



Journal of HEALTH SCIENCES and MEDICINE

e-ISSN: 2636-8579

VOLUME / CİLT: 1

ISSUE / SAYI: 1

YEAR / YIL: 1

SAĞLIK BİLİMLERİ ve TIP DERGİSİ





Journal of Health Sciences and Medicine

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi

March/ Mart 2018, Volume / Cilt: 1, Issue / Sayı : 1

Journal is Published Quarterly / Dergi Üç Ayda Bir Yayımlanmaktadır

Honorary Editor / Onursal Editör

Osman GÜLER, Prof Dr, Kırıkkale

Editor-in-Chief / Baş Editör

Aydın ÇİFCİ, Associate Prof Dr, Kırıkkale

Editor / Editör

Murat KEKİLLİ, Prof Dr, Ankara

Editorial Board / Yayın Kurulu

Mehmet ŞAHİN, Prof Dr, Isparta

Mustafa ŞAHİN, MD, Çorum

Ünsal SAVCI, MD, Çorum

Nilgün ALTUNTAŞ, Associate Prof Dr, Ankara

Fevzi ALTUNTAŞ, Prof Dr, Ankara

Şenay DURMAZ, Prof Dr, Kırıkkale

Ayşe ÇARLIOĞLU, Associate Prof Dr, Erzurum

Alpaslan TUZCU, Prof Dr, Diyarbakır

Harun AKAR, Prof Dr, İzmir

Fatih TEKİN, Associate Prof Dr, Ankara

Ayşegül ALTUNKESER, MD, Konya

Mehmet Emin DEMİR, Assistant Prof Dr, Kırıkkale

Adem ÖZKARA, Prof Dr, Ankara

İbrahim Ethem PİŞKİN, Associate Prof Dr, Zonguldak

Faruk PEHLİVANLI, Assistant Prof Dr, Kırıkkale

M İlkin YERAL, Assistant Prof Dr, Kırıkkale

Gökçe ŞİMŞEK, Associate Prof Dr, Kırıkkale

Muhammed KARADENİZ, Assistant Prof Dr, Kırıkkale

Yaşar TOPAL, Assistant Prof Dr, Muğla

Gülnur TARHAN, Prof Dr, Adıyaman

Behlül Bülent ALTUNKESER, Prof Dr, Konya

Serdar POLAT, Associate Prof Dr, Ankara

Salih CESUR, Associate Prof Dr, Ankara

İrfan KARAHAN, Assistant Prof Dr, Kırıkkale

English Language Consultant / İngilizce Dil Danışmanı

Mustafa ŞAHİN, MD, Çorum

Statistics Editor / İstatistik Editörü

Şenay DURMAZ, Prof Dr, Kırıkkale

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Aydın ÇİFCİ

Design / Tasarım

İbrahim YIKILMAZ

Correspondence Address / Yönetim Yeri Adresi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

dr.aydin.71@hotmail.com

Phone /Tel: +90 318 333 50 00

Article Submission Address / Makale Gönderme Adresi

<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard>

EDITORIAL

Dear healthcare members and readers,

As of April 2018, our magazine has published the first issue of “*Journal of Health Sciences and Medicine*”. Our journal is **national refereed journal**. Scope of health sciences and medicine original clinical, laboratory or experimental studies written in Turkish or English in each relevant branch, case presentations, review article, editorial letters, short reports and original images. On the national platform. The fact that we are in the **DergiPark** adds strength to us. Due to the wide range of interests, and that the international editorial board is very different from the experts and that almost every branch of health sciences attention has been paid to the fact that they are arranged in an inclusive manner. Our aim is national (Ulakbim vs.) and international (Index Medicus, SCI, SCI-E, Scopus, Index Copernicus, DOAJ, etc.). Health sciences and medicine the increasing number of academicians and articles in the field are editors and advisory board. Our journal has new national and international indexes acceptan references to other publications abroad it depends. All published articles in journal can be accessed elece of publications published in our journal, especially ctronically, read, download. Our goal is to make decisions about publications that our colleagues have been sent to and publishing as soon as possible. Always recommended to improve the quality of our repertoire and that we are open to constructive criticism and that we will show the necessary sensitivity to the I want to specify. Thank you in advance for your scientific contributions to our journal, and present my respects.

Assoc. Prof. Dr. Aydın ÇİFCİ
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Değerli sağlık mensupları ve sayın okuyucularımız,

Nisan 2018 itibariyle dergimiz “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. Dergimiz **ulusal hakemli dergidir**. Kapsam olarak sağlık bilimleri ve tıpla ilgili her branşta Türkçe veya İngilizce yazılmış orijinal klinik, laboratuvar veya deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve orijinal görüntüler yayımlayacaktır. Ulusal platformda **DergiPark** bünyesinde olmamız bize güç katmaktadır. İlgi alanının çok geniş olması nedeniyle ulusal ve uluslararası editörler kurulu çok farklı uzmanlardan olmasına ve sağlık bilimlerinin hemen her branşını kapsayacak şekilde düzenlenmesine dikkat edilmiştir. Amacımız ulusal (Ulakbim vs.) ve uluslararası (Index Medicus, SCI, SCI-E, Scopus, Index Copernicus, DOAJ vs.) indekslere girmektir. Sağlık bilimleri ve tıp alanında giderek artan akademisyen ve yazı sayısı, özelleşen uzmanlık alanlarını göz önüne alarak geniş bir editörler ve danışmanlar kurulu listesi oluşturmuş bulunmaktayız. Dergimizin yeni ulusal ve uluslararası indekslere kabulü dergimizde yayımlanmış makalelerin özellikle yurtdışı diğer yayınlarda referans gösterilmesine bağlıdır. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim. Dergimize vereceğiniz bilimsel katkılar için şimdiden teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ
Baş Editör

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Original Article / Orijinal Makale

Intralesional epidermal growth factor treatment on diabetic foot ulcers: one centre experience.. 1

Diyabetik ayakta intralezyonel epidermal growth faktör kullanımı: bir merkezin deneyimi

Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi..... 4

The evaluation of antimicrobial resistances of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains isolated from clinical specimens

Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz enzimi varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılması 9

Investigation of the presence of metallo-beta-lactamase enzyme in two different phenotypic methods in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens

Review / Derleme

Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri 13

Histomorphological diagnostic difficulties in colon perforation

Biosurgery: utility in chronic wounds..... 19

Biyocerrahi: kronik yara bakımındaki yeri

Case Report / Olgu Sunumu

A case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with ectodermal dystrophy in her nail .. 22

Tırnağında ektodermal distrofi olan bir otozomal poliglandular sendrom tip 1 vakası

Intralesional epidermal growth factor treatment on diabetic foot ulcers: one centre experience*

*Diyabetik ayakta intralezyonel epidermal growth faktör kullanımı: bir merkezin deneyimi**

Aydın Çifci¹, Birhan Oktaş¹, Şenay Arıkan Durmaz³, Aşkın Güngüneş³, İrfan Karahan⁴, Taner Sarak⁵

¹Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kırıkkale, Turkey

²Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Kırıkkale, Turkey

³Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Kırıkkale, Turkey

⁴Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

⁵Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Introduction: The intralesional injection of recombinant human epidermal growth factor (EGF-IL) is a new approach for reducing amputations. In this study we aimed to show efficacy of EGF-IL with cases.

Material and Method: EGF-IL 75 µg application to 8 diabetic foot ulcers (6 males, 2 females; mean age: 60.3±9.3 years) was evaluated. Patients had history of prior standard treatments.

Results: All eight patients' wound healed completely.

Conclusion: In our experience on patients wounds wish priorly have healing problems, improved with intralesional EGF. This treatment is expensive and caused of some allergic reactions. Relation with malignancies are not known for long-term.

Keywords: Diabetes, foot ulcer, EGF, wound healing

ÖZ

Giriş: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (EGF-IL) intralezyonel enjeksiyonu amputasyonları azaltmak için yeni bir yaklaşımdır. Bu çalışmada EGF-IL'nin olgularla etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sekiz diyabetik ayak ülserine (6 erkek, 2 kadın; ortalama yaş: 60.3 ± 9.3 yıl) EGF-IL 75 µg uygulandı. Hastalar daha önce standart tedaviler geçmişti vardı.

Bulgular: Sekiz hastanın tamamında, intralezyonel EGF tedavisinden sonra diyabetik ayak ülserleri iyileşti.

Sonuç: Tecrübelerimize göre, hastalarımızın yaraları önceden intralezyonel EGF ile iyileşen iyileşme problemlerine sahip olmak istemektedir. Bu tedavi pahalıdır ve bazı alerjik reaksiyonlara neden olur. Malignitelerle olan ilişki uzun süredir bilinmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, ayak ülseri, EGF, yara iyileşmesi

Corresponding Author: Aydın Çifci, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

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

Received: 2018.02.20

Accepted: 2018.04.05

*This study was presented at 19th European Congress of Endocrinology (ECE, 2017, Portugal) as an electronic poster. Endocrine Abstracts (2017) 49 EP604 | DOI: 10.1530/endoabs.49.EP604

Sorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, Türkiye

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

Geliş Tarihi: 20.02.2018

Kabul Tarihi: 05.04.2018

*Bu çalışma 19. Avrupa Endokrinoloji Kongresi'nde (ECE, 2017, Portekiz) elektronik poster olarak sunulmuştur. Endocrine Abstracts (2017) 49 EP604 | DOI: 10.1530/endoabs.49.EP604

Cite this article as: Çifci A, Oktaş B, Arıkan Durmaz Ş, Güngüneş A, Karahan İ, Sarak T. Intralesional epidermal growth factor treatment on diabetic foot ulcers: one centre experience. J Health Sci Med 2018; 1(1): 1-3.

INTRODUCTION

Prevalence of diabetes mellitus increases in Turkey and worldwide (1). Diabetic foot ulcer (DFU) is a serious complication related mortality. These lesions are huge social and economical problems for health care systems. The main etiologies of ulcers are neuropathy, ischemia and infections (2).

Treatment of DFU is complex and difficult. Blood glucose regulation, debridment and surgical revascularization are used in management. Hyperbaric oxygen treatment (HBOT) is a method whose effect is shown. HBOT increases healing and decreases amputation (3,4).

In negative pressure wound therapy (NPWT), the wound is covered with a sterile gauze or sponge. Negative pressure is performed continuously or intermittently. The action mechanism is not clearly understood yet. But affect can be easily observed rapidly (5). Numerous randomized controlled trials show benefits of healing faster and decrease in amputation by NPWT (6,7).

Intralesional Epidermal Growth Factor (EGF-IL) is a new treatment approach for diabetic foot ulcers. EGF is released from platelets, macrophages, monocytes, and fibroblasts. It has serious role for healing. This approach isn't routine yet and hasn't high evidence with studies (8).

MATERIAL AND METHOD

Eight patients with diabetic foot ulcers followed in Kırıkkale University between 2014-2016 retrospectively. Two patients were female, six patients were male. Patients mean age was $60,3 \pm 9,3$. The patients were treated with different types of therapies before-doses. Patients characteristics was showed in table 1. EGF-IL treatment was performed between 5-12 doses. Patients demographics, ulcer place and Wagner stage are given in Table 1.

Table 1. Patient characteristics

Patient	Age	Sex	Diabetes age	Lesion place	Wagner Grade	Prior treatment
1	74	Male	20	Right 5. Phalanx	4	Amputation from left 4.metatars level
2	65	Male	15	Left foot 5. Metatars	3	Debridment+NBWT
3	60	Male	22	Right foot 1. Phalanx	4	Amputation+debridment
4	66	Male	16	Left foot 1. Phalanx	3	Amputation+debridment
5	56	Male	33	Left heel, 2,3. Phalanx	3	Amputation+debridment
6	57	Female	35	Left 1. Phalanx and heel	3	Debridment
7	40	Female	25	3,4. Metatars	3	Debridment
8	64	Male	20	Foot sole	3	Debridment

RESULTS

Table 2. EGF treatments and results

Patient	Numbers of EGF doses	Results after treatment
1	12	Complete healing and wound closed
2	9	Secondary healing and wound closed
3	5	Secondary healing and wound closed
4	12	Complete healing and wound closed
5	12	Secondary healing and wound closed
6	9	Epithelisation and secondary healing
7	9	Secondary healing and wound closed
8	5	Secondary healing and wound closed

DISCUSSION

EGF is a very important factor as epithelial cells and fibroblasts healer. Chronic diabetic ulcers have impaired EGF functions. In the ulcer margin, endothelial cells can't express adequate EGF. EGF receptors are reduced in ulcer endothelial cell. These states results as chronicity, poor granulation and epithelisation. EGF levels can be measured as a marker for evaluating treatment success (9,10). Lower extremity amputation has higher prevalence in diabetic patients. Country rates are different and shows characteristics properties. Chronic foot ulcer needs multidisciplinary approach for preventing amputations (11).

In a study 25 µgr EGF-IL was applied 3 times per week for 8 weeks to 29 patients who were at high risk of amputation due to Wagner 3 or 4 grade le-

sions. Prior to EGF application, all ulcers were followed for 15 or 25 days with sharp debridements and conventional therapy but remained refractory. Granulation tissue growth was observed after the eighth application in 86% of patients. After the 24th application, amputation was avoided in 17 patients (58%). Reepithelization was observed in 77% of patients, at an average of 66 days. At 1-year follow-up, relapse was seen only in 1 patient. The authors concluded that amputation rates could reduce by EGF-IL application in DFUs(8). In a multicentered double-blind placebo-controlled Phase III clinical study, intralesional application of 75 µg and 25 µg EGF doses and placebo were compared. Both doses were proven to be more effective than placebo. EGF-IL as 75 µg was obtained more effective than 25 µg EGF-IL significantly on wound healing (12).

In another study the effects of 75 ug EGF-IL was studied on diabetic ulcers. Thirty-two patients with either Wagner grade 3 or 4 ulcers was treated with EGF-IL three times a week for 8 weeks. Nine patients' Wagner grade 3 ulcers healed with full cicatrization and granulation, one underwent amputation. In Wagner grade 4 group, 20 patients' wound healed totally and 2 patients required amputation. Treatment duration was 46.5±8.9 days (13).

In our study, EGF-IL treatment was showed achievement the other studies. NPWT and surgical interventions were applied to patients and combine with EGF. Treatment was expensive but effective in patients which prior treatment was unsuccessful.

