



# JAMER

Journal of Anatolian Medical Research



Cilt:7 Sayı:1 Nisan 2022

e-ISSN : 2587-1153

Volume:7 Issue:1 April 2022

# Journal of Anatolian Medical Research

# JAMER

Journal Of Anatolian Medical Research

## YAYIN KURULU

### Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına Sahibi

#### Prof. Dr. İlhami ÇELİK

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

### Baş Editör

#### Doç. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

### Editörler

#### Doç. Dr. Derya KOÇER

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Kayseri, Türkiye

#### Doç. Dr. Ulaş Serkan TOPALOĞLU

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

#### Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

### Yardımcı Editörler

#### Uzm. Dr. Saliha KARAGÖZ

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kayseri, Türkiye

#### Doç Dr. Gökhan SÖNMEZ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

#### Dr. Öğr. Üyesi Türkan İKİZCELİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Dr. Öğr. Üyesi Hacer DEMİR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Turkey

### İngilizce Dil Editörü

#### Öğr. Gör. Dursun ÇOLAK

Erciyes Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksekokulu, Kayseri, Türkiye

### İletişim

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şeker Mah. Molu Cad. Kocasinan / Kayseri

0352 315 00 - 01 - 02

kayseriseah.dergi@saqlik.gov.tr

### Yayın Türü/ Type of Publication

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

# JAMER

Journal Of Anatolian Medical Research

## DANIŞMA KURULU

### Akdeniz Yonca

İstanbul, Türkiye

### Akın Mustafa Ali

Samsun, Türkiye

### Aksoy Hüseyin

Kayseri, Türkiye

### Aksu Bağdagül Yavaş

İstanbul, Türkiye

### Artan Cem

Kayseri, Türkiye

### Argun Mustafa

Kayseri, Türkiye

### Ataseven Hilmi

Ankara, Türkiye

### Atasoy Mustafa

İstanbul, Türkiye

### Bayındır Yaşar

Malatya, Türkiye

### Baykan Halit

Kayseri, Türkiye

### Baştuğ Funda

Kayseri, Türkiye

### Besli Serkan

Osmaniye, Türkiye

### Cander Soner

Bursa, Türkiye

### Cihan Benderli Yasemin

Kayseri, Türkiye

### Cihangiroğlu Mustafa

Amasya, Türkiye

### Çelik Binnaz

Kayseri, Türkiye

### Çetin Murat

İzmir, Türkiye

### Çölgeçen Emine

Yozgat, Türkiye

### Deniz, Sinan

Munich, Germany

### Demir Hacer

Afyonkarahisar, Türkiye

### Demirelli Selami

Kayseri, Türkiye

### Doğan Serkan

Kayseri, Türkiye

### Dursun Adem

Kayseri, Türkiye

### Durmuş Altun Gülay

Edirne, Türkiye

### Erözgen Fazilet

İstanbul, Türkiye

### Ertan Tamer

Kayseri, Türkiye

### Ertaş Ragıp

Kayseri, Türkiye

### Eser Bülent

Antalya, Türkiye

### Göçmen Ayşe Yeşim

Yozgat, Türkiye

### Gül Ayşe

İzmir, Türkiye

### Güenal Ali İhsan

Kayseri, Türkiye

### Gündoğan Kürşat

Kayseri, Türkiye

### Güzelburç Vahit

İstanbul, Türkiye

### Hacimusalar Yunus

Kayseri, Türkiye

### Hasbek Zekiye

Sivas, Türkiye

### İkizcel İbrahim

İstanbul, Türkiye

### Kaçar Bayram Ayşe

Kayseri, Türkiye

### Kapusuz Gencer Zeliha

İstanbul, Türkiye

### Karadağ Mert Ali

Kayseri, Türkiye

### Karakökçü Çiğdem

Kayseri, Türkiye

### Karaman Hatice

Kayseri, Türkiye

### Karyağar Sevda

İstanbul, Türkiye

### Kayabaş Üner

Niğde, Türkiye

### Keklik Muzaffer

Kayseri, Türkiye

### Kiraz Aslıhan

Kayseri, Türkiye

### Koç Ali

Kayseri, Türkiye

### Koç Mehmet Sait

Malatya, Türkiye

### Küme Tuncay

İzmir, Türkiye

### Korkmaz Serdal

Kayseri, Türkiye

### Osman, Ahmed Adam

Mogadishu, Somali

### Oral Şükrü

Kayseri, Türkiye

### Ozan Fırat

Kayseri, Türkiye

### Özer Tülay

Kocaeli, Türkiye

### Özcan İbrahim

Kayseri, Türkiye

### Özsoy İbrahim Ethem

Kayseri, Türkiye

### Öztürk Arzu

Kayser, Türkiye

### Öztürk Düriye

Afyonkarahisar, Türkiye

### Özülker Tamer

İstanbul, Kayseri

### Özyurt Kemal

Kırşehir, Türkiye

### Özlü Sare Gülfem

Ankara, Türkiye

### Özer Şimşek Zuhul

Kayseri, Türkiye

### Pınar Aslı

Ankara, Türkiye

### Poyrazoğlu Orhan Kürşat

İstanbul, Türkiye

### Sav Hafize

Kayseri, Türkiye

### Savranlar Ahmet

Kayseri, Türkiye

### Sayan Muhammed

Ankara, Türkiye

### Sılay Emin

Kayseri, Türkiye

### Şahin Taner

Kayseri, Türkiye

### Şimşek Yasın

Kayseri, Türkiye

### Şimşek Ziya

Kayseri, Türkiye

### Talay Çalış Havva

Kayseri, Türkiye

### Tezcan M. Akif

Kayseri, Türkiye

### Tomruk Sütbeyaz Serap

Kayseri, Türkiye

### Tokmak Turgut Tursem

Kayseri, Türkiye

### Topuz Ömer

Kayseri, Türkiye

### Tuna, İbrahim Sacit

Florida, USA

### Tülpar Sebahat

İstanbul, Türkiye

### Uslu Mehmet

Kars, Türkiye

### Yasım Alptekin

Kahramanmaraş, Türkiye

### Yazıcıoğlu Bahadır

Samsun, Türkiye

## İçindekiler

### Araştırma Makalesi

- 1** **Atropa Belladonna Zehirlenmesi**  
Oğuzhan Bol, Gökhan Yılmaz, Mehmet Biçer, Ömer Doğan, Bahadır Karaca
- 5** **Deneyel Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Beyin Natriüretik Peptid Düzeyinin Biyokimyasal Belirteçler, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Projenitor Faktörlerle İlişkisi**  
Mehmet Uçar, Hüseyin Demir
- 13** **Acil Serviste Tüp Torakostomi Uygulanmış Hastaların İncelenmesi**  
Necmi Baykan, Şule Yakar, Ömer Salt, Ömer Önal, Seda Özkan, Nesij Doğan Kaymaz, Polat Durukan

### Derleme

- 19** **Hasta Güvenliğine Genel Bir Bakış**  
Emine Korkmaz

### Olgu Sunumu

- 26** **Fallot Tetralojisi Olan Genç Erkek Sağlık Çalışanının Şiddetli COVID-19'unda Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi**  
Recep Civan Yüksel, Esmâ Eryılmaz-Eren, Ayşegül Ulu Kılıç, İlhami Çelik
- 31** **FMF Hastasında Aseptik Temporomandibular Eklem Sinoviti ile birlikte Seyreden Yaygın Enflamasyon: Olgu Sunumu**  
Kıvanç Berke Ak, Muazzez Süzen, Sina Uçka

## Contents

---

### Original Article

1

#### **Atropa Belladonna Intoxication**

Oğuzhan Bol, Gökhan Yılmaz, Mehmet Biçer, Ömer Doğan, Bahadır Karaca

5

#### **Investigation of the Relations Between the Brain Natriuretic Peptide Levels and Biochemical Markers, Bone Mineral Density and Progenitor Factors in Rats with Experimental Osteoporosis**

Mehmet Uçar, Hüseyin Demir

13

#### **Analysis of the Patients with Tube Thoracotomy in Emergency Department**

Necmi Baykan, Şule Yakar, Ömer Salt, Ömer Önal, Seda Özkan, Nesij Doğan Kaymaz, Polat Durukan

### Review

19

#### **Evaluation Of Canteens In Schools In Erzurum Province Yakutiye Region: A Sectional Study**

Emine Korkmaz

### Case Report

26

#### **Mesenchymal Stem Cell Therapy in Severe COVID-19 in a Young Male Healthcare Worker with Tetralogy of Fallot**

Recep Civan Yüksel, Esmâ Eryılmaz-Eren, Ayşegül Ulu Kılıç, İlhami Çelik

31

#### **Aseptic Arthritis of the Temporomandibular Joint in an FMF Patient: A Case Report**

Kıvanç Berke Ak, Muazzez Süzen, Sina Uçka

## Atropa Belladonna Intoxication

### Atropa Belladonna Zehirlenmesi

Öğuzhan Bol<sup>1</sup>, Gökhan Yılmaz<sup>2</sup>, Mehmet Biçer<sup>3</sup>, Ömer Doğan<sup>1</sup>, Bahadır Karaca<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, Kayseri School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kayseri, Turkey

<sup>2</sup>Meram Public Hospital, Department of Emergency Medicine, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Kayseri Provincial Health Directorate, Kayseri, Turkey

<sup>4</sup>University of Health Sciences Turkey, İstanbul Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank City Education and Training Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

#### Öz

**Giriş:** Atropa belladonna geniş bir coğrafyada ulaşılabilir olan, görünümü birçok meyve ile karışabilen ölümcül etkileri olabilen bir bitkidir. Bu çalışmada hastanemiz acil servisine başvuran dokuz olgunun verileri ışığında Atropa Belladonna zehirlenmesine dikkat çekmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2021 Eylül ayı içinde hastanemizin acil servisine başvuran Atropa belladonna zehirlenmesi tanısı konulan dokuz hasta çalışmamıza dahil edildi. Kayseri Şehir Hastanesi acil servisine çeşitli antikolinerjik zehirlenme bulguları ile gelen hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kan basıncı, nabız, elektrokardiyogram ile hematolojik ve biyokimyasal kan parametrelerine bakıldı.

**Bulgular:** Hastaların çoğu Atropa belladonna'yı diğer meyvelere benzeterek tüketmişti. Bir hasta kasten yutmuştu. İki hasta, hastaneye ulaşmaya çalıştığı sırada antikolinerjik etkiler nedeniyle trafik kazası geçirmişti. En sık bildirilen semptomlar ağızda kuruluk ve konuşma bozukluğu iken bunu dudaklarda parestezi, bulantı, iki taraflı alt ekstremitelerde güç kaybı, ajitasyon ve geçici bilinç kaybı gibi diğer semptomlar izledi. Olguların sekizi yoğun bakıma yatırıldı, biri ayaktan taburcu edildi.

**Sonuç:** Doğada ulaşması kolay olan bu bitki ve meyvesi hakkında toplum bilinçlendirilmelidir. Özellikle yaz mevsiminde sağlık çalışanları benzer klinik ile gelen hastalarda hikayeyi ayrıntılı sorgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** belladonna alkaloidleri, zehirlenme, doğa

#### ABSTRACT

**Objective:** Atropa belladonna is an available plant in a wide geographical area that has an appearance that can be confused with many fruits and potential lethal effects. In this study, we aimed to draw attention to Atropa Belladonna poisoning in the light of the data of nine cases who applied to the emergency department of our hospital.

**Material and Methods:** Nine patients diagnosed with Atropa belladonna poisoning who applied to the emergency department of our hospital in September 2021 were included in our study. Detailed physical examinations of the patients who came to the Kayseri City Hospital emergency department with various signs of anticholinergic poisoning were performed, and blood pressure, pulse, electrocardiogram, and hematological and biochemical blood parameters were examined.

**Results:** Most of the patients consumed Atropa belladonna as if it were other fruits. One patient had ingested deliberately. Two patients had experienced traffic accidents due to anticholinergic effects during attempt to appeal to the hospital. The most commonly reported symptoms were xerostomia and incoherent speech followed by other symptoms such as paresthesia in lips, nausea, loss of strength in bilateral lower extremities, agitation and temporary loss of consciousness. Eight of the cases were admitted in the intensive care unit one case was discharged as outpatient.

**Conclusion:** The society should be made aware of this plant and its fruit, which is easy to reach in nature. The history should be questioned in detail in patients who come to health professionals with similar clinics, especially during the summer season.

**Keywords:** belladonna alkaloids, poisoning, nature

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Öğuzhan Bol, MD,  
Emergency Medicine Specialist University of Health Sciences Kayseri  
City Education and Training Hospital Emergency Medicine Department, Kayseri, Turkey

**e.mail:** bologuzhan@gmail.com

**Tel:** +90 542 6315142

**Geliş tarihi/Received:** 05.03.22

**Kabul tarihi/Accepted:** 21.03.22

## INTRODUCTION

*Atropa belladonna* is a plant from the family Solanaceae which has blackberry-like fruits and contains atropine, hyocyamine and scopolamine in both fruits and roots (1). The ancestral documents have shown that the persons aware of the effects of this plant have used this plant occasionally for looking attractive and occasionally maliciously (2). It is known that anticholinergic effects; agitation, delirium, hallucinations and comatose may be encountered due to blockade of parasympathetic muscarinic receptors as a result of deliberate or accidental ingestion of the plant fruit. Besides this, physical examination findings such as mydriasis, dry skin and tachycardia may be seen (3). We aimed to draw attention to *Atropa belladonna* poisoning in the light of the data of 9 cases who appealed to the emergency department of our hospital within 7 days. *Atropa belladonna* plant is located in the geographical area where our hospital is located, but it is not common appeal because of poisoning.

## MATERIAL AND METHODS

The patients appealed to the emergency service of Kayseri City Hospital due to various findings of anticholinergic intoxication, detailed physical examinations and medical histories of the patients indicated *Atropa belladonna* intoxication. In the study, the age, gender, examination findings, admission complaints, suspected substance, treatment and discharge status of the patients were noted. The study was carried out in September. Patients who received follow-up and treatment with the diagnosis of *atropa belladonna* poisoning were evaluated.

The patient data was obtained from the hospital automation system. The study was carried out after taking consents of the patients and obtaining approval from the Ethics Committee of the Kayseri City Hospital, Decision Date/ Number: 18.02.21-303.

## RESULTS

A total of 9 cases appealed to the emergency department in September. Of the cases, 3 cases were female and 6 cases were male. Mean age of the cases was 61.3 (48-79) years at female and 65.5 (52-86) years at male. It was identified that 3 cases had ingested *Atropa belladonna* 24 hours before the hospital admission whereas 6 cases had ingested the plant on the same day of hospital admission. Of the cases who ingested the plant on the same day of hospital admission; 2 cases appealed to the emergency service because of intravehicle traffic accident due to loss of vehicle control caused by central nervous system effects on the way to hospital for admission whereas 7 appealed to the emergency service with internal symptoms.

The most commonly reported symptoms were xerostomia and incoherent speech followed by other symptoms such as paresthesia in lips, nausea, loss of strength in bilateral lower extremities, agitation and temporary loss of consciousness. Body temperatures of the patients were normal. Bowel sounds were reduced in 6 patients. Mydriasis was detected by the ophthalmological examination of 5 patients. All the patients had a sensation of urinary urgency. Agitation was present in one patient and this patient was the case who had traffic accident. This clinical picture was found regressed at the time of hospital arrival and anamnesis of this patient was obtained from the other intoxicated patient.

Seven patients noted confusion with harmless bush berries without knowing awareness of its effect while one patient indicated expectancy of pain relief (resembling a similar plant growing in the same region) whereas one patient reported deliberate ingestion with awareness of its hallucinogenic effect when consumed with alcohol.

Glasgow coma scale scores of all the cases were 15 at their admission to the emergency service. The vital sign measurements of the cases revealed a mean blood pressure value of 138/88 mmHg (98-178/70-110 mmHg), a mean pulse value of 86/min (70-112/min) and a mean saturation value of 94% (90-98%). Mean QTc values of the male and female cases were 446.6 ms (417-497 ms) and 441.3 ms (403-487 ms) according to the echocardiographic data, respectively. Laboratory examinations indicated high levels of WBC in two cases and low level of hemoglobin in one cases among complete blood count parameters, respectively, complete blood count parameter values of the other patients were within normal range. iochemistry test values were mostly normal whereas three patients had high levels of CK and CK-MB while high levels of ALT and AST were detected in one case (the patient who had traffic accident). No intraabdominal haemorrhage or contusion was encountered by the abdominal tomography of this patient. The coagulation parameters of all the patients were within normal range. Blood gas tests showed metabolic acidosis and high level of lactate in one patient whereas another patient had high level of isolated lactate, blood gas parameters of the other patients were within normal range. Vertebral fracture and pneumothorax were determined in one of the patients who admitted with trauma whereas the other patient had minor traumatic findings. Gastric lavage was not performed in the patients since time from ingestion to hospital admission was long in the patients. Eight of the cases were admitted in the intensive care unit one case was discharged as outpatient. Mean

length of ICU admission was 4 days (2-7 days) among the admitted patients. No complication was observed in the patients during the ICU monitoring. No need for physostigmine developed during monitoring the patients in the emergency service or intensive care unit. None of the patients was intubated. Symptomatic supportive treatment was administered.

## DISCUSSION

Ingestion of *Atropa belladonna* may be accidental because of confusion with another delicious fruit, however, it may be also deliberately ingested as aware of its effects (4). In also our case series, most of the patients ingested accidentally without awareness. One patient consumed it together with alcohol to see hallucination and one patient consumed for pain-relief effect. The possible reason for this is unfortunately the wrong and common belief in our country that this plant has pain-relief effects (5). It is known that *Atropa belladonna* may be confused with many fruits because of its color and shape. However, it is also known that its ingestion may lead to lethal consequences when consumed in high amounts. Therefore, local authorities should instruct the public from time to time about avoiding ingestion of this plant, its morphological appearance and its morphological similarities that can confused with other plants. Informative brochures should be prepared. One of our cases felt sick after ingestion of the plant, however, that patient preferred to go to the hospital through own means rather than calling ambulance. Temporary loss of consciousness and agitation developed due to the effect of *Atropa belladonna*, and our case had a traffic accident by losing vehicle control. Therefore, importance of the appeal to the closest health facility receiving the support of emergency healthcare services should be explained for the cases of such ingestions in the frame of informative studies.

The clinical picture of *Atropa belladonna* intoxication involves observation of peripheral and central effects of the contented alkaloids (atropine, hyocamine, hyoscine etc.). Red skin due to cutaneous vasodilation, dry skin due to poorly functioning sweat glands, mydriasis and blurred vision because pupillary contraction and urinary retention due to the contraction of urinary bladder muscles may be seen as the typical findings of anticholinergic intoxication in the frame of *Atropa belladonna* intoxication, besides these, tachycardia, conduction impairments and reduced bowel sounds may be also observed (6). In our case series, particularly xerostomia, sensation of urinary urgency, mydriasis and reduced bowel sounds were prominent. We conclude that we could experience an excellent anticho-

linergic clinical picture if the patients could have admitted earlier.

It has been demonstrated that gastric lavage could be beneficial in these patients thanks to earlier admission to the hospital after the ingestion (6), however, time elapsed from ingestion to admission was longer than 1-2 hours in all of our cases. All the patients subjectively reported that not long time passed after ingestion. However, detailed anamnesis showed that time elapsed from their ingestion to hospital admission ranged between 12-30 hours.

The clinical picture of our patients did not worsen during monitoring and no need for antidote (physostigmine) treatment. The patients were admitted in the intensive care unit taking their ages into consideration. It has been determined according to the literature review that lethal dose for adults is approximately 100 mg (50 fruits) since a ripe fruit contains approximately 2 mg atropine (7). None of our patients reported an ingestion with this amount in their anamnesis. We can attribute their relatively mild clinical condition to this fact.

The treatment of these patients is symptomatic, administration of antidote is recommended if the clinical condition progresses to severe state (8). In case of agitation where the antidote cannot be reached, administration of benzodiazepines is recommended (9). Our cases received symptomatic treatment based on their clinical pictures. No additional medication was needed. This condition may be explained by elongated time to hospital admissions and low amount of ingestion.

## CONCLUSION

The healthcare providers should evaluate the clinic of the patients with anticholinergic findings comprehensively and question the ingestion of the fruits picked from the nature in the anamnesis particularly in the summer season. The clinical picture of the elderly patients may be confusing because of comorbid diseases or medications. This fact should be considered meticulously and watchfully.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Ethics Committee Approval:** The study was carried out after taking consents of the patients and obtaining approval from the Ethics Committee of the Kayseri City Hospital, Decision Date/Number: 18.02.21-303.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study-OB.;



Data Acquisition- ÖD.; Drafting Manuscript- OB-GY.; Critical Revision of Manuscript- OB.; Final Approval and Accountability- MB-BK.; Supervision- OB-GY

## REFERENCES

1. Southgate HJ, Egerton M, Dauncey EA. Lessons to be learned: a case study approach: Unseasonal severe poisoning of two adults by deadly nightshade (*Atropa belladonna*). *J R Soc Promot Health*. 2000;120(2):127–30.
2. Lee MR. Solanaceae IV: *Atropa belladonna*, deadly nightshade. *Journal-Royal Coll Physicians Edinburgh*. 2007;37(1):77-84.
3. Berdai MA, Labib S, Chetouani K, Harandou M. Case Report-*Atropa Belladonna* intoxication: A case report. *Pan Afr Med J*. 2012;11:72.
4. Trabattoni G, Visintini D, Terzano GM, Lechi A. Accidental Poisoning with Deadly Nightshade Berries: A Case Report. *Hum Exp Toxicol*. 1984;3(6):513–6.
5. Fanatik [Internet]. İstanbul, Turkey. Available from: <https://www.fanatik.com.tr/avrat-otu-nedir-avrat-otunun-faydalari-nelerdir-avrat-otu-ne-ise-yarar-ne-icin-kullanilir-2146306> (Erişim tarihi 01.03.2022)
6. Kwakye GF, Jiménez J, Jiménez JA, Aschner M. *Atropa belladonna* neurotoxicity: Implications to neurological disorders. *Food Chem Toxicol*. 2018;116:346–53.
7. Almubayedh H, Albannay R, Alelq K, Ahmad R, Ahmad N, Naqvi AA. Clinical uses and toxicity of *Atropa belladonna*; an evidence based comprehensive retrospective review (2003-2017). *Biosci Biotechnol Res Commun*. 2018;11(1):41–8.
8. Burns MJ, Linden CH, Gaudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med*. 2000;35(4):374–81.
9. Joshi P, Wicks AC, Munshi SK. Recurrent autumnal psychosis. *Postgrad Med J*. 2003;79(930):239–40.

