): 83-92
Kamış F, 1(2): 28-33
Kansu A, 1(4): 103-108
Kaplan M, 1(2): 19-22, 1(3): 53-57
Kara M, 1(3): 53-57

Karahan İ, 1(1): 5-9

Karakurt Z, 1(4): 103-108

Kınıklı S, 1(4): 113-115

Kırkık D, 1(3): 49-52, 1(3): 58-63, 1(4): 83-92

Kuyucu T, 1(4): 103-108

Küçük İ, 1(3): 53-57

M

Mercan Z, 1(1): 10-11

Ö

Önal Y, 1(2): 19-22

Örüm MH, 1(3): 71-75

Özcömert ÖR, 1(1): 1-4

Özçelik F, 1(2): 19-22

Özçelik S, 1(3): 76-82

Özkan E, 1(2): 19-22

Öztürk Ş, 1(2): 23-27

S

Sancak NP, 1(3): 49-52

Sarı O, 1(2): 34-40

Soylu AR, 1(1): 16-18

T

Tanoğlu A, 1(2): 46-48

Tekin O, 1(2): 34-40

Telli A, 1(4): 109-112

Tezel HA, 1(1): 16-18

Tuncer Ertem G, 1(4): 113-115

U

Ugar M, 1(2): 28-33

Ü

Ümit HC, 1(1): 16-18

Ünal Çetin E, 1(2): 28-33

Ünsal G, 1(1): 16-18

Üstündağ A, 1(1): 16-18

V

Varol H, 1(1): 12-15

Y

Yazgan Y, 1(3): 53-57

Yeniçeri M, 1(3): 53-57

Yüksekkaya E, 1(4): 113-115

Z

Zengin M, 1(4): 98-102, 1(4): 116-119

Zergeroğlu S, 1(4): 98-102

REVIEWER LIST/HAKEM LİSTESİ

A

AKDENİZ Necmettin
ARSLAN Şeyda Ferah
ASLAN Yasemin

B

BAYRAK Muharrem
BEYAZIT Yavuz

C

CAN Güray
CESUR Salih
CİHAN Murat

Ç

ÇADIRCI Kenan
ÇAĞILTAY Eylem
ÇAPRAZ Mustafa

D

DOĞAN Serkan
DÜĞEROĞLU Harun

E

ERGEN Pınar

I

IŞIK Mehmet Emirhan

K

KAÇMAZ Birgül
KAHRAMAN Resul
KAN Seyfullah
KARADAŞ Ömer
KARAHAN İrfan
KARATAY Eylem
KARAV Halil Mehmet
KASIMAY Ayşe
KEKİLLİ Murat

M

MİNİKSAR Ökkeş Hakan

Ö

ÖRÜM Mehmet Hamdi

S

SAFER Vildan Binay
SALMAN YILMAZ Seda
SARI Oktay
SELÇUK Engin Burak

Ş

ŞENGÜL AYÇİÇEK Gözde

T

TELLİ Ahmet
TÜYEL Abdurrahman Umut

U

UÇAN Bekir

Y

YALÇINKAYA Burhanettin
YENİÇERİ Murat
YUVANÇ Ercan

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

AUTHOR GUIDELINES

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

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

JOURNAL NAME

Journal of Medicine and Palliative Care

ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac

CORRESPONDENCE ADDRESS

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

ARTICLE GENERAL WRITING RULES

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

EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

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

SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

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

COPYRIGHT TRANSFER FORM

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

WRITING LANGUAGE CONTROL

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

STATISTICS EVALUATION

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

ACCEPTANCE OF PUBLISHING

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

ARTICLE WRITING RULES

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

SECTIONS OF MANUSCRIPT

1. Presentation to the Editor

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

2. Title Page

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

3. Article File

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

ETHICAL DECLERATIONS

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

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

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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

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

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

4. Figures and Table Titles

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

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

SOURCE WRITING EXAMPLES

Excerpt from journals;

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

Excerpt from the book;

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

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

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

Excerpt from the book with multiple authors and editors;

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

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

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

Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;

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

Excerpt from an internet site;

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

Giving a Doi number;

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

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

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

Sponsorship Statement

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

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

CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

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

—Main Text

—Copyright Transfer Form

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

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

YAZARLARA BİLGİ

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

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

DERGİ ADI

Journal of Medicine and Palliative Care

DERGİ ADININ KISALTMASI

J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac

YAZIŞMA ADRESİ

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

MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

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

EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

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

BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

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

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

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

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

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

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

MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

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

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

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

YAZIM DİLİ KONTROLÜ

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

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

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

YAYIMA KABUL EDİLMESİ

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

MAKALE YAZIM KURALLARI

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

Yazının Bölümleri

1. Editöre Sunum Sayfası

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

2. Başlık Sayfası

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

3. Makale Dosyası

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

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

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

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

Metin Bölümleri: Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

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

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

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

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

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

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

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

KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

ETİK BEYANLAR

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

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

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

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

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

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

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

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

4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı:

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

Kitaptan yapılan alıntı:

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise:

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

Doktora/lisans tezinden alıntı:

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

Bir internet sitesinden alıntı:

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

Doi numarası vermek:

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

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

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

Sponsorluk Beyanı

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

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

KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler:

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

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

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

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