In our experience on patients wounds which priorly have healing problems, improved with intralesional EGF. This treatment is expensive and caused of some allergic reactions. Relation with malignancies are not known for long-term. In our opinion intralesional EGF treatment should be used wounds which were not healed with the other treatments.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
2. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabet/Metabol Research Rev* 2008; 24 (S1).
3. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 998-1003.
4. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-43.
5. Aktaş Ş, Baktroğlu S, Demir L, et al. Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers. *Acta Orthopaed Traumatol Turcica* 2016; 50: 277-83.
6. Armstrong DG, Lavery LA, Consortium DFS: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2005, 366: 1704-10.
7. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: 3.
8. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2006; 3:232-9.
9. Loots MA, Kenter SB, Au FL, et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Eur J Cell Biol* 2002; 81: 153-60.
10. Zhou L, Liao Z, Zhang Q, Luo M, Lu G, Zhang W. Bio-inductive effects of inorganic elements on skin wound healing. *Chinese J Burns* 2005; 21: 363-6.
11. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116: 236-40.
12. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009; 6: 432-43.
13. Velázquez W, Valles A, Curbelo W. Impact of epidermal growth factor on the treatment of diabetic foot ulcers. *Biotechnol Apl* 2010: 136-41.

Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi

The evaluation of antimicrobial resistances of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains isolated from clinical specimens

Ünsal Savcı¹, Mustafa Şahin², Barış Eser³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Çorum, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği, Çorum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Enterokoklar insan florasında bulunurlar ve oldukça düşük virulansa sahiptirler. Ancak, enterokoklar hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmakta ve son yıllarda bu enfeksiyonlarda antibiyotik direnç oranlarında artış gözlenmektedir. Bu çalışmada en sık izole edilen enterokok türleri olan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2012 - 2016 yılları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 727 enterokok suşu değerlendirmeye alınmıştır. Tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel metodlar ve VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı ile yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada izole edilen 727 enterokok suşunun 450'si (%61,9) *E. faecalis*, 277'si (%38,1) *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının izole edildiği hastaların cinsiyet dağılımı; 387 (%53,2) kadın, 340 (%46,8) erkektir. Klinik örneklerin dağılımı; 467 (%64,2) idrar, 110 (%15,1) kan, 77 (%10,6) gaita, 43 (%5,9) yara ve 30 (%4,1) diğer örneklerdir. Enterokok suşları en sık idrar örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının tamamı tigesikline duyarlı olarak saptanmıştır. Vankomisin direnç oranı *E. faecium* izolatlarında %29,9 (80/268), *E. faecalis* izolatlarında %8,6 (37/432) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Enterokoklarda son zamanlarda giderek artan direnç oranları bu enfeksiyonlara karşı birçok antibiyotiğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Her hastanenin kendi sürveyans programını oluşturarak enterokokların tür düzeyinde tanımlanması, antibiyogram duyarlılık testlerini yapılması ve tedavi protokollerinin bu direnç paternlerine göre uygulanmasının enterokok enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında etkili olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vankomisin, tigesiklin, antibiyotik direnç

ABSTRACT

Aim: Enterococci are found in human flora and have quite low virulence. However, enterococci causenosocomial and community acquired infections, and in recent years there has been an increase in antibiotic resistance rates in these infections. The aim of this study was to evaluate the antibiotic susceptibility of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, the most frequently isolated enterococcal species.

Material and Method: In our study, we evaluated 727 enterococcus strains obtained from various clinical specimens that was accepted in medical microbiology laboratory from 2012 to 2016. Species identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and VITEK®-2 (BioMérieux, France) automated identification analyzer.

Results: In this study, 450 (61.9%) *E. faecalis* and 277 (38.1%) *E. faecium* were detected from 727 enterococci strains isolated. Gender distribution of patients with Enterococcus strains isolated; 387 (53.2%) women, 340 (46.8%) males. The distribution of the clinical specimens follows as 467 (64.2%) urine, 110 (15.1%) blood, 77 (10.6%) gaita, 43 (5.9%) wound and 30 (4.1%) other specimens. Enterococci strains were most frequently isolated from urine specimens. All isolates of *E. faecium* and *E. faecalis* strains were susceptible to tigecycline. Vancomycin resistance rates were determined as 29.9% (80/268) in *E. faecium* isolates and 8.6% (37/432) in *E. faecalis* isolates.

Conclusion: Increasing resistance rates in enterococci limit the use of many antibiotics against these infections. We thought that each hospital's own surveillance programming, identification of enterococci at species level, doing antibiotic susceptibility testing, and application of treatment protocols according to these resistance patterns are effective in controlling enterococcal infections.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vancomycin, tigecycline, antibiotic resistance

Sorumlu Yazar: Ünsal Savcı, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 19040, Çorum, Türkiye

E-posta: unsalsavci@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.03.2018 **Kabul Tarihi:** 05.04.2018

Corresponding Author: Ünsal Savcı, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, 19040, Çorum, Turkey

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Received: 2018.03.14 **Accepted:** 2018.04.05

Cite this article as: Savcı Ü, Şahin M, Eser B. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. *J Health Sci Med* 2018; 1(1): 4-8.

GİRİŞ

İnsan florasında bulunan mikroorganizmalar arasında yer alan enterokoklar, dış ortam şartlarına oldukça dayanıklı olmaları ve son yıllarda antimikrobiyal ajanlara karşı artan oranda direnç göstermeleri ile birçok enfeksiyonun etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Enterokoklar özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde nozokomiyal bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, neonatal sepsis, intraabdominal ve pelvik enfeksiyon yapabilmektedir (2). *Enterococcus* cinsi yaklaşık yirmi tür içermektedir. Bu türler içerisinde insanlarda en sık *E. faecalis* ve *E. faecium* saptanmaktadır (3). Son yıllarda enterokok türlerinde özellikle yüksek düzey aminoglikozidlere, beta-laktamlara ve glikopeptidlere karşı artan oranda kazanılmış bir direnç bildirilmekte ve kombinasyon tedavilerini etkisizleştirerek önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı antibiyotik dirençlerinin düzenli periyotlar ile takip edilmesi tedavi rejimlerine yardımcı olacaktır (4). Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarını belirlemek, tedavi rejimlerine yardımcı olmak ve bu konuda yapılan araştırmalara katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2012 - 2016 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 727 enterokok suşu retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Klinik ör-

nekler %5 koyun kanlı agar ve eosin methylen blue agar (EMB) besiyerlerine ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda gram pozitif, katalaz testi negatif ve PYR testi (L-pirolidonil-β-naftilamid) pozitif suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Tüm suşların VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı ile tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Direnç oranları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre belirlenmiştir. Kullanılan antibiyotiklere orta düzeyde duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

BULGULAR

İzole edilen 727 enterokok suşunun 450 (%61,9)'si *E. faecalis*, 277 (%38,1)'si *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının izole edildiği hastaların 387 (%53,2)'si kadın, 340 (%46,8)'i erkektir. Klinik örneklerin 467 (%64,2)'si idrar, 110 (%15,1)'u kan, 77 (%10,6)'si gaita, 43 (%5,9)'ü yara ve 30 (%4,1)'u diğer klinik örneklerden oluşmuştur. Enterokok suşları en sık idrar örneklerinden izole edilmiştir. 2012-2016 yılları arasında *E. faecium* türlerine ait beş yıllık antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

2012-2016 yılları arasında *E. faecalis* türlerine ait beş yıllık antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

İzole edilen toplam 727 *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının 2012-2016 yılları arasında beş yıllık genel antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. 2012-2016 yılları arası *E. faecium* direnç oranları

Antibiyotikler	2012 n(%)	2013 n(%)	2014 n(%)	2015 n(%)	2016 n(%)	Toplam n(%)
Ampisilin	19/24(79,2)	31/38(81,6)	29/39(74,4)	57/61(93,4)	102/107(95,3)	238/269(88,5)
Siprofloksasin	16/24(66,7)	33/39(84,6)	32/39(82,1)	53/61(86,9)	98/107(91,6)	232/270(86,0)
Klindamisin	21/24(87,5)	30/39(76,9)	25/39(64,1)	56/61(91,8)	105/107(98,1)	237/270(87,8)
Eritromisin	19/24(79,2)	34/39(87,2)	33/39(84,6)	61/61(100)	107/107(100,0)	254/270(94,1)
YD Gentamisin	16/24(66,7)	17/39(43,6)	12/39(30,8)	7/33(21,2)	-	52/135(38,5)
YD Streptomisin	12/24(50,0)	20/39(51,3)	19/39(48,7)	22/33(66,7)	-	73/135(54,1)
Linezolid	0/24(0,0)	4/39(10,3)	3/39(7,8)	6/61(9,8)	9/107(8,4)	22/270(8,1)
Moksifloksasin	16/24(66,7)	33/39(84,6)	32/39(82,1)	26/33(78,8)	-	107/135(79,3)
Tetrasiklin	12/24(50,0)	16/39(41,0)	18/39(46,2)	24/61(39,3)	63/107(58,9)	133/270(49,3)
SXT	24/24(100)	39/39(100)	38/39(97,4)	60/61(98,4)	107/107(100,0)	268/270(99,3)
Teikoplanin	0/24(0,0)	2/39(5,1)	6/39(15,4)	20/61(32,8)	53/107(49,5)	81/270(30,0)
Tigesiklin	0/24(0,0)	0/37(0,0)	0/36(0,0)	0/58(0,0)	0/107(0,0)	0/262(0,0)
Vankomisin	0/24(0,0)	2/39(5,1)	5/39(12,8)	19/60(31,7)	54/106(50,5)	80/268(29,9)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol

Tablo 2. 2012-2016 yılları arası *E. faecalis* direnç oranları

Antibiyotikler	2012 n(%)	2013 n(%)	2014 n(%)	2015 n(%)	2016 n(%)	Toplam n(%)
Ampisilin	6/50(12,0)	8/78(10,3)	3/80(3,8)	13/104(12,5)	30/121(24,8)	60/433(13,9)
Siprofloksasin	16/50(32,0)	31/78(39,7)	37/80(46,3)	48/104(46,2)	64/121(52,9)	196/433(45,3)
Klindamisin	50/50(100,0)	77/78(98,7)	78/79(98,7)	104/104(100,0)	119/119(100,0)	428/430(99,5)
Eritromisin	32/50(64,0)	49/78(62,8)	68/80(85,0)	104/104(100,0)	122/122(100,0)	375/434(86,4)
YD Gentamisin	21/50(42,0)	28/77(36,4)	35/77(43,8)	25/54(46,3)	-	109/258(42,2)
YD Streptomisin	20/49(40,8)	27/76(35,5)	41/77(53,2)	26/54(48,1)	-	114/256(44,5)
Linezolid	5/50(10,0)	8/78(10,3)	0/80(0,0)	4/104(3,8)	11/121(9,1)	28/433(6,5)
Moksifloksasin	16/49(32,7)	31/78(39,7)	37/80(46,3)	24/54(44,4)	-	108/261(41,4)
Tetrasiklin	37/50(74,0)	65/78(83,3)	71/80(88,8)	96/104(92,3)	101/121(83,5)	370/433(85,5)
SXT	50/50(100,0)	77/78(98,7)	79/80(98,8)	104/104(100,0)	120/121(99,2)	430/433(99,3)
Teikoplanin	0/50(0,0)	6/78(7,7)	0/80(0,0)	12/103(11,7)	15/121(12,4)	33/432(7,6)
Tigesiklin	0/48(0,0)	0/73(0,0)	0/81(0,0)	0/95(0,0)	0/117(0,0)	0/414(0,0)
Vankomisin	2/50(4,0)	6/78(7,7)	2/79(2,5)	12/104(11,5)	15/121(12,4)	37/432(8,6)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametaksazol

Tablo 3. *E. faecalis* ve *E. faecium* genel direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotikler	<i>E. faecium</i> n (%)	<i>E. faecalis</i> n (%)
Ampisilin	238/269(88,5)	60/433(13,9)
Siprofloksasin	232/270(86,0)	196/433(45,3)
Klindamisin	237/270(87,8)	428/430(99,5)
Eritromisin	254/270(94,1)	375/434(86,4)
YD Gentamisin	52/135(38,5)	109/258(42,2)
YD Streptomisin	73/135(54,1)	114/256(44,5)
Linezolid	22/270(8,1)	28/433(6,5)
Moksifloksasin	107/135(79,3)	108/261(41,4)
Tetrasiklin	133/270(49,3)	370/433(85,5)
SXT	268/270(99,3)	430/433(99,3)
Teikoplanin	81/270(30,0)	33/432(7,6)
Tigesiklin	0/262(0,0)	0/414(0,0)
Vankomisin	80/268(29,9)	37/432(8,6)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametaksazol

E. faecium izolatlarında direnç oranları sırasıyla; vankomisin %29,9 (80/268), yüksek düzey gentamisin %38,5 (52/135), yüksek düzey streptomisin %54,1 (73/135), *E. faecalis* izolatlarında direnç oranları sırasıyla; vankomisin %8,6 (37/432), yüksek düzey gentamisin %42,2 (109/258), yüksek düzey streptomisin %44,5 (114/256) olarak belirlenmiştir. İzole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının tamamı tigesikline duyarlı olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Enterokoklar insan mikrobiyotasının üyeleridir ve doğada yaygın olarak bulunurlar. Bununla birlikte, son yıllarda antibiyotik direnci arttıkça, iki enterokok türü (*E. faecalis* ve *E. faecium*) önemli nozokomiyal patojenler haline gelmiş ve geniş antibiyotik direnci kazanmışlardır (5). Enterokoklar toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkenidir (1). Enterokokların neden olduğu en sık klinik hastalık üriner sistem enfeksiyonudur ve sıklıkla idrar örneklerinden izole edilirler. Bu üriner sistem enfeksiyonlarının çoğunluğu nozokomiyal kaynaklı olup, %5'inden daha azı ise hastanede yatmayan, genç, sağlıklı kadınlarda komplike olmamış sistit olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Çalışmamızda da idrar örnekleri enterokokların en sık izole edildiği klinik örnek olmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. faecalis* türleri %50-93, *E. faecium* türleri %7-47 oranları arasında izole edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 727 enterokok suşunun %61,9'u *E. faecalis*, %38,1'i *E. faecium* olarak izole edilmiştir ve bildirilen çalışmalar ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır (6). Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antibiyotik, enteroklarda artan dirençten dolayı etkili olamamaktadır. Bu yüzden klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi oldukça önemlidir (2). Son yıllarda enterokok türlerinde penisilin ve ampisiline karşı artan direnç oranları bildirilmekte ve tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır (7). Ampirik tedavide önemli bir seçenek olan ampisiline direnç oranlarını Mert-Dinç ve ark. (8), Meriç ve ark. (9) ve Kaçmaz ve

ark. (10) *E. faecalis* izolatlarında sırasıyla %3, %4 ve %11, *E. faecium* izolatlarında sırasıyla %89, %78 ve %77 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %13,9 ve %88,5 oranları saptanmıştır. Enterokok türlerinde son yıllarda ampisilin direncindeki artış, özellikle *E. faecium* suşlarının ampirik tedavisinde kullanımının güçleştiğini düşündürmektedir. Yüksek düzey aminoglikozid direncine (YDAD), aminoglikozid modifiye eden enzimler neden olmaktadır.

