



# Journal of BIOTECHNOLOGY & STRATEGIC HEALTH RESEARCH (BSHR)

## Değerli Bilim İnsanları,

Bilim camiasına yeni bir soluk olarak giren dergimizin ikinci sayısı ile karşınızdayız. Dergimizin bu sayısında da bir birinden ilginç makaleler bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan derlememizde hasta güvenliği ve kaynakların kullanımı açısından ülkemiz için de oldukça önemli bir konuyu irdeleyen Akılcı İlaç Kullanımına Sistemik Bir Bakış... İkinci derlememiz ise Malezya'dan; Review: In Vitro Study Revealed Sugar As Anticancer Constituent başlığını taşıyan bir makale...

Araştırma makalelerimizin ilki çocuk yoğun bakım kliniklerinde karşılaşılan kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının irdelendiği bir çalışma "Baseline evaluation of causative agents and their susceptibility patterns of late-onset blood stream infections in a NICU; Gram-negative domination" başlığı ile yer almaktadır... İkinci makalemiz ise Acil Servis Kalite Standartlarında Türkiye'nin Durumu...

Bu sayıda iki olgu sunumu söz konusu; bunlardan ilki Lateral Rectus Palsy Caused By Herpes Zoster Ophthalmicus ve diğeri Prolonged compilation due to RETT Syndrome: Case Report olarak sunulmuştur.

Gelecek yeni sayılarda ve sürpriz özel sayılarda buluşmak dileğiyle.....

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ  
Editor in Chief

Journal of Biotechnology and  
Strategic Health Research

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)

web: [biotechhealthresearch.com/index.php/bio/index](http://biotechhealthresearch.com/index.php/bio/index)



**OWNER OF BEHALF OF EXPERIMENTAL, BIOTECHNOLOGICAL,  
CLINICAL AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH SOCIETY**

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ MD PhD MSc

**Editor in Chief**

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ  
Sakarya University Faculty of Medicine,  
Department of Clinical Virology and Microbiology, Sakarya, Turkey  
E-mail: maltindis@gmail.com

**Associate Editors**

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ  
Sakarya University, Faculty of Management, Department of Healthcare Management, Sakarya, Turkey  
E-mail: altindis@sakarya.edu.tr

Doç. Dr. Mehmet KÖROĞLU  
Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Sakarya, Turkey  
E-mail: drmkoroglu@yahoo.com

Prof. Dr. İsa GÖKÇE  
GOP Unv Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü, TOKAT  
isa\_gokce@yahoo.co.uk

Prof. Dr. Yahya FİDAN  
Karabük University Faculty of Management, Management and Organization, Karabük, Turkey  
dryfidan@gmail.com

Assoc Professor Solachuddin J. A. ICHWAN, DDS., PhD.  
(Molecular Genetic and Oral Biology)  
Deputy Dean (Research and Post Graduate)Kulliyah of Dentistry,  
International Islamic University Malaysia, Kuantan Campus, Jalan Sultan Ahmad Shah,  
Bandar Indera Mahkota, Kuantan, 25200, Pahang, MALAYSIA.  
solachuddin@iium.edu.my

Dr Muhammed LOKMAN MD  
Department Basic Meidcal Sciences,  
International Islamic University Malaysia,  
lokman@iium.edu.my

**Statistics Editor**

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ  
Sakarya University, Faculty of Management,  
Department of Healthcare Management, Sakarya, Turkey  
E-mail: altindis@sakarya.edu.tr

Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ  
Sakarya University, Faculty of Medicine,  
Department of Medical Biostatistics, Sakarya, Turkey  
E-mail: uerkorkmaz@sakarya.edu.tr

**Technical Editor**

Uzm. Dr. Ferhat Gürkan ASLAN  
Sakarya University Faculty of Medicine,  
Department of Clinical Virology and Microbiology, Sakarya, Turkey  
E-mail: ferhatgurkan33@hotmail.com