## Deneyel Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Beyin Natriüretik Peptid Düzeyinin Biyokimyasal Belirteçler, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Progenitör Faktörlerle İlişkisi

### Investigation of the Relations Between the Brain Natriuretic Peptide Levels and Biochemical Markers, Bone Mineral Density and Progenitor Factors in Rats with Experimental Osteoporosis

✉ Mehmet Uçar<sup>1</sup>, ✉ Hüseyin Demir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Deneyel osteoporoz oluşturulan ratlarda plazma beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyinin kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri ve progenitör faktörler ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada ağırlığı 240-280 gr arasında değişen 36 adet Wistar-Albino tipi rat (18 erkek ve 18 dişi) deneyel osteoporoz ve kontrol grupları oluşturmak üzere eşit olarak dört gruba ayrıldı. Osteoporoz için dişi ratlara ovariektomi [ovariektomize grup (OVX) (n=9)] ve erkek ratlara orşiektomi [orşiektomize grup (ORX) (n=9)] cerrahi işlemi uygulandı. Cerrahi işlemden dört ay sonra tüm ratların kemik yapım belirleyicilerinden plazma kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OK) düzeyleri ve kemik yıkım belirleyicilerinden plazma ve idrar C-telopeptid (CTX) düzeyleri ve kemik üzerine progenitör etkili sitokinlerden insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve transforming growth faktör-β1 (TGF-β1) düzeyleri ve BNP düzeylerini değerlendirmek için kan ve idrar örnekleri alındı. Ayrıca lumbal ve proksimal femur KMY'leri Dual enerji x-ray absorpsiyometri kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Osteoporoz oluşturulan OVX ve ORX gruplarında kontrol gruplarına göre lumbal ve femur bölgelerinde KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ovariektomize ile dişi kontrol grubu (n=9) arasında ve orşiektomize ile erkek kontrol grubu (n=9) arasında plazma ALP, OK, CTX plazma ve CTX idrar değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Ca ve P değerlerinde ise bir farklılık gözlenmedi. BNP ve TGF-β1 değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). IGF-I düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Osteoporotik gruplarda BNP değerleri ile KMY ve TGF-β1 değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r=0,636$ ;  $p=0,01$  ve  $r= 0,653$ ;  $p=0,036$ ). BNP ile IGF-I ve biyokimyasal belirleyiciler arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Deneyel osteoporoz oluşturulan ratlarda plazma ve idrar BNP düzeyleri daha düşük bulundu. Ayrıca ratların KMY'leri ile plazma ve idrar BNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgular osteoporoz etyopatogenezinde BNP'nin rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** beyin natriüretik peptid, osteoporoz, insülin benzeri büyüme faktörü-I, transforming growth faktör-β1.

#### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to investigate the relations between the brain natriuretic peptide (BNP) levels and the bone mineral density (BMD), biochemical markers of bone turnover and the progenitor factors.

**Materials and Methods:** Thirty-six Wistar-Albino rats (18 males and 18 females), weighing between 240-280 g, were equally divided into four to form experimental osteoporosis and control groups. To create osteoporosis, female rats underwent ovariectomy [ovariectomized group (OVX) (n=9)] and male rats underwent orchietomy [orchietomized group (ORX) (n=9)]. Four months after surgery, blood and urine samples were obtained to assess the plasma levels of calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and osteocalcin (OC) for bone formation, and plasma and urinary levels of C-telopeptide (CTX) for bone resorption, and plasma levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and BNP (plasma and urine) for progenitor effect on bone. Additionally, lumbar and proximal femoral BMDs were evaluated using Dual energy x-ray absorptiometry.

**Results:** BMD values in the lumbar and femoral regions were significantly lower in the OVX and ORX groups with osteoporosis compared to the control groups ( $p<0.05$ ). Between the ovariectomized and female control group (n=9) and between the orchietomized and male control group (n=9), plasma ALP, OK, CTX and urinary CTX levels were significantly higher in the osteoporotic groups compared to the control groups ( $p<0.05$ ). There was no difference in Ca and P levels. BNP and TGF-β1 values were found to be statistically significantly lower in the osteoporotic groups compared to the control groups ( $p<0.05$ ). There was no significant difference between the groups in IGF-I levels. There was a positive correlation between BNP levels and BMD and TGF-β1 values in the osteoporotic groups ( $r=0.636$ ;  $p=0.01$  and  $r= 0.653$ ;  $p=0.036$ , respectively). There was no significant correlation between BNP, IGF-I and other biochemical markers ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Plasma and urinary BNP levels were lower in rats with experimental osteoporosis. In addition, there was a positive correlation between BMD and plasma and urine levels of BNP. These findings suggest that BNP may have a role in the etiopathogenesis of osteoporosis.

**Keywords:** brain natriuretic peptide, osteoporosis, insulin-like growth factor-I, transforming growth factor-β1.



**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Mehmet Uçar, M.D.  
Kayseri Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği



**e.mail:** m038ucar@gmail.com



**Tel:** +90 506 513 05 23

**Geliş tarihi/Received:** 04.03.2022

**Kabul tarihi/Accepted:** 30.03.2022

## GİRİŞ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimari yapısında bozulma sonucunda kemik kırılma oranının artışı ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Osteoporoz, kemiğin dayanıklılığını azaltarak kırılma oranını arttırmakta ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında minimal travmalarla bile kırığa neden olabilmektedir. Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), kemik mineral yoğunluğu ölçümünde en çok tercih edilen yöntemlerin başında gelir (2).

Biyokimyasal belirleyiciler, metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde tarama ya da tanısal amaçlı kullanılabilirler gibi, tedavi rejimlerinin sonuçlarını değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Bunlar idrar ve serum belirleyicileri olup, osteoblast ya da osteoklastlar tarafından salgılanan enzimler veya kemik yapımı ya da yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan salgılanan enzimatik olmayan peptidlerdir (3-4).

Kemik; osteoklastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli tip hücreleri içeren kompleks bir dokudur. Bu hücreler kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılan ve sürekli devam eden bir yenilenme ve tamir kaskadının birincil aktörleridir. Bu kaskad sırasında her iki tip hücrenin aktiviteleri arasında bir denge vardır ve bu denge çeşitli hormonlar, lokal sitokinler ve progenitor faktörler tarafından koordine edilir. Kemiğin yeniden yapılanmasında paratiroid hormon (PTH), growth hormon (GH), insülin, 1,25-dihidroksivitamin D3, östrojen ve testosteron gibi cinsiyet hormonları, tiroid hormonları ve lokal büyüme faktörlerinden insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü, osteoprotegerin ve prostoglandinler gibi bir çok faktör rol alır (5-6).

Beyin natriüretik peptid (BNP) esas olarak kardiyak ventriküllerden salınan natriüretik peptidler ailesinin üyesidir. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bu peptidlerin fizyolojik etkilerine aracılık eder. Kardiyorenal etkileri sebebiyle kalp yetmezliği, sol ventrikül yetmezliği, pulmoner yetmezlik, renal yetmezlik ve elektrolit dengesizliği gibi birçok hastalığın takibinde kullanılmaktadırlar.

BNP'nin fizyolojik etkilerinden kemik metabolizması üzerine olanlar tibia hücre kültüründe NPR-B ve NPR-C reseptörlerinin üretilmesi ile ilk olarak gösterilmiştir (7). Yüksek BNP düzeyine sahip transgenik farelerde endokondral ossifikasyonun yüksek turnover'ından kaynaklanan kemik anormallikleri, büyüme plağının aşırı büyümesiyle artmış kifo, uzamış ekstremiteler, pençeler ve kuyrukla karakteri-

ze bir dizi fenotipik değişikliklerin gösterilmesi ile BNP'nin iskelet ve kemik metabolizması üzerine etkili olduğu belirlenmiştir (8).

1950'li yıllardan itibaren hayvan modellerinde osteoporozla ilgili kemik değişiklikleri gösterilmiştir (9). Günümüze değin çalışmalarda; düşük kalsiyum diyeti, ovariektomi, orşiektomi, immobilizasyon, kullanmama ve glukokortikoid ile indüklenen osteoporoz gibi birçok modelle deneysel osteoporoz oluşturulmuştur (10-11).

Bu çalışmada; dişi ratlarda ovariektomi (OVX) ile ve erkek ratlarda orşiektomi (ORX) ile deneysel osteoporoz modeli oluşturularak, beyin natriüretik peptid düzeyinin kemik-mineral yoğunluğu, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ve progenitor faktörler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) Eylül 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesinde EÜTF Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alındı (08/40).

Çalışmada ağırlığı 240-280 gr (ortalama 255 gr) arasında değişen 11 aylık erişkin 18 adet Wistar-Albino tipi dişi rat ve 13 aylık erişkin ağırlığı 300-332 gr (ortalama 320 gr) arasında değişen 18 adet Wistar-Albino tipi erkek rat kullanıldı. Erkek ve dişi ratlar kendi içlerinde randomize olarak osteoporoz ve kontrol (sham) grubu şeklinde ayrıldı ve her biri 9'ar rat içeren 4 grup oluşturuldu.

### Deney ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Grup 1 (OVX Grubu) (n=9): Ovariektomize edilerek osteoporoz oluşturulan grup

Grup 2 (Dişi Kontrol Grubu) (n=9): Cerrahi olarak cilt ve ciltaltı fasyası açılıp kapatılan dişi kontrol grubu

Grup 3 (ORX Grubu) (n=9): Orşiektomize edilerek osteoporoz oluşturulan grup

Grup 4 (Erkek kontrol Grubu) (n=9): Cerrahi olarak skrotum ve ciltaltı fasyası açılıp kapatılan erkek kontrol grubu

### Cerrahi işlem ve Deneysel Osteoporoz Oluşturma Ovariektomize (OVX) Model Deneysel Osteoporoz

Cerrahi olarak dişilerde bilateral overlerin çıkarılması sonucu oluşturulan osteoporoz modeli ovariektomize (OVX) model osteoporoz olarak adlandırılır. OVX model deneysel osteoporoz, Danielsen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan modeli histolojik, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler sonucunda postmenopozal osteoporozun de-

neysel modeli olarak kabul edilmiştir. Yaşı 9-11 ay arasında olan dişi ratlarda ovariektomize (OVX) edildikten 8-15 haftalık bir dönem sonrasında postmenopozal osteoporoz oluştuğu bildirilmiştir (10).

### **Orşiektomize (ORX) Model Deneysel Osteoporoz**

Cerrahi olarak erkeklerde tek taraflı ya da bilateral testislerin çıkarılması (cerrahi kastrasyon) ile hipogonadizm sonrası oluşturulan osteoporoz modeli orşiektomize (ORX) model osteoporoz olarak isimlendirilir. Verhas ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel modelde; 13 aylık erkek ratlarda orşiektomi sonrası 4, 8, 12 ve 16. haftalardaki biyokimyasal parametreler, DEXA ve patolojik bulguları incelenmiş ve 4 ile 8 haftalık dönemlerde osteopeni, 12 haftalık dönemde ise osteoporoz oluştuğu bildirilmiştir (11).

### **Cerrahi İşlem**

Ameliyat öncesi sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Anestezik ajan olarak intraperitoneal Ketamin-HCL (10 mg/kg) uygulandı. Anestezik madde sonrası dişi sıçanların karnı ve erkek sıçanların skrotal bölgesi traş makinası ile traş edildi ve povidon iodin ile boyandı. Dişi OVX grubu için steril şartlarda 3 cm'lik orta hat insizyon ile laparotomi ile bilateral ovariektomi yapılarak, erkek ORX grubu için ise skrotal 2 cm insizyon ile bilateral orşiektomi yapılarak deneysel osteoporoz grupları oluşturuldu. Kontrol gruplarında ise dişilere sadece orta hat insizyonu ve erkeklere skrotal insizyon yapıldı ve cerrahi olarak kapatıldı.

### **Deneysel Osteoporoz Gelişen Ratlarda Yapılan İşlemler ve Ölçümler**

Deney hayvanları her kafeste 3 adet olacak şekilde düzenlendi, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendi. Cerrahi işlemler gerçekleştirildikten sonra 4 ay yaşatılan sıçanların kan ve idrar toplama işlemleri gerçekleştirildi. Kanları kuyruk veninden alındı ve idrar toplama işlemi metabolik kafeslerde sağlandı. 1 gün sonra genel anestezi altında DEXA çekimi yapıldı. Son olarak deney hayvanları yüksek doz pentotal verilerek sakrifiye edildi.

### **DEXA Ölçümü**

DEXA çekimi intraperitoneal verilen ketaminle anestezi oluşturularak supin pozisyonunda yapıldı. Tüm grupların KMY ölçümü için Hologic QDR 4500 A DEXA (Hologic INC 02154-USA) cihazı kullanıldı ve L1- L4 vertebralar ortalama ve sağ femur total yoğunluğu gr/cm2 olarak ölçüldü.

### **Biyokimyasal belirleyiciler, progenitör sitokinler, BNP ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi**

Tüm grupların kemik yapım belirleyicilerinden serum Ca, P,

ALP, OK ve kemik yıkım belirleyicilerinden serum ve idrarda CTX, BNP ve kemik üzerine progenitör etkili sitokinlerden IGF-I ve TGF- $\beta$ 1 düzeylerine bakıldı.

EÜTF Araştırma Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. Kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi ölçümleri; Symex XT 2000i -Roche Diagnostik-İsviçre marka otoanalizör ile ECL (elektrochemilüminesans) yöntemi ile RATLAPS marka (Germany) rat kitleriyle çalışıldı. (Katalog no; sırasıyla kCArt1211, kPr1751, kAPrt1261)

ELISA metodu ile Rat BNP ELISA kit USCNLIFE marka (Nippon/Japane) ürün kodu=E0485R, CTX-I rat and Mouse ELISA kit RATLAPS marka (Germany) ürün kodu=1RTL4000, OK Rat Osteocalcin ELISA kit DRG marka (Germany) ürün kodu= EIA-2095-R, rat IGF-I ELISA kit BIOSOURCE marka (Belgium) ürün kodu= KAP158, TGF- $\beta$ rat and Mouse ELISA kit İNVİTROGEN marka (U.S.A) ürün kodu=KAC1688/KAC1689 kullanıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Ölçülen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için Student-t testi uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (15.0 version) programı ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### **BULGULAR**

#### **Deney ve kontrol gruplarının lumbal L1-L4 ortalama ve femur total KMY değerlerinin karşılaştırılması**

OVX ve ORX grupları, kendi kontrol grupları DK ve EK arasında femur total KMY ve Lumbal L1 - L4 ortalama KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

#### **Deney ve kontrol gruplarının kemik yapım ve yıkım belirleyicileri düzeylerinin karşılaştırılması**

OVX ve DK grupları arasında ve ORX ve EK grupları arasında Ca, P değerleri açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilemezken, ALP, OK, CTXserum, CTXidrara değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Grupların lumbal L1-L4 ortalama ve femur total KMY değerlerinin karşılaştırılması.

| Parametreler                                   | Gruplar       |             |                |             |
|--|---------------|-------------|----------------|-------------|
|  | Dişi Denekler |             | Erkek Denekler |             |
|  | OVX (n=9)     | DK (n=9)    | ORX (n=9)      | EK (n=9)    |
| Lumbal L1-L4 ortalama KMY (g/cm <sup>2</sup> ) | 0,117±0,002*  | 0,150±0,002 | 0,137±0,002*   | 0,161±0,003 |
| Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )           | 0,126±0,002*  | 0,157±0,001 | 0,132±0,003*   | 0,157±0,003 |

**OVX:** Ovariectomize grup **DK:** Dişi kontrol, **ORX:** Orşiektomize grup **EK:** Erkek kontrol. **KMY:** Kemik mineral yoğunluğu \* p<0.05. Sonuçlar Ortalama ±SD şeklinde sunulmuştur.

**Tablo 2.** Tüm deneklerin biyokimyasal kemik yapım ve yıkım belirteçleri düzeylerinin karşılaştırması

|                   | OVX (n=9)  | DK (n=9)   | ORX (n=9)  | EK (n=9)  |
|-------------------|------------|------------|------------|-----------|
| Ca (mg/dl)        | 10,68±0,11 | 10,67±0,09 | 10,9±0,2   | 10,7±0,05 |
| P (mg/dl)         | 4,34±0,10  | 4,46±0,17  | 4,48±0,18  | 4,76±0,13 |
| ALP (U/l)         | 285±18*    | 209±17     | 263±16*    | 236±21    |
| OK (ng/mL)        | 1,29±0,04* | 1,09±0,02  | 1,23±0,02* | 1,11±0,03 |
| CTX serum (ng/mL) | 0,78±0,04* | 0,66±0,03  | 0,91±0,11* | 0,58±0,02 |
| CTX idrar (ng/mL) | 0,94±0,04* | 0,67±0,03  | 0,77±0,03* | 0,49±0,04 |

**OVX:** Ovariectomize grup **DK:** Dişi kontrol **ORX:** Orşiektomize grup **EK:** Erkek kontrol, **Ca:** Kalsiyum **P:** Fosfor **ALP:** Alkalen fosfataz **OK:** Osteokalsin **CTX:** C-telopeptid. \* p<0.05. Sonuçlar (Ortalama ±SD) şeklinde sunulmuştur.

### Deney ve kontrol gruplarının BNP, IGF-I ve TGF-β1 değerlerinin karşılaştırması

OVX ve DK grupları arasında ve ORX ve EK grupları arasında IGF-I değerleri açısından osteoporoz oluşturulan OVX ve ORX gruplarında sayısal olarak daha düşük değerlerde iken istatistiksel anlamlılık yoktu (p>0.05). BNP ve TGF-β değerleri osteoporoz oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 3).

### Deney ve kontrol gruplarında BNP'nin ve KMY değerleri ile korelasyonu

OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında (r=0,636 ; p=0,01), OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında (r=0,531 ; p=0,02) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu. ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında (r=0,603 ; p=0,008), ORX ve EK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında (r=0,735 ; p=0,01) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu.

**Tablo 3.** Tüm deneklerin BNP, IGF-I ve TGF-β1 düzeylerinin karşılaştırılması.

|                | OVX (n=9)  | DK (n=9)   | ORX (n=9)  | EK (n=9)  |
|----------------|------------|------------|------------|-----------|
| BNP(ng/mL)     | 5,95±0,7*  | 14,3±3,2   | 2,75±0,45* | 9,86±1,55 |
| IGF-I(ng/mL)   | 0,47±0,14  | 0,52±0,043 | 0,48±0,18  | 0,76±0,13 |
| TGF-β1 (ng/mL) | 0,60±0,02* | 0,69±0,01  | 0,59±0,03* | 0,87±0,02 |

**OVX:** Ovariectomize grup, **DK:** Dişi kontrol, **ORX:** Orşiektomize grup, **EK:** Erkek kontrol, **BNP:** Beyin natriüretik peptid, **IGF-I:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, **TGF-β1:** Transforming growth faktör-β1. Sonuçlar (Ortalama ±SD) şeklinde sunulmuştur.

**Deney ve kontrol gruplarında BNP'nin kemik yapım ve yıkım belirleyicileri düzeyleri ile korelasyonu:**

BNP ile kemik yapım belirleyicileri Ca, P, ALP, OK ve kemik yıkım belirteçleri CTX serum, CTX idrar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Deney ve kontrol gruplarında BNP'nin progenitör faktörler IGF-I ve TGF- $\beta$ 1 ile korelasyonu**

BNP ile TGF- $\beta$  arasında OVX grupta ( $r = 0,653$ ;  $p = 0,036$ ), ORX grupta ( $r = 0,552$ ;  $p = 0,038$ ) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki, DK grupta ( $r = -0,450$ ;  $p = 0,04$ ), EK grupta ( $r = -0,375$ ;  $p = 0,04$ ) negatif yönde zayıf bir ilişki tesbit edildi. BNP ile IGF-I arasında OVX, ORX, DK, EK grupları arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

**TARTIŞMA**

Araştırmacılar insan ve ratlarda normal büyüme, erişkin yaşam ve osteoporozda görülen ve temelde yatan biyolojik mekanizmaların benzer olduğunu; bu nedenle rat iskeletinin insandaki osteoporozla yönelik çalışmalarda iyi bir model oluşturması gerektiğini savunmaktadır (9).

Cerrahi olarak bilateral overlerin çıkarılması sonucu oluşturulan postmenopozal osteoporozun deneysel modeli ovariektomize (OVX) tip, testislerin çıkarılması (cerrahi kastrasyon) sonucu oluşturulan hipogonadizme bağlı osteoporozun deneysel modeli orşiektomize (ORX) tip deneysel osteoporoz olarak isimlendirilir (10,11).

Osteoporoz tanısına yönelik yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile OVX ve ORX gruplarında beklendiği gibi osteoporoz geliştiği ve her iki deneysel metodun dişi ve erkek deneklerde deneysel osteoporoz gelişmesinde başarılı yöntemler olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada osteoporoz oluşturmayı planlayarak ovariektomize edilen dişi ratlar ile orşiektomize edilen erkek ratların KMY ölçümleri DEXA ile değerlendirildi. Ovariektomize dişi ve orşiektomize erkek gruplarında kontrol gruplarına göre belirgin düşük KMY değerleri tesbit edildi. Osteoporotik dişi grupta lomber ve femur KMY değerleri lomber bölgede daha belirgin olmak üzere hem lomber hem femur bölgesinde osteoporotik değerlerdeydi. Erkeklerde ise femur bölgesinde lomber bölgeye göre KMY değerleri daha düşük ve her iki bölgede de osteoporotik değerlerdeydi.

Bizim bulgularımız Audran ve arkadaşlarının yapmış olduğu orşiektomize erkek sıçanların KMY değerleri ve kemik kırılabilirlik testlerinin incelendiği çalışmayla benzer sonuçları içermektedir. Audran ve arkadaşları; hipogonadal os-

teoporoz modelini erkek ratlarda oluşturmuş ve hipogonadizmi olan erkek hastaların KMY düzeyleri, femur kırık yüzdesi ve kırılabilirlik testleri arasındaki benzerlikleri göstermiştir. Orşiektomize erkek ratlarda her iki bölgede de osteoporoz gelişmekte ancak femur bölgesindeki osteoporoz daha belirgin ve kırık görülme insidansında belirgin bir ilişki tesbit edilmiştir (12,13).

Melhus ve arkadaşlarının yapmış olduğu ovariektomize tip deneysel postmenopozal osteoporoz modelinde; lomber bölgede daha belirgin olmak üzere her iki bölgede osteoporoz gelişmiş ve kırık oluşturma testleri açısından her iki bölge de zayıf iken vertebralarda bu durumun daha belirgin olduğu sonucunu bildirmişlerdir (14).

Kemik turnover kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik formasyonu, kemik rezorpsiyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir döngüdür. Kemik turnoverinde kemik yapım (formasyon) markırı olarak, sıklıkla ALP, kemiğe spesifik ALP ve OK düzeylerine bakılmaktadır. Kemik yıkımı (rezorpsiyon) göstergesi olarak ise CTX, NTX, PICP, DPD değerlerine bakılmaktadır (13). Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen, kemik dışı kaynaklarının da olması dolayısıyla osteoporozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Serum osteokalsin seviyesi kemik yapımının sensitif bir göstergesi olup, histomorfometrik göstergelerle korelasyon gösterir (14,16). Tip I kollajenin osteoklastlarca yıkılması neticesinde dolaşıma N-telopeptid (NTX) ve C-telopeptid (CTX) salınır. Tip I kollajen telopeptidlerinin (NTX ve CTX) kemik yıkımı için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (17).

Tip I kollajen telopeptidlerinin serum ve idrar değerleri arasında, idrar değerlerinin osteoporozda KMY ile korelasyonunun daha spesifik olduğu gösterilmiştir (18).

Ohta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranı ile ALP ve osteokalsin serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir (19).

Minura ve arkadaşları, premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), deokspiridinolin (DPD) ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve PICP miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (20).