Ülkemizden yapılan bildirimlerde ise yüksek düzey gentamisin direncinin (YDGD) %9-65, yüksek düzey streptomisin direncinin (YDSD) %18-54 arasında değiştiği bildirilmiştir (11-13). Bizim çalışmamızda YDGD *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %42,2 ve %38,5, YDSD *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %44,5 ve %54,1 oranları saptanmıştır. Kinolonların enterokoklara in vitro aktivitesi olmasına rağmen, bu grup antibiyotikler bakterisidal olmamasından dolayı tedavide kullanımı sınırlıdır. Kinolonlar yalnızca enterokok kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları için alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (4). Enterokoklarda moksifloksasine karşı direnç oranlarını Güçkan ve ark. (2) %47, Aral ve ark. (14) *E. faecium* suşlarında %65 ve *E. faecalis* suşlarında %26 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda moksifloksasine karşı *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla %79,3 ve %41,4 direnç oranları tespit edilmiştir. Linezolid oksazolidinonlar sınıfı yeni bir antibiyotiktir ve klinikte önemli olan tüm Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel bir in vitro aktiviteye sahiptir. Diğer protein sentez inhibitörlerine benzer şekilde bakteriyostatik etkiye sahip olan linezolid, faz III çalışmalarda çok az toksik veya yan etkisi olduğu ve direncin nadiren görüldüğü bildirilmektedir (15). Linezolide karşı direnç saptanmayan çalışmalar bildirildiği gibi, Zhanel ve ark. (16) %1,8, Özseven ve ark. (17) %3,4, Aral ve ark. (14) %2,5, Güçkan ve ark. (2) %4, Etiz ve ark. (1) *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla %2,8 ve %6,8 olarak düşük direnç oranları bildirmişlerdir. Bildirilen direnç oranlarından daha yüksek olarak çalışmamızda *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla linezolid direnç oranları %8,1 ve %6,5 olarak belirlenmiştir. Tigesiklin, vankomisine dirençli enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren glisilsiklin türevi yeni bir antibiyotiktir. Food and Drug Administration (FDA) tigesiklin için sadece vankomisine dirençli *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisi için onay vermiştir. Şimdiye kadar yapılan yurtiçi çalışmaların çoğunda tigesiklin direnci bildirilmemiştir. Çalışmamızda da tüm suşlarda direnç saptanamayan tek antibiyotik tigesiklin olmuştur. Tigesiklin vankomisine dirençli enterokokların tedavisinde en etkili antibiyotik olarak öne çıkmaktadır. Glikopeptid

grubu antibiyotikler enterokoklara karşı hala en etkili antimikrobiyal ajanlar olarak bilinirken, ülkemiz ve tüm dünyadan artan oranda vankomisin ve teikoplanin direnci bildirilmektedir. Hastanede yatarak uzun süre vankomisin tedavisi alan hastalar, vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonu açısından risk altındadırlar (18). İlk VRE suşları Fransa ve İngiltere'den bildirilmiştir (7,17,19,20). Ülkemizde ilk glikopeptid grubu antibiyotiklere dirençli enterokok suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Vural ve ark. (21) tarafından bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda Güçkan ve ark. (2) vankomisin ve teikoplanin direnci saptamazken, Aral ve ark. (14) ve Etiz ve ark. (1) vankomisin için direnç oranlarını sırasıyla %4 ve %14,7, teikoplanin direnç oranlarını sırasıyla %3 ve %14,3 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci sırasıyla %8,6 ve %7,6, *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci sırasıyla %29,9 ve %30,0 olarak oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. Çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda bildirildiği gibi, *E. faecium* suşlarında vankomisin başta olmak üzere tüm antibiyotiklere direnç oranının *E. faecalis* suşlarından yüksek olduğu görülmüştür. Bu tablo tedavi protokollerinde ve ampirik tedaviye yol göstermede enterokokların tür düzeyinde tanımlanmasının önemini göstermektedir. Vankomisin yakın zamana kadar çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarında güvenle kullanılır iken, son zamanlarda vankomisin direnç oranı hızla artmış ve VRE günümüzün sorunlu bakterileri arasına girmiştir (22).

Sonuç olarak; enterokoklarda hızla artan direnç oranları bu enfeksiyonlara karşı birçok antibiyotik kullanımını sınırlandırmaktadır. Her hastanenin kendi süreyans programını oluşturması, enterokokların tür düzeyinde tanımlanması, antibiyogram duyarlılık testlerinin yapılması ve tedavi protokollerinin bu direnç paternlerine göre uygulanmasının enterokok enfeksiyonlarının kontrolünde etkili olacağı düşünülmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44: 107-13. doi:10.5222/TMCD.2014.107
2. Güçkan R, Elmas A, Tilgel S, Yüksel G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. Int J Basic Clin Med 2013; 1: 74-7.

3. Taşbakan Işıkgöz M. Vankomisine dirençli enterokok olguları. ANKEM Derg 2010; 24: 82-4.
4. Yüksel Ergin Ö, Deniz Bayram E, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültüründen izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Derg 2013; 27: 173-8.
5. Gaol W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital adapted opportunistic pathogen. Current Opinion in Microbiol 2018; 41: 76-82.
6. Altun D, Erdem G, Çöplü N, Çağatay M. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının çeşitli yöntemlerle araştırılması. ANKEM Derg 2013; 27: 130-4. doi: 0.5222/ankem.2013.130.
7. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005; 19: 92-9.
8. Mert-Dinç B, Aykut-Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. Türk Hij Den Biyol Derg 2009; 66: 117-21.
9. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg, 2004; 18: 141-4.
10. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2004; 18: 287-92.
11. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. ANKEM Derg 2005; 19: 61-5.
12. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sümbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora Derg 1999; 4: 114-9.
13. Kaçmaz B, Altan A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2005; 12: 535-8.
14. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2011; 68: 85-92.
15. Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bülent Y, Toraman Z. Linezolidin MRSA ve *Enterococcus* spp suşlarına in-vitro etkinliği ANKEM Derg 2007; 21: 211-3.
16. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1430-7.
17. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011; 25: 256-62.
18. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. İnfeksiyon Derg 2009; 23: 201-9.
19. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2006; 20: 145-7.
20. Çetinkaya Y, Falle P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686-707.
21. Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg 1999; 13: 1-4.
22. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. Klimik Derg 2011; 24: 105-7. <http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>.

Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz enzimi varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılması

Investigation of the presence of metallo-beta-lactamase enzyme in two different phenotypic methods in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens

Sami Kınıklı¹, Kader Doğan¹, Salih Cesur¹, Ayşe Büyükdemirci¹, Serap Yağcı², Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Esra Kaya Kılıç¹, Bedia Dinç²

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

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) suşları pek çok antibiyotik grubuna karşı direnç geliştirebilen nozokomiyal enfeksiyon etkenleridir. *A. baumannii* suşlarında karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmalarından birisi de metallo-beta-laktamaz enzimi üretimidir. Metallo-beta-laktamaz enzimleri (VIM, IMP vb.) aztreonam dışındaki tüm beta-laktamazları inhibe eden, çinko iyonuna gereksinim duyan enzimlerdir. Bu çalışmanın amacı, karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli 82 *A. baumannii* suşu dahil edildi. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemi ile gerçekleştirildi. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. MBL varlığı kombine disk yöntemi ve modifiye Hodge testi ile araştırıldı.

Bulgular: Karbapeneme dirençli 82 *A. baumannii* suşunun 3'ünde (% 3,7), kombine disk yöntemiyle MBL enzimi saptanırken, Modifiye Hodge testi çalışılan 70 *A. baumannii* suşunun 27 (%39)'sinde MBL üretimi saptandı.

Sonuç: Hastanemizde karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarında kombine disk yöntemiyle MBL enzimi pozitifliği düşük oranda saptanırken, modifiye Hodge testi ile yüksek oranda saptanmıştır. İki yöntem arasında korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak, MBL enzim varlığının referans yöntem olan moleküler yöntemlerle belirlenerek iki fenotipik yöntemden hangisinin daha uygun olduğunun belirlenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, metallo-beta-laktamaz, kombine disk yöntemi, modifiye Hodge yöntemi

ABSTRACT

Aim: *Acinetobacter baumannii* strains are nosocomial infections that can develop resistance to many antibiotic strains. One of the mechanisms of resistance of the carbapenem group to antibiotics in *A. baumannii* strains is the production of metallo-beta-lactamase enzyme. Metallo-beta-lactamase enzymes (VIM, IMP, etc.) are enzymes that inhibit all beta-lactamases outside of aztreonam and require zinc ions. The aim of this study is to investigate the presence of metallo-beta-lactamase in carbapenem resistant *A. baumannii* strains by two different phenotypic methods.

Material and Method: The study included 82 *A. baumannii* strains isolated in various clinical specimens resistant to carbapenem. Bacteria identification was performed using conventional manners and an automated system from BD Phoenix (Becton Dickinson, USA). Antibiotic susceptibility tests were determined by disc diffusion method in accordance with the EUCAST recommendation. MBL presence was investigated by the combined disc method and the modified Hodge test.

Results: MBL enzyme was detected by combined disc method in 3 of carbapenem resistant 82 *A. baumannii* strains (3.7%), whereas MBL production was detected in 27 of 70 *A. baumannii* strains tested (Modified Hodge test)

Conclusion: In our hospital, MBL enzyme positivity was detected at low rate by combination disc method in carbapenem resistant *A. baumannii* strains, but it was detected high with the modified Hodge test. No correlation was found between the two methods. In conclusion, it would be appropriate to identify the presence of MBL enzyme by molecular methods which are the reference methods and to determine which of the two phenotypic methods is more appropriate.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, metallo-beta-lactamase, combined disc method, modified Hodge method

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cd, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Tel: +90 312 595 30 00

Geliş Tarihi: 29.03.2018 **Kabul Tarihi:** 05.04.2018

Corresponding Author: Salih Cesur, Ankara Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ulucanlar Street, Ankara, Turkey

E-mail: scesur89@yahoo.com

Phone: +90 312 595 30 00

Received: 2018.03.29 **Accepted:** 2018.04.05

Cite this article as: Kınıklı S, Doğan K, Cesur S, Büyükdemirci A, Yağcı S, Ataman Hatipoğlu Ç, Kaya Kılıç E, Dinç B. Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz enzimi varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılması. *J Health Sci Med* 2018; 1(1): 9-12

GİRİŞ

A. baumannii doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunabilen, farklı mekanizmalarla çoğul antibiyotik direnci gösterebilen nozokomiyal patojenlerdir (1).

Son yıllarda karbapeneme dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ineksiyonları ülkemizde ve dünyada önemli bir sorundur. Her iki bakteride de antibiyotik direnci beta-laktamaz enzimleri, dış membran proteinleri ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler, eflüks pompa sistemi ve porin kaybı vb. mekanizmalarla gelişebilir (2).

Metallo-beta-laktamaz (MBL) enzimleri Ambler sınıflamasında B sınıfında yer alan, plazmid aracılıklı enzimler olup, başlıca MBL enzimleri IMP ve VIM'dir. Bu enzimler aztreonam dışındaki tüm beta-laktamazları hidrolize eden ve çinko iyonuna gereksinim duyan bir beta-laktamaz enzimidir. MBL enzimleri, aktif bölgelerinde çinko iyonu bulunan enzimlerdir ve klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) veya merkaptobileşikler gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar (3,4). Bu özelliğinden faydalanılarak, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri için fenotipik doğrulama yöntemi olarak ertapenem veya meropenem diskinin kullanıldığı modifiye Hodge yöntemi önerilmektedir, ancak; bu yöntemin nonfermentatif Gram negatif basillerdeki karbapene-

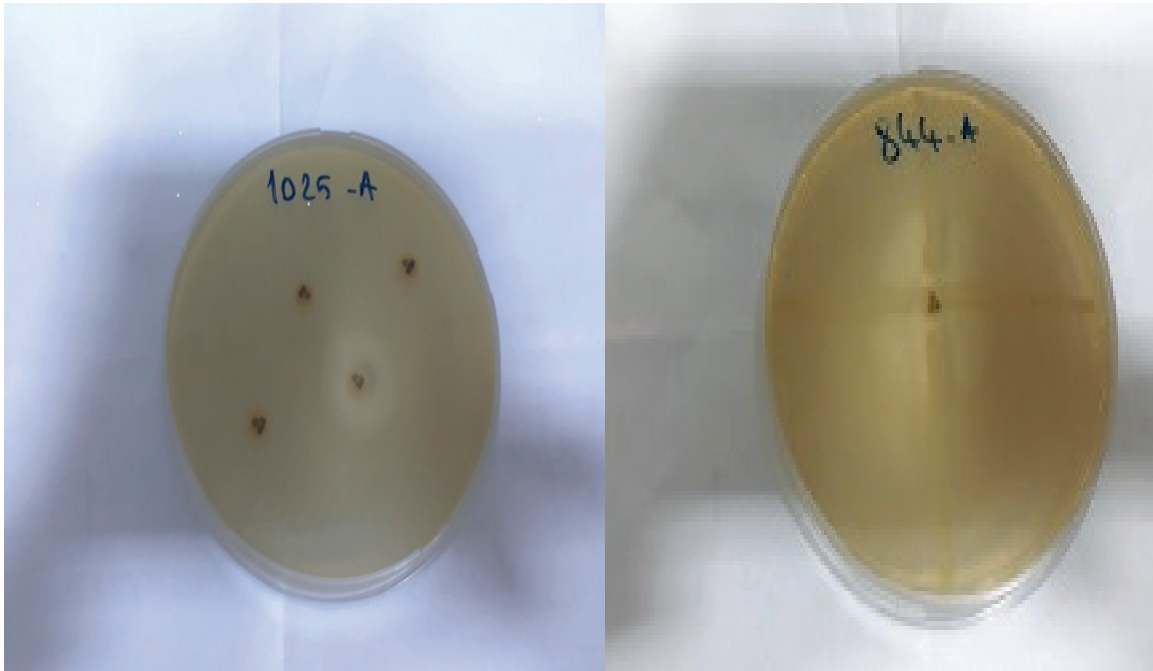
nemaz üretiminin saptanmasında kullanılabilirliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çift disk sinerji testi, IPM-EDTA kombine disk testi, MBL E-test ve modifiye Hodge testi gibi fenotipik testler, nonfermentatif Gram negatif basillerde MBL saptanmasında kullanılan başlıca fenotipik yöntemlerdir (1,5-7).