**Journal Secretary**

Mol. Bio. Gökhan KÜÇÜKKARA  
Sakarya University Faculty of Medicine,  
Department of Microbiology, Sakarya, Turkey  
E-mail: gokhankucukkara@hotmail.com

**Journal of Biotechnology and  
Strategic Health Research**

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvanı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)

web: [biotehealthresearch.com/index.php/](http://biotehealthresearch.com/index.php/)

## National Scientific Advisory Board

Prof. Dr. Gönül ASLAN  
Mersin University Faculty of Medicine,  
Department of Medical Microbiology, Mersin, Turkey

Uzm. Dr. Rukiye BERKEM  
Ankara Training and Research Hospital,  
Microbiology and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Assoc. Prof. Ali Çağlar ÇAKMAK  
Bursa Teknik Üniversitesi,  
İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Bursa

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN  
Dicle University Faculty of Medicine,  
Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Diyarbakır, Turkey

Yrd. Doç. Dr. Yeliz ÇETİNKOL  
Ordu University, Faculty of Medicine,  
Department of Medical Microbiology, Ordu, Turkey

Doç. Dr. Tuba DAL  
Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine,  
Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

Prof. Dr. Hasan ÇETİN EKERBİÇER  
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Halk Sağlığı Sakarya

Prof. Dr. Yahya FİDAN  
Karabük University Faculty of Management,  
Management and Organization, Karabük, Turkey

Doç. Dr. Serap GENCER  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital,  
Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

Prof. Dr. İsa GÖKÇE  
GOP Univ Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi  
Biyomühendislik Bölümü, TOKAT

Doç. Ertuğrul GÜÇLÜ  
Sakarya University, Faculty of Medicine,  
Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya, Turkey

Prof. Dr. Bekir Sami KOCAZEYBEK  
İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine,  
Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey

Prof. Dr. Şaban TEKİN  
TÜBİTAK MAM Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli, Turkey



### Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)  
web: [biotehealthresearch.com/index.php/](http://biotehealthresearch.com/index.php/)



## Yazarlara Bilgi

**Journal of Biotechnology and Strategic Health Research Dergisi**, Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin yayın organı olup Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç sayı olarak yayınlanır.

Dergi ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu analizleri, metaanalizleri ve Biyomedikal araştırma, klinik tıp, deneysel çalışmalar, sağlık yönetimi, hasta güvenliği, sağlık politikası, nüfus sağlığı, biyoinformatik alanlarında biyoteknoloji ve sağlık bilimlerinin yenilikçi yönleri hakkındaki sistematik derlemeleri yayımlayan hakemli uluslararası akademik bir yayındır.

Araştırma bulguları özgün olmalı ve gerektiğinde editörler tarafından orijinal verilere ulaşılabilmelidir. Başlangıç niteliğindeki, orijinalliği düşük veya sadece tanımlayıcı ve olumsuz sonuçlar içeren çalışmalar dergiyeye uygun değildir. Yayınlanmak üzere kabul edilen makaleler, başka yerde yayınlanması düşünülmeyen yayımlanmamış eserler olmalıdır ve tüm yazarlar, bildirim kabul etmelidir.

Makaleler İngilizce / Türkçe olarak yazılmalıdır. Derginin Yayın Kurulu, makaleyi herhangi bir aşamada ve herhangi bir zamanda kabul veya ret etme veya metin, tabloların veya şekillerin bir bölümünün saklama hakkını saklı tutar.

**Journal of Biotechnology and Strategic Health Research Dergisi**, makale başvuru ücreti ya da makale işlem ücreti talep etmemektedir.

Yazılarda bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayında yayınlanmamış ya da yayımlanmak üzere teslim edilmiş veya kabul edilmiş olmaması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir.

Klinik araştırmalar etik komitesi onayını almış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Gereç ve Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı (etik onay numarası ile birlikte) veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiği belirtilmelidir.

Hayvan deneyleri şeklinde yapılan çalışmalarda ise yazarlar, makalenin "Gereç ve Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve etik kurul onayı aldıklarını belirtmek zorundadır.