Garnero ve arkadaşlarının menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada, en düşük KMY değerlerine sahip kadınlarda osteokalsin, NTX, CTX ve kemik ALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (21).

Worsfold ve arkadaşları idrarda özellikle NTX'in osteoporoz tedavisini izlemede daha hassas olduğunu tespit etmişlerdir (22).

Chaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise biyokimyasal göstergeler arasında gelecekteki kemik kaybını öngörmeye en duyarlı olanın başlangıç NTX seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir (23).

Bizim çalışmamızda; osteoporotik gruplarda kontrol gruplarına göre daha yüksek OK ve ALP düzeyleri tesbit ettik. CTXserum ve idrar düzeyleri ise yine osteoporotik gruplarda kontrol gruplarına göre daha yüksekti. KMY ile OK, ALP ve CTXserum ve idrar değerleri arasında zıt yönde kuvvetli bir ilişki tesbit ettik.

Kemik yıkım göstergelerinin osteoporotik hastalarda artması beklenen bir bulgu olmakla beraber kemik yapım göstergelerinin de osteoporotik hastalarda artmış bulunması paradoks gibi algılanabilir. KMY düşük olan olgularda kemik yıkım ürünlerine ek olarak yapım göstergelerinin kan seviyelerinin yüksek olması hızlı kemik döngüsüne işaret etmektedir. Esas olarak artmış olan yıkımı karşılamak için yapım süreci de hızlanmıştır.

Beyin natriüretik peptid (BNP) esas olarak kardiyak ventriküllerden salınan natriüretik peptidler ailesinin üyesidir. BNP'nin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon olmak üzere bilinen biyolojik etkilerinin yanında bugün itibarı ile kemik gelişimi ve metabolizması üzerine olan etkisinden bahsedilmektedir. Suda ve arkadaşları yüksek BNP düzeyine sahip transgenik farelerde endokondral ossifikasyonun artmış turnoverinden kaynaklanan kemik anormallikleri, büyüme plağının aşırı büyümesiyle artmış kifoz, uzamış ekstremite, pençeler ve kuyrukla karakterize bir dizi fenotipik değişiklikleri göstermişlerdir. Bu bulgular sonucunda iskelet ve kemik metabolizması üzerine BNP'nin etkili olduğunu rapor etmişlerdir (8). Matsukawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada NPR-C geni knockout edilerek (kromozomal bir oynama ile genin yapımını uyardığı hormon veya reseptörün azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması hedeflenir) BNP'nin plazmadan temizlenmesinin azaltıldığı tibia kültürleri ve fareler fenotipik olarak incelenmiştir. Hücre kültürlerinde osteoblastlarda sayı ve

yapıca artma, osteoid dokuda artma, endokondral ossifikasyonda artma, hiperosteozis, osteoid dokuda artış ve etrafında aşırı üretilmiş kollajen tip1 tesbit ettiler. NPR-C nin tamamen eksik olduğu farelerde fenotip olarak sırtlarında kamburlaşma, kuyrukta uzama, uzamış femur, uzun ve S harfi şeklinde gelişmiş vertebra yapısı ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (24).

Kajita ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; postmenopozal osteoporozu olan 381 Japon kadın kemik rezorpsiyonunun en yoğun olduğu postmenopozal dönemde 5 yıllık süre ile longitudinal bir çalışmada izlenmiş, BNP genindeki varyasyonlar ile radial KMY değişiklikleri arasındaki korelasyon tesbit edilmiş. BNP geni promotör bölgesindeki 381T/C varyasyonu varlığında T alleli homozigot taşıyıcılarının radial KMY değerleri en düşük, C alleli homozigot taşıyıcılarında en yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu tesbit ettiler. SNP olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizminin tesbit edilmesi osteoporoz ile BNP arasında doğrudan ya da dolaylı ilişkilerin olabileceğini belirtmişlerdir (25).

Bizim çalışmamızda osteoporotik OVX ve ORX gruplarında BNP düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ovariectomi yapılan postmenopozal osteoporoz oluşturduğumuz dişi grupta BNP değerlerinin azlığı, kajita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir. Ancak Kajita ve arkadaşları radial KMY değerlerini çalışmışlar biz ise yapmış olduğumuz deneysel çalışmada lumbal L1-L4 ortalama BMD ve femur total KMY düzeylerini ve BNP düzeyleri ile olan ilişkisini göstermek istedik. OVX ve DK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ( $r=0,636$  ;  $p=0,01$ ), OVX ve DK gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında ( $r=0,531$  ;  $p=0,02$ ) pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu. Ovariectomi ile deneysel osteoporoz oluşturulan dişi grupta BNP düzeyindeki düşüklük, BNP'nin direkt ya da dolaylı olarak osteoporoz etyopatogenezinde yer alabileceğini düşündürmüştür. Lomber bölgede daha düşük olan KMY değerleri ile BNP değerleri arasındaki korelasyonun daha belirgin olması osteoporoz ile olan kuvvetli ilişkisine de işaret ettiğini düşünmekteyiz.

Orşiektomi ile deneysel osteoporoz oluşturulan erkek grupta BNP düzeyleri kontrol gruplarına göre daha düşük düzeydedir. Bizim çalışmamız mevcut literatürde osteoporotik erkeklerdeki BNP düzeylerinin ve KMY ile ilişkisinin incelendiği ilk araştırmadır. ORX ve EK gruplarının lumbal L1-L4 ortalama KMY ve BNP değerleri arasında ( $r=0,603$  ;  $p=0,008$ ), ORX ve EK gruplarının gruplarının femur total KMY ve BNP değerleri arasında ( $r=0,735$  ;  $p=0,01$ ) pozitif

tif yönde kuvvetli bir ilişki bulundu. Yukardaki çalışmalarla benzer bir şekilde osteoporoz oluşturulan grupta BNP değerlerinin düşük olması ve femur total KMY değerlerinin daha düşük olduğu erkek osteoporotik grup ile BNP değerleri arasındaki kuvvetli ilişki osteoporoz etyopatogenzinde doğrudan ya da dolaylı olarak BNP'inde yer aldığı göstermiştir.

Kemik dokusu IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerinden zengindir (26,27). IGF-I'in serum miktarlarındaki yaşa bağımlı azalmalar IGF-1 ve IGF-II'nin iskelet miktarındaki yaşa bağlı azalma ile paralellik gösterir. Östrojenlerin IGF-I ve IGF-II üretimini uyararak kemik dokusu üzerine proliferatif etkilerinde rol oynadıkları bildirilmektedir (28). TGF- $\beta$  kemikte bol olarak bulunur, kemik yıkımını önler, kemik oluşumunu uyarır ve kemik üzerine çift etkili bir faktör olarak rol oynayabilir. TGF- $\beta$  kemik hücrelerinden salınır ve yıkım süresince aktive edilmesi bu hücrelerin apoptozisini hızlandırarak osteoporozu neden olabileceğini düşündürmektedir.(29)

TGF- $\beta$ 1'deki polimorfizmler osteoporozlu kadınlarda daha önemli olup, hem osteoporotik, hem de normal kadınlarda düşük kemik kitlesi ve azalmış kemik döngüsü ile ilişkilidir. IGF-1'in KMY ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar literatürde olmasına rağmen serum IGF-1 düzeylerinin kemik yapım markırı olarak kullanıldığını gösteren çalışma yoktur (30).

Literatürde her ne kadar osteoporozda progenitör sitokinlerden IGF-1ve TGF- $\beta$ 1düzeyleri çalışılmış olsada; BNP ve progenitör sitokinler ve bunların birbiriyle ilişkileri araştırılmamıştır. Ayrıca hem dişi hem erkek ratlarda deneysel osteoporoz oluşturulması ve hem lomber hem femur KMY değerleriyle korelasyonunun incelenmiş olması yönüyle bizim çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır.

Nicolas ve arkadaşları yaşları 50-59 arasında olan 46'sı erkek ve 20'si bayan 66 hastadan oluşan osteoporotik hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, IGF-I, TGF- $\beta$ 1 ve femur boyun KMY değerlerini karşılaştırmışlar. Kontrol grupları olarak aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerin kan bankasındaki değerleri ve aynı hastaların KMY değerlerini kıyaslamışlar. Osteoporotik grupta TGF- $\beta$ 1 düzeyleri düşük iken, IGF-I düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, femur boyun KMY değerleri ile TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu bildirmişler (31).

Bu bulgular bizim çalışmamızdaki erkek ve dişi osteoporotik grupların TGF- $\beta$ 1 ve IGF-I bulguları ile benzerlik göstermektedir. Osteoporotik gruplar ile kontrol gruplarının TGF- $\beta$ 1 değerleri karşılaştırıldığında osteoporotik gruplarda TGF- $\beta$ 1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

daha düşüktü. IGF-I değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Bizim çalışmamızda osteoporotik gruplarda lumbal L1-L4 ortalama KMY ve femur total KMY düzeyleri ile TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tesbit edilirken IGF-I düzeyleri ile arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

## SONUÇ

Deneysel osteoporoz oluşturmak amacıyla dişi denekler için bilateral ovariektomi ve erkek denekler için bilateral orşiektomiden 4 ay sonra KMY değerleri deney gruplarında osteoporoz geliştiğini göstermektedir.

Osteoporotik gruplarda ALP, OK, CTXserum ve CTXidrar değerleri kontrol gruplarına göre yüksek, TGF- $\beta$ 1 ve BNP değerleri düşük fakat Ca, P, IGF-I değerlerinde fark yoktu. Korelasyon testlerinde BNP ile KMY ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tesbit edildi.

Bu çalışmada; osteoporoz oluşturulan dişi ve erkek ratlarda BNP düzeylerinin daha düşük saptanması ve KMY ile BNP düzeyleri arasında pozitif yöndeki kuvvetli ilişkinin varlığı osteoporoz ile BNP'nin ilişkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

**Finansal Destek:** Bu gözlemsel çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

**Etik Komite Onayı:** Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 14.05.2008 tarih, 08/40 numaralı karar ile onay alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- MU,HD; Veri Toplama- MU; Veri Analizi/Yorumlama- MU,HD; Yazı Taslağı- MU; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- HD; Son Onay ve Sorumluluk- MU,HD.

## KAYNAKLAR

1. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması; In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 2005; 1-7.
2. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000;11:192-202.
3. Nancy L, Dequeker J, Gregory R. Bone structure and function. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al. Rheumatology. WB Saunders Company, Philadelphia 2003:2029-41.
4. Guyton AC. Textbook of Medikal Physiology (11 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore 2006; pp 979-95.
5. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi; In: Yılmaz C (ed),



Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, 5-29.

**6.** Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. In: Favus (ed), Primer On the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Lippincott Raven, New York 1993; pp 16-31.

**7.** Hagiwara H, Sakaguchi H, Itakura M, et al. Autocrine regulation of rat chondrocyte proliferation by natriuretic peptide C and its receptor, natriuretic peptide receptor. *J Biol Chem* 1994 Apr 8;269(14):10729-33.

**8.** Suda M, Ogawa Y, Tanaka K, et al. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad* 1998;95:2337-42.

**9.** Frost HM, Jee WS. On the rat model human osteopenias and osteoporosis. *Bone and Mineral* 1992;18:227-236.

**10.** Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J, et al. immobilization as the pathogenesis of osteoporosis; Experimental and clinical studies. *Osteoporosis Int* 1997;7:57-62.

**11.** Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research; Markus R, Feldman D, Kelsey J (ed), Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996, pp. 671-90.

**12.** Audran M, Chappard D, Legrand E et al. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DEXA and histomorphometry in humans and in the orchidectomized rat model. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(4):214-7.

**13.** Wang X, Wang M, Cui X, et al. Antiosteoporosis effect of geraniin on ovariectomy-induced osteoporosis in experimental rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(6):1-8.

**14.** Melhus G, Solberg LB, Dimmen S et al. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2007 Jun;78(3):393-403.

**15.** Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(6):366-72.

**16.** Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.

**17.** Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 2):189-202.

**18.** Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Gökçe YK (ed). Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 1998, pp. 104-18.

**19.** Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, et al. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size at premenopausal subjects. *Bone* 1993;14(2):111-6.

**20.** Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J* 1995;42(6):797-802.

**21.** Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23.

**22.** Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, Davie MW. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. *Clin Chem* 2004;7:324-8.

**23.** Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1537-44.

**24.** Matsukawa N, Grzesik W, Tagahashi N, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide systems. *Proc Natl Acad* 1999;96:7403-8.

**25.** Kajita M, Ezura Y, Iwasaki H, et al. Association of the -381T/C promoter variation of the brain natriuretic peptide gene with low bone-mineral density and rapid postmenopausal bone loss. *J Hum Genet* 2003;48(2):77-81.

**26.** Nasu M, Sugimoto T, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1997;136(6):608-616.

**27.** López-Quiles J, Forteza-López A, Montiel M, Clemente C, Fernández-Tresguerres JA, Fernández-Tresguerres I. Effects of locally applied Insulin-like Growth Factor-I on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(5):652-8.

**28.** Ebeling PR, Jones JD, O'Fallon WM, et al. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on bone turnover in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1384-87.

**29.** Reddi A. BMPs: from bone morphogenetic proteins to body morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:249-50.

**30.** Nasu M, Sugimoto T, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1997;136(6):608-16.

**31.** Nicolas V, Prewett A, Bettica P, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *Clin Endocrinol Metab* 1994 May;78(5):1009-10.

## Acil Serviste Tüp Torakostomi Uygulanmış Hastaların İncelenmesi

### Analysis of the Patients with Tube Thoracotomy in Emergency Department

 Necmi Baykan<sup>1</sup>,  Şule Yakar<sup>2</sup>,  Ömer Salt<sup>3</sup>,  Ömer Önal<sup>4</sup>,  Seda Özkan<sup>5</sup>,  Nesij Doğan Kaymaz<sup>6</sup>,  
 Polat Durukan<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Nevşehir Devlet Hastanesi, Acil Servis, Nevşehir, Türkiye

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>5</sup>Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>Edirne I.Sultan Murat Devlet Hastanesi, Acil Servis, Edirne, Türkiye

<sup>7</sup>Medical Park Gaziantep Hastanesi, Acil Servis, Gaziantep, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Acil tıp hekimleri veya göğüs cerrahisi hekimleri tarafından tüp torakostomi uygulanan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2010 ile Aralık 2014 yılları arasında 5 yıllık süreçte yapıldı. Hastalara hangi tanımlarla tüp torakostomi uygulandığı, tanı konulurken yapılan görüntüleme teknikleri ve hastaların sonlanışı araştırıldı. Ayrıca acil tıp hekimleri ile diğer cerrahi branşlar tarafından uygulanan tüp torakostomi işlemleri kıyaslandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 638 hasta dahil edildi. Hastaların %76,60'ı erkek, %23,40'ı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 47,1; minimum değer 3, maksimum değer 93'tü. Hastaların radyolojik kayıtları incelendiğinde; %19,50' sine sadece akciğer grafisi, %44' üne sadece toraks BT, %36,50' sine ise hem akciğer grafisi hem de Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekildiği görüldü. Yapılan bu görüntülemelerde %75,50 oranda pnömotoraks, %22,90 oranda plevral mayi, %17,10 oranda da hemotoraks bulundu. Pnömotoraks sebepleri irdelendiğinde %49,20 oranla en sık travmatik pnömotoraks, plevral mayi sebeplerinde %15,40 oranla maligniteye sekonder olduğu ve hemotoraks sebeplerine bakıldığında ise %16,70 oranla yine travmaya sekonder olduğu izlendi. Travmatik hastalara bakıldığında pnömotoraks dışı ek toraks patolojisi en sık %38,10 oranla kot fraktürü olduğu; yine bu hasta grubunda pnömotoraks dışı ek sistemik patolojinin %32,60 oranla kas-iskelet patolojisi olduğu görüldü. Hastaların acil serviste sonlanışlarına bakıldığında en sık %54,20 oranla yoğun bakım ünitelerine yatırıldığı ve %3,80 inin ise acil serviste eksitus olduğu görülmüştür. Acil tıp hekimleri ile diğer cerrahi branş hekimleri tarafından uygulanmış olan tüp torakostomi işlemlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Toraks travmaları eşlik eden ekstratoraksik yaralanmalar ve hayati organları ilgilendiren yaralanmalara neden olduğu için hızlı ve sistematik olarak değerlendirilmeli ve gerekli tedavi vakit kaybetmeden uygulanmalıdır. Mortalite ve morbidite oranlarının zamana karşı savaşla düşürülebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** tüp torakostomi, acil servis, toraks travması

#### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics of patients who underwent tube thoracostomy performed by emergency medicine physicians or thoracic surgeons.

**Materials and Methods:** This study was conducted during 5-years period between January 2010 and December 2014 retrospectively. With which diagnoses tube thoracostomy was performed to the patients, the imaging techniques used during diagnosis, and outcomes of the patients were investigated. Also, tube thoracostomy procedures performed by emergency medicine physicians and other surgical branches were compared.

**Results:** 638 patients were included in the study. 76.60% of the patients were male and 23.40% were female. The mean age of the patients was 47.1 years; the minimum value was 3, the maximum value was 93. When the radiological records of the patients were analysed; It was seen that only chest X-ray was taken in 19.50%, only thorax Computed Tomography (CT) in 44%, and both chest X-ray and thorax CT in 36.50%. Pneumothorax was found 75.50%, pleural effusion 22.90%, and hemothorax 17.10% in these images. When the causes of pneumothorax were analysed; traumatic pneumothorax was the most common with a rate of 49.20%, the causes of pleural effusion with a rate of 15.40% was secondary to the malignancy and when the causes of hemothorax were examined; it was observed that secondary to trauma with a rate of 16.70%. In patients presenting with trauma, the most frequently observed additional thoracic pathology excluding pneumothorax was rib fracture in 35.2%; again in this group the concomitant systemic pathology excluding pneumothorax was found to be musculoskeletal pathology with a rate of 32.60%. Considering the outcomes of the patients in the emergency department, 54.20% were admitted to the intensive care units most frequently and 3.80% were exitus in the emergency department. The difference between tube thoracostomy procedures performed by emergency medicine physicians and other surgeons was statistically significant.

**Conclusion:** Due to thoracic traumas cause concomitant extrathoracic injuries and injuries involving vital organs, they should be evaluated quickly and systematically and the necessary treatment should be performed without delay. It should be noted that mortality and morbidity rates can be reduced by fighting against time.

**Keywords:** tube thoracostomy, emergency department, thoracic trauma



**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Necmi Baykan  
Nevşehir Devlet Hastanesi, Acil Servis, Nevşehir



**e.mail:** drnecmibaykan@gmail.com



**Tel:** 0+90 506 396 3930

**Geliş tarihi/Received:** 08.12.2021

**Kabul tarihi/Accepted:** 21.02.2022

## GİRİŞ

Derin bir inspirasyonla akciğerin hava ile dolması sağlanması için normal şartlarda plevral kavitede negatif basınç vardır. Plevral kaviteye kan (hemotoraks), hava (pnömotoraks), püy (püyotoraks) veya lenf (şilotoraks) dolarsa negatif basınç ortadan kalkar ve akciğer genişleme kapasitesi kısıtlanır. Tüp torakostomi plevral kaviteden hava, sıvı, kan, püy, boşaltılması için uygulanan bir tüp olarak tanımlanır ve çoğunlukla 4. veya 5. interkostal aralıktan ön veya orta aksiler hat üzerinden uygulanır. Plevral boşluktaki hava veya sıvıların dışarı alınmasını sağlar (1). Tüp torakostomi göğüs cerrahları tarafından çok sık kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Hayat kurtarıcı bir işlem olmasından dolayı cerrahlar, yoğun bakım hekimleri ve acil hekimleri tarafından da uygulanması gerekebilir (2).

Mutlak kontrendikasyonu hastanın reddetmesi veya plevral zarların tüm hemitoraks boyunca yapışık olmasıdır. Rölatif kontrendikasyonları ise antikoagülan kullanan veya koagülopatili kanama riski ve işlem yapılacak bölgede enfeksiyonu olan hastalardır (1).

Bu çalışma ile ilgili cerrahi branş olan göğüs cerrahi hekimlerinin sayılarının azalması sonucu acil tıp hekimlerinin göğüs tüpü takma oranının artması sonucu kliniğimizde uygulanmış olan tüp torakostomi hastalarının özellikleri ile acil tıp hekimleri ile dış branşlar tarafından uygulanmış olan tüp torakostomi işlemlerinin kıyaslaması araştırılmaya çalışılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2010 ile Aralık 2014 yılları arasında 5 yıllık süreçte Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde tüp torakostomisi uygulanmış 638 hasta ile yapıldı. Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı gibi demografik verilerine ulaşıldı. Hastaların acil servise başvuru şekilleri ve şikâyetleri, hastalara tüp torakostomisinin neden uygulandığı, tanılarının hangi radyolojik tetkik ile konduğunu, hastalığının etiyojisinde ne bulunduğu, primer patoloji yanı sıra ek toraks patolojisinin varlığı ve ek diğer sistemik patolojilerinin varlığı, tüp torakostomiyi hangi branşın uyguladığı, acil servis takiplerinin ne şekilde sonlandığı araştırıldı. Acil serviste tüp torakostomi işlemi uygulanmış tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi'ne bağlı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.09.2015 tarih ve 2015/413 karar numarası ile onay alınarak yapıldı.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 22 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Versiyon

15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortanca ve çeyrek aralıklar (IQR) olarak belirtildi. Kategorik veriler frekans ve yüzdeler olarak belirtildi ve x2 veya Fisher's exact testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dosyalarında bilgilerine eksiksiz bir şekilde ulaşılabilen 638 hasta dâhil edildi. Hastaların %76,60'ı (n:489) erkek, %23,40'ı (n:149) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 47,1±2 olarak saptandı. Hastaların komorbid hastalıkları, acil servise başvuru şekilleri ve başlıca şikâyetleri ile yıllara göre dağılımı incelendi. Hastaların %50,20'si travmatik iken %48,80'i nontravmatikti. Hastaların temel demografik verileri Tablo-1'de listelendi.

Hastaların akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kayıtları incelendiğinde; %19,50'sine (n:125) sadece akciğer grafisi, %44'üne (n:281) sadece toraks BT, %36,50'sine ise hem akciğer grafisi hem de toraks BT çektiği görüldü. Yapılan radyolojik görüntülemelerin bir kısmında pnömohektoraks da tespit edilmişti ve %75,50 oranda pnömotoraks, %22,90 oranda plevral mayi, %17,10 oranda da hemotoraks bulundu. Tespit edilen pnömotoraksın sebepleri irdelendiğinde %49,20 oranla en sık travmatik pnömotoraks, plevral mayi sebeplerinde %15,40 oranla maligniteye sekonder olduğu ve hemotoraks sebeplerine bakıldığında ise %16,70 oranla yine travmaya sekonder olduğu izlendi. Hastaların yapılan radyolojik görüntülemeleri ve bulguları Tablo-2'de listelendi. (Bazı hastaların tanısında her iki tanının da olmasından dolayı konmuş olan tanıların toplamı hasta sayısından daha fazladır.)