Son yıllarda, Modifiye Hodge testinin MBL enzimlerinin saptanmasında yalancı pozitif sonuç verdiği bildirilmektedir (8).

Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında MBL varlığının kombine disk yöntemi ve Modifiye Hodge testi olmak üzere iki farklı yöntemle saptanması idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastaların çeşili klinik örneklerinden izole edilen karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşu dahil edildi. Suşların klinik örneklere göre dağılımları Tablo 1'de gösterildi. Bakteri tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) kullanılarak yapıldı. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile EUCAST önerileri doğrultusunda belirlendi. Karbapeneme dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında MBL enzimi varlığı kombine disk yöntemi ve modifiye Hodge testi ile belirlendi (9).



Resim 1. Kombine disk yöntemiyle (sol taraf) ve modifiye Hodge testiyle (sağ taraf) MBL pozitif olarak saptanan *A. baumannii* suşları

Kombine disk yöntemi: Bu amaçla imipenem diski (Bioanalyse, Türkiye) ve imipenem+EDTA diski (Bioanalyse, Türkiye) kullanıldı. Mc Farland 0,5 olarak ayarlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar besiyerine ekildi. Etüvde 37°C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. Besiyerine imipenem ve imipenem+EDTA diskleri arasındaki mesafe 25 mm olacak şekilde diskler yerleştirildi. İmipenem+EDTA da zon çapının imipeneme göre 5 mm ve üzerinde olması MBL enzimi pozitifliği olarak değerlendirildi.

Modifiye Hodge testi: Mac Farland 0,5 bulanıklığında ayarlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar besiyerine yayıldı. Besiyerinin tam ortasına eritapemenem diski yerleştirildi. Diskin olduğu yerden artı işaretli şekilde besiyeri çizildi. Etüvde 37°C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. Besiyerinde yonca görüntüsü oluşması Modifiye Hodge testi pozitifliği olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen karbapeneme dirençli 82 *A. baumannii* suşunun 3'ünde (% 3,7), kombine disk yöntemiyle MBL enzimi saptanırken, Modifiye Hodge testi çalışılan 70 *A. baumannii* suşunun 27'sinde (%39)'unda MBL üretimi saptanmıştır.

Kombine disk yöntemi ve modifiye Hodge testiyle MBL pozitif olarak saptanan *A. baumannii* suşları **Resim 1**'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

A. baumannii suşları özellikle yoğun bakım ünitelerinde başta karbapenemler olmak üzere çoklu ilaç direnci gösteren, salgınlara neden olabilen önemli bir nozokomiyal infeksiyon etkenidir (1,4).

A. baumannii türlerinde karbapenem direncinin en sık görülen mekanizması kromozom veya plazmid kaynaklı beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. *A. baumannii* suşlarında OXA tipi karbapenemazlar daha sık görülmeyle birlikte MBL enzimleri de bildirilmektedir. MBL enzimlerinin karbapenemaz aktivitesi yüksektir. MBL enzimleri Ambler sınıf B ve Bush grup 3'te yer alır. Metallo-beta-laktamazlar, genel olarak *P.aeruginosa* suşlarında saptanmakla birlikte, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* gibi Gram negatif bakterilerden de izole edilmektedir. MBL enzimleri, karbapenemleri hidrolizleyen IMP ve VIM serisinden enzimler ile SPM, GIM ve SIM enzimlerini içermekte olup aztreonam dışındaki tüm beta-laktam antibiyotikleri

hidrolize etmeleri bu suşların tespit edilmesinin önemini artırmaktadır (1,10).

Son yıllarda MBL enzimlerinin neden olduğu karbapenem direnci tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sorundur (1,4,5,9,11).

Türkiye'de ve ark. (11) karbapeneme dirençli 202 *A. baumannii* suşunun 139'unda (%69) kombine disk yöntemiyle metallo-beta-laktamaz enzimi üretimi saptanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile 139 suşun hiçbirinde bla IMP ve bla VIM genleri tespit edilmemiştir.

Anwar ve ark. (12) Pakistan'da yaptıkları çalışmada 112 *A. baumannii* suşunun 66'sında (%59) disk difüzyon yöntemiyle hem imipenem hem de meropenem direnç saptanmıştır. Bu suşların 55 (%83)'ünün modifiye Hodge testiyle karbapenemaz ürettiği, kombine disk ve çift disk sinerji yöntemleriyle ise 66 izolatın 49'unun (%74) metallo-beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. Çalışmada testlerin birbirine uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak; sunduğumuz çalışmada kombine disk yöntemiyle modifiye Hodge yöntemi arasında uyum olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde her iki yöntem arasında uyumsuzluk olduğunu, kombine disk yönteminin daha duyarlı bir yöntem olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Acinetobacter türlerinde fenotipik olarak MBL tespiti için imipenem ve imipenem+EDTA kombine disk difüzyon yöntemi duyarlı ve pratik bir yöntemdir (9). Bazı çalışmalarda MBL saptanmasında fenotipik yöntemler ile moleküler yöntemler arasında uyumsuzluk da bildirilmiştir. Eser ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada imipenem-EDTA kombine disk difüzyon yöntemi ile *Acinetobacter* izolatlarının % 51,6'sında MBL fenotipi saptanmışlar, ancak izolatlarda *blaIMP-1* ve *blaVIM-2* genleri negatif bildirmişlerdir.

Aksoy ve ark. (14) 52 imipeneme dirençli *A. baumannii* suşunda MBL varlığını kombine disk, çift disk sinerji, MBL E-test yöntemi, modifiye Hodge testi ve multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada modifiye Hodge testiyle 50 suşta (%96) MBL pozitifliği, EDTA'lı kombine disk yöntemiyle ve çift disk sinerji yöntemleriyle %21 oranında pozitiflik saptanırken, genotipik yöntemle multipleks PZR ile suşların hiçbirinde MBL geni saptanmamıştır. Çalışmada fenotipik olarak saptanan MBL pozitifliğinin moleküler yöntemlerle doğrulanması gerektiği, bu amaçla multipleks PZR yönteminin uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Sunduğumuz çalışmada karbapeneme dirençli 82 *A. baumannii* suşunun 3'ünde (%3,7), kombine disk yöntemiyle MBL enzimi saptanırken, modifi-

ye Hodge testi çalışılan 70 *A. baumannii* suşunun 27 (%39)'sinde MBL üretimi saptanmıştır. Modifiye Hodge yöntemiyle daha fazla oranda (yaklaşık 10 kat) MBL pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızın sınırlandırıcı yönü suşlarda moleküler testlerle MBL enzimleri (VIM, IMP, SPM vb.) genlerinin araştırılmaması idi.

Hastanemizde karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarında kombine disk yöntemiyle MBL enzimi pozitifliği düşük oranda saptanırken, modifiye Hodge testi ile yüksek oranda saptanmıştır. İki yöntem arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; MBL enzim varlığının referans yöntem olan moleküler yöntemlerle belirlenerek iki fenotipik yöntemden hangisinin daha uygun olduğunun belirlenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

- Huang H, Chen B, Liu G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. BMC Infect Dis 2018; 18: 11.
- Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
- Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2011; 25: 42-7.
- Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes, Clin Microbiol Infect 2002; 8: 321-31.
- Aktaş AE, Yiğit N, Kayserili F, Ayyıldız A. *Pseudomonas* ve *acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması, İnfeksiyon Derg 2009; 23: 57-62.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri editörü D Gür). Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları, Ondokuzuncu Bilgi Eki, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2009.
- Fidan I, Gürelik FÇ, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2005; 19: 68-70.
- Pragasam AK, Sahni RD, Anandan S, et al. Study on carbapenemase detection: do we see the same level of agreement as with the CLSI observations. J Clin Diagn Res 2016; 10: DC09-13.
- Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double disk synergy test for differentiating metallo-β-lactamase producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. J Clin Microbiol 2003; 41: 4623-9.
- Yan JJ, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Comparison of the double-disk, combined disk, and Etest methods for

- detecting metallo-β-lactamases in Gram negative bacilli. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 5-11.
- Türkdağı H, Kuş H, Keyik Ş, Arslan U, Tuncer İ, Fındık D. Karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. ANKEM Derg 2012;26:187-92 doi:10.5222/ankem.2012.187.
- Anwar M, Ejaz H, Zafar A, Hamid H. Phenotypic detection of metallo-beta-lactamases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric patients in Pakistan. J Pathog 2016; 2016: 8603964.
- Eser ÖK, Ergin A, Hasçelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 383-90.
- Aksoy MD, Çavuşlu Ş, Tuğrul HM. Investigation of metallo beta lactamases and oxacilinases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from inpatients. Balkan Med J 2015; 32: 79-83.

Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri

Histomorphological diagnostic difficulties in colon perforation

Yılmaz Baş¹, Mustafa Şahin²

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Çorum, Türkiye

ÖZ

Bu derlemede, kolon perforasyonu saptanan ve parsiyel/total kolektomi uygulanan olgularda histomorfolojik tanı güçlükleri değerlendirildi. Patoloji pratiğinde klinik bilgiler dâhilinde kolon perforasyonunun histomorfolojik bulgularını rapor etmek güç olmamakla birlikte bazı vakalarda karakteristik bulguların olmayışı tanı güçlükleri doğurabilmektedir. Her ne kadar histolojik tanı için klinik bilgiler çoğu zaman yeterli olsa da, Crohn, amibik kolit ve intestinal Behçet hastalığı gibi vakalarda ayırıcı tanı güçlükleri patoloji pratiğinde yaşanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolon perforasyonu, Crohn, amibik kolit, intestinal Behçet

ABSTRACT

In this review, histomorphologic diagnostic difficulties were evaluated in cases that colon perforation was detected and partial/total colectomy was performed. Although it is not difficult to report histomorphologic findings of colon perforation within the clinical knowledge in the practice of pathology, the absence of characteristic findings in some cases may cause difficulties in diagnosis. Although clinical information is often sufficient for histological diagnosis, differential diagnosis difficulties are experienced in pathology practice, such as Crohn's, amebic colitis, and intestinal Behçet's diseases.

Keywords: Colon perforation, Crohn's, amebic colitis, intestinal Behçet's

Sorumlu Yazar: Yılmaz Baş, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, 19020, Çorum, Türkiye

E-posta: yilbas@yahoo.com

Geliş Tarihi: 22.02.2018

Kabul Tarihi: 14.03.2018

Corresponding Author: Yılmaz Baş, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital 19020, Çorum, Turkey

E-mail: yilbas@yahoo.com

Received: 2018.02.22 **Accepted:** 2018.03.14

GİRİŞ

Kolon perforasyonu morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik problemdir. Klinik olarak acil tanı ve tedavi gerektirir (1). Perforasyon nedeni klinik ve histomorfolojik olarak belirsiz olan ve tanı güçlüğü doğuran vakalar nadir olmakla birlikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda cerrahi, patoloji, dermatoloji, romatoloji ve radyoloji gibi branşlar birbiriyle çok hızlı koordineli bir yaklaşım içine girmeli, tanı ve tedaviye yön vermelidir. Ön tanısı klinik olarak belirsiz olup acil laparoskopi ve cerrahi rezeksiyon gereken olguların bazılarında histopatolojik tanı güçlükleri de doğabilmektedir. Bu gibi durumlarda "patolog" tüm olası tanıları gözden geçirmeli ve kesin tanı verilemiyorsa bile tanılarını öncelik sırasına göre raporunda açıklamalıdır.

KOLON PERFORASYON NEDENLERİ

Literatür kayıtlarında, kolon perforasyon nedenleri arasında, spontan kolon perforasyonu (1,2) fekal retansiyon ve kitle etkisi (2), "closed loop-kapalı ans" obstruksiyonu (2), dinamik ileus (2), inflamatuvar barsak hastalığı (2), amibiazis (2-4), enterokolit (2), barsak duvarının konjenital defekti (2,5), vaskülitler (2,6), Behçet hastalığı (7), divertikülit (2), neoplazi ya da granülomun lokal nekrozu (2,8), tüberküloz (Tbc) (8), volvulus (8) ve siklik nötropeni (2) sayılabilir. Singla ve ark. (8)'nin otuz beş nontravmatik kolon perforasyonu içeren çalışmasında en fazla perforasyon çekumda izlenmiştir. Perforasyon nedenleri; 13 vaka amibiazisli, 12 vaka nonspesifik ülserli, 5 vaka tüberkülozlu, 3 vaka adenokarsinom-

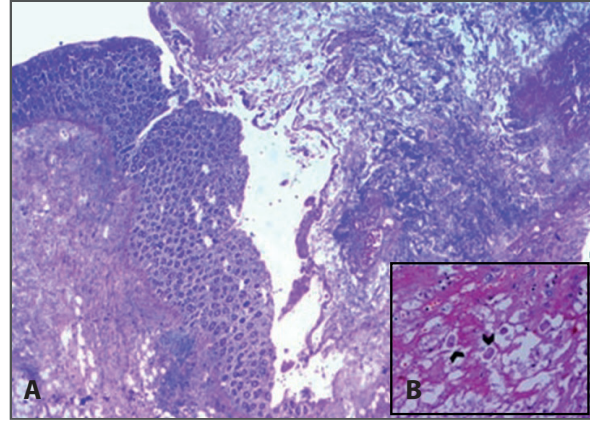
Cite this article as: Baş Y, Şahin M. Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri. J Health Sci Med 2018; 1(1): 13-18.

lu, 1 vaka idiopatik intestinal gangrenli ve 1 vaka volvuluslu olarak tespit edilmiştir.