Yayımlanmak üzere gönderilen yazı herhangi bir nedenle yazar(lar)ca geri çekilmek istenirse yine nedenleri açıklayan bir yazıyla ve tüm yazarların imzalı formları ile başvuru gerekir.

Dergiyeye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartlarına uygunluk açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmez yazılarına iade edilir. Tüm yazılarda editöryal değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksikleri tamamlaması istenebilir.

İlk olarak editör tarafından ön değerlendirmeye alınan ve dergi kurallarına uygunluğuna karar verilen yazılar incelenmek üzere danışma kurulu üyeleri veya konu ile ilgili kişilerden en az üç hakeme gönderilir ve hakemlerden yazının uygun olup olmadığı konusunda görüşleri alınır.

Değerlendirme sonucu  **kabul, revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı** çıkabilir.

Düzeltilme isteniyorsa tekrar yazara gönderilir. Bu incelemeden geçen yazılar, Yayın Kurulu tarafından tekrar değerlendirilir ve yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; intihal incelemesi (ithenticate) yapılır, dil editörünün de değerlendirmesi sonrası, yayını öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yazarlar, <http://biotehealthresearch.com/index.php/bio/index> internet adresinden ulaşacakları "**Yayın Hakları Devir Formu**"nu doldurup, online olarak makale ile birlikte göndermelidirler.

Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Journal of Biotechnology and Strategic Health Research'e bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Bu formun tüm yazarlar tarafından imzalanmış olması gerekir.

Yayımlanması kabul edilmeyen metinler geri verilmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

### YAZIYA HAZIRLIK

Yazarlar, makalelerini göndermeden önce aşağıdaki ilkelere uyması önerilmektedir:

• Araştırma makaleleri ve makale koleksiyonları metin, şekil, tablo ve referanslar da dahil olmak üzere 20 sayfayı aşmamalıdır; kısa duyurular ve olgu raporlarının sunumları 7 sayfadan uzun olmamalıdır.

### Kısa Duyurular

- Türkçe başlık, İngilizce başlık, yazar adı ve kurum (lar) (Türkçe ve İngilizce)
- Türkçe ve İngilizce Özet (ortalama 300 kelime)
- Türkçe ve İngilizce Anahtar Kelimeler
- Giriş (en fazla 1000 kelime)
- Malzemeler ve Metotlar (maks. 500 kelime)
- Sonuçlar (maks. 500 kelime)
- Tartışma (maksimum 1000 kelime)
- Referanslar (15'i geçmemelidir), tüm kelimeler 3000'i geçmez.

Makaleler, 10 punto olarak çift satırlık bir alanla yazılmalı ve sağ, sol, üst ve alt kenar boşluklarının tümü 2.5 cm olmalıdır. Yazı tarzı Arial olmalıdır.

El yazmalarında gift tarafı boşluk bırakılmalı ve her iki tarafta da yeterli boşluk bırakılmalıdır.

Makaleler Microsoft Word ile yazılmalıdır.

**Kısaltmalar:** Kısaltmalar ilk belirtildiğinde tanımlanmalı ve bundan sonra da sürekli kullanılmalıdır. Uluslararası kabul görmüş kısaltmalar kullanılmalıdır; Gerektiğinde bilimsel yazı herberlerine atıfta bulunulur.

**Kapak Mektubu:** Yazı mektubu, el yazması kategorisi belirleme, tek günlük gönderim anlayama, çıkar çatışması ifadesi, dış kaynaklı kaynaklar, ekipman (varsın), İngilizce makale dili onayı ve orijinal araştırmalar için istatistiksel analiz için onaylar konusundaki ifadeleri içermelidir Makaleler.

**Başlık Sayfası:** Başlık kısa ve bilgilendirici olmalı (Türkçe ve İngilizce). Başlık sayfası, katkıda bulunan tüm yazarların ve bunların tümünün bir listesini içermelidir. Yazarların tutumları ve bağlı buldukları birimlerin ve kurumların adları ile eylet yazılmalıdır. Telefon, cep telefonu, faks numarası ve e-posta adresi de dahil olmak üzere, ilgili yazının yazışmaları tamamlanır.