Travmatik hastalara bakıldığında eş zamanlı biden fazla ek patolojileri olduğu görülmesine rağmen pnömotoraks dışı ek toraks patolojisi en sık %38,10 oranla kot fraktürü olduğu tespit edildi. Yine bu hasta grubunda pnömotoraks dışı ek sistemik patolojinin %32,60 oranla kas-iskelet patolojisi olduğu görüldü. Hastaların ek patolojik bulguları Tablo-3'te listelendi.

Hastalar tüp torakostomi uygulayan branşa göre bakıldığında %50,80'inin acil tıp hekimi tarafından uygulandığı görüldü. Sonlanış durumlarına göre yapılan değerlendirilmede ise %54,20 oranla yoğun bakım ünitesine yatırıldığı tespit edildi. Tüp torakostomi uygulayan branş ve hastanın acil serviste sonlanış durumu Tablo-4'te listelendi.

**Tablo 1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların temel demografik özellikleri

| Özellikler                  | n (%)      |
|-----------------------------|------------|
| <b>Cinsiyet</b>             |            |
| Erkek                       | 489 (76,6) |
| Kadın                       | 149 (23,4) |
| <b>Komorbid hastalıklar</b> |            |
| Malignite                   | 142 (22,3) |
| DM                          | 123 (19,3) |
| HT                          | 75 (11,8)  |
| KOAH                        | 51 (8)     |
| KAH                         | 40 (6,3)   |
| KBY                         | 30 (4,7)   |
| Diğer                       | 12 (1,9)   |
| Hastalığı olmayan           | 165 (25,7) |
| <b>Başvuru şekli</b>        |            |
| Ayaktan                     | 237 (37,1) |
| 112 ile                     | 217 (34)   |
| Dış merkezden sevk          | 98 (15,1)  |
| Poliklinikten               | 86 (13,5)  |
| <b>Başlıca şikayeti</b>     |            |
| Travma                      | 320 (50,2) |
| Nefes darlığı               | 248 (38,9) |
| Göğüs ağrısı                | 56 (8,8)   |
| Diğer                       | 14 (2,2)   |
| <b>Yıllar</b>               |            |
| 2010                        | 117 (18,3) |
| 2011                        | 92 (14,4)  |
| 2012                        | 104 (16,3) |
| 2013                        | 142 (22,3) |
| 2014                        | 183 (28,7) |

**DM;** Diabetes Mellitus, **HT;** Hipertansiyon, **KOAH;** Kronik obstruktif Akciğer Hastalığı, **KAH;** Koroner Arter Hastalığı, **KBY;** Kronik Böbrek Yetmezliği

**Tablo 2:** Hastaların yapılan radyolojik görüntülemeleri ve tanıları

| Özellikler                  | n (%)      |
|-----------------------------|------------|
| <b>Görüntüleme</b>          |            |
| Toraks BT                   | 281 (44)   |
| Akciğer grafisi + Toraks BT | 232 (36,5) |
| Akciğer grafisi             | 125 (19,5) |
| <b>Tanı</b>                 |            |
| Pnömotoraks                 | 482 (75,5) |
| Plevral mayi                | 146 (22,9) |
| Hemotoraks                  | 109 (17,1) |
| <b>Pnömotoraks sebebi</b>   |            |
| Travma                      | 314 (49,2) |
| Spontan                     | 95 (14,9)  |
| İyatrojenik                 | 73 (11,4)  |
| <b>Plevral mayi sebebi</b>  |            |
| Malignite                   | 98 (15,4)  |
| Travma                      | 26 (4,1)   |
| Pnömoni                     | 16 (2,5)   |
| Diğer                       | 6 (0,9)    |
| <b>Hemotoraks sebebi</b>    |            |
| Travma                      | 107 (16,7) |
| İyatrojenik                 | 1 (0,2)    |
| Diğer                       | 1 (0,2)    |

**Tablo 3:** Hastaların ek patolojik bulguları

| Özellikler                           | n (%)      |
|--------------------------------------|------------|
| <b>Toraks patolojisi</b>             |            |
| Kot fraktürü                         | 243 (38,1) |
| Akciğer kontüzyonu                   | 143 (22,4) |
| Skapula fraktürü                     | 47 (7,4)   |
| Klavikula fraktürü                   | 45 (7,1)   |
| Pnömomediastinum                     | 27 (4,2)   |
| Sternum fraktürü                     | 17 (2,7)   |
| <b>Toraks dışı sistem patolojisi</b> |            |
| Kas-İskelet Sistemi                  | 208 (32,6) |
| Gastrointestinal Sistem              | 134 (21)   |
| Nörolojik Sistem                     | 120 (18,8) |
| Genitoüriner Sistem                  | 24 (3,8)   |
| Kardiyovasküler Sistem               | 15 (2,4)   |

**Tablo 4:** Tüp torakostomi uygulayan branş ve acil serviste sonlanış durumları

| Özellikler      | n (%)      |
|-----------------|------------|
| <b>Branş</b>    |            |
| Acil tıp        | 324 (50,8) |
| Göğüs cerrahi   | 308 (48,3) |
| Çocuk cerrahi   | 6 (0,9)    |
| <b>Sonlanış</b> |            |
| YBÜ yatış       | 346 (54,2) |
| Servis yatış    | 228 (35,7) |
| Sevk            | 40 (6,3)   |
| Eksitus         | 24 (3,8)   |

## TARTIŞMA

Acil servise müracaat eden hastalar içerisinde toraks travması olan hasta grubu önemli bir yere sahiptir. Toraks travmalarında, akciğerler, kalp ve büyük damarlar gibi hayati organları kapsadığından dolayı, bu organların hasarlanması durumunda ciddi riskler barındırır. Bu organlardaki yaralanmalar, tüm vücutta perfüzyon ve oksijenasyon bozukluklarına yol açabileceği için morbidite ve mortaliteye yol açabilir (3).

Göğüs travmalarında önemli vital organların da yaralanması söz konusu olduğunda süratle tedavi edilmeli ve bozulan kardiorespiratuvar sistemin düzenli çalışması yeniden sağlanmalıdır. Genellikle izole organ yaralanmaları olmayıp diğer sistem travmaları ile birlikte. Bu nedenle göğüs patolojilerine odaklanıp diğer sistem patolojileri göz ardı edilmemelidir (4).

Tekinbaş ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre toraks travmasına uğrayan erişkinlerin yaş ortalaması 38-43 arasında değişmektedir (5). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması ülke ortalamasından yüksek olarak 47 bulunmuştur. Bu durum çalışmaya alınan hastalarda non-travmatik hastaların yaklaşık yarısını oluşturması, non-travmatik hasta popülasyonunun da genelde yaşlı hastalardan oluşmasından kaynaklandığı öngörülmüştür.

Toraks travmalarının erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (6). Çalışmamızda da toraks travmaları literatürle uyumlu olarak daha sıklıkla erkeklerde görülmüştür. Toraks travmalarının ciddi sayılabilecek bir kısmında diğer sistem patolojileri de bulunmaktadır ve bu hastaların acil servisteki bakımı bu hastalardaki morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Altunkaya ve ark. tarafından acil servislere başvuran toraks travmalı hastaların %17,70-%77,30'ünde izole toraks travması bildirilmiştir (3). Çalışmamızda izole toraks travması oranı literatürle uyumlu olarak %42 idi.

Toraks yaralanmaları içerisinde bulunan hayati organların etkilenmesi ve hayati organ etkilenimi sonucu tüm vücudun oksijenizasyonun bozulması nedeniyle diğer sistemleri de etkilenir. Özellikle 20-40 yaş arasında travmaya bağlı ölümlerin önemli nedenlerindedir. Toraks travmalarının %70'ini künt, %30'unu penetran yaralanmalar oluşturmaktadır (7). Bizim çalışmamızda da tüp torakostomi uygulanmış toraks travmalarının %35'i penetran %65'i de künt travmalar oluşturmaktadır. Bu durum literatürle uyumlu bulunmuştur.

Göğüs travmaları basit yumuşak doku yaralanmasından ibaret olabileceği gibi hayatı tehdit eden intratorasik yaralanmaları da içerebilir. Travmalarda oluşan toraks patolojileri farklı çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte, kot kırıkları genellikle ilk sırada yer almaktadır. Toraks travmalı hastaların %35-40'ında kot kırıkları olduğu bildirilmiştir (3,4,7). Yine bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde %38,10 oranla en sık kot fraktürleri toraks travmalarına eşlik etmiştir.

Toraks travmalarında kot fraktürlerinin yanısıra toraksın diğer kemiklerinin (klavikula, skapula ve sternum) de daha

az görülmele beraber kırıkları da görülmektedir (5). Çalışmamızda skapula kırıkları, kemik patolojileri arasında ikinci sırayı almaktadır.

Sternum kırıkları kot kırıklarına göre çok daha az görülür ve beraberinde kot kırıkları da varsa kalp yaralanması olasılığı daha fazladır (3). Çalışmamızda sternum kırıkları da %2,70 oranında görülmüştür.

Çalışmamızda toraks travmalarına en sık ekstremitte yaralanmaları eşlik etmiştir. Bu durum Shorr ve ark. (8) yaptığı çalışmayla ve literatür verileriyle uyumludur (4).

Yavuzer ve ark. yaptığı ve Yalçinkaya ve ark. yaptığı çalışmalarda toraks travmalarında en sık görülen intratorasik patolojiler sırasıyla pnömotoraks, hemotoraks ve hemopnömotorakstır (7,9). Ülkemizde toraks travmalarında pnömotoraks sıklığı %26 olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık pnömotoraks bulunmuştur ancak oranı %94 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni de bölgeye hizmet veren üçüncü basamak bir acil servis olması ve ağır travma hastalarının gelmesi olabilir.

Toraks travması olan hastaların mortalitesi üzerinde, yaklaşık 1/3'ünde görülen akciğer kontüzyonu etkilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akciğer kontüzyonu %11-12,50 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ise bu oran %22,40 bulunmuştur. Yine bunun sebebi acil servisimizin üçüncü basamak bir acil servis olup, daha ağır vakaların servisimizde bakılıyor olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çobanoğlu ve ark. yaptığı çalışmada mortalite oranı %1,80 olarak tespit edilmiştir (4). Göğüs yaralanmalarında mortalite oranları, MTOS (Major Trauma Outcome Study)'da %9 (10), Çağırıcı ve ark.'nın çalışmasında %2 (11), 987 olguluk bir seride %1,30 (12) olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise acil serviste mortalite oranı %3,80 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamız retrospektif olması dolayısıyla diğer servis ve yoğun bakım ünitelerine devir edilen hastaların mortalite durumları bilinmemektedir. Bu durum çalışmamızın eksikliklerindedir. Mortalite oranı sadece acil serviste eksitus olanlarla bile ülkemizde yapılmış çalışmalara göre yüksek bulunmuştur.

## SONUÇ

Toraks travmaları eşlik eden ekstratorasik yaralanmalar ve hayati organları ilgilendiren yaralanmalara neden olduğu için hızlı ve sistematik olarak değerlendirilmeli ve gerekli tedavi vakit kaybetmeden uygulanmalıdır. Mortalite ve morbidite oranlarının zamana karşı savaşla düşürülebilir.

ceği unutulmamalıdır. Acil tıp hekimlerinin yıllar içerisinde tüp takma sayıları artmış ve travmatik hastalara tüp torakostomi işlemi uygulanırken daha çok nontravmatik servis yatışı gereken hastalarda bu artış gerçekleşmiştir.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

**Finansal Destek:** Bu gözlemsel çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

**Etik Komite Onayı:** Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.09.2015 tarih ve 2015/413 karar numarası ile onay alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- NB, PD; Veri Toplama- NB, ŞY, NDK; Veri Analizi/Yorumlama- ÖS, SÖ; Yazı Taslağı- NB; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- ÖÖ; Son Onay ve Sorumluluk- NB, ŞY.

## KAYNAKLAR

1. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Huang H, Li Q, Dryllis G, et al. Tube thoracostomy; chest tube implantation and follow up. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6. Suppl 4:470.
2. Kesieme EB, Dongo A, Ezemba N, Irekpa E, Jebbin N, Kesieme C. Tube thoracostomy: complications and its management. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:256878.
3. Altunkaya A. Analysis of 282 patients with thoracic trauma. *Türk J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;15:127-32.
4. Çobanoğlu U. Göğüs Travması: 110 Olgunun Analizi. *Toraks Dergisi*. 2006;7(3):162-9.
5. Tekinbaş C, Eroğlu A, Kürkçüoğlu İC, Türkyılmaz A, Yekeler E, Karaoğlanoğlu N. Toraks travmaları: 592 olgunun analizi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2003;9:275-80.
6. Imamoğlu OU, Oncel M, Erginel T, Tunçay E, Dalkılıç G, Acar H ve ark. Toraks travmalarında yaklaşım: 110 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*. 1999;7:450-3.
7. Leblebici İH, Kaya Y, Kocak AH. Analysis of 302 cases with chest trauma. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;13:392-6.
8. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. *Ann Surg*. 1987;206:200-5.
9. Yalçinkaya I, Biliciler U. Traumatic bronchial rupture. *Eastern Journal of Medicine*. 1999;4:39-41.
10. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Lawnick MM, Keast SL, Bain JL, et al. The major trauma outcome study: establishing national norms for trauma care. *J Trauma*. 1990;30:1356-65.
11. Çağırıcı U, Uc H, Calkavur T, Gürcün U, Badak İ, Bilkay Ö ve ark. Toraks travmaları: 6 yıllık deneyimlerimiz. *Ulusal Travma Dergisi*. 1998;4:248-52.

**12.** Cakan A, Yuncu G, Olgac G, Alar T, Sevinç S, Kaya ŞÖ ve ark. Göğüs travmalı 987 olgunun analizi. Ulusal Travma Dergisi. 2001;7:236-41.

## Hasta Güvenliğine Genel Bir Bakış

### An Overview on Patient Safety

Emine Korkmaz

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sertifikalı Eğitim Koordinatörlüğü Kayseri, Türkiye

#### ÖZ

Hasta güvenliği, hastane bakım sürecindeki olumsuz sonuçları veya yaralanmaları önleme, advers olayları iyileştirme veya hafifletme olarak tanımlanmaktadır. Hasta güvenliği, son yıllarda daha fazla önem kazanmasına karşın, aslında çok eski çağlarından beri var olan bir konudur. Sağlık hizmeti sunumunun her aşamasında hasta güvenliğinin sağlanması ve buna bağlı olarak tıbbi hataların önlenmesi, kurumların öncelikleri arasında yer almaktadır. Hasta güvenliğinde amaç, hasta ve hasta yakınlarını, hastane çalışanlarını fiziki ve psikolojik olarak olumlu etkileyecek bir ortam yaratarak güvenliği sağlamaktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl on milyona yakın insan önlenebilir hatalı tıbbi uygulamalar nedeni yaralanmakta ya da hayatını kaybetmektedir. En sık karşılaşılan hatalı uygulamaların ilaç uygulamaları, anestezi ve cerrahi hatalara yönelik yaralanmalar, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, güvenli olmayan kan ve kan ürünü uygulaması, düşmeler ve basınç yaraları olduğu bildirilmiştir. Hasta güvenliğinin sağlanması için dünya genelinde pek çok kuruluş çeşitli çalışmalar yapmış ve bu çalışmaların sonucunda nitelikli ve güvenli sağlık hizmeti sunabilmek için bazı raporlar düzenlenmiştir. Bu raporlardan en önemlisi 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan Institute of Medicine (IOM) "To Err is Human: Building a Safer System (Her İnsan Hata Yapabilir; Daha Güvenilir Bir Sağlık Sistemi Oluşturmak)" isimli raporudur. IOM' un raporunun yayınlanmasından sonra hataların önlenmesi ve sağlık hizmetinin kalitesinin artırılması için kültürel bir değişimin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizde de uluslararası düzeyde hasta güvenliği bilincini yaymak ve kültürünü geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmakta ve günümüzde bu çalışmaların olumlu sonuçları klinik uygulamaya yansımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** hasta güvenliği, tıbbi hata, sağlık hizmetleri, hemşirelik

#### ABSTRACT

Patient safety is defined as preventing adverse outcomes or injuries in the hospital care process, curing or mitigating adverse events. Although patient safety has gained more importance in recent years, it is actually an issue that has existed since ancient times. Ensuring patient safety at every stage of health service delivery and, accordingly, preventing medical errors are among the priorities of institutions. The aim of patient safety is to provide safety by creating an environment that will positively affect patients and their relatives, hospital staff, physically and psychologically. According to the World Health Organization, close to ten million people are injured or die every year due to preventable malpractice. It has been reported that the most common malpractices are drug administration, injuries due to anesthesia and surgical errors, healthcare-associated infection, unsafe injection practices, unsafe blood and blood product administration, falls, and pressure sores. Many organizations around the world have carried out various studies to ensure patient safety, and as a result of these studies, some reports have been prepared in order to provide qualified and safe health services. The most important of these reports is IOM's report "To Err is Human: Building a Safer System", published in the United States in 1999. After the publication of IOM's report, it was emphasized that a cultural change was necessary to prevent errors and improve the quality of health care. Intensive studies are carried out in our country to spread the awareness of patient safety and to develop the culture at the international level, and today the positive results of these studies are reflected in clinical practice.

**Keywords:** patient safety, medical mistake, health services, nursing

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Emine Korkmaz  
Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sertifikalı Eğitim  
Koordinatörlüğü Kayseri, Türkiye

**e.mail:** eminebes@gmail.com

**Tel:** +90 352 315 77 00

**Geliş tarihi/Received:** 15.11.2021  
**Kabul tarihi/Accepted:** 29.03.2022



## GİRİŞ

Sağlık hizmetleri geliştikçe sağlık hizmeti sunumunda kalite unsuru giderek ön plana çıkmaktadır. Bu konuda öne çıkan önemli unsurlardan birisi de hasta güvenliğidir. Hasta güvenliği kavramı, ilk kez Hipokrat tarafından ifade edilen ve tıbbın genel paradigması haline gelmiş “önce zarar vermemek” anlayışı içerisinde yer almaktadır. Ancak, sağlık hizmetlerinde her tıbbi uygulama ve girişim, kendiliğinden bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Günümüzde bu risklerin azaltılması ya da kontrol altına alınabilmesi için daha hassas ve ayrıntılı bir yaklaşım olan hasta güvenliği kavramı ön plana çıkmaktadır.

### Hasta Güvenliği ve Tıbbi Hata Kavramı

Hasta güvenliği “hastane bakım sürecindeki olumsuz sonuçları veya yaralanmaları önleme, advers olayları iyileştirme veya hafifletme olarak tanımlanmaktadır (1,2). ABD’de tıbbi uygulamalara yön veren en etkili kuruluş olarak bilinen Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine - IOM) hasta güvenliğini “hastalara gelecek zararın önlenmesi” olarak tanımlamıştır (3). Amerikan Ulusal Hasta Güvenliği Vakfı (National Patient Safety Foundation- NPSF) ise, “sağlık hizmetine bağlı hataların önlenmesi ve sağlık hizmetine bağlı hataların neden olduğu hasta hasarlarının azaltılması veya ortadan kaldırılması” şeklinde tanımlamıştır (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise hasta güvenliğini, “sağlık bakım hizmeti ile ilgili önlenabilir hataların ve risklerin engellenmesi ya da en aza indirilmesi” olarak tanımlamaktadır (5).

Hasta güvenliği kaliteli hasta bakımı açısından değerlendirildiğinde; sağlık bakımı sırasında oluşabilecek kazalardan veya istenmeyen olaylardan kaçınma, bu türdeki olayların önlenmesi, olumsuz sonuçların iyileştirilmesi ve güven kültürünün oluşturulması gibi sağlık hizmeti hedeflerinin gerçekleştirildiği uygulamalar olarak açıklanabilir (3,6).

Hasta güvenliğinde amaç, hasta ve hasta yakınlarını, hastane çalışanlarını fiziki ve psikolojik olarak olumlu etkileyecek bir ortam yaratarak güvenliği sağlamaktır. Burada temel hedef, hizmet sunumu sırasında hata oluşmasını engelleyecek, hatalar nedeniyle hastayı olası zararlardan koruyacak, hata olasılığını ortadan kaldıracak bir sistemin kurulmasıdır. Hasta güvenliğinin sağlık çalışanları, kurumlar ve hastaların dahil olduğu bir güvenlik kültürü üzerine kurulmuş olan ve hataları önleyen, oluşan hatalardan ders alan bir bakım sistemi ile mümkün olduğu bildirilmektedir (7).

Sağlık hizmeti sunumunun her aşamasında hasta güvenliğinin sağlanması ve buna bağlı olarak tıbbi hataların önlenmesi, kurumların öncelikleri arasında yer almaktadır.

Türkçeye tıbbi uygulama hatası ya da tıbbi kötü uygulama olarak çevrilen malpraktis kavramı, Latince ‘mala’ ve ‘praxis’ kelimelerinden türemiş olup, ‘kötü, hatalı uygulama’ anlamına gelmektedir (8). Ulusal Hasta Güvenliği Vakfı’nın tanımına göre tıbbi hata kavramı, hastaya sunulan sağlık hizmeti sırasında kasıtsız bir aksamanın neden olduğu beklenmeyen sonuçtur. Tıbbi hatalar, hasta güvenliğini tehdit etmenin yanı sıra mortalite ve morbiditede artışa, yatış süresinde uzamaya, hukuksal sorunlara ve sağlık bakım hizmetlerinin maliyetinin artmasına da neden olmaktadır (9,10). Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından yayınlanan “to err is human” isimli rapor ile sağlık hizmetlerinin en önemli iki sorunu, tıbbi hatalar veya hasta güvenliği ve sağlık hizmetinde kalite sorunu gözler önüne serilmiştir. Bu rapora göre hastaneye yatan hastalarda bakım sırasında tıbbi hata görülme sıklığı %2.9-3.7 arasında bulunmuş, bu hataların %53-58’i önlenabilir tıbbi hatalar olarak tanımlanmıştır (11). Yine aynı raporda Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) her yıl 98,000 kişinin tıbbi hatalar nedeni ile hayatını kaybettiği, tıbbi hataların önemli bir kısmının da bireysel hatalardan çok, sistemdeki hatalardan kaynaklandığı bildirilmektedir (11,12). DSÖ 2017 verilerine göre, ABD’de tıbbi hatalar ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almakta ve hastanede yatan her on hastadan birinde %50 oranında önlenabilir bir hata meydana geldiği bildirilmektedir (5). ABD’de yapılan bir çalışmada ise sağlık profesyonellerinin ve toplumun sağlık hizmeti aldıkları sırada tıbbi hata ile karşılaşma oranının sırasıyla %35 ve %42 olduğu bildirilmiştir (11,12). IOM’ un raporunun yayınlanmasından sonra hataların önlenmesi ve sağlık hizmetinin kalitesinin artırılması için kültürel bir değişimin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Bunun için suçlama ve cezalandırma kültürü yerine, hataların korkmadan ve çekinmeden bildirildiği, hataların hastalara zarar vermeden önce belirlendiği, önceki hatalardan ders çıkarıldığı bir sistemin yani hasta güvenliği kültürünün oluşturulması gerekmektedir (13). Hasta güvenliği kültürü, kurumun sağlık hizmeti sunumundaki imajını ve yetkinliğini belirleyen birey ya da grubun değer yargılarının, inançlarının, tutumlarının, algılarının ve davranış biçimlerinin ürünüdür (14). Hasta güvenliği konusu ile ilgili son yıllarda ulusal ve uluslararası birçok araştırma yapılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, güvenlik kültürünün benimsendiği kurumlarda hasta bakım çıktılarında olumlu değişimlerin yaşandığı, cerrahi alan enfeksiyonlarının ve istenmeyen olayların minimuma indiği, tıbbi hataların yok denecek kadar az meydana geldiği, yatış süresinde azalma, morbidite ve mortalite oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir (15-18). Ayrıca pozitif bir güvenlik kültürüne sahip kurumlarda görev yapan sağlık profesyonellerinde, mesleki doyumun arttığı, psikolojik ve mental iyilik hallerini sağlandığı, bilgi, beceri ve motivas-

yonlarının yükseldiği, tükenmişlik yaşamadıkları ve stres yönetimi becerilerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (19,20).