HASTALIKLARA GÖRE KOLON HİSTOMORFOLOJİSİ

Amipli dizanteride histomorfoloji

Amipli dizanteri en sık çekum ve çıkan kolonu tutar. Sonra sırasıyla sigmoid, rektum ve apendiks tutulur (3). Amipli dizanteride hastalık primer olarak çekal bölgede yoğunlaştığında apandisit benzeri klinik belirti verir. Eğer ülser ve perforasyonların yoğunlaştığı sigmoid kolon primer tutulum yeri ise klinikte dizanterik bulgular ile karşılaşılır (9). Etken entamoeba enfeksiyonunun tanısı primer olarak dışkıının mikroskopik incelenmesiyle konur (10). Fakat dışkı mikroskopisinin sensitivitesi %60'dan düşük ve spesifitesi %10-50 arasındadır. ELISA yöntemi ile değerlendirildiğinde dışkıda antijen tesbitinin spesifite ve sensitivitesi %95'in üzerindedir (11). Amibiazisde, kolonda 1-2 mm çapında küçük yüzeysel ülserler mukozada dağınık halde izlenir (9). Ayrıca nekroz ve geniş ülserler de izlenebilir. Daha çok ülserler çekumda yoğunlaşır (3,9). Bir amip mukozal yüzde bir hücreye tutunduğunda ("sitoadheres") onu yok eder. Daha fazla amip daha fazla hücreye tutunduğunda ise nekroz başlar. İnflamatuvar reaksiyon polimorfonükleer lökositlerden oluşur. Mukoza nekrozu, submukozaya doğru ilerler ve ülserler hem aşağı doğru ve hem de laterale doğru genişleyerek tipik matara şeklini ("flask shape") alır (8-10). Ülserler, mukozayı, submukozayı ve muskularis proprianın iç kısmını, polimorfları, fibrin, mukus ve amipik trofozoit özelliklerine sahip sayısız tek hücreli organizmaları kapsar. Trofozoitler, makrofaj büyüklüğündedir ve bol miktarda eozinofilik PAS pozitif sitoplazmalı küçük, eksantrik, eozinofilik, yuvarlak çekirdeklere sahiptirler (8). Nadiren (%5-10) muskuler ve serozal tabakayı penetre eden trofozoitler perforasyona neden olur (10,12). İnvazif amibiazisin en sık cerrahi komplikasyonu kolon perforasyonudur (4). Ülser tabanı gri beyaz eksuda ile kaplıdır. Amibik kolitin tipik görüntüsü küçük ülserler ve arada kalan normal mukozadan oluşur (9). Bazı vakalarda mikroskopik perforasyonlar ve 2-3 cm çaplı yüzeysel, kanamalı, nekrotik materyal içeren ülserler izlenir (9). Ülserler çok sayıda olduğunda elonge ve kolon aksinin dikine doğrudur (9) ve geniş irregüler coğrafik patern oluşturur (10). Komplike olmayan amibiazisde ülserler kas tabakasının altına uzanmaz (9). Athie-Gutierrez ve ark. (4)'ün 122 vakalık bir çalışmada multiple kolon perforasyonu %74 oranında bulunmuş ve sağ kolon %90 ile



Resim 1A. Amibik kolite bağlı perforasyon alanı histolojik kesitinde trofozoit içeren "flask shaped" ülser dokusu (HE x4). **1B** (İç resim). Nekrotik materyal içinde amip trofozoitleri (HE x40) (8)

en sık etkilenen kısım olarak belirtilmiştir. Amibik kolit klinik yaklaşım olarak ülseratif kolit ve crohn hastalığını taklit eder (**Resim 1- A, B**) (8).

Kolonik Crohn hastalığında histomorfoloji

Crohn hastalığı %40 oranında, ince barsak tutulumu olsun veya olmasın kolonu da tutar (12). Peng ve ark. (5) 1858 Crohn hastasını içeren bir çalışmada 157 (%8,45) hastada gastrointestinal perforasyon nedeniyle cerrahi girişim uygulandığı belirtilmiştir. Crohn hastalarının %1-3'ünde hastalık seyrinde intestinal perforasyon görülebileceği belirtilmektedir (13). Makroskopik olarak atlayıcı (skip areas) lezyonların segmenter dağılımı ve sağ kolonu tercih etmesi iki önemli tanısal görünümdür (12). Crohn hastalığında kolonik segment daha rijit ve dar (12,14) olup ülserler (fissürler) ise daha çok birbiriyle devam etmeyen, lineer-longitudinal, serpantinöz, olmaya meyilli (7,12,15), kaldırım taşı benzeri (cobblestone) görünümündedir (12,15). Fissürler ve yüzeysel mukozanın ve duvar yapısının dolgun görünümü morfolojide izlenir ve fistül en sık görülen komplikasyon olarak izlenir (12). Mikroskopik olarak nonkazeifiye sarkoid benzeri epitelooid granülomlar, fissürler (%40-60 hastada tespit edilir) ve transmural tutulum kolonik Crohn'un tipik üç bulgusudur (12,15). Crohn hastalığında vaskülit karakteristik bir bulgu değildir (6). Histolojik olarak normal mukoza tarafından çevrilmiş inflamatuvar hücrelerin iyi sınırlı bir odağı Crohn hastalığında özellikle görülür. Mukoza ve submukozada inflamasyon orantısız dağılım gösterir (12). Perianal hastalık ve fistül Behçet hastalığında çok nadir izlenir (6). Amibiazis, inflamatuvar barsak hastalığı üzerine eklendiğinde şiddetli sonuçlar doğurabilir. Ülseratif kolitli 130 hastada ve Crohn hastalığı olan 30 hasta-

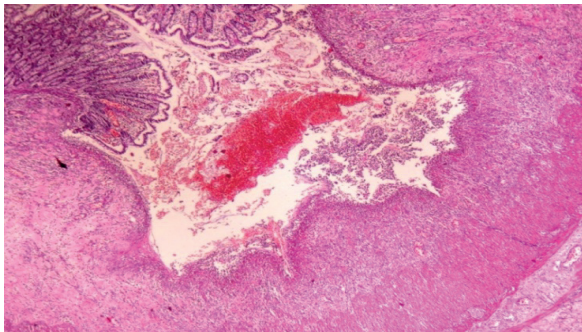
da *E. histolytica* prevalansını araştıran Türkiye’den bir çalışma, hastaların sırasıyla %10 ve %3,3’ünde trofozoitlerin bulunduğunu ortaya koymuştur (16).

Kolonik Behçet hastalığında histomorfoloji

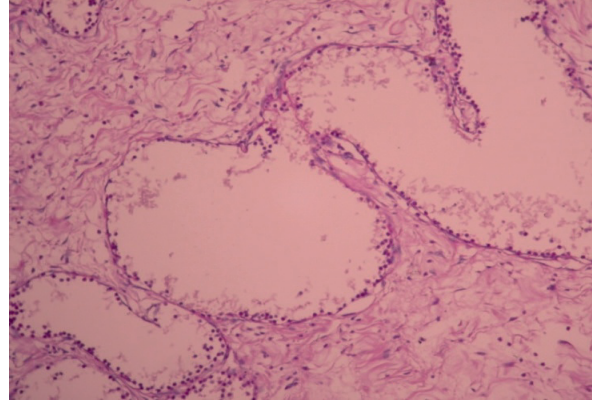
Kronik, inflamatuvar, multisistemik ve vaskülitik olarak nitelendirilen Behçet’te hastaların %10-50’sinde gastrointestinal sistem tutulur (6,17). Bu hastalarda ileoçekal bölge tutulumu yaklaşık %75’dir (6). Vakaların %1’inden daha azında ülseratif değişiklikler görülür (17). İntestinal ülserler, aftöz ya da derin ve zimba deliğine benzer (“punched-out”) yuvarlak ve oval görünümündedir (7,15). Vakaların %92’sinde görülen intestinal ülserlere bağlı ağrı en sık klinik bulgudur (14). Longitudinal ülserler nadirdir (7,15). İntestinal lezyonlar antimezenterik alan üzerinde düzensiz dağılımlıdır (7). Ülserasyonlar lokalize ve diffüz biçimde iki tipte oluşabilir (6). Ülserler penetrasyon, perforasyon ve kanamaya sebep olabilir (14,17). Ülserli hastaların %50’inde perforasyon ve penetrasyon oluşur (14). Cerrahi rezeksiyondan sonra rekürrens yaygındır (17). Lokalize lezyonlar ileoçekal bölgede oluşur, derindir ve serozal yüze penetredir (7,14). Diffüz lezyonlar ise, kolonda daha yaygın, ayrı lokalizasyonlarda multipledir ve zimba deliğine benzer ülserlerdir (Resim 2,3, Yılmaz Baş Arşivi) (17, 18). Kasahara ve ark. (19) çalışmaların-



Resim 2. Kolonda oval keskin sınırlı ülser perforasyon odakları (Yılmaz Baş arşivi)



Resim 3. Behçet hastalığında derin ve zimba deliğine benzer (“punched-out”) ülser (HE x10) (Yılmaz Baş arşivi)



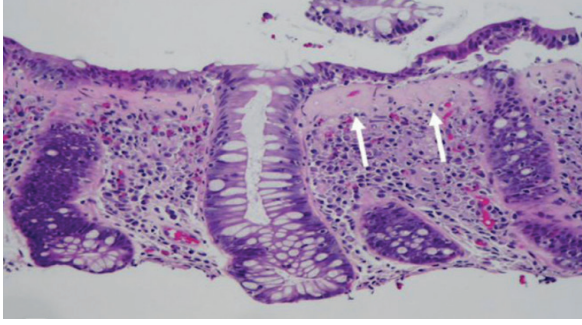
Resim 4. Kolon tutulumlu Behçet hastalığında venülit görünümü (Yılmaz Baş arşivi)

da enterik Behçet hastalığı olan vakaların %73’ünde multipl ülserler, %76’sında da sıklıkla terminal ileum çevresinde yer alan lokalize ülserler tespit etmiştir. Behçet kolitinin diğer bir bulgusu submukozal venlerin lenfositik venülitidir (Resim 2, Yılmaz Baş Arşivi) (6,12,15).

Rezeksiyon spesmenlerinde karakteristik vaskülit daha iyi değerlendirilir. Genellikle küçük çaplı damarlar, özellikle venüller tutulur ve intramural mononükleer hücreler ve nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir (Resim 4, Yılmaz Baş Arşivi). Bunun sonucunda fibrozis ve lümenal oklüzyon oluşur (6). Behçet hastalığının diğer histomorfolojik bulguları arasında lezyon dışı alanlarda normale yakın mukozal varlığı ve lenfoid agregat ile granülomların bulunmayışı önemlidir (6,7). Histomorfolojik bulgular Crohn hastalığına benzer özelliktedir (12). İleoçekal bölge en sık etkilenen kısım olması ile birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkilemeleri, relapsla seyreden sistemik bulguları, serum *Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor* (ASCA) titrasyonlarının %50 yüksekliği ve anti-TNF tedaviye yanıtları Behçet hastalığı ve Crohn hastalığının benzer özellikleridir (6).

Kollajenöz kolitte histomorfoloji

Spontan perforasyon, kollajenöz kolitin (KK) seyrek ve ciddi bir komplikasyonudur (20). Perforasyon sonucu spontan peritonit vakaları da bildirilmiştir (21). KK’de kolon perforasyonu iki şekilde olabilir: 1) girişim ilişkili (kolonoskopi veya baryumlu lavman sırasında veya kısa süre sonra) ve 2) “spontan”, diğer bir deyişle herhangi bir girişim ile ilişkisizdir. Gastroenterolog endoskopi esnasında perforasyonu tanımlarken, “uzun, sıg, doğrusal veya serpijinöz mukozal ülser, genellikle” kolonun longitudinal ekseni boyunca uzanan ve her vakada birkaç çeşitli hasta kesitinde uzanan bir “çatlak” veya “yırtık” gibi

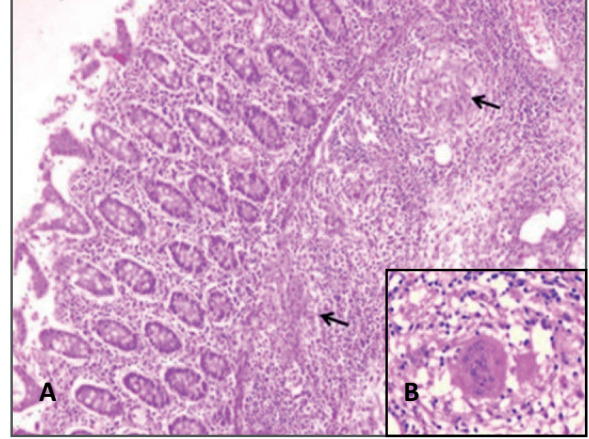


Resim 5. Subepitelyal kollajen bandı (ok) (20).

görüldüğünü belirtebilir (20). KK'da perforasyon en sık sağ kolonda görülür ve bunu transvers kolon izler. Nadiren sol kolonda da perforasyon görülür. Histolojik olarak KK'da epitelin lamina propriadan ayrılmasıyla birlikte subepitelyal kollajen bandının kalınlaşması ve mukozada lenfositik infiltratlarla karakterize görünüm mevcuttur (Resim 5) (20). KK'da inflamatuvar bağırsak hastalığının formlarıyla ilişki çok az kaydedilmiştir. Histolojik olarak kollajen depolar ile direkt olarak ilişkili olan yüzeysel mukozal dev hücrelerin seyrek olarak izlendiği ve bu vakaların bazılarının crohn hastalığına ilerleyebileceği veya ciddi ülseratif kolit haline dönüşebileceği belirtilmiştir. Kolektomi gerektiren şiddetli ülseratif kolit ilerlemesini açıklayan bir raporda, rezeke edilen kolonda önceden varolan kollajen depolarının tamamen ortadan kalktığı da görülmüştür (21).

Kolonik Tbc'de histomorfoloji

İntestinal tbc'nin en sık yerleştiği bölge ileoçekal bölgedir (22). Tüm abdominal tbc hastalarının %1-15'inde intestinal perforasyon meydana geldiği tahmin edilmektedir (23). Çoğunlukla intestinal tbc vakaları üç morfolojik formda sınıflanır; ülseratif, hipertrofik ve ülserohipertrofik kombinasyon. Tbc'de perforasyon ciddi bir komplikasyondur ve yüksek mortalite ve morbidite sebebidir. En sık görülen bulgu darlık olup, perforasyonlar ise genellikle tekdir ve striktür alanının yakınında görülür (22). İleoçekal tbc'yi crohn hastalığından ayırmak histolojik olarak gerçekten zordur ve klasik olarak intestinal tbc tanısı histoloji yanında seroloji ve kültür bulgusu gerektirir, fakat birçok çalışmada sadece histopatolojik inceleme ile tanı konulmuştur (24). Sharma ve ark. (25) smear ve kültür üzerinde çok düşük oranda organizmalar bulmuştur (olguların %3'ünden azında asite dirençli basiller pozitifdir ve vakaların %20'sinden azında pozitif kültür vardır). Bu çalışmada vakaların çoğunda histopatolojik bulgular ile tanı konulmuştur (%93). Kazeifiye granülomatöz iltihabi hücre reaksiyonu tanısaldır (Resim 6- A, B). Po-



Resim 6. A- Tbc vakasında fokal kazeöz nekroz içeren epitelioid histiositlerden oluşan submukozal granülom formasyonu (HE x10). B- İç resim: Multinükleer histiositik dev hücrelerin izlendiği kazeifiye granülom (HE x40) (25).

limeraz zincir reaksiyonu (PCR), ekstra pulmoner tbc'un teşhisinde umut verici olarak ortaya çıkmasına rağmen, maliyet açısından uygun değildir (22).