### YAZI BÖLÜMLERİ

Metin dosyası, Türkçe başlığı, anahtar kelimeleri, İngilizce başlığı olan anahtar kelimeleri, makalenin metnini, referansları, tabloları (bir sayfa için yalnızca bir tablo) ve rakam sembollerini (varsın) içermelidir. Metin dosyasında, yazarların isimleri, kurumlar, şekiller ve resimlerle ilgili herhangi bir bilgi hariç tutulmalıdır.

**Özet:** Türkçe ve İngilizce özetler makale başlığıyla birlikte verilmelidir. Aşağıdaki sırayla dört bölüme ayrılmalıdır: Hedefler, Malzemeler ve Yöntemler, **Sonuçlar ve Sonuç.** Özetler ortalama 300 kelime olmalıdır. Olgu sunumları için özetler, yapılandırılmamış ve daha kısa olmalıdır (ortalama 150-200 kelime, Türkçe ve İngilizce yapısal ayrımlar olmaksızın).

**Amaçlar:** Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

**Gereç ve Yöntem:** Kullanılan çalışma ve standart kriterler tanımlanmalıdır; Retrospektif veya prospektif olup olmadığı da araştırmanın rastgele seçilip verilmeyeceği belirtilmelidir ve uygulanabilir istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

**Bulgular:** Çalışmanın ayrıntılı sonuçları verilmeli ve istatistiksel anlamlılık düzeyi belirtilmelidir.

### Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)

web: [biotehealthresearch.com/index.php/bio/index](http://biotehealthresearch.com/index.php/bio/index)

**Sonuç:** Çalışmanın sonuçlarını özetlemek gerekirse, sonuçların klinik uygulanabilirliği tanımlanmalı ve olumlu ve olumsuz yöner bildirilmelidir.

#### Anahtar Kelimeler:

- En az 3 ve en çok 6 olmalıdır ve Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.
- Sözcükler noktalı virgül (;) ile birbirinden ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Tıbbi Konu Başlıkları (MESH)" uygun olmalıdır ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Türkçe anahtar sözcükler "Türkiye Bilim Terimleri" ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) için uygun olmalıdır.

Orijinal araştırmalar aşağıdaki bölümleri içermelidir;

**Giriş:** Konunun kısa bir açıklamasından oluşmalı ve literatürden alınan bilgilerle desteklenerek çalışmanın amacını belirtmelidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın randomize olup olmadığını, retrospektif veya prospektif olup olmadığını, kullanılan denemelerin sayısını, özelliklerini ve kullanılan istatistiksel yöntemleri gösteren çalışma planı açıkça tanımlanmalıdır.

**Bulgular:** Çalışmanın sonuçları, tabloların / rakamların sayısal sırayla verilmesi; Sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemlerine göre değerlendirilmelidir. Görsel materyalin hazırlanması ile ilgili ayrıntılar için bkz. Genel Kılavuzlar.

**Tartışma:** Çalışma sonuçları olumlu ve olumsuz yönleri ile tartışılmalı ve literatürle karşılaştırılmalıdır.

**Çalışma Sınırlamaları:** Araştırmanın kısıtlılıklarını ayrıntılı olarak belirtmek için, elde edilen bulguların / sonuçların gelecekteki araştırmalara etkilerinin bir değerlendirmesi de özetlenmelidir.

**Sonuç:** Çalışmanın sonucu vurgulanmalıdır.

**Teşekkür:** Makalenin sonunda herhangi bir teknik ya da mali destek ya da editöryel katkılar (istatistiksel analiz, İngilizce / Türkçe değerlendirme) yapılmalıdır. Yalnızca çalışmaya önemli katkılarda bulunan kişi ve kurumların kabul etmekte birlikte, gazetenin yazarı