### Hasta Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi

Hasta güvenliği, son yıllarda daha fazla önem kazanmasına karşın, aslında çok eski çağlarından beri var olan bir konudur. Hasta güvenliği kavramının temellerini M.Ö. 1700 yıllarda hazırlanan "Hamurabi kanunlarına" dayandıran çalışmalar bulunmaktadır (21-23). Hamurabi kanunların 218. ve 219. maddesinde cezai yaptırım öngörülmüş ve "Hekimin hastasını öldürmesi veya tehlikeli bir şekilde yaralaması halinde her iki elinin kesileceği" yazılmıştır. Ayrıca Hipokrat'ın tıbbın temel paradigmasını oluşturan 'Primum non nocere' yani 'Öncelikle zarar verme' sözü de dönemin hasta güvenliği anlayışını yansıtmaktadır (24-26). İngiltere'de 1883 yılında "Tıbbi ihmal" kavramı, gündeme gelmiştir. Modern hemşireliğin kurucusu olan Florence Nightingale "bir hastanenin yapması gereken ilk şeyin hastaya zarar vermemesi, yapmaması gereken ilk şeyin ise mikrop saçmaktır" ifadesiyle hasta güvenliğine ilişkin tarihsel süreçte yer edinmiştir (27). Osmanlı Devleti'nden günümüze kadar gelen arşiv belgeleri de sağlık alanında hasta güvenliği kavramıyla ilgili bilgiler vermektedir. Arşiv belgeleri arasında hasta güvenliği ile ilgili olarak en çok karşılaşılan belge rıza (onam) belgesidir. Osmanlı Devleti'nde hekimlerin özellikle cerrahların yapacakları ameliyatlar için rıza beyanı istedikleri, bu sayede herhangi bir olumsuz sonuçta hasta veya hasta yakınının kan davası gütmesi veya diyet (tazminat) talep etmesinin önüne geçilmiş olduğu görülmüştür (28). 1861 tarihli Belediye İspençiyarlık Sanatının İcrasına Dair Nizamname'nin 18. maddesinde ise "Reçete ile eczacı dükkanından yapıp verilen ilaçların ağız mühürlü olup üzerinde filan kimse için şöyle istimal olunacaktır diye tahrir olunmuş yaftası ile verilecektir ve dahilen istimal olunan ilaçların yaftası turuncu olacaktır" denerek bugünkü anlamıyla güvenli ilaç uygulamalarına yönelik düzenlemeler bulunmaktadır (29).

### Ulusal ve Uluslararası Hasta Güvenliği uygulamaları

1951 yılında kurulan Birleşik Komisyon (Joint Commission International - JCI) tarafından sağlık hizmetlerinde kalite ve güvenliği sağlamak için çalışmalar başlatılmasına rağmen hasta güvenliği uygulamaları 1960'lardan sonra sağlık sisteminde yerini almıştır (6). 20. yüzyılın özellikle ikinci yarısında hasta güvenliği çalışmaları hız kazanmıştır. Bu alanda yapılan ilk kapsamlı çalışma 1974 yılında California'da yaklaşık 20.000 yatan hastanın dosyalarının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %4,5'inin başına istenmeyen bir olay geldiği, bu istenmeyen olaylardan %1'inin ihmal sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir (30). Amerikan Tıp Enstitüsü 1995 yılında

kalite çalışmalarına başlamış ve temel olarak 'kalite kesintisiz ölçülmeli ve geliştirilmelidir' ilkesini benimsemiştir. Hasta güvenliğinin sağlanması için dünya genelinde pek çok kuruluş çeşitli çalışmalar yapmış, bu çalışmaların sonucunda nitelikli ve güvenli sağlık hizmeti sunabilmek için bazı raporlar düzenlenmiştir (6, 31-36). Bu raporlardan en önemlisi 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan IOM'nin "To Err is Human: Building a Safer System (Her İnsan Hata Yapabilir; Daha Güvenilir Bir Sağlık Sistemi Oluşturmak)" isimli raporudur. Söz konusu raporda; hasta güvenliği merkezinin kurulması, ülke çapında bir raporlama sisteminin geliştirilmesi, hasta güvenliği programlarının oluşturulması, hasta güvenliğine odaklı performans standartlarının belirlenmesi ve hasta güvenliğini geliştirmek için etkinliği kanıtlanmış uygulamaların hayata geçirilmesi gibi önemli öneriler yer almaktadır (6,31). Bunun devamında Tıp Enstitüsü, 2001 yılında 'Crossing the Quality Chasm (Kalite Uçurumlarını Geçmek)' isimli ikinci bir rapor yayınlamıştır. Bu rapora göre sağlık sisteminin güvenli, etkili, hasta odaklı, zamanında, verimli ve eşit dağılımlı bir şekilde yeniden yapılandırılması önerilmektedir (32). Institute of Medicine'nin 2003 yılında yayınladığı 'Keeping Patient Safety: Transforming Work Environment of Nurses and Patient Safety: Achieving a New Standard for Care' isimli raporlarında sağlıkta kalitenin güçlendirilebilmesi için öncelikli seçilen yirmi alan ve bu alanlardan ilaç yönetimi, yaşlı sağlığı ve hastane enfeksiyonlarının hasta güvenliği ile ilgili olduğu görülmektedir (33,34). DSÖ, tüm üye ülkelerde hasta güvenliği konusuna daha çok dikkat çekebilmek ve hasta güvenliğinin sağlanmasının önündeki engelleri ortaya koymak ve majör düzeyde çözümler üretebilmek amacıyla, "World Alliance for Patient Safety" (Hasta Güvenliği İçin Dünya İttifakı) raporunu yayınlamıştır. Bu raporun en önemli sonuçlarından birisi de "Speak Up" programının tanımlanmış olmasıdır. Bu program; hasta ve yakınlarının tedavi süreçlerinde aktif olarak katılmalarını, soru sormalarını ve daha dikkatli olmalarını hedeflemektedir. "Speak up" programıyla, bilinçli hastaların kendi tedavi ve bakım süreçlerine katılımları öngörülmüştür. "Word Alliance for Patient Safety" raporu, hasta odaklı sağlık hizmeti sunumu anlayışıyla, hasta güvenliğinin sağlanmasında hastaların önemini vurgulaması bakımından da oldukça önemlidir (35). Joint Commission sağlık kurumları akreditasyonuna yardımcı olması amacıyla 2002 yılında "National Patient Safety Goals" başlığıyla Amerika Birleşik Devletleri için Hasta Güvenliği Ulusal Hedeflerini ilan etmiştir (36). Bu hedefler 2008 yılında uluslararası geçerlilik kazanmış ve yıllık olarak yayınlanmaya başlanmıştır. En son 2016 yılı için yayınlanan hasta güvenliği hedefleri şunlardır;

- Hasta kimliğinin doğrulanması,
- Kurum içi etkin iletişimin sağlanması,

- Güvenli İlaç Kullanımı (Yüksek Riskli İlaçların Güvenliğinin Sağlanması),
- Tıbbi cihazların test, kontrol ve kalibrasyonu,
- Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyon riskinin azaltılması ve önlenmesi,
- Hasta güvenliği risklerinin belirlenmesi (Düşme, intihar, vb.),
- Doğru- Taraf, Doğru- Prosedür ve Doğru- Hasta Cerrahisinin Sağlanması (37).

Avrupa Birliği de 2005 yılında yayınladığı bildirmede, ülkelerin sağlık hizmetleri sunumunda hasta güvenliğinin öneme dikkat çekmiş ve siyasi gündeminde hasta güvenliği konusunu öncelikli olarak ele almıştır (38).

Sağlık bakım sistemindeki uluslararası politikalar ve düzenlemeler, ülkemizdeki sağlık politikalarını ve hizmet sunumunu da etkilemiştir. Dolayısıyla ülkemizde standartlar gereğince, hasta ve çalışan güvenliğini tehdit eden olaylar izlenmekte, kayıt altına alınmakta, analiz edilmekte ve iyileştirilmektedir (39). Bu bağlamda 2006 yılında hasta güvenliği derneğinin kurulması, hasta güvenliği konusunda atılmış ilk adımdır. Dernek çok sayıda ulusal ve uluslararası kongre ve toplantılar düzenleyerek hasta güvenliği bilincini ve kültürünü yaymayı amaçlamıştır. Sağlık Bakanlığı da hasta güvenliği konusunu ilk olarak "Hizmet Kalite Standartları kapsamında ele almış ve "Hasta ve Çalışan Güvenliği" başlığı altında içeriği JCI ve DSÖ hasta güvenliği hedeflerinden oluşan otuz dört adet standart belirlemiştir (40).

Bununla birlikte 29 Nisan 2009 tarihinde, 27214 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Tebliğ" ilk yasal düzenlemedir. Daha sonra Nisan 2011 de "Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına" dair yönetmelik yayınlanarak hasta ve çalışan güvenliği ile ilgili yaşanan sorunlara dikkat çekilmiştir. Bu yönetmeliğin amacı, "Tüm sağlık kurumlarında, hasta ve çalışan güvenliği için güvenli hizmet sunumu ve güvenli bir ortam sağlanması, hizmet sunumunda kalitenin artırılmasına, sağlık kurumunda hasta ve çalışanlar için muhtemel risklerin belirlenmesine, bu risklerin giderilmesi için uygun yöntem ve tekniklerin belirlenmesine ve hizmet içi eğitimler ile güvenli hizmet sunumu ve güvenli çalışma ortamının sürdürülebilirliğinin sağlanmasına yönelik usul ve esasları düzenlemektir.

Bu yönetmelikle hasta güvenliği konusunun, kurumun tamamını ilgilendiren bir sorumluluk olduğunu ve kurum yöneticilerinin bu konuyu bir bütün olarak değerlendirmelerine vurgu yapılmıştır (6).

## Hemşirelik ve Hasta Güvenliği

Hasta güvenliği, hasta bakımı ve hemşirelik hizmetlerinin kalitesinin vazgeçilmez unsurudur. Uluslararası Hemşireler Konseyi (International Council of Nurses - ICN) hasta güvenliği kavramını, "profesyonel sağlık bakım personelinin işe alınması, eğitimi, meslekte tutulması, performanslarının iyileştirilmesi, enfeksiyonlar ile mücadele, ilaçların güvenli kullanımı, cihaz emniyeti, sağlıklı klinik uygulamalar, sağlıklı bakım ortamının sağlanması, hasta güvenliği konusunda odaklanmış bilimsel bilgi ve liderlik gelişmesini sağlayacak alt yapı hizmetlerinin bir bütün halinde birleştirilmesi" olarak tanımlamaktadır (41). Sağlık bakım sürecinde hasta güvenliğinin sağlanmasında hemşireler kilit rol oynamaktadırlar. ICN'nin 2006 yılında yayınladığı bilgi ve eylem kılavuzunda doktor ve eczacılardan kaynaklanan hataların %86'sının hastaya zarar vermeden önce hemşireler tarafından engellenebileceği bilgisine yer verilmiştir (41). Hemşirelik uygulamalarının ve hemşirelerin hasta güvenliği konusundaki görüşlerinin belirlenmesine yönelik yapılan bir araştırmada, katılımcıların %74,6'sı hasta güvenliğini sağlık hizmetlerinin kişilere vereceği zararı önlemek amacıyla alınan önlemlerin tamamı olarak nitelendirmiş ve %96.9'u hasta güvenliği uygulamalarının gerekli olduğunu ifade etmişlerdir (42). Aynı çalışmada katılımcılar hasta güvenliği uygulamalarındaki rollerini, %66.9 oranıyla hasta güvenliğine ait riskleri belirleyen, önlemeye yönelik uygulamalarını planlayan, uygulayan ve değerlendiren sağlık profesyoneli olarak belirtmişlerdir (42). Hemşireler, bakımın her alanında hasta güvenliği ile iç içedirler. Bu bağlamda hastaların ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesi, hasta güvenliğinin savunulması ve istenmeyen olayların rapor edilmesi de hemşirenin görevleri arasındadır (43). Hemşirelerin hasta güvenliği uygulamalarındaki etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan araştırmalarda, günlük hasta başına ek bir hemşire ilavesi ile 30 günlük ölüm oranında %50, hemşire bakım saatinde 0.25'lik bir artış ile ölüm oranında %20 azalma sağlandığı belirtilmiştir. Benzer şekilde hemşirelik bakım saatindeki artış ile pnömoni vakalarında ve basınç yaralarında da önemli düzeyde azalma görüldüğü bildirilmiştir (34). Araştırma sonuçları nitelikli bir hemşirelik bakımı ile hasta güvenliğini tehdit edebilecek birçok komplikasyonun önlenilebileceğini açıkça göstermektedir (34).

DSÖ'ne göre her yıl on milyona yakın insan önlenebilir hatalı tıbbi uygulamalar nedeni yaralanmakta ya da hayatını kaybetmektedir. En sık karşılaşılan hatalı uygulamaların ilaç uygulamaları, anestezi ve cerrahi hatalara yönelik yaralanmalar, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, güvenli olmayan kan ve kan ürünü uygulaması, düşmeler ve basınç yaraları olduğu

bildirilmiştir (34). Bu durumların birçoğu hemşirelik bakımı ile birebir ilgili olup nitelikli hemşirelik uygulamaları ile önlenabilir durumlardır. Hemşirelikte sık karşılaşılan hatalı uygulamalar ise; hekim istemine veya mevcut protokollere uymama, ilaç uygulama hataları, yanlış veya uygun olmayan malzemenin kullanımına bağlı hatalar, hastaların yetersiz izlenmesinden kaynaklanan hatalar, iletişim eksikliğinden kaynaklanan hatalar ve düşmelerden kaynaklanan hatalardır (34). Olaya hemşireler açısından bakıldığında, hemşire sayısındaki yetersizlik, yorgunluk, dikkatsizlik, düzensiz çalışma saatleri, uygun olmayan fiziksel koşullar, hasta sayısının fazla olması, bilgisizlik, deneyimsizlik ve bilgilerin yenilenmemesi gibi faktörler tıbbi hatalara neden olmaktadır (44). Yapılan bir çalışmada, çalışanlar tarafından hasta güvenliği ile ilgili olaylar arasında sıklıkla hasta düşmeleri (%13.8), transfüzyon güvenliği (%12.3), cerrahi güvenliği (%12.3) ve ilaç güvenliği (%15.2) rapor edilmiştir (45). Katılımcıların %62'si karşılaştığı bir olayla ilgili olay bildiriminde bulunmadığını belirtirken, %24.6'sı 1 kez, %13.4'ü iki ve daha fazla kez olay bildiriminde bulunduğunu belirtmiştir. Ayrıca katılımcıların %84.1'i olay bildiriminde bulunma konusunda herhangi bir çekincelerinin olmadığını belirtirken, %15.9'u olay bildiriminde bulunma konusunda çekinceleri olduğunu ifade etmiştir. Bir başka çalışmada, ebe ve hemşire adaylarının %37'sinin stajları sırasında tıbbi hata yaptıkları, hataların çoğunluğunun (%59) ilaç hataları olduğu, yapılan bu hataların %12'sinde hastaların zarar gördüğü, ancak çoğunlukla (%71) hataları rapor etmedikleri bildirilmiştir (46). Bu sonuçlar gösteriyor ki hasta güvenliğinin sağlanmasına yönelik olarak hemşirelerin olası hatalara ve nedenlerine ilişkin farkındalık düzeylerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Çünkü hemşireler, bakımın her alanında hasta güvenliği ile iç içedirler. Hasta güvenliği uygulamalarının hemşireler tarafından benimsenmesi ve sürekliliğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda özellikle, hemşirelik hizmetleri yönetimi, hasta güvenliği kültürünün oluşturulması, geliştirilmesi ve hemşirelik hizmetlerinin sunumuna yansıtılması için stratejiler geliştirmelidir. Bu stratejiler; hasta güvenliğinin sağlanmasında hemşirelerin kurumda yapılan çalışma ve uygulamalarda aktif olarak yer alması, hasta güvenliği için kaynak ayrılması, hasta güvenliği bilgilerinin paylaşılması ve çalışanlarda farkındalığın yaratılabilmesi için eğitim programlarının düzenlenmesi, raporlama sistemi ile ilgili çalışanların desteklenmesi, multidisipliner iletişim ve iş birliği kurulması ve hemşirelik bakım protokollerinin geliştirilmesi ve düzenli takibini içermelidir.

## SONUÇ

Hastanelerde kaliteli ve güvenli hizmet sunumunun gerçekleşmesindeki temel öğelerden biri hasta güvenliği

uygulamalarıdır. Hasta güvenliği uygulamaları sağlık hizmetinin kalitesinin iyileştirilmesine doğrudan katkı sağladığından, sağlık hizmetleri alanında bugün dünya genelinde öncelikli ve önemli bir konu haline gelmiştir. Ülkemizde uluslararası düzeyde hasta güvenliği bilincini yaymak ve kültürünü geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar sayesinde kurumların tercih edilebilirliği, kalıcılığı ve sürekliliği ile birlikte hizmet alanların memnuniyeti de sağlanmaktadır. Hasta güvenliğinin hasta memnuniyetinin ötesinde, sağlık personeli ve kuruma fayda sağladığı da unutulmamalıdır.

**Çıkar çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Yazar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ramos RR, Calidgid CC. Patient safety culture among nurses at a tertiary government hospital in the Philippines. *Appl Nurs Res*. 2018;44:67-75.
2. Corina I, Abram M, Halperin D. The Patient's Role in Patient Safety. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(2):215-25.
3. Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, Erickson SM, editors. *Patient Safety: Achieving A New Standard for Care*. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
4. The National Patient Safety Foundation-NPSF. Agenda for Research and Development in Patient Safety. Available from: [www.npsf.org/pdf/r/researchagenda.pdf](http://www.npsf.org/pdf/r/researchagenda.pdf) (Erişim Tarihi: 10.11.2021).
5. World Health Organization (WHO). *Patient Safety: Making health care safer*. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255507> (Erişim Tarihi: 10.11.2021).
6. Korkmaz AÇ. Geçmişten günümüze hasta güvenliği. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2018 6(1): 10-9.
7. Samora JB, Shea KG, Chen AF, Turner P, Frick SL. Quality Improvement and Patient Safety: How Leadership Can Create a Culture of Safety: AOA Critical Issues Symposium. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(6):e25.
8. Çetin G. Tıbbi Malpraktis: Yeni yasalar çerçevesinde hekimlerin hukuki ve cezai sorumluluğu. *Tıbbi malpraktis ve adli raporların düzenlenmesi sempozyum dizisi* 2006;48:31-42.
9. Evçili F, Gölbaşı Z. Perinatal Hasta Güvenliği: Kavramsal Çerçeveden Hemşirelik Yaklaşımlarına. *Türk Fen ve Sağlık Dergisi (TFSD)*. 2020;1(1):14-28.
10. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, Miller M, Rubin H. How Can Clinicians Measure Safety and Quality in Acute

Care? *Int J Nurs Stud.* 2011;48(3):347-55.

**11.** Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.

**12.** Nath SB, Marcus SC. Medical errors in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry.* 2006;14(4): 204-11.

**13.** National Patient Safety Foundation (NPSF). *Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years After To Err Is Human.* Boston: NPSF, 2015. Available form: [http://www.npsf.org/resource/resmgr/PDF/Free\\_from\\_Harm.pdf](http://www.npsf.org/resource/resmgr/PDF/Free_from_Harm.pdf). (Erişim Tarihi: 10.11.2021).

**14.** Famolaro T, Yount ND, Hare R, Thornton S, Meadows K, Fan L, et al. *Hospital Survey on Patient Safety Culture: 2018 User Database Report.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.

**15.** DiCuccio MH. The Relationship Between Patient Safety Culture and Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Patient Saf.* 2015;11(3):135-42.

**16.** Najjar S, Nafour N, Vanhaecht K, Euwema M. The relationship between patient safety culture and adverse events: a study in palestinian hospitals. *Safety in Health* 2015;1:16.

**17.** Vaismoradi M, Griffiths P, Turunen H, Jordan S. Transformational leadership in nursing and medication safety education: a discussion paper. *J Nurs Manag.* 2016;24(7):970-80.

**18.** Leone RM, Adams RJ. Safety standards implementing. *Safety Standards: Implementing Fall Prevention Interventions and Sustaining Lower Fall Rates by Promoting the Culture of Safety on an Inpatient Rehabilitation Unit.* *Rehabil Nurs.* 2016;41(1):26-32.

**19.** Brunetto Y, Xerri M, Farr-Wharton B, Shacklock K, Farr-Wharton R, Trincherro E. Nurse safety outcomes: old problem, new solution the differentiating roles of nurses' psychological capital and managerial support. *J Adv Nurs.* 2016;72(11):2794-805.

**20.** Vifladt A, Simonsen BO, Lydersen S, Farup PG. Changes in patient safety culture after restructuring of intensive care units: Two cross-sectional studies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016;32:58-65.

**21.** Clark G. Organisational culture and safety: an interdependent relationship. *Aust Health Rev.* 2002;25(6):181-9.

**22.** Polk HC, Birkmeyer J, Hunt DR, Jones RS, Whittemore AD, Barraclough B. Quality and safety in surgical care. *Ann Surg.* 2006;243(4):439-48.

**23.** Ovalı F. Hasta güvenliği yaklaşımları. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi.* 2010;1(1):33-43.

**24.** Ilan R, Fowler R. Brief History of Patient Safety Culture and Science. *J Crit Care.* 2005;20(1):2-5.

**25.** Smith, CM. Origin and Uses of Primum Non Nocere -- Above All, Do No Harm. *The J Clin Pharmacol.* 2005;45(4):371-7.

**26.** Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, Volpe M. Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(9):759-66.

**27.** Masterson C, Pfaff BL, Dettmering C, Fleis J. Creating a Sustainable Culture of Safety Related to Hand Hygiene in an Integrated Health System. *American Journal of Infection Control.* 2016; 44(6):8.

**28.** Tokaç M. Türk Tıp Tarihine Ait Belgelerde Hasta Güvenliği. İçinde: Sur H, editör. *Hasta Güvenliği Yaklaşımları.* İstanbul: Medipolitan Eğitim ve Sağlık Vakfı Yayınları; 2009. s. 57-60.

**29.** Dilmen B. Hemşirelik Öğrencileri ve Hemşirelerin Hasta Güvenliği Kültürü Algılamalarının Değerlendirilmesi (Doktora Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.

**30.** Sur H. Hastane Yönetimi. İçinde: Palteki T, editör. *Hasta Güvenliği.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. s. 509-611.