Segmenter müküler distrofide histomorfoloji

Barsağın segmenter müküler defektlerinde spontanöz perforasyon oluşabilir. Perforasyon sayısı Tamai ve ark. (26)'larının 7 olgu içeren çalışmasında 6 vakada 1 perforasyon odağı, 1 vakada ise 2 perforasyon odağı saptanmıştır. Histolojik olarak perforasyon çevresinde segmental mükülaris propria defektleri saptanır. Erişkinlerde etioloji belirsizdir, fokal konjenital anomali neden olabilir (26). Ehlers-Danlos sendromu da tüm vücutta kollojen fiberleri etkileyen konjenital bir defektir ve spontan perforasyon ve massif kanama gibi ciddi intestinal komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir (12).

KOLON PATOLOJİLERİNDE PERFORASYON

Kolon tümörlerine bağlı perforasyon

Primer nedeni operasyon öncesi belirsiz, kolon tümörü ile ilişkili perforasyonun insidans oranı %2,6 ile %10 arasındadır (27). Kolorektal kanserlerde (KRK), obstrüksiyon ve perforasyon, tek başına veya birlikte, neoplazmanın bulunduğu yerde veya proksimalde meydana gelebilir (13). Tümöre bağlı obstrüktif kolitin özellikleri şunlardır: (1) obstrüksiyon alanının ağız tarafında bulunan ülseroinflamatuvar bir lezyon; (2) obstrüksiyon alanının anal tarafı makroskopik ve histolojik olarak normaldir; ve (3) obstrüksiyon ile ülserasyon bölgeleri arasında normal mukozaya mevcut ve sınırlı



Resim 7. Rektal tümör vakasında serozal yüzde perforasyon alanı (Yılmaz Baş arşivi).

ları açıktır (28) (Resim 7, Yılmaz Baş Arşivi). Obstrüktif kolit vakalarında nadiren kolondan fulminan gangren gelişebilir ve histolojik olarak bu durum 'nekrotizan kolit' olarak adlandırılır (29).

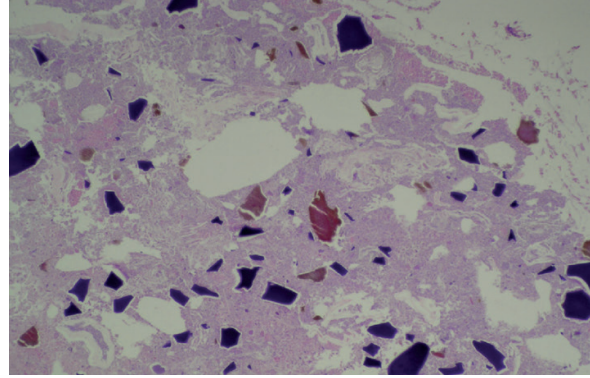
İskemik kolitte kolon perforasyonu

Akut mezenterik iskemi (AMİ), süperior mezenterik arter embolisi (%50), tromboz (\leq %25) ve nadiren venöz tromboz nedenleri ile oluşan, yaşamı tehdit eden acil bir cerrahi durumdur, (13). Iqbal ve ark. (30) çalışmalarında, rektosigmoid bileşke ve sigmoid kolondaki (%52) perforasyon oranları ise daha yüksek bulmuştur. Kolonun diğer yerlerinde perforasyon oranları sırasıyla %17 (çekum), %14 (çıkan kolon), %7 (transvers kolon), %8 (inen kolon) ve %1 (rektum) olarak belirtilmiştir. Perforasyon boyutu 0,1-6,0 cm (ortalama 1,7 cm) arasındadır (22). İskemik kolitte morfolojik olarak kolon mukozası ve duvarı kanamalıdır. İskemi süresine bağlı olarak mukozada yüzey epitelinde dökülme, erozyon, bazal membran hasarı, lamina propria yoğun konjesyon, histolojik yapı kaybı ve iskemik nekroza bağlı ülser izlenebilir (31).

Kemoterapötik ajanlara bağlı kolon perforasyonu

İmatinib kaynaklı gastrointestinal perforasyon literatürde genellikle ilerlemiş gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ile bağlantılı olarak nadiren bildirilmiştir, ancak literatürde en sık görülen barsak perforasyon vakalarının, kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom ve diğer solid malinitelerin tedavisinde kullanılan bevacizumab, sunitinib ve sorafenib ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). Sorbitol ile Kayexalate'in kombine kullanımı da intestinal nekroz veya perforasyona neden olabilmektedir. Histomorfolojik olarak kristaloidler perforasyon çevresinde tespit edilebilir (Resim 8) (33).

Sonuç olarak; perforasyon nedeni klinik ve histomorfolojik olarak belirsiz olan ve tanı güçlüğü



Resim 8. Perfore kolonda geniş, kavisli ve düzensiz aralıklı "fish scales" olarak gösterilen HE boyamada "violet kayexalate crystals" (33)

doğuran vakalar sınırlı olmakla birlikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu tür nadir vakalarda cerrahi, patoloji, dermatoloji, romatoloji ve radyoloji gibi branşlar birbiriyle çok hızlı koordineli bir yaklaşım içine girmeli, tanı ve tedaviye yön vermelidir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Gourgiotis S, Liakos N, Gemenetzi G, et al. Less common nontraumatic bowel perforations: diagnosis and management through a retrospective study. *Am Surg* 2013; 79: 381-7.
2. Cohen MH, Reines JM. Spontaneous perforation of the ascending colon: Report of case and review of the literature. *Journal AOA* 1976; 75: 596-601.
3. Ng DC, Kwok SY, Cheng Y, et al. Colonic amoebic abscess mimicking carcinoma of colon. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 71-3.
4. Athie-Gutierrez C, Rodea-Rosas H, Guizar-Bermudez C, et al. Evolution of surgical treatment of amebiasis-associated colon perforation. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 82-7.
5. Peng QH, Wang YF, He MQ, Zhang C, Tang Q. Clinical literature review of 1858 Crohn's disease cases requiring surgery in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4735-43.
6. Systemic vasculitis involving the gastrointestinal tract. Professor, Sections of surgical Pathology&Gastroenterology University of Chicago Medical Center (test.pathologyportal.org/site/~ / 101st/pdf/companion16h04.pdf).
7. Karakaya K, Cömert M, Numanoğlu G. Multiple perforation along the transverse colon as a rare presentation of intestinal Behçet's disease: A case report. *Clinics* 2009; 64: 1231-3.
8. Singla K, Mahajan G, Agarwal S, Sharma S. Role of histopathological examination in nontraumatic perforation of colon. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 265-9.
9. Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlations, Second Ed., Yezid Gutierrez,

- Oxford University Press 2000; 150-2.
10. Weinrach DM, Wang KL. Amebic colitis in an asymptomatic patient. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 762.
 11. Jones OP, Murphy JA, Hamid BN, et al. Colocutaneous fistula secondary of amoebiasis. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 40-3.
 12. Rosai J., *Surgical Pathology*, Tenth edition, MOSBY Elsevier, 2011, Vol.1 pp741-6.
 13. Doklestić SK, Bajec DD, Djukić RV, et al. Secondary peritonitis -evaluation of 204 cases and literature review. *J Med Life* 2014; 7: 132-8.
 14. Sekmen Ü, Müftüoğlu T, Sağroğlu J, Güngör Ö. Multiple perforation along the entire colon as a complication of intestinal Behçet's Disease: A rare case. *The Saudi J Gastro* 2008; 14: 85-7.
 15. Fujiwara S, Shimizu I, Ishikawa M, et al. Intestinal Behçet's disease with esophageal ulcers and colonic longitudinal ulcers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2622-4.
 16. Ustun S, Dagci H, Aksoy U, Guruz Y, Ersoz G. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1834-5.
 17. Dowling CM, Hill ADK, Malone C, et al. Colonic perforation in Behçet's syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6578-80.
 18. Baş Y. The histomorphology of colonic Behçet's disease. *Gastroenterol Intest Syst* 2017; 5: 1-6.
 19. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, et al. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 103-6.
 20. Mitchell A, Dugas A, Collagenous colitis presenting as spontaneous perforation in an 80 year old woman: Report of a Case. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 124.
 21. Freeman HJ. Long-term natural history and complications of collagenous colitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 627-30.
 22. Awasthi S, Saxena M, Ahmad F, Kumar A, Dutta S. Abdominal Tuberculosis: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:1-3.
 23. Lee MJ, Cresswell FV, John L, Davidson RN. Diagnosis and treatment strategies of tuberculous intestinal perforations: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 594-9.
 24. Tandon HD, Prakash A. Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease. *Gut* 1972; 13: 260-9.
 25. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 305-15.
 26. Tamai M, Satoh M, Tsujimoto A. Segmental muscular defects of intestine: a possible cause of spontaneous perforation of the bowel in adults. *Hum Pathol* 2013; 44: 2643-50.
 27. Eugene SA Yeo, Eu KW. Perforated colorectal cancer vs diverticular abscess, Letter to the Editor. *Ann Acad Med Singapore* 2011; 40: 375-8.
 28. Glotzer DJ, Gpohl BG. Experimental obstructive colitis. *Arch Surg* 1966; 92: 1-8.
 29. Killingback MJ, Williams KL. Necrotizing colitis. *Br J Surg* 1961; 49: 175-85.
 30. Iqbal CW, Chun YS, Farley DR. Colonoscopic perforations: a retrospective review. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1229-36.
 31. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I A morphologic, hemodynamic and and metabolic reappraisal. *Arch. Surg* 1970; 101: 478.
 32. Jurdi NE, Bankoff M, Klein A, W. Saif MW. Perforation of the colon during imatinib mesylate (Gleevec) treatment in a patient with chronic myeloid leukemia (CML). *Cureus* 2016; 8: e660.DOI 10.7759/cureus.660.
 33. Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, et al. Sigmoid colon diverticula perforation associated with sevelamer hydrochloride administration: A case report. *Annals Med Surg* 2016; 10: 57-60.

Biosurgery: utility in chronic wounds

Biyocerrahi: kronik yara bakımındaki yeri

Ali Korhan Sığ¹

¹Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Biyocerrahi veya maggot debridman tedavisi veya larval terapi faydası özellikle kronik yara bakımında kanıtlanmış bir tamamlayıcı tıp uygulamasıdır. Uygulama neredeyse kronik yara bakımından istenen tüm nitelikleri taşımaktadır. Etki mekanizması temelde dört bölümde incelenebilir; 1) Mekanik debridman, 2) Antimikrobiyal etki, 3) Yara iyileşmesini uyarma, 4) Biyofilm yıkımı. Maggotlardan izole edilen çok sayıda protein yeni ilaçların üretilmesinde ciddi potansiyel taşımaktadır. Şu an için, bu uygulamanın etki mekanizmaları tamamen aydınlatılmamıştır ve uygulama salt bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmemekte; aslen, kronik yara bakımına çok disiplinli bir yaklaşımın parçası olarak sunulmaktadır.

Keywords: *Lucilia sericata*, kronik yara .bakımı, larva terapi, maggot debridman tedavisi

ÖZ

Biosurgery or maggot debridement therapy or larval therapy is a complementary – integrative medicinal method that it has proven utilities especially in chronic wound care. The method nearly provides every activity desired from a wound care. Its modes of action can be divided into four major titles; 1) Mechanic debridement, 2) Antimicrobial action, 3) Directing the tissue to wound healing, 4) Biofilm degradation. Furthermore, many isolated proteins from maggots showing various activities give a potential for future drugs. For now, whole effect mechanisms remain unclear and this therapy is not used as a single treatment method; it is actually a part of multidisciplinary approach to wound care.

Anahtar Kelimeler: *Lucilia sericata*, chronic wound care, larval debridement, maggot debridement therapy

Corresponding Author: Ali Korhan Sığ, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sıhhiye, 06100, Ankara, Turkey

E-mail: dr_korhan@hotmail.com

Phone: +90 531 794 06 08

Received: 2018.03.11 **Accepted:** 2018.03.30

Sorumlu Yazar: Ali Korhan Sığ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

E-posta: dr_korhan@hotmail.com

Tel: +90 531 794 06 08

Geliş Tarihi: 11.03.2018 **Kabul Tarihi:** 30.03.2018

INTRODUCTION

Biosurgery or maggot debridement therapy or larval therapy is a complementary – integrative medicinal method that is widely studied for a long time (1-3). *Lucilia sericata* larvae are actually important in forensic entomology, but their ability to feed from necrotic tissue and microorganisms makes them perfect candidates to be used in chronic wound care (4,5).

Recently, chronic wounds including diabetic foot are serious problems for healthcare, their financial burden is too high and unfortunately chronic wound prevalence is uprising (6-9). The main problems in these kind of wounds are; 1) Corrupted healing process, 2) Fruitless chronic inflammatory reactions, 3) Continuous producing of necrotic tissue, 4) Infecti-

ons, v) Biofilm formations (6,10-12). Without breaking this circle, it is actually impossible to make a proper wound treatment. Currently, there are many wound dressings or wound care methods with different specialties, and choosing the appropriate treatment method is debatable and mainly depends on etiology, wound type and existence of infection.

BIOSURGERY

Biosurgery was studied for several types of chronic wounds such as diabetic foot ulcers, venous stasis ulcers, pressure wounds. It acts mainly in four mechanisms; 1) Mechanic debridement, 2) Antimicrobial action, 3) Directing the tissue to wound healing, 4) Biofilm degradation. Maggots do these actions by

their mechanical movements (i.e. eating) and with secretions/excretions containing several types of proteins, enzymes and chemicals (4,5). Furthermore, recent studies indicated that maggots behave in a specialized way to the wound and the infectious agent, that the proteins show wide variability according to the encountered wound and the infectious agent (13). This seems to be a perfect adaptation mechanism, which might provide physicians a “patient-specialized” treatment.

Mechanic debridement: Feeding from only necrotic tissue is the key point. The larva performs a so-called “search&destroy” activity, that it eats necrotic tissue and also it wanders onto the wound area in search of food. This behavior provides the advantage of debridement in even areas of the wound that are unreachable by surgical debridement (4,5,14). In addition, debridement is not achieved only by feeding, but also enzymatic reactions made by secretions/excretions (15).