**31.** Thomas MB, Houston S. Thirical Approach for Investigating Patient Safety. *Clin Nurse Spec.* 2005;19(3):129-34.

**32.** Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* IOM-Institute of Medicine. Washinton (DC): National Academies Press (US), 2000.

**33.** Adams K, Corrigan JM, editors. *Priority Areas for National Action: Transforming Health Care Quality.* IOM-Institute of Medicine. Washinton (DC): National Academies Press (US), 2003.

**34.** Akalın E, Çakmakçı M. Hemşirelikte Hasta Güvenliği: Türkiye ve Dünya Kitabında. Füsün Sayek TTB Raporları Kitapları. 1. Baskı. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları; 2011. s. 36-42.

**35.** World Health Organisation (WHO). *World Alliance for Patient Safety Geneva: World Health Organisation;* 2004.

**36.** The Joint Commission. *Hospital National Patient Safety Goals.* Available form: <https://www.jointcommission.org/standards/national-patient-safety-goals/>.pdf. (Erişim Tarihi: 10.11.2021).

**37.** National Patient Safety Agency (NPSA). *Seven Steps to Patient Safety, The Full Reference Guide, NPSA Health Reports,* London; 2004.

**38.** Patient Safety - Making it Happen! Luxembourg Declaration on Patient Safety, 2005. Available form: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_overview / Documents/ev\\_200504\\_05\\_rd01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_overview / Documents/ev_200504_05_rd01_en.pdf). (Erişim Tarihi: 10.11.2021).

**39.** Ardahan M, Alp YF. Hasta Güvenliği ve Hasta Güvenliğini Sağlamada Sağlık Çalışanlarının ve Yöneticilerin Rolü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2015;6:2.

- 40.** Çiçek A. Hemşirelerin Hasta Güvenliğine Yönelik Görüş ve Tutumlarının İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
- 41.** Fugen G, Kayahan M. Evaluation of the patient safety culture: survey of nurses/Hemşirelerin çalıştıkları kurumlardaki hasta güvenliği kültürünü değerlendirmeleri. *Journal of Education and Research in Nursing*. 2011;8(2):44.
- 42.** Çırpı F, Merih YD, Kocabey MY. Hasta güvenliğine yönelik hemşirelik uygulamalarının ve hemşirelerin bu konudaki görüşlerinin belirlenmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*. 2009; 2(3):26.
- 43.** Gökdoğan F, Yorgun S. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Güvenliği ve Hemşireler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;13.
- 44.** Dirik HF, İntepeler SS. The work environment and empowerment as predictors of patient safety culture in Turkey. *J Nurs Manag*. 2017;25(4):256-65.
- 45.** İstanbullu İ, Yıldız H, Zora H. Kartal Yavuz Selim Devlet Hastanesi'nde Uygulanan Güvenlik Raporlama Sisteminin Geliştirilmesine Yönelik Bir Araştırma. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2012;(4):1-17.
- 46.** Bodur S, Filiz E, Çimen A, Kapçı C. Ebelik ve hemşirelik son sınıf öğrencilerinin hasta güvenliği ve tıbbi hatalar konusundaki tutumu. *Genel Tıp Dergisi*. 2012; 22(2):37-42.

## Mesenchymal Stem Cell Therapy in Severe COVID-19 in a Young Male Healthcare Worker with Tetralogy of Fallot

### Fallot Tetralojisi Olan Genç Erkek Sağlık Çalışanının Şiddetli COVID-19'unda Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

Recep Civan Yüksel<sup>1</sup>, Esmra Eryılmaz Eren<sup>2</sup>, Ayşegül Ulu Kılıç<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Intensive Care Unit, Kayseri, Turkey.

<sup>2</sup>Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

<sup>3</sup>Erciyes University, School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

#### Öz

Şiddetli akut solunum yolu sendromuna neden olan yeni bir tip koronavirüs ilk olarak 2019 Aralık ayının sonunda Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmış ve hastalık hızla dünya çapında yayılmıştır. COVID-19 hafif hastalıktan şiddetli pnömونيye kadar bir dizi semptomla karakterize edilebilir. Kardiyovasküler hastalıklar COVID-19'un şiddetini ve mortaliteyi artırıyor. Fallot Tetralojisi en sık görülen siyanotik doğuştan kalp hastalığıdır.

Bu vaka, bir sağlık çalışanı ve Fallot Tetralojisi öyküsü olan yetişkin bir COVID-19 hastasıdır. Hastaya solunum sıkıntısı nedeniyle Yüksek Akışlı Nazal Oksijen tedavisi uygulandı. Ayrıca hastalık kritik süreçteyken Mezenkimal Kök Hücre uygulandı. Mezenkimal Kök Hücre tedavisinin ikinci gününden itibaren hastada klinik ve laboratuvar iyileşme gözlemlendi. Fallot Tetralojisi geçmişi olan genç sağlık çalışanı, COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma ihtiyaç duydu. Hastaya verilen antiviral tedavilere yanıt alınamadı. Hastanın tedavisinde Yüksek Akışlı Nazal Oksijen ve Mezenkimal Kök Hücre kullanıldı.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, mezenkimal kök hücre, fallot tetralojisi

#### ABSTRACT

A novel type of coronavirus (SARS-CoV-2), which causes severe acute respiratory syndrome, was first identified in Wuhan, China at the end of December 2019 and the disease rapidly spread worldwide. COVID-19 may be characterized by a range of symptoms, mild illness to severe pneumoniae. Cardiovascular diseases increase severity and mortality in COVID-19 patients. Tetralogy of Fallot is the most common cyanotic congenital heart disease. The present case is an adult COVID-19 patient with a history of Tetralogy of Fallot, who is a healthcare worker. High Flow Nasal Oxygen therapy was used due to respiratory distress. In addition, Mesenchymal Stem Cells were applied while the disease was in critical process. The clinical and laboratory improvement were observed in the patient from the second day of treatment of Mesenchymal Stem Cells. The young healthcare worker with a history of Tetralogy of Fallot needed critical care due to COVID-19. Response to the antiviral treatments given to the patient could not be obtained. High Flow Nasal Oxygen and Mesenchymal Stem Cells were used in the treatment of the patient.

**Keywords:** COVID-19, mesenchymal stem cells, tetralogy of fallot

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Recep Civan Yüksel,  
Kayseri City Training and Research Hospital, Department of Internal  
Medicine, Intensive Care Unit, Kayseri, Turkey

**e.mail:** recepcivan@hotmail.com

**Tel:** +90 5556245958

**Geliş tarihi/Received:** 16.10.2021  
**Kabul tarihi/Accepted:** 10.03.2022

## INTRODUCTION

At the end of 2019, severe acute respiratory syndrome due to a novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection appeared in China and caused a major global outbreak (1). The disease named 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is characterized by a range of symptoms, mild illness presenting with symptoms of an upper respiratory tract infection (dry cough, mild fever, sore throat) to severe pneumoniae.

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common type of cyanotic congenital heart disease (2). COVID-19 may be more severe in patients with a history of cardiovascular disease and the risk of death is increased. COVID-19 disease may itself cause direct and indirect cardiovascular complications including acute myocardial damage, myocarditis, arrhythmias, and venous thromboembolism. Also, treatments for COVID-19 may have cardiovascular side effects (3). That's because the management of cardiovascular disease (CVD) patients with COVID-19 is challenging. Stem cell therapy is recently have promising results for very difficult-to-treat disease. In particular, Mesenchymal Stem Cell (MSCs) has come to the fore in stem cell treatments. High resource potential, high proliferation ability, low risk of serious side effects and easy application are advantages of MSCs. MSCs may prevent cytokine storm with its immunomodulating feature and regeneration ability. Due to its contribution to the regeneration of respiratory epithelium MSCs prevent fibrosis in COVID-19 patients. Although it is not yet a standard recommendation in the treatment of COVID-19 with these thoughts, it is promising among the treatments that can be used (4).

Surviving Sepsis Campaign Guideline on the management of critically ill adults with COVID-19 has recommended the use of High Flow Nasal Oxygen (HFNO) instead of standard oxygen. Non-Invasive Mechanical Ventilation (NIMV) is a weak recommendation and supported by low-quality evidence in these guidelines and may reduce the rate of intubation compared to the conventional oxygen. HFNO is also reported to be more comfortable for the patient than NIMV (5).

## CASE REPORT

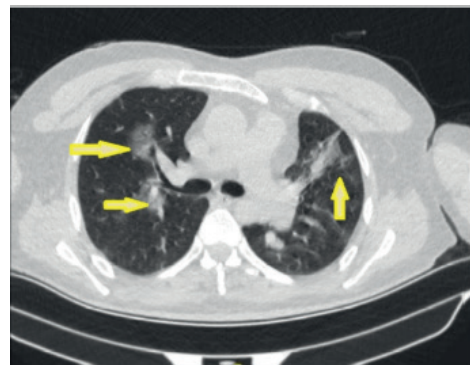
A 43-year-old male patient working as a medical secretary, with a history of his last operation while he is six years old due to ToF. The patient's symptoms related to ToF improved after six years of operation. He applied to the pandemic outpatient clinic of Kayseri City Hospital in April 2020 with symptoms of fever and fatigue. His vital signs were stable, except that his body temperature which was

38.5°C. Widespread bilateral interstitial infiltrations were noteworthy on the lung X-ray (Figure 1).

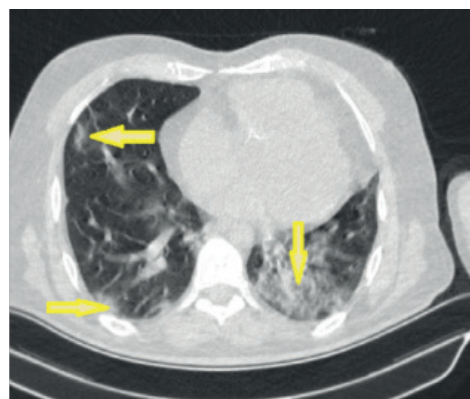


**Figure 1.** Widespread bilateral interstitial infiltrations are noteworthy on the lung x-ray.

Computed Tomography (CT) findings showed ground-glass opacities in the lower lobe and posterobasal segment of the left lung compatible with viral pneumonia (Figure 2).



**Figure 2A.** In the CT section of the patient, infiltrations and interstitial involvement and ground glass areas are observed.



**Figure 2B.** In the CT section of the patient, peripheral ground-glass areas attract attention.



Hydroxychloroquine 400 mg/day maintenance after loading 800 mg/day, clarithromycin 1gr/day, ceftriaxone 2gr/day and oseltamivir 150mg/day treatments were initiated. On the first day of his hospitalization, the SARS-Cov-2 Polymerase Chain Reaction (PCR) test from the nasopharyngeal swab was negative. Clarithromycin and hydroxychloroquine were discontinued when the corrected QT Distance (QTc) was 530 milliseconds (ms) on Electrocardiography (ECG) performed on the second day of treatment. Levofloxacin 500mg/day treatment for atypical pneumonia was initiated. QTc times were between 480-520 ms in daily ECG follow-ups. The symptoms of patient did not improve, while bacterial cultures of blood, urine and sputum remained negative. On the fourth day of his hospitalization, the SARS-Cov-2 PCR swab sample was tested again and it was negative. Oseltamivir treatment that the patient was receiving was completed and discontinued after five days. On the eighth day of hospitalization second control CT was performed and revealed a progression with consolidated areas accompanied by multilobar peripheral and centrally located ground glass density areas in both lungs. Ceftriaxone 2g/day was changed by piperacillin-tazobactam 13.5 g/day. The patient had respiratory distress with respirator a rate of 35/minute and an oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) of 86% while receiving 6lt/minute nasal oxygen, he trans-

ferred to intensive care unit (ICU). In admission to the ICU, the respiratory rate was 34 / min, body temperature was 37.6°C, heart rate was 112/min, and the measured systolic blood pressure was 132 mmHg. There was a significant increase in the C-reactive protein (CRP) (Table 1). Favipiravir 600 mg/day maintenance after loading 1600 mg/day was added to the patient's treatment. Piperacillin-Tazobactam 13.5 gr/day was continued and levofloxacin was stopped. Elongation continued in QTc in ECG and was calculated as 504 ms. Due to the low oxygen saturation and tachypnea HFNO therapy was initiated. The HFNO treatment was started with current 60lt / min and fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) value 60% and titration was performed with oxygen saturation >90%. The rapid antibody test performed on the 11th day of symptoms began was positive, and the patient was treated with 1x10<sup>6</sup>/kg MSCs. MSCs used were products produced in the Erciyes University Genome and Stem Cell Center in the unit of good manufacturing process, originating from an allogeneic umbilical cord. These products were intravenously infused in saline and administered to the patient. The respiratory distress of patient improved after two days after the treatment with MSCs, and the flow in HFNO treatment was reduced to 40 lt/min and FiO<sub>2</sub> to 40%. CRP, D-Dimer, Ferritin values gradually decreased (Table 1). Favipiravir treatment was completed after five days.

**Table 1.** Trends in laboratory test of patient with COVID-19 during his hospitalization and receiving MSCs therapy

| Laboratory measures                   | Normal ranges             | At admission to hospital | At admission to ICU | 1st day of MSCs | 3 <sup>th</sup> day of MSCs | 7 <sup>th</sup> day of MSCs |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| White blood cell count                | 4.5-10×10 <sup>9</sup> /l | 6.8                      | 7.3                 | 9.8             | 6.4                         | 7.3                         |
| Neutrophil count, ×10 <sup>9</sup> /l | 1.8-7.5                   | 4.04                     | 6.2                 | 8.5             | 4.3                         | 4.9                         |
| Lymphocyte count, ×10 <sup>9</sup> /l | 0.8-3.2                   | 1.2                      | 0.8                 | 0.6             | 1.2                         | 1.4                         |
| Aspartate aminotransferase, u/l       | 0-40                      | 23                       | 41                  | 54              | 105                         | 38                          |
| Alanine aminotransferase, u/l         | 0-41                      | 35                       | 32                  | 40              | 143                         | 109                         |
| Procalcitonin, ng/ml                  | < 0.5                     | 0.07                     | 0.26                | 0.35            | 0.22                        | 0.05                        |
| C-reactive protein, mg/dl             | 0-5                       | 7.5                      | 95                  | 183             | 34                          | 13                          |
| Lactate dehydrogenase, u/l            | 135-225                   | 204                      | 370                 | 663             | 305                         | 250                         |
| Ferritin, ng/ml                       | 30-400                    | 303                      | 871                 | 2123            | 1750                        | 776                         |
| D-dimer, ng/ml                        | 0-500                     | 310                      | 400                 | 6940            | 560                         | 300                         |
| Fibrinogen mg/L                       | 2000-4000                 | 510                      | 4480                | 6430            | 5190                        | 5180                        |

Trends in laboratory test of patient with COVID-19 during treatment.

\*MSC: Mesenchymal Stem Cells

On the eighth day of his admission to the ICU, the patient was separated from HFNO and started with conventional 4lt/min nasal oxygen treatment, since there was no respiratory distress and normal oxygen saturations despite decreased HFNO support. The patient was transferred to the inpatient clinics on the 10th day of ICU hospitalization and was discharged two days after.

## DISCUSSION

This current case was an adult COVID-19 patient with a history of ToF, who was also a healthcare worker. The Surviving Sepsis Campaign guideline recommends HFNO as a poor recommendation and poor-quality evidence for oxygenation of COVID-19 patients (5). However, this presented patient was received HFNO and there was no need for intubation during his ICU stay.

Although the SARS-CoV-2 PCR test from the nasopharyngeal swab was negative twice, the treatment for COVID-19 was initiated as the patient's CT had findings compatible with COVID-19, later the antibody test was also found positive. In the diagnosis of COVID-19, the sensitivity of PCR is not high and repeated samples are recommended. In order to avoid delay in diagnosis, considering CT findings as well as PCR testing is recommended (6).

Both a history of a congenital cyanotic CVD and working as a healthcare worker may have caused the disease to be more severe in this presented patient. Driggin et al previously reported that in patients with a history of CVD, the disease severity and mortality is higher, and health professionals with CVD face this risk with increased contact (3). Both clinical and laboratory responses were observed after the MSCs applied to our patient. Although there are no large randomized controlled trials about the use of MSCs in the treatment of COVID-19, the results of seven COVID-19 patients undergoing MSCs in China have been reported (7). These patients showed a marked decrease in proinflammatory cytokines, especially on the second day after MSCs. This data was also compatible with our patient's laboratory results. In order for the effect of our patient to be generalized, randomized controlled studies are needed regarding the use of MSCs in the treatment of COVID19.

Favipiravir is an antiviral agent that selectively and potently inhibits the RNA-dependent RNA polymerase of RNA viruses. Evidence for favipiravir is limited. Currently, available information is not sufficient to recommend favipiravir for COVID-19 treatment, and additional studies are needed (8). In this presented patient, MSCs were applied

on the third day of favipiravir treatment. Even though favipiravir may have an effect on the patient's response, we thought that MSCs may have an effect here. Because, on the third day after favipiravir treatment was initiated, the patient continued clinical and laboratory deterioration. At the same time, the evidence showing the efficacy of favipiravir is insufficient. Randomized controlled studies are needed to demonstrate the efficacy of favipiravir.

## CONCLUSION

It should be kept in mind that also in younger adults with COVID 19, comorbidities may be observed. We can conclude from this study that stem cell may be an alternative in patients who worsen despite standard antiviral treatments. HFNO can be effective by delaying patients with respiratory distress to go to intubation. Patients should be followed closely in terms of side effects and changing drugs should be considered if necessary. Large randomized controlled studies are needed regarding the efficacy of both HFNO and MSCs in treatment.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Ethics Committee Approval:** While writing this case report, the data of a patient were taken from the system with the knowledge and permission of the patient and the hospital administration. In addition, written consent was obtained from the patient.

**Authors' contributions:** Conception/Design of Study- RCY, AUK; Data Acquisition- RCY, EEE; Critical Revision of Manuscript- RCY, AUK, EEE; Final Approval and Accountability- RCY, EEE, AUK, -İÇ; Supervision- RCY, EEE, AUK, İÇ.

## REFERENCES

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
2. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1530.
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 12;75(18):2352-71.
4. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesen-

chymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(3):427-33.

**5.** Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb, M, Gong, M. N, Fan, E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87.

**6.** Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105955.

**7.** Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-28.

**8.** Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 21;50(SI-1):611-9.

## Aseptic Arthritis of the Temporomandibular Joint in an FMF Patient: A Case Report

### FMF Hastasında Aseptik Temporomandibular Eklem Sinoviti ile birlikte Seyreden Yaygın Enflamasyon: Olgu Sunumu

✉ Kıvanç Berke Ak<sup>1</sup>, ✉ Muazzez Süzen<sup>1</sup>, ✉ Sina Uçkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bağcılar Medipol Mega University Hospital, Oral and Maxillofacial Surgery, Istanbul, Turkey

#### Öz

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), kendini sınırlayan, provoke edilmemiş ateşli ve poliserozit ataklarıyla karakterize sistemik otoinflamatuar hastalıktır. Temporomandibular eklem (TME) tutulumu nadir olsada, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşer ve bazı hastalıklar ile benzer semptomlar nedeniyle yanlış teşhis edilebilir. Birkaç vakada farklı cerrahi yaklaşımlar bildirilmesine rağmen, kabul edilmiş tedavi yöntemi yoktur.

**Olgu Sunumu:** Şiddetli unilateral TME bölgesi ağrısı ve ağız açıklığında kısıtlılık nedeni ile 11 yaşında kadın hasta merkeze baş vurmuştur. Alınan anamnezde kolşisin tedavisi altında olmasına rağmen ayda bir FMF atakları geçirdiği bildirilmiştir. Radyoloji departmanı konsültasyonu sonrası kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerçekleştirildi. MRG raporunun septik artrit ve osteomyelit gibi enfektif hastalıklara yönlendirmesine rağmen, FMF ataklarının sıklığı nedeniyle diğer enflamatuar süreçler yeniden değerlendirildi. Lokal anestezi altında bakteriyolojik inceleme amaçlı sinovyal sıvı alındı. Artrosentez sonrası semptomlarda hızlı bir rahatlatama gözlemlendi. Sinovyal sıvı incelemesinde bakteri üremesi tespit edilmedi. Kolşisin doz ayarlaması ile altı aylık takipte FMF atağı gözlenmedi ve ilave operasyona ihtiyaç duyulmadı.

**Sonuç:** FMF'e bağlı TME artrit çok nadir görülür ve diğer hastalıklarla örtüşen semptomlar yanlış tanıya yol açabilir. Bu durumun tedavisi ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Akut ve subakut semptomlar, kolşisin dozunun artırılması ve artrosentez gibi non-invaziv yöntemlerle hızlı bir şekilde giderilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** temporomandibular eklem, artrit, ailesel akdeniz ateşi

#### ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a systemic autoinflammatory disorder characterized by self-limited unprovoked inflammatory attacks of fever and polyserositis. Although temporomandibular joint (TMJ) involvement is uncommon, it significantly reduces the quality of life and could be easily misdiagnosed due to overlapping symptoms. Only a few cases have been reported with different surgical approaches, but there are no specific treatment guidelines.

**Case Report:** The case of an 11-year-old female FMF patient with severe unilateral TMJ region pain and limited maximum mouth opening is presented. Although the patient was under colchicine treatment, the frequency of FMF attacks was once a month. After consultation with the radiology department, contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was performed. The differential diagnosis of the MRI report was infectious processes (septic arthritis and osteomyelitis). Nevertheless, other inflammatory processes were evaluated due to the frequency of FMF attacks. Under local anesthesia, synovial fluid was taken for bacteriological examination, and arthrocentesis was performed. Symptoms were relieved immediately after the operation. Bacterial growth was not detected on synovial fluid examination. No new FMF attacks were reported, and no new operations were needed in the six-month follow-up with colchicine dosage adjustment.

**Conclusion:** TMJ arthritis due to FMF is seen very rarely, and overlapping symptoms could lead to misdiagnosis. Although there is no consensus regarding the treatment of TMJ arthritis, acute and subacute symptoms could be relieved very quickly with less invasive methods, such as increasing the dose of colchicine and arthrocentesis.

**Keywords:** temporomandibular joint, arthritis, familial mediterranean fever

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Kıvanç Berke Ak  
Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Ağız Diş ve Çene  
Cerrahisi

**e.mail:** kivançberkeak@gmail.com

**Tel:** 02124607070

**Geliş tarihi/Received:** 24.06.2021  
**Kabul tarihi/Accepted:** 10.03.2022

## INTRODUCTION

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal-recessive autoinflammatory disorder characterized by apparently unprovoked inflammation without infection, recurrent episodes of self-limiting fever, and serositis. In most patients, symptoms begin to appear before the age of 10, and the female-to-male incidence ratio is 1: .(1-3). The most prominent feature of FMF is paroxysmal fever that lasts for 2-3 days. Fever attacks are accompanied by symptoms of peritonitis, pleuritis, and arthritis (1). Like all autoinflammatory diseases, it is essential to make the correct diagnosis because of the overlapping symptoms (4). In FMF, acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum amyloid A) and leukocyte count increase. These data help distinguish FMF from other conditions, such as viral disease, fibromyalgia, functional abdominal pain, and irritable bowel syndrome (4,5). The gene associated with FMF is located on the short arm of chromosome 16 and encodes a 781 amino acid protein called pyrin, which plays a vital role in apoptosis and inflammation. As a result of its mutation, extensive inflammation develops as a result of excessive IL-1 $\beta$  secretion (4).

The most important complication of FMF is amyloidosis, which generally affects the kidneys. Intestinal obstruction; female infertility; and amyloidosis of the liver, spleen, and gastrointestinal system can also be seen. Some studies have reported that Met694Val gene mutation increases the risk of secondary amyloidosis and the severity of inflammation (4,6).

After peritonitis, articular involvement is the second most prevalent FMF manifestation. Often, articular involvement affects the middle and large joints in the lower extremities (4). The most common type of arthritis in FMF is monoarticular, recurrent, self-limited, and short-lived acute inflammation. However, protracted joint effusion attacks have been reported that can last for months or even years (7). Although joints other than the hip joint usually heal without invasive treatment, the course of hip joint involvement is generally chronic and destructive (8). A few cases of temporomandibular joint (TMJ) involvement are reported in the literature. TMJ involvement causes acute synovitis, trismus, and chronic pain (1,3). It is usually short-lived but in some cases causes bone destruction and can cause juxta-articular osteoporosis by its chronic course. Although different treatments have been tried and found successful in the reported cases, a common consensus on its treatment has not been established, as is the case with large joints (1).

The main goal of FMF treatment is to ensure complete prevention of unprovoked attacks and minimize subclinical inflammation between attacks (9). The first-line medication used in the prophylactic treatment of FMF since 1972 has been colchicine, and colchicine is the only drug that can prevent secondary amyloidosis, which is the most devastating complication of this disease (2,10). The development of molecular and genetic science has yielded new target drugs to be used in addition to colchicine in some situations. These new medications are used in persistent attacks despite the maximum prescribed tolerable dose of colchicine (10). The maximum dose in pediatric patients is 2 mg/d. Colchicine acts by changing the actin cytoskeleton by binding to tubulin monomers and inhibiting polymer formation (10,11).

In this report, the case of a patient who had FMF with TMJ and surrounding tissue inflammation and the management of this condition are presented.

## CASE REPORT

An 11-year-old female patient was referred from an external center to the Oral and Maxillofacial Surgery Department, with severe pain in the right TMJ region and limited mouth opening. In anamnesis, FMF was diagnosed three years previously, and medical treatment was 2x1 0.5 mg colchicine (Colchicum Dispert®, Recordati, Italy) per day. Although the patient had used medications regularly, attacks had started to occur once a month for the last six months, and the patient had applied to our clinic during the last attack. Three months earlier, for the first time, in addition to the signs of the known symptoms of FMF, the patient experienced limited mouth opening and intense pain in the preauricular region, and these TMJ problems did not resolve.

In the clinical examination, the maximum mouth opening between the right upper and lower incisor teeth was 16 mm, which did not increase with passive stretching. In addition, 1 mm right deflection; bilateral chronic, mobile submandibular lymphadenopathy; and severe pain in the palpation of the right masseter and temporal muscle were detected. A contrast-enhanced MRI and the examination were performed on the same day (Figure 1).

In the contrast-enhanced MRI scans, a dense collection was observed in the right temporomandibular joint capsule. The axial plane's widest part was 23x23 mm, reaching a height of 13 mm in the anterior and posterior leveling. There was high contrast in the synovium in the postcontrast series. Right mandibular condylar roundness disappeared, the superior contour was irregular, and the joint

disc-to-condylar relationship was disrupted. Increased signal in the right mandibular condyle compatible with bone marrow and contrast enhancement in the postcontrast series were noted. Edema and enhancement were compatible with inflammation in the pterygoid and masseter muscles adjacent to the right TMJ. Bilateral articular eminence morphology and signal intensity were normal. The morphology and signal intensity of the bilateral temporomandibular joint disc were preserved. TMJ relations on the left and the joint disc's position to the mandibular condyle in the open and closed mouth positions were normal.

When these findings (changes in the mandibular condyle, bone marrow edema, and inflammation in the masticatory muscles) were evaluated together, the radiology department informed us that infectious processes (septic arthritis and osteomyelitis) should be evaluated first in the differential diagnosis. However, considering the patient's intense attacks, the TMJ was also evaluated for other inflammatory processes.

The patient's symptoms, especially severe pain with limited mouth opening and radiological examination, were evaluated together; TMJ arthrocentesis was performed under local anesthesia on the same day without an extra intraarticular injection. The fluid taken from the TMJ under sterile conditions during arthrocentesis was sent to the microbiology laboratory for bacteriological examination to eliminate the diagnosis of septic arthritis and osteomyelitis. A consultation was requested with the patient's rheumatologist, who followed the patient regarding the frequency of FMF attacks and the relationship with TMJ arthritis. The acute symptoms were relieved immediately following arthrocentesis. All complaints disappeared, and the maximum mouth opening was 40 mm with no deflection at the follow-up appointment in the first month. The patient's rheumatologist altered the drug regimen from 2x1 colchicine 0.5 mg to 3x1 because of the attack frequency. In the patients' blood analysis taken by her rheumatologist, erythrocyte sedimentation rate, CRP, and fibrinogen were 51 mm/h, 14 mg/L, 401 mg/dL, respectively. At the microbiological examination, bacterial growth was not detected.

No new attack developed within six months after the patient's medication regimen was rearranged. In the third month follow-up MRI (Figure 2), it is noteworthy that the collection defined in the right TMJ capsule at the previous examination was lost entirely. There was no finding indicating synovitis in unenhanced images. Contour irregular-

ity and flattening on the anterior-superior surface of the right mandibular condyle continues. Although the signal increase in the right mandibular condyle, which is compatible with bone marrow edema, has partially regressed, it continues. In the previous examination, signs of inflammation in the masticatory muscles adjacent to the right TMJ had completely regressed. Bilateral articular eminence morphology and signal intensity are normal. The bilateral TMJ disc configuration is typical, and the signal intensity is preserved. The left mandibular disc and condyle perform their normal synchronized movement in the images obtained with the mouth in the open and closed position.

## DISCUSSION

FMF is a common disease in Middle East and western Mediterranean countries and has phenotypic variations among races (6). Studies report that some races also have a relatively higher incidence of amyloidosis than other ethnic groups and a more severe disease course.(12,13) Colchicine, which is an immunomodulator, is considered the first-line treatment of FMF. It has been proven that colchicine has an essential role in preventing FMF attacks in adults and children. Additionally, colchicine prevents the development of amyloidosis and increases patients' quality of life. Even if amyloidosis can be suppressed with a lower dose in adults, colchicine's minimum daily dose is recommended to be 1 mg and should not exceed 3 mg. In pediatric patients, the maximum dose has been reported as 2 mg/d (2).

Although there is no accepted standard method for the treatment of medium- and large-joint synovitis due to FMF, sulfasalazine, repetitive aspiration from the joint, corticosteroid injection following arthrocentesis and synovectomy are among the recommended treatments (1,4,7). FMF causing TMJ arthritis is usually short-lived. However, it can continue for months and cause chronic pain, trismus, and bone damage, such as juxta-articular osteoporosis. According to our literature research, TMJ involvement due to FMF was reported only in 5 case reports in 4 patients. Anesthetic spray, physiotherapy, IM local anesthesia injection, arthrocentesis, ivy loop-intermaxillary elastics, therapeutic exercises, IM and intraarticular dexamethasone injection, arthroscopy, intraarticular injection of celestone chronodose, and indomethacin are among the treatment methods reported. In all cases reported, the patients' symptoms have decreased, but there is no determined treatment consensus in TMJ arthritis due to FMF as in other joints (1,14–17).

In the case report by Frenkel et al.(1), a 14-year-old female

patient was not under colchicine treatment, although FMF has been diagnosed previously. The patient visited the emergency department with limited mouth opening and unilateral painful swelling in the TMJ region, and none of these symptoms had occurred before. Although hemogram values were normal, an increased CRP level was determined. Intracapsular steroid injection was applied after arthroscopy under general anesthesia to relieve acute symptoms, and then physiotherapy was started. The daily dose of colchicine was increased to 1.5 mg. In our case, monoarticular joint involvement occurred. In contrast to typical arthritis in FMF, the (right) TMJ was affected instead of the lower extremities. The intervention for acute joint synovitis was performed under local anesthesia instead of general anesthesia and was sufficient to relieve the patient's complaints, such as excessive pain and decreased maximum interincisal distance. Similarly, in our case, attacks were suppressed by increasing the colchicine dose from 1 mg per day to 1.5 mg. As in the report of Frenkel et al., contrast-enhanced MRI was performed on the same day in our case, and radiological examination detected intracapsular intense effusion, synovitis, condylar flattening, and irregularity in the right TMJ accompanied by inflammation in the unilateral pterygoid and masseter muscles. Through close collaboration with the radiology department, MRI, MRI evaluation, and arthrocentesis were performed on the same day.

Usluer et al.(18) reported unilateral knee joint arthritis in his case report, which was evaluated as septic arthritis due to MRI. As a result, repeated invasive procedures were performed on the patient in the orthopedic clinic, and long-term antibiotics were used. Despite the invasive procedures, because of the persistent recurrence of arthritis, a sample was obtained from the patient for bacterial culture. Since no agent had grown in the culture, the diagnosis of septic arthritis was re-evaluated. As a result of the patient's genetic examination, FMF was diagnosed. Arthritis could be prevented permanently with the initiation of colchicine. In our case, MRI suggested a diagnosis of septic arthritis, but FMF in the anamnesis was critical in reversing the diagnosis. Although the consultation of the patient's rheumatologist was requested, a negative response was received, and it was reported that FMF and TMJ synovitis were irrelevant. The second important point is that contrast-enhanced MRI evaluation was performed immediately due to close collaboration with the radiology department because of the patient's acute pain. The patient underwent arthrocentesis on the same day immediately following the imaging procedures. Arthrocentesis was performed after the intracapsular fluid was removed

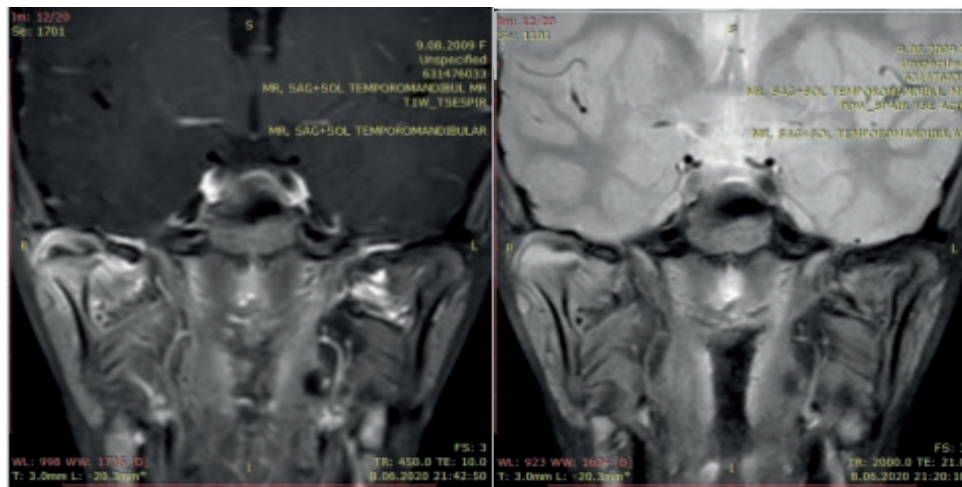
for bacteriological examination to suppress the patient's acute symptoms and eliminate the possibility of septic arthritis. Arthrocentesis was performed without any additional injection, and then physical therapy was initiated. The patient delivered the consultation to her rheumatologist after the interventional procedure. The rheumatologist has increased the colchicine dose from 1 mg/d to 1.5 mg/d due to the frequency of attacks. The patient did not develop a new attack, and the joint pain was permanently resolved.

Tovi et al.(16,17), Cooksey et al.(15), and Simon et al.(19) suggest intraarticular steroid injection in their case reports. It has been highlighted that intraarticular steroid injection rapidly suppresses acute synovitis symptoms, but the adverse effects of steroid injections on the bone and joint were not considered (20). In our case, the patient's acute symptoms were suppressed with arthrocentesis by saline solution without a steroid injection, and there was no need for any extra drug injection. Only in Simon et al.'s (19) report was the colchicine dose adjusted to suppress attacks. However, no comment was made that suppressing the attacks may prevent synovitis.

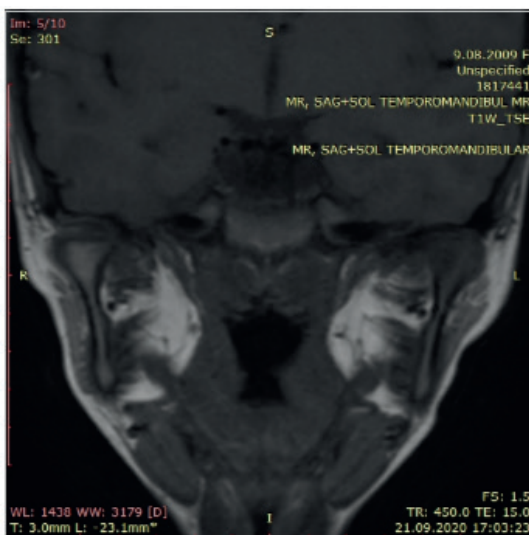
Edema and decreased blood flow could increase intraosseous extravascular pressure, which causes aseptic necrosis, also known as avascular necrosis. The pathophysiology of avascular necrosis can be briefly summarized as a circulatory disturbance. As a result, avascular necrosis may cause degenerative changes and pain in the condylar region (21). It is thought that the unilateral irregularities in the condyle along with bone marrow edema seen in our case may be a sign of avascular necrosis due to prolonged inflammation.

## CONCLUSION

TMJ arthritis due to FMF is seen very rarely, and there is no consensus regarding its treatment. Acute and subacute symptoms could be relieved very quickly with less invasive methods, such as increasing the dose of colchicine and arthrocentesis, instead of advanced interventional procedures or steroid injection. A detailed analysis will be possible with more case reports.



**Figure 1:** A contrast-enhanced MRI examination



**Figure 2:** The third month follow-up MRI examination

## REFERENCES

1. Frenkel B, Berg T, Totry A, Rachmiel A. A novel treatment of temporomandibular joint arthritis as a complication in familial Mediterranean fever—literature review and a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(4):365–8.
2. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum [Internet].* 2013;43(3):387–91.
3. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, Masri AF, Nasr F. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2001;20(4):145–8.
4. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev [Internet].* 2014;13(4–5):388–90.

5. Berkun Y, Padeh S, Reichman B. A Single Testing of Serum Amyloid A Levels as a Tool for Diagnosis and. 2007;(6):182–8.
6. Mukhin NA, Kozlovskaya L V., Bogdanova M V., Rameev V V., Moiseev S V., Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2015;35(7):1257–61.
7. Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):2033–6.
8. Migita K, Hisanaga S, Izumi Y, Kawahara C, Shigemitsu Y, Iwanaga N, et al. Protracted arthritis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2017;27(5):905–9.
9. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644–51.
10. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–12.
11. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med [Internet].* 1974 Oct 31;291(18):934–7.
12. Yalçinkaya F, Çakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology.* 2000;39(1):67–72.
13. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet.* 2007;71(5):458–67.



- 14.** Simon G, Marbach JJ. Familial mediterranean fever with temporomandibular joint arthritis. *Pediatrics* [Internet]. 1976;57(5):810–2.
- 15.** Cooksey DE, Girard K. Temporomandibular joint synovitis with effusion in familial Mediterranean fever. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1979;47(2):123–6.
- 16.** Tovi F, Gatot A, Fliss D. Temporomandibular arthritis in familial mediterranean fever. *Head Neck.* 1992;14(6):492–5.
- 17.** Tovi F, Barneir E, Peist M, Bar-Ziv J. Protracted temporomandibular joint arthritis in familial Mediterranean fever. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1985;43(6):466–8.
- 18.** Usluer H, Bircan Z. Protracted familial mediterranean fever arthritis presenting as septic arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1083–5.
- 19.** Simon G, Marbach JJ. Familial Mediterranean fever with temporomandibular joint arthritis. *Pediatrics.* 1976;57(5):810–2.
- 20.** Marzook HAM, Abdel Razek AA, Yousef EA, Attia AAMM. Intra-articular injection of a mixture of hyaluronic acid and corticosteroid versus arthrocentesis in TMJ internal derangement. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(1):30-4.
- 21.** Chuong R, Piper MA. Avascular necrosis of the mandibular condyle-pathogenesis and concepts of management. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(4):428–32.

## Yazarlara Bilgi

### GENEL BİLGİLER

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER): Kayseri Şehir Hastanesi'nin tümüyle elektronik ve ücretsiz, senede 3 kez yayımlanan süreli ve bilimsel yayın organıdır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Bütün tıp ve ilgili sağlık alanlarının klinik uygulamaları hakkında orijinal araştırma ve klinik gözlemler yayımlanır. Yeni tekniklerin ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini tanımlayan araştırma makalelerine yayın önceliği verilir. JAMER, Araştırma Makalesi, Olgu Sunumu, Derleme, Yorum, Editöre Mektup ve Cevaplarını yayımlar.

#### - Araştırma Makalesi

Yeni ve önemli temel veya klinik bilgi sunar, önceki çalışmalarını genişletir ve ilerletir veya klasik bir konuda yeni bir yaklaşım getirir. Başlık sayfası, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntemler, Etik konular, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkürler (varsa), Çıkar çatışması, Finansal destek, Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Araştırma makaleleri için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 40'ı geçmemelidir.

#### - Olgu Sunumları

İlgili olguları, yeni fikirleri ve teknikleri tanımlar. Olgu sunumu; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç, Teşekkürler (varsa), Hasta onamı, Çıkar çatışması, Finansal destek, Referanslar, Şekiller (en fazla 3 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 3 adet) oluşmaktadır. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 2000 kelimeyi, kaynakların sayısı ise 20'yi geçmemelidir.

#### - Derleme

Yayın Kurulu, belirli bir konu hakkında bilgili ve uygun bir şekilde yazmaya yetkin mesleki deneyime sahip bir yazarı davet eder. Derleme; Başlık, Yazarlar ve adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Ana Bölümleri, Alt Bölümleri, Sonuç, Teşekkür (varsa), Çıkar çatışması, Finansal destek, Kaynaklar, Şekiller (en fazla 5 adet), Şekil açıklamaları, Tablolar (en fazla 5 adet) ve Tablo açıklamalarından oluşur. Olgu raporları için ana metin (özet ve kaynaklar hariç) 5000 kelimeyi geçmemelidir. Kaynak sayısında bir sınırlama yoktur.

#### - Editöre mektup

JAMER Editörler Kurulu'nun onayı ile yayımlanır. Mektup, açık ve yorum getirilen makale ile ilişkili olmalıdır. Editöre mektup; 500 kelime, 1 tablo ve 5 kaynak ile sınırlıdır.

#### - Eleştiri/Yorum

Bir Eleştiri/Yorum, Başlık, Yazarlar, adresleri, Özet, Anahtar Kelimeler, Giriş, Tartışma, Sonuç, Etik Konular, Teşekkürler, Çıkar Çatışması, Referanslar, Şekil Açıklamaları, Şekiller ve Tablolardan oluşur. Yazılar 2000 kelime ile sınırlandırılmamıştır.

### MAKALELERİN HAZIRLANMASI

Makaleler, "The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors" (www.icmje.org) kurallarına uygun olarak Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

Makaleler ".doc" formatında sunulmalı ve yukarıda belirtilen kelime ve referans sınırlamalarına ve diğer ilgili bilgilere göre hazırlanmalıdır.

#### - Dil

Makale Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır.

## Yazarlara Bilgi

### · Başlık Sayfası

Başlık sayfası maskeli değerlendirmeye imkan sağlaması için ayrı bir dosya şeklinde gönderilmelidir.

Başlık sayfası şunları içermelidir: (i) Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanan makale başlığı özlü fakat bilgilendirici olmalıdır. (ii) Kısa başlık verilmelidir. (iii) Tüm yazarların tam adı, ORCID numarası, mail adresi, bağlı oldukları kurum veya kuruluşların adı bulunmalıdır. (iv) Makale başlıklarında kısaltmalar, ticari isimler veya ticari markalar kullanılmamalıdır.

### · Öz

Tüm makaleler için hem Türkçe, hem de İngilizce özet gönderilmelidir. Özet; çalışmanın amacını, ana bulguları ve ana sonuçlarını içermeli, sözcük sayısı 300'den fazla olmamalıdır. Öz (Abstract); Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) başlıklarını içermelidir. Olgu çalışmaları ve derlemeler için özetler yapılandırılmamalıdır ve en fazla 250 kelime olmalıdır. Yabancı yazar(lar)ın Türkçe olarak bir yazı göndermesine gerek yoktur, çünkü yazı işleri kurulu bu yazıyı onlara sağlayacaktır.

### · Anahtar Kelimeler

Yazarlar; U.S. Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM)'nin Tıbbi Konu Başlıkları'ndan (MeSH) alınan, 3 ile 5 arasında anahtar kelimeyi makalelerinin Öz (Abstract) bölümünden sonra sunmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne (TBT) göre yazılmalıdır (<https://www.bilimterimleri.com/>). Kelimeler "virgül (,)" ile birbirinden ayrılmalıdır.

### · Ana Metin

Yazar adları ve bağlı oldukları kurumlar, ana metin içeren dosyada belirtilmemelidir. Çalışmanın yazarlarının tespit edilebileceği diğer tüm bilgiler kaldırılmalıdır. Metin, MS Word programı ile hazırlanmalıdır. Tüm metinler Times New Roman yazı tipinde, 12 punto ve çift aralıklı yazılmalıdır. Makale metni; Giriş (Introduction), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Tartışma (Discussion) ve Sonuç (Conclusion) başlıklı bölümlere ayrılmalıdır.

(i) Giriş, makalenin amacını belirtmeli ve çalışmanın gerekçesini özetlemelidir. Yalnızca kesin referanslar verilmeli ve bu bölüm yaklaşık bir sayfa ile sınırlandırılmalıdır.

(ii) Gereç ve Yöntemler, gözlemsel veya deneysel konuların seçimini açıkça tanımlamalıdır. İstatistikleri de içeren belirlenmiş yöntemlere referanslar verilmelidir. Etik ile ilgili hususlar bu bölümde verilmelidir. Randomizasyon ile ilgili detaylar verilmelidir. Randomize çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılar, hastaların çalışma boyunca ilerlemelerini gösteren CONSORT akış şemasına göre hazırlanmalıdır (<http://www.consort-statement.org/>). İstatistiksel değerlendirme, Gereç ve Yöntemler bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

(iii) Bulgular, özlü bir şekilde verilmeli, şekil ve tabloları içermelidir. Tablo ve şekiller metin içinde tutarlı bir sıraya sahip olmalıdır. Metin içindeki veriler, tablolarda veya şekillerde tekrarlanmamalıdır.