Antimicrobial action: Many studies were published indicating antimicrobial effects. Maggots do this action by simply eating the pathogen agent, killing the agent with secretions/excretions and alkalizing the wound area. Till now, bacteriostatic, bactericidal, antifungal and antileishmanial activities were obviously defined (13,14,16-30).

Directing the tissue to wound healing: Although Debridement and antimicrobial actions of biosurgery can already break the chain of chronic wound, studies indicated that secretions/excretions of larvae may directly effect in a positive way on wound healing and neoangiogenesis. These reactions are mainly depends on enzymatic reactions. It seems maggot secretions/excretions provokes many immunologic processes in multiple ways that results the wound to get out of chronicity chain (31-34).

Biofilm degradation: Unfortunately, infectious agents of chronic wounds have always a potential to create biofilms, which results with extended treatment durations or even treatment failure. Only a few studies were published on this issue about biosurgery, but preliminary reports seem to be very promising. It was observed that biofilms of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* can be degraded by this method. Of note, these bacteria are the most encountered species in chronic wound infections (35,36).

The method is applied in two forms; free-range and biobag. These methods have advantages and disadvantages over each other, but the mechanism is totally the same. The choice actually depends on the patient and physician. The studies did not show any significant side effect of biosurgery, only the main

problem seems to be patient comfort, which is very subjective and tolerable comparing to the estimated results (4,14,37).

CONCLUSION

Biosurgery is an effective, cheap, easily-applicable method in chronic wound care. Although effect mechanisms remain unclear, several actions were reported in many studies. These activities cannot be separated and should be evaluated as one-chained reaction circle. Besides, this therapy is not a single treatment method; it is actually a part of multidisciplinary approach to wound care.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: This article did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements: None

REFERENCES

1. Sherman RA, Hall M, Thomas S. Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol* 2000; 45: 55-81
2. Sherman RA, Wyle FA. Low-cost, low-maintenance rearing of maggots in hospitals, clinics, and schools. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 38-41.
3. Stoddard S, Sherman R., Mason B, Pelsang D, Sherman R. Maggot debridement therapy. An alternative treatment for nonhealing ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 1995; 85: 218-21.
4. Sherman RA, Mumcuoglu KY, Grassberger M, Tantawi TI. Maggot Therapy. In: Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim CMH, Mumcuoglu KY (eds). *Biotherapy-history, principles and practice: A practical guide to the diagnosis and treatment of disease using living organisms*. Springer Science & Business Media, Amsterdam 2013; 5-29.
5. Fleischmann W, Grassberger M, Sherman RA. *Maggot therapy: A handbook of maggot-assisted wound healing*. Thieme Publication, London, 2004.
6. Trøstrup H, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Høiby N, Moser C. What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies. *Ulcers* 2013; 8: 1-6.
7. Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data. *Adv Wound Care* 2014; 3: 511-29.
8. Nunan R., Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1205-13.
9. Cazander G, Jukema GN, Nibbering PH. Complement activation and inhibition in wound healing. *Clin Dev Immunol* 2012; 8: 1-14.

10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 9th Ed., Elsevier Publication, London, 2015.
11. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010; 140: 871-82.
12. Van der Plas MJA. Effect of maggot secretions on microbiological, haematological and immunological processes. *Maggot Therapy's Modes of Action*. EZ Leiden, Leiden University Publication 2009; 9-35.
13. Pöppel AK, Vogel H, Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2508-14.
14. Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 219-27.
15. Pöppel AK, Kahl M, Baumann A, Wiesner J, Gokcen A, Beckert A. A Jonah-like chymotrypsin from the therapeutic maggot *Lucilia sericata* plays a role in wound debridement and coagulation. *Insect Biochem Molecular Biol* 2016; 70: 138-47.
16. Andersen AS, Sandvang D, Schnorr KM, et al. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1646-54.
17. Barnes KM, Dixon RA, Gennard DE. The antibacterial potency of the medicinal maggot, *Lucilia sericata* (Meigen): variation in laboratory evaluation. *J Microbiol Methods* 2010; 82: 234-7.
18. Bexfield A, Bond AE, Roberts EC, et al. The antibacterial activity against MRSA strains and other bacteria of a < 500Da fraction from maggot excretions/secretions of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *Microbes Infect* 2008; 10: 325-33.
19. Bexfield A, Nigam Y, Thomas S, Ratcliffe NA. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes Infect* 2004 ;6: 1297-304.
20. Huberman L, Gollop N, Mumcuoglu KY, Block C, Galun R. Antibacterial properties of whole body extracts and haemolymph of *Lucilia sericata* maggots. *J Wound Care* 2007; 16: 123-7.
21. Huberman L, Gollop N, Mumcuoglu KY, et al. Antibacterial substances of low molecular weight isolated from the blowfly, *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol* 2007; 21: 127-31.
22. Valachova I, Majtan T, Takac P, Majtan J. Identification and characterisation of different proteases in *Lucilia sericata* medicinal maggots involved in maggot debridement therapy. *J Appl Biomed* 2014; 12: 171-7.
23. Valachova I, Takac P, Majtan J. Midgut lysozymes of *Lucilia sericata*-new antimicrobials involved in maggot debridement therapy. *Insect Mol Biol* 2014; 23: 779-87.
24. Kerridge A, Lappin-Scott H, Stevens J. Antibacterial properties of larval secretions of the blowfly, *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol* 2005; 19: 333-7.
25. Chernysh SI, Gordja NA, Simonenko NP. Diapause and immune response: induction of antimicrobial peptides synthesis in the blowfly, *Calliphora vicina* R.-D. (Diptera: Calliphoridae). *J Entomol Sci* 2000; 3: 139-44.
26. Erdmann G, Khalil S. Isolation and identification of two antibacterial agents produced by a strain of *Proteus mirabilis* isolated from larvae of the screwworm (*Cochliomyia hominivorax*) (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol* 1986; 23: 208-11.
27. Greenberg B. Model for destruction of bacteria in the midgut of blow fly maggots. *J Med Entomol* 1968; 5: 31-8.
28. Robinson W, Baker F. The enzyme urease and the occurrence of ammonia in maggot-infected wounds. *J Parasitol* 1939; 25: 149-55.
29. Pöppel AK, Koch A, Kogel KH, et al. Lucimycin, an antifungal peptide from the therapeutic maggot of the common green bottle fly *Lucilia sericata*. *Biol Chem* 2014; 395: 649-56.
30. Polat E, Cakan H, Aslan M, et al. Detection of anti-leishmanial effect of the *Lucilia sericata* larval secretions in vitro and in vivo on *Leishmania tropica*: first work. *Exp Parasitol* 2012; 132: 129-34.
31. Armstrong DG, Salas P, Short B, et al. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 254-7.
32. Dumville JC, Worthy G, Soares MO, et al. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. *Health Technology Assessment* 2009; 1-220.
33. Sun X, Chen JA, Zhang J, Wang W, Sun J, Wang A. Maggot debridement therapy promotes diabetic foot wound healing by up-regulating endothelial cell activity. *J Diabetes Its Complications* 2016; 30: 318-22.
34. Zhang J, Sun XJ, Chen JA, et al. Increasing the miR-126 expression in the peripheral blood of patients with diabetic foot ulcers treated with maggot debridement therapy. *J Diabetes Its Complications* 2017; 31: 241-4.
35. Cazander G, Van de Veerdonk MC, Vandenbroucke-Grauls CM, Schreurs MW, Jukema GN. Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 2789-96.
36. Van Der Plas MJ, Jukema GN, Wai SW, et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 117-22.
37. Mudge E, Price P, Neal W, Harding KG. A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: Results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 43-51.

A case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with ectodermal dystrophy in her nail*

*Tırnağında ektodermal distrofi olan bir otozomal poliglandular sendrom tip 1 vakası**

Merve Genç¹, Korcan Gültekin¹, Ayşe Önal¹, Aşkın Güngüneş², Şenay Arıkan Durmaz²

¹Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kırıkkale, Turkey

²Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1), also called autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, has three major components including mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease. It is an autosomal recessive disorder. Mutations in the AIRE gene found on chromosome 21 are the cause of this disease. A 21-year-old female patient with Addison's disease was admitted to our outpatient clinic for routine control. The patient was diagnosed with Addison's disease at the age of six when she applied for a complaint of fatigue and hyperpigmentation. She was diagnosed with primary hypoparathyroidism after 6 months. Physical examination revealed that mucocutaneous candidiasis at her mouth and ectodermal dystrophy at her right hand second finger's nail. The patient had no hair on the pubic or axillary region. Asplenism was detected in the abdominal ultrasound examination. In conclusion, patients with APS-1 can be presented with ectodermal dystrophy and it must be paid attention to ectodermal dystrophy during diagnostic evaluation.

Keywords: APS-1, ectodermal dystrophy

ÖZ

Otoimmün poliendokrinopati-candidiazis-ektodermal distrofi olarak da adlandırılan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1(OPS-1); mukokütanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi ve Addison hastalığı olmak üzere üç tane major komponente sahiptir ve 21. kromozomda lokalize olan AIRE genindeki mutasyonlar bu hastalığın nedenidir. Yirmi bir yaşında Addison hastalığı tanısı olan kadın hasta polikliniğimize rutin kontrol için başvurdu. Hastaya 6 yaşında iken yorgunluk ve hiperpigmentasyon şikayetiyle başvurduğu hastanede Addison hastalığı tanısı konulmuş. Altı ay sonra primer hipoparatiroidi tanısı almış. Fizik muayenede hastanın ağzında mukokütanöz kandidiazis ve sağ el ikinci parmak tırnağında ektodermal distrofi tespit edildi. Hastanın pubik ve aksiller bölgede kıllanması yoktu. Abdominal ultrason incelemesinde asplenizm saptandı. Sonuçta, OPS-1' de ektodermal distrofi görülebilir. Bu nedenle ektodermal distrofil hastalarda OPS-1 açısından dikkatli olmak gerekir.

Anahtar Kelimeler: OPS-1, ektodermal distrofi

Corresponding Author: Merve Genç, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, Turkey

E-mail: gencmerve1990@hotmail.com

Phone: +90 537 726 59 90

Received: 2018.02.26 **Accepted:** 2018.04.10

*This case was presented as a poster with number P-02 in EndoBridge 2017 Congress.

Sorumlu Yazar: Merve Genç, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: gencmerve1990@hotmail.com

Tel: +90 537 726 59 90

Geliş Tarihi: 26.02.2018 **Kabul Tarihi:** 10.04.2018

*Bu olgu EndoBridge 2017 Kongresi'nde P-02 no ile poster olarak sunulmuştur.

Cite this article as: Genç M, Gültekin K, Önal A, Güngüneş A, Arıkan Durmaz Ş. A case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with ectodermal dystrophy in her nail. J Health Sci Med 2018; 1(1): 22-24.

INTRODUCTION

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1), also called autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED), has three major components including mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease. APS-1 was first described in 1946. It is an autosomal recessive disorder. APS-1 develops due to monogenic mutation in the AIRE (autoimmune regulator gene) on chromosome 21 which codes for a putative transcription factor featuring 2 zinc motifs (1). It is not related with HLA allele genes. Three major components of APS-1 usually appear in a chronological order. Candidiasis is the first clinical finding that begins before the age of 5 years. Later, hypoparathyroidism is usually added to this syndrome before the age of 10. Primary adrenal failure occurs until the age of 15 (2). These three components are present in roughly 40% of cases. However, it is not mandatory for patients to follow this order. We previously reported a female patient who was firstly presented with hypoparathyroidism (3). On the other hand, ectodermal dystrophy as a component of APS-1 may not accompany all of cases.

In this case report, we aim to present a young woman with APS-1 who had ectodermal dystrophy in her nail.

CASE PRESENTATION

A 21 years-old woman with Addison's disease approved for our outpatient clinic for routine control. She had first applied to a hospital at the age of 6 with complaints of fatigue and hyperpigmentation, and Addison's disease was diagnosed. Six months later, primary hypoparathyroidism has been found as an additional diagnosis. Since two out of three main parts of APS-1 were present, the patient was diagnosed with APS-1.

Our physical examination findings were mucocutaneous candidiasis at her mouth (Figure1), absence of

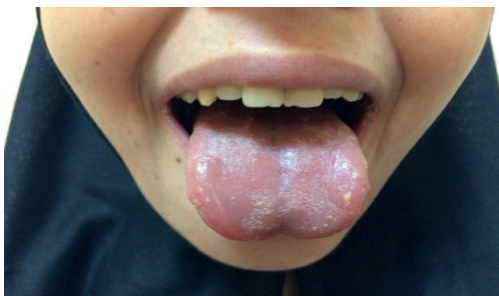


Figure 1. Mucocutaneous candidiasis at her tongue

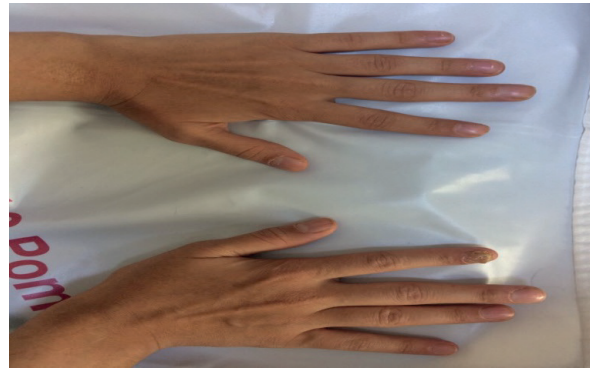


Figure 2. Ectodermal dystrophy at her right second finger's nail

axillary and pubic hair and ectodermal dystrophy in her right second finger's nail (Figure2).

At the laboratory examination; PTH:7.86 pg/ml (15-65), Ca:7.01 mg/dl (8.6-10) P:4.73 mg/dl (2.5-4.5), albumin:4.43 g/dl, cortisol:1.09 µg/dl (6.2-19.4), ACTH:262 pg/ml (7.2-63), plasma aldosterone:<20 pg/ml (29.4-161), plasma renin activity: 4.18 ng/ml/h (0.5-1.90), DHEA-S:0.1 µg/dl, E₂:133 pg/ml, FSH:6.95 mIU/ml, LH:8.19 mIU/ml, progesterone:0.03 ng/ml Na:141 mmol/L, K:4.05 mmol/L, urea:43 mg/dl, creatinine:1.02 mg/dl, FT3:2.75 pg/mL, FT4:1.31 ng/ml TSH:0.831 µU/mL. There was asplenism at her abdominal ultrasonographic examination.