Şekiller ve resimler, Tagged Image File Format (.tiff uzantılı) veya Joint Photographic Experts Group Format (.JPEG uzantılı) olarak ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Şekillerin çözünürlüğü en az 600 dpi olmalıdır. Metin, tablolar ve şekiller MS Power Point programında hazırlanarak kaydedilmemelidir. Şekil açıklamaları, metne atıfta bulunmadan anlaşılabilir kadar bilgi içermelidir. Şekiller daha önce başka bir yerde yayınlanmışsa kaynak gösterilmelidir. Şekillerdeki semboller kolaylıkla görünebilmeli ve karakterlerin font büyüklüğü en az 8-10 olmalıdır. Grafiklerdeki apsis ve ordinat isimleri, birimleri ile birlikte verilmelidir. Dergi elektronik ortamda yayınlandığından renkli fotoğraflar kabul edilmektedir. Tablolar resim

## Yazarlara Bilgi

formatında değil, ayrı bir MS Word belgesi olarak sunulmalıdır. Tablolar, metindeki sırasına göre Arap rakamları ile numaralandırılmalıdır. Her bir tablo, tablo numarasıyla birlikte üstte kısa bir açıklayıcı başlığa sahip olmalıdır. P değeri ve kısaltmalara dair açıklamalar tablonun altında dipnot olarak verilmelidir.

(iv) Tartışma bölümünde çalışmanın yeni ve önemli yönleri vurgulanmalıdır. Bulgular ve gözlemler diğer ilgili çalışmalarla ilişkilendirilmelidir. Tartışmanın kapsamı, metnin diğer bölümleriyle paralel olmalıdır.

(v) Sonuç bölümünde makalenin literatüre katkısına vurgu yapılarak, yazının önemi ortaya konulmalıdır.

- **Açıklama:** Yazarlar, eğer varsa bu bölümde çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü maddi destek veya ilişkiyi beyan etmelidir.
- **Teşekkür:** Varsa katkıda bulunan kişi, kurum ya da kuruluşlar anılır.
- **Hasta onamı:** Olgu raporlarında yer alan hastaların bizzat kendisi veya hukuki vasisi tarafından bilgilendirilmiş yazılı onamı alınmalıdır; matbu bir örneği dergi web sayfasında yer almaktadır.
- **Çıkar çatışması:** Çıkar çatışmasına neden olabilecek her türlü destek ve ilişki beyan edilmelidir. Finansal destek, maddi destekte bulunan kişi, kurum ya da kuruluşa dair bilgi verilmelidir.

## KAYNAKLARIN YAZIMI

Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmalıdır. Kaynakların numaraları metin içinde kullanım sırasına göre verilerek cümle sonunda parantez içinde verilmelidir.

Örnek;

..... gösterilmiştir (1,2,9-11).

Karaçavuş ve arkadaşları (3) ....

Karaçavuş ve ark. (3) ...

Dergi isimleri "Index Medicus" a göre kısaltılmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır. Kaynakça listesiyle metin içerisindeki sıralama arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp sonuna "et al" (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.

## Kaynak bir dergi ise;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makale ismi. Dergi ismi. Yıl;Cilt(Sayı): İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Bol O, Altuntaş M, Kaynak MF, Koyuncu S, Biçer M, Öner G, Öner U, Doğan Ö, Eryurt SÇ. Uzun Süreli Tatillerin Acil Servis İşleyişine Etkisi. Journal of Anatolian Medical Research. 2019;4(1):13-22.

İsteğe bağlı: Eğer bir derginin bir cilt boyunca sayfa numaraları süreklilik taşıyorsa (birçok tıp dergisinin yaptığı gibi), sayı numarasını atlayın.

Örnek: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-7.

## Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Makalenin başlığı. Derginin ismi. Yıl;Cilt(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası. Örnek: Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;(102 Suppl 1):275-82.

## Yazarlara Bilgi

### Kaynak bir kitap ise;

(i) Kişisel yazarlar;

Yazar ya da yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri. Kitap ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Yayınevi; Yıl.

Örnek: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Örnek: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. Management of pain and anxiety in the dental office. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Yazar (lar) ve editör (ler)in aynı olduğu kitaplar için;

Örnek: Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Kitabın bir bölümü için;

Örnek: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" "editör(ler)" ifadesi kullanılmalıdır. "In" ifadesi İngilizce kitaplar için geçerlidir, Türkçe kaynaklarda ". . . . . (kitabın adı)" içinde şeklinde yazılmalıdır.

(v) Yazarların organizasyon olduğu kitaplar için;

Örnek: American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. Occupational therapy manpower: a plan for progress. Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

### Kaynak bir ansiklopedi veya sözlük ise;

Ansiklopedi veya sözlük ismi. Kaçınıcı baskı olduğu. Şehir: Basımevi; Yıl. Bölüm; Sayfa numaraları.

Örnek: Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

### Kaynak bir Tez ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi. Tez ismi [tez]. Şehir: Üniversite veya Kurum ismi; Yıl.

Örnek: Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Not: Türkçe kaynaklarda "dissertation" ifadesi için tez kullanılmalıdır.

### Kaynak Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi ise;

Yazar veya yazarların soyadları ve isimlerinin başharfleri. Bildiri ismi. Editör veya editörlerin soyadları ve isimlerinin başharfleri (ed veya eds). Konferans/Kongre/ Sempozyum ismi; Yıl; Şehir. Yayın yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

### Bir kitapta yayınlanmış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Not: Türkçe kaynaklarda "p" için "s" ve "editor(s)" için "editör(ler)" olarak kullanılmalıdır.

## Yazarlara Bilgi

### Bir kitapta yayınlanmamış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek: Harnden P, Joffe JK, Jones WG. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.

### Kaynak bir Web Sitesi ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi (varsa). Web sitesinin ismi [Internet]. Basım yeri: Yayınevi; İlk Yayın Tarihi [Son güncelleme tarihi: ; Erişim tarihi:]. Erişim adresi: URL.

Örnek:

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### Diğer kaynak türleri için;

[https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) adresine bakılması gerekmektedir.

### Etik Hususlar:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER), çalışmaların yayın sürecinde, yazarların, okuyucuların, araştırmacıların, hakemlerin ve editörlerin Araştırma ve Yayın Etik kuralları ile ilgili esaslara uymasını bekler. Söz konusu çalışmalarda ve bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile Committee on Publication Ethics (COPE) tarafından yayınlanan açık erişim rehberlerine göre aşağıda paylaşılan standart, genel ve özel etik kurallara ve sorumluluklara dikkat edilmesi gerekmektedir. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu'nun hükümlerine bağlı kaldığı vurgulanmalıdır. Makalenin etik kurul raporu gerekli görülmesi durumunda yazardan istenebilir.

Yapılan araştırmalar için ve etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için ayrı ayrı etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede belirtilmeli ve belgelendirilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda, izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) Gereç ve Yöntemler bölümünde ve ayrıca makale ilk/son sayfasında yer verilmelidir. Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine riayet edilmesi gerekmektedir.

### Etik kurallar ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar:

I. Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı genel eylemler

- İntihal: Başkalarının fikirlerini, metotlarını, verilerini, uygulamalarını, yazılarını, şekillerini veya eserlerini, bilimsel etik kurallarına uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseriymiş gibi sunmak,
- Sahtecilik: Araştırmaya dayanmayan veriler üretmek, sunulan veya yayınlanan eseri gerçek olmayan verilere dayandırarak düzenlemek veya değiştirmek, bunları rapor etmek veya yayımlamak, yapılmamış bir araştırmayı yapılmış gibi göstermek,
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları ve elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan yöntem, cihaz ve materyalleri kullanılmış gibi göstermek, araştırma hipotezine uygun olmayan verileri değerlendirmeye almamak, ilgili teori veya varsayımlara uydurmak için veriler veya sonuçlarla oynamak, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- Mükerrer yayım: Bir araştırmanın aynı sonuçlarını içeren birden fazla eseri doçentlik sınavı değerlendirmelerinde ve akademik terfilerde ayrı eserler olarak sunmak,
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde, uygun olmayan biçimde parçalara ayırarak ve birbirine atf yapmadan çok sayıda yayın yaparak belirli sınav değerlendirmelerinde ve akademik teşvik ve terfilerde ayrı eserler olarak sunmak,

## Yazarlara Bilgi

e) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri makale yazarlarına eklemek, aktif katkısı olan kişileri yazarlar arasına dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini yayım sırasında veya sonraki baskılarda eserden çıkarmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

f) Diğer etik ihlali türleri: Destek alınarak yürütülen araştırmaların yayınlarında destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmemek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarında hasta haklarına saygı göstermemek, hakem olarak incelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri yayınlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak, bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak, tamamen dayanaksız, yersiz ve kasıtlı etik ihlali suçlamasında bulunmak (YÖK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8)

### II. Paydaşların Sorumlulukları

#### 1. Yazarların Sorumlulukları

- Makaledeki tüm verilerin gerçek ve özgün olduğu beyan edilmelidir.
- Ön değerlendirme veya hakem değerlendirme sonucunda gösterilen intihal durumunu, hataları, şüpheli durumları ve önerilen düzeltmeleri yapması zorunludur. Yapılmayacak ise, tutarlı bir şekilde gerekçesi bildirilmelidir.
- Makale veya araştırmanın "Kaynakça"sı eksiksiz ve dergimizin yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmalıdır.
- İntihal ve sahte verilerden uzak durulmalıdır.
- Araştırmanın birden fazla dergide yayımlanmasına imkan verilmemelidir.

#### 2. Hakemlerin Sorumlulukları

Dergimiz idaresi, hakemlik sürecinin etik yayıncılık kuralları çerçevesinde başarılı bir şekilde yürütülmesini ve iyileştirilmesini taahhüt eder. Araştırmaların paydaşları ve okuyucularının, JAMER'de yayımlanan incelemelerde gördükleri intihal, mükerrer yayın, yanlışlık, şüpheli içerik veya durumları kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr email adresine bildirmeleri memnuniyetle karşılanır. Konu hakkında elde edilen veri sonuçları ilgili taraflara bildirir ve takibini yapar. Hakemlerin aşağıdaki esaslara uymasını temel alır.

- Değerlendirmeler tarafsızca yapılmalıdır.
- Hakemler ile değerlendirme konusu makalenin paydaşları arasında çıkar çatışması olmamalıdır.
- Makale ile ilgili diğer makale, eser, kaynak, atıf, kural ve benzeri eksiklerin tamamlanmasını işaret edilmelidir.
- Çift taraflı kör hakemlik sistemine binaen değerlendirmesi yapılmış makaleler veya hakemleri açıklanmamalıdır.

#### 3. Editörlerin Sorumlulukları

- Editörler, makaleleri kabul etmek ya da reddetmek sorumluluk ve yetkisine sahiptir. Bu sorumluluk ve yetkisini yerinde ve zamanında kullanmak zorundadır.
- Editörler, kabul ya da reddettiği makalelerle ilgili çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
- Editörler, özgün ve alanına katkı sağlayacak makaleleri kabul etmelidir.
- Editörler, dergi politikası, yayım kuralları ve seviyesine uymayan eksik ve hatalı araştırmaları hiçbir etki altında kalmadan reddetmelidir.
- Editörler, yanlış, eksik ve problemlili makalelerin hakem raporu öncesi veya sonrasında geri çekilmesine ya da düzeltildikten sonra yayımlanmasına imkân vermemelidir.
- Editörler, en az iki hakem tarafından değerlendirilen makalelerin çift taraflı kör hakemlik sistemine göre değerlendirilmesini sağlar ve hakemleri gizli tutar.

Editörler, "Turnitin" intihal programı aracılığıyla makalelerin intihal durumu ve yayımlanmamış özgün araştırmalar olup olmadığını sağlar.

#### 4. İntihal Politikası

Dergimize gelen her çalışma, Turnitin intihal programında taranmaktadır. Editörlerin, hakemlerin ve yazarların, uluslararası yayım etik kurallarına uyması ve makalelerin yazım kurallarına uyumlu olması zorunluluğu vardır.

## Yazarlara Bilgi

### Deneysel Araştırmalar Etik Kuralları

Deneysel Araştırmalarda; Destek alınarak yürütülen araştırmaların yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile onların araştırmadaki katkılarını açık bir biçimde belirtmek, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermek Deneysel Araştırma Etik Kuralları bağlamında zorunludur. Deneysel araştırma kapsamında deneylerde ekolojik dengeye ve hayvan sağlığına zarar vermeme dergimizin temel ilkesidir. Bu kapsamda yapılacak çalışmalar için gerekli etik izinler ilgili resmi kuruluşlardan alınarak makalenin dergimize gönderilmesi sürecinde ilgili dosyaya eklenmelidir. Bu konuda bütün sorumluluk yazardadır.

**Yazarlığın Kabul ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri:** Yazının gönderimi sırasında, yazarların "Yazarlığın Kabul ve Telif Hakkı Sözleşmesinin Devri" formunu doldurup göndermeleri ve yayında adı olan tüm yazarların bilimsel katkı ve sorumlulukları ile herhangi bir çıkar atışması sorunu olup olmadığını açıkça belirtmeleri gerekir.

**Makalenin Değerlendirilmesi:** Makaleler yalnızca bu dergide ve yalnızca elektronik ortamda yayımlanmak üzere, başka bir yerde yayımlanmadıklarını (kısmen veya tamamen, başka bir deyişle veya aynı kelimelerle) ve aynı zamanda başka bir yayıncı tarafından eşzamanlı olarak incelenmemeleri gerektiğini kabul ederek alınır ve dergi tarafından reddedilmedikçe başka bir dergiye gönderilmemelidir.

**Hakem İncelemesi:** Hakemler, değerlendirme, düzenleme ve revizyon işlemlerini tamamen internet üzerinden takip edeceklerdir. Hakemler zel kullanıcı adı ve şifresi ile aşağıdakilerin URL adresini kullanır:

kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer

Yayımlanan bir makale, derginin sorumluluğundadır. Düzenleme, revizyon, kabul ve reddetmeyle ilgili süreçler tamamen internet üzerinden editör(ler), ve/veya hakemler tarafından kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer sitesi aracılığı ile gerçekleştirilecektir. Düzeltmeler ve dizgi sonrasında tüm yeniden okumalar yazar tarafından internet üzerinden yapılmalı ve belirlenen süre içinde editöre geri gönderilmelidir.

### Online makale gnderimi için;

Ltfen kayserieah.dergipark.gov.tr/jamer adresini kullanınız. Herhangi bir sorunla karşılaştığınızda kayserieah.dergi@saglik.gov.tr ile irtibata gemekten ekinmeyiniz.



## Instructions To Authors

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) is a free access, fully electronic, timely and scientific journal of Kayseri City Education and Research Hospital that published three times a year, in Turkish or English. Its purpose is to publish original, peer-reviewed, up-to-date basic research and clinical reports on all fields of medicine and related health sciences. It gives high priority to articles describing effectiveness of therapeutic interventions and the evaluation of new techniques and methods. JAMER publishes: Original Articles; Case Reports, Commentaries; Review Articles; Editorials; Letters to the Editor and Correspondence.

### • Research Articles

Present new and important basic and clinical information, extend existing studies, or provide a new approach to a traditional subject. Consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Material and Methods, , Ethical Considerations, Results, Discussion, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures (up to 5), and Tables (up to 5). For research articles, main text should not exceed 5.000 words and number of references should not exceed 40.

### • Case Reports

Provide case studies of interest, new ideas, and techniques. A case presentation consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For case reports, main text should not exceed 1.500 words (3 figure and/or 3 table) and number of references should not exceed 20.

### • Review Articles

The Editorial Board invites an author who has previous published papers on a specific area to write a review article. A reviewarticle consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Main Sections under headings written in bold and sentence case, Subsections (if any) under headings written in italic and numbered consecutively with Arabic numerals, Conclusion, Acknowledgements, Conflict of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. For the review articles, main text should not exceed 5,000 words. There is no limitation for number of references.

### • Letters to the Editor

Letters are published at the discretion of the Editorial Board. Letters should be brief and directly related to the published article on which it comments. Letters must be limited to 500 words of text, 1 table, and no more than 5 references.

### • Commentaries

A commentary consists of Title, Authors, their addresses, Abstract, Key Words, Introduction, Discussion, Conclusion, Ethical Considerations, Acknowledgements, Conflict Of Interest, References, Figure Legends, Figures, and Tables. Manuscripts should be limited to 2000 words of text.

## PREPARATION OF MANUSCRIPTS

The manuscript should be prepared in accordance with The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Manuscripts must be submitted in .doc format, and should be prepared according to the above mentioned word and reference limitations and other related information.

## Instructions To Authors

- **Language**

Manuscripts should be written in clear and concise English or Turkish.

- **Title Page**

Title page must be submitted as a separate file. The title page should contain: (i) the title of the article in Turkish and English, which should be concise but informative, (ii) running title should be written (iii) in the full names of each author, (iv) the institutional affiliation or name of the department (s), (v) the full postal and e-mail address, and telephone numbers of the corresponding author. Do not use abbreviations, commercial names or trademarks in article titles.

- **Abstract**

All articles will have both Turkish and English abstract. The abstract should state the purpose of the study, main findings and the principal conclusions in not more than 250 words with separate headings of Aim, Material and Methods, Results and Conclusion.

Abstracts for Case studies and reviews should be unstructured and not more than 200 words. Foreign author(s) need not submit an abstract in Turkish, as the Editorial board will provide it for them.

- **Key Words**

Authors must include on the title page of their manuscripts 3 to 5 key words from U.S. National Library of Medicine (NLM)'s Medical Subject Headings (MeSH). Key words in Turkish should be given according to Turkey Science Terms (TBT) (<https://www.bilimterimleri.com/>). The words must be separated by commas.

- **Main Text**

Names of the authors and their affiliations should not be stated in the file containing main text. Also remove all other information that may identify the authors of the study to the reviewers. Text should be prepared with MS Word document. All text should be written with Times New Roman font type at 12 font size and double spaced. The text of the article should be divided into sections with the headings Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion.

(i) The Introduction should state the purpose of the article and summarize the rationale for the study. Give only strictly pertinent references and limit this section approximately to one page.

(ii) The Material and Methods should describe the selection of the observational or experimental subjects clearly. Give references to established methods including statistics. When reporting experiments on human subjects indicate whether the procedures were followed in accordance with the ethical standards. Information about Approval of Ethics Committee should be given in this section. Give details on randomization. Manuscripts reporting the results of randomized trials should prepare according to the CONSORT flow diagram showing the progress of patients throughout the trial (<http://www.consort-statement.org/>).

Statistical methods should be explained in detail in the Materials and Methods.

(iii) Results must be concise and include figures and tables and in logical sequence in the text, tables and figures/illustrations. Data in the text should not be repeated in the tables or figures/illustrations.

## Instructions To Authors

Figures and images should be submitted as separate files as Tagged Image File Format (with .tiff extension) or Joint Photographic Experts Group Format (with .jpeg extension). Resolution of the figures should be at least 600 dpi. Text, tables, and figures should not be saved as MS Power Point. Figure legends should contain enough information that can be comprehended without referring to the text. If the figure was previously published elsewhere, the reference should be given. Symbols in the figures should be visible at these sizes and font size of the characters should be at least 8-10. In the graphs, names of the abscissa and the ordinate should be given together with their units.

Since the journal is published electronically, colored photographs are accepted. Tables should be submitted as separate MS Word documents, not as pictures. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Each table should have a brief explanatory title on top together with the table number. Explanations should be at the bottom of the table as footnotes. Each column in the table should have a precise, explanatory heading.

(iv) Discussion section emphasize the new and important aspects of the study and present your conclusions. Relate the observations to other relevant studies. Extent of the discussion should be parallel to other sections.

(v) Conclusion section the importance of the article should be introduced by emphasizing the contribution of the article to the literature.

- **Disclosure:** Authors should declare any financial support or relationships that may cause conflict of interest in this section, if any.
- **Acknowledgements:** If any, contributors, institutions or organizations are mentioned.
- **Informed consent:** Informed consent of the patients in the case reports must be obtained in person or by their legal guardian; A printed copy is available on the journal's website.
- **Conflict of interest:** Any support and relationship that may cause conflict of interest must be declared. Financial support, financial support person, institution or organization should be given information.

## REFERENCES

Vancouver referencing style should be used for all references.

References should be cited numbered in the order of mention in the text and given in parentheses at the end of the sentence.

In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses, like this: (1), (2).

A study by Karaçavuş et al. (3),

..... like this (1,2,9-11).

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. Abbreviations are not used for journals not in the Index Medicus. There should be no mismatch between the reference list and the order in the text. Authors are responsible for the accuracy of references. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

### Journal Article Format:

Author(s)— Family name and initials. Title of article. Abbreviated journal title. Publication year;volume(issue): first page number- last page number..  
Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after

## Instructions To Authors

cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Optional: If a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do), omit the month and issue number.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

### Issue with supplement:

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; (102 Suppl 1):275–82.

### Books:

(i) Personal Author(s);

Author(s) – Family name and initials (no spaces between initials). Title of book. Edition of book if later than 1st ed. Place of publication: Publisher name; Year of publication.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

(ii) Editor(s), compiler(s) as author;

Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Management of pain and anxiety in the dental office.* Philadelphia: WB Saunders; 2002.

(iii) Author(s) and editor(s);

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy.* 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

(iv) Chapter in a book;

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

(v) Organization(s) as author

American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. *Occupational therapy manpower: a plan for progress.* Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

### Dictionary and similar references

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

### Dissertation

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].* Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland.* Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

### Conference proceedings

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.* New York: Springer; 2002.

## Instructions To Authors

### Internet;

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### For other types of resources, please visit;

([https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

### Ethical Considerations:

Journal of Anatolian Medical Research (JAMER) expects the authors, readers, researchers, referees and editors to comply with the principles of Research and Publication Ethics in the publication process. In these studies and scientific papers, attention should be paid to the standard, general and specific ethical rules and responsibilities shared in the link below, according to ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) recommendations and open access guides published by the Committee on Publication Ethics (COPE).

[https://publicationethics.org/files/COPE\\_G\\_A4\\_SG\\_Ethical\\_Editing\\_May19\\_SCREEN\\_AW-website.pdf](https://publicationethics.org/files/COPE_G_A4_SG_Ethical_Editing_May19_SCREEN_AW-website.pdf)

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken in Material and Methods section including The name of Ethics Committee, date and decision number and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki. The ethics committee report may be requested from the authors if necessary.

**Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement:** On submission of the manuscript, the authors are required to fill in and submit the form "Acknowledgement of Authorship and Transfer of Copyright Agreement" and should clearly state their scientific contributions and responsibilities and whether any conflict of interest issue exists.

**Evaluation of articles:** Articles are received only for exclusive electronic publication in this journal, with the understanding that they have not been published elsewhere (in part or in full, in other words, or in the same words), and should not be under simultaneous review by another publisher, and should not be submitted elsewhere unless rejected by the journal.

### Peer-reviewing

Peer-reviewers will follow instructions entirely via internet for evaluation, editing and revision processes. Peer-reviewers will use the URL address with their specific username and password:

[kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer](http://kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer)

A published manuscript becomes the sole property of the journal. Decision concerning editing, revisions, acceptances, and rejections will be made by the editor(s), consultant editors and/or the peer-reviewers, entirely via [kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer](http://kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer) web sites. Following revisions and typesetting, all the proofreading should be made by the corresponding author through internet and returned to the editor within determined time.

### For online manuscript submission;

Please use the [kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer](http://kayseriseah.dergipark.gov.tr/jamer) address. Do not hesitate to contact to [kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr](mailto:kayseriseah.dergi@saglik.gov.tr) for any problems.