DISCUSSION

Ectodermal dystrophy is one of the clinical manifestations of APS-1 which is defined by certain abnormalities such as enamel hypoplasia of teeth, particular abnormalities of the nails, keratopathy, vitiligo, alopecia. They may be related to AIRE gene but not necessarily exists at every patient with APS-1 (4). AIRE modulates some transcription factors at medullar thymic epithelial cells (5). This affects both negative selection of effector T cells and positive selection of regulatory T cells (6). The presence of chronic inflammatory infiltrates composed mainly of lymphocytes in the affected organs and the presence of autoantibodies reacting to target tissue specific antigens are important factors that play a role in the pathogenesis of APS-1. Neutralizing antibodies to T helper are present in peripheral blood of the patients which causing defective antifungal response. This situation contribute to the development of mucocutaneous candidiasis. So chronic mucocutaneous candidiasis is usually the first clinical manifestation and is nearly always present at APS-1 (2).

Nail deformities are caused by chronic candidiasis. Alopecia and vitiligo are other disorders related to

autoimmunity (2). Nonendocrine manifestations as alopecia, vitiligo, intestinal malabsorption, pernicious anemia, chronic active hepatitis are also distinguished in progress of time. Nail dystrophy is one of the rare manifestations at APS-1(1). In our patients with APS-1, we detected ectodermal dystrophy in her hand finger's nail, but this finding has not attracted anyone until now. There are not so many cases reported within APS-1 patients who are presented by nail dystrophy. One of the cases was a 3 years-old boy who was hospitalized because of splenomegaly and general condition disorder. At his medical history and physical examination, nail changes was detected 2 years old. His hormone levels were normal. APS-1 was suspected and AIRE gene mutation is found at genetic tests (7). Another case was an eight years-old girl who was presented to the hospital with mucocutaneous candidiasis, idiopathic generalized epileptiform seizures, nail dystrophy, twitching left face and progressively increasing generalized skin hyperpigmentation and hypopigmented patches over both shins (8).

In the conclusion, patients with APS-1 can be presented with ectodermal dystrophy and it must be paid attention to ectodermal dystrophy during diagnostic evaluation.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper

REFERENCES

1. Dennis L, Kasper J, Jameson L, et al. Harrison's Principle of Internal Medicine, 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Medscape, <https://emedicine.medscape.com/article/124183-overview>; Saleh AA, Updated: Nov 15; 2016.
3. Gökalp D, Arıkan Ş, Bahceci M, Tuzcu AK, Kaplan MA. Hipokalsemi ile başvuran otoimmün poliglanduler sendrom (OPS) tip 1 olgusu. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2008; 3: 26-8.
4. Palma A, Giancchetti E, Palombi M, et al. Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies. *Genomics* 2013; 102: 163-8.
5. Perniola R. Twenty Years of AIRE. *Front Immunol* 2018; 12:98.
6. Fujikado N, Mann AO, Bansal K, et al. Aire inhibits the generation of a perinatal population of interleukin-17a-producing $\gamma\delta$ T cells to promote immunologic tolerance. *Immunity* 2016; 15: 999-1012.
7. Puzenat E, Bellaud G, Saugier-veber P, et al. The challenge for dermatologists of early APECED diagnosis. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141: 290-4.
8. Qureshi AU, Abbas R, Ahmad TM. A case of polyglandular autoimmune syndrome type I with unusual presentation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

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

Aim

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

Scope

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

Online Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard>. More information about sending texts can be found on this internet address. A unique number will be given for each article and it will be confirmed via e-mail. The "full-text" pdf form of the articles can be accessed from this page.

Journal Publication

Journal of Health Sciences and Medicine national refereed journal is published every three months, four times in a year (March, June, September, December). Journal of Health Sciences and Medicine can publish special issues after prior announcement.

Open Access Policy

Journal of Health Sciences and Medicine is an open access journal. Users can access the full text of the articles and all the articles can be used in scientific studies by showing the source.

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

Information to Authors

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

Abbreviation for the Name of the Journal

J Health Sci Med / JHSM

Correspondence Address

Articles should be sent by e-mail by the responsible author after entering <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> link at DergiPark and registering.

Article Language

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

The Article is not Published Elsewhere

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

Evaluation

Articles are evaluated in terms of format and *ithenticate*. Inappropriate articles are sent to the responsible editor without evaluating. In order to avoid such a waste of time, the writing rules should be kept in sight. All articles for printing are evaluated by two or more domestic / foreign referees. The evaluation is based on scientific considerations, originality. Published articles can be re-edited by the editors' board by notifying the authors without changing the content. Name order can not be changed after sending or acceptance of publishing, author's name can not be also added and removed.

Acceptance of Edition

After the editor and the referees give their conformity, they are lined up by date of submission. A doi number is taken for each post.

Copyright Release Form

Copyright Transfer Form must be filled in the primary language of the article (if the language of the article is English, must be English, if the language of the article is Turkish, must be Turkish). It must be sent online via <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> or <http://dergipark.gov.tr/jhsm> address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

Documents should be typed in Microsoft Word program with double spacing and 12 point spacing, 2.5 cm on both sides of each page and at the top and bottom of each page. The writing style should be Times New. "System International" (SI) units must be used. Shape tables and graphics should be referenced in the text. The abbreviations should be given in parentheses where the first of the word passed. Turkish articles should be written 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. In Turkish, comma must be used in decimal numbers (55,78) English words must be used in the dot (55.78). Compilation 4000, original work 2500, case presentation 1500, editorial letter should not exceed 500 words. Pages must be numbered from the *Abstract* page.

Sections of the article

1. Presentation page

It is a letter to the editor of the magazine written by the author responsible for the article, which states that it is requested to be evaluated for publication in *Journal of Health Sciences and Medicine*. In this section,

it must be told that a section or whole of the article should not be published elsewhere and should not be in the process of being evaluated at the same time, also financial support and relationship based on self-interest status.

2. Title page

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

3. Article File

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

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

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

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

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

Ethical Guidelines: The protocol of clinical trials should be approved by the ethics committee. All work done on humans should include a statement that the work in the "Materials and Methods" section has been approved by the committee or that the work has been carried out in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles** (www.wma.net/e/policy/b3.htm). All persons included in the study must be indicated in the text signed by the informed consent form. *Journal of Health Sciences and Medicine* shall be deemed to have been made in conformity with the Helsinki Declaration and that institutional ethics and legal permits shall be taken and shall not be held responsible for this matter. If the "animal" item is used in the study, the authors must indicate that they have protected animal rights and have been approved by the ethical committees of their institutions in line with the principles of the article in the Materials and Methods section of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).

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

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

Sources: Sources should be written according to the order of arrival on the article. All authors should be listed if the number of authors in the source is 6 or less, and the first 3 names if 7 or more and could be added

“et al”. The format used for source writing should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The resource list should include only works that have been published or accepted to be published or have received a DOI number. Magazine abbreviations should follow the style used in “Cumulated Index Medicus”. It should be taken to limit the number of references to 40 in research and 60 in review articles, 20 in case presentations and 10 in editorials. References should be specified in parentheses immediately before the dot mark at the end of the sentence in the text. For example (4,5). The author (s) are responsible for the correctness of the sources. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Form and Table Headings

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

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

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

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

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

Excerpt from the books having only editor or writer;

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

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

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

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

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

Excerpt from Doctoral / Bachelor Thesis

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

Excerpt from a website;

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

Given DOI number;

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

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

Scientific Responsibility Statement

Before an accepted article is published, each author must declare that he / she has participated in the search to share the responsibility of his / her content. This participation may include: **1.** Creation of concepts and

designs of works, or collection of data **2.** analysis or expression **3.** Preparing the draft of the article or reviewing its scientific content **4.** Approving the final version of the article's print ready.

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

Sponsorship Statement

Authors should declare the role of sponsors in the following areas, if any: **1.** Design of the work **2.** Data collection, analysis and interpretation of the results **3.** Writing of the report

Control List

- 1.** Editor's presentation page (It must be written by the responsible author)
- 2.** Title page (Article title / short title in English and Turkish, authors, institutions, responsible author mailing address, e-mail addresses of all authors, telephone number of responsible author)
- 3.** Text page of the work (article title / short title in English and Turkish, Abstract / Keywords, article text, sources, table and figure titles, tables, figures)
- 4.** Tables and graphics should be in text.
- 5.** Shapes (at least 300 dpi resolution) should be sent as one or more files.
- 6.** Copyright Transfer Form

Correspondence Address

Associated Prof. Dr. Aydın Çifci

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

Phone: +90 318 312 50 00

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

Copyright Release Form can be reached from the link below. <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

SAĞLIK BİLİMLERİ VE TIP DERGİSİ

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

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

Amaç

Nisan 2018 itibariyle dergimiz “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ulusal hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. Tüm sayılara web adresimizden ve Dergipark web sayfasından (<http://dergipark.gov.tr/jhsm>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

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

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinelebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Makalelerin “full-text” pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Derginin Yayın Sıklığı

Journal of Health Sciences and Medicine yılda dört kez olmak (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi duyurusu önceden yapılmak koşuluyla özel sayılar çıkarabilir.

Açık Erişim Politikası

Journal of Health Sciences and Medicine açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

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

Yazarlara Bilgi

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

Dergi Adının Kısaltması

İngilizce: J Health Sci Med / JHSM

Yazışma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, DergiPark'a kayıt olunduktan sonra <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

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

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayımlanmamıştır” İbaresini

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

Değerlendirme

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

Basıma Kabul Edilmesi

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

Yayın Hakkı Devir Formu

Telif Hakkı Devir Formu, makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/dashboard> veya <http://dergipark.gov.tr/jhsm> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale Genel Yazım Kuralları

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (makale adı, öz, abstract, giriş, materyal metot, bulgular, tartışma, kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler

metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçe’de ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

Journal of Health Sciences and Medicine’de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, **maddi destek ve çıkar ilişkisi** durumu belirtmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1’den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada **“Sorumlu Yazar”** belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği Adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan **sözlü veya poster bildirilerin**, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale Dosyası

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

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

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

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

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

Tesekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. Olmaması durumunda da “Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur” şeklinde yazılmalıdır.

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

4. Şekil ve Tablo Başlıkları

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

Kitaptan yapılan alıntı;

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

DOI numarası vermek;

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

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

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir: **1.** Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması **2.** analizi ya da ifade edilmesi **3.** Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi **4.** Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

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

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: **1.** Çalışmanın dizaynı **2.** Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması **3.** Raporun yazılması

Kontrol Listesi

- 1. Editöre sunum sayfası** (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır).
- 2. Başlık sayfası** (Makale başlığı / kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası).
- 3. Makalenin metin sayfası** (Makale başlığı (Türkçe ve İngilizce-Makalenin dili hangisi ise o üstte olacak), Türkçe Öz ve İngilizce Abstract, Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil başlıkları, Tablolar, Şekiller).
- 4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.**
- 5. Şekiller** (en az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
- 6. Telif Hakları Devir Formu**

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
Tel: +90 318 333 50 00 / 53 33
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form/Telif Hakkı Devir Formu aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.
<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

COPYRIGHT RELEASE FORM

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

Title of the Article:

Journal of Health Sciences and Medicine Editorials:

The article I submitted to send to *Journal of Health Sciences and Medicine* has not been previously published in Turkish English / Turkish and has not been sent to another publication.

The submitted article is the author (s) study;

1. All authors have personally participated in this article and have assumed all responsibility for this study;
2. All authors have seen and acknowledged the final version of the submitted article;
3. The text, form, and documents found in the article do not violate the copyrights of other persons;
4. I accept and undertake that all authors are authorized to transfer all financial rights related to the article to the *Journal of Health Sciences and Medicine* and to take the commitments in the form and to be liable for all inconsistencies that may arise if the submitted article is published in the journal.

As a responsible writer, I undertake that my responsibility as a responsible writer is all responsibility of the *Journal of Health Sciences and Medicine* editor and editorial board members in the case of claims or requests to be filed by a third party for copyright infringement. I also undertake that there is no offense or unlawful mention in the article, that I have not used any material or method contrary to the law when conducting the investigation, that I have received all legal permission for the study and that I have acted in compliance with the ethical rules.

-No changes will be made to the specified author names and order after the article has been submitted for review.

-All publishing rights of article belong to *Journal of Health Sciences and Medicine* for an indefinite period of time.

-If the signatures can not be obtained because the other authors / writers could not be reached, Corresponding author accepts the responsibility of the concerned author / authors.

-If authorize the publication of the article I submitted to *Journal of Health Sciences and Medicine* as authors.

Author(s) Name Surname (The names of all authors should be specified in order):

Corresponding Author:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

TELİF HAKKI DEVİR FORMU

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES AND MEDICINE

SAĞLIK BİLİMLERİ VE TIP DERGİSİ

Makalenin Başlığı:

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi Editörlüğüne;

Journal of Health Sciences and Medicine'e yayımlanması dileğiyle gönderdiğim (gönderdiğimiz) makale daha önce yurtiçi / yurtdışında, İngilizce / Türkçe olarak yayımlanmamıştır ve başka bir yayın organına ya-yınlanmak üzere gönderilmemiştir.

Sunulan makalenin yazar(lar)ın çalışması olduğunu;

1. Tüm yazarların bu çalışmaya bireysel olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını;
2. Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını;
3. Makaledeki metin, şekil ve dokümanların diğer şahıslara ait olan telif haklarını ihlal etmediğini;
4. Sunulan makalenin dergide yayınlanması halinde tüm yazarlarından makaleyle ilgili tüm mali hakları *Journal of Health Sciences and Medicine*'e devretme ve formda yer alan taahhütlerde bulunma hususunda yetki aldığımı, bu nedenle doğmuş veya doğabilecek tüm uyuşmazlıklardan sorumlu olacağımı kabul ve taahhüt ederim.

Sorumlu yazar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda *Journal of Health Sciences and Medicine* editör ve yayın kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun Sorumlu yazar olarak bana ait olduğunu taahhüt ederim. Ayrıca makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanmadığımı, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimi taahhüt ederim.

-Makale dergiye değerlendirilmek üzere gönderildikten sonra belirtilen yazar isimleri ve sıralamada değişiklik yapılmayacaktır

-Makalenin tüm yayın hakları süresiz olarak *Journal of Health Sciences and Medicine*'e aittir.

-Diğer yazar/yazarlara ulaşılamamasından dolayı imzaların alınamaması durumunda yazışma yazarı yazarların sorumluluğunu kabul eder.

-*Journal of Health Sciences and Medicine*'e gönderdiğim makalenin yazar (yazarlar)ı olarak yayımlan-masına izin veriyorum.

Yazar(lar)ın Adı Soyadı (Makaledeki sırasıyla tüm yazarların adı belirtilmelidir):

Sorumlu Yazar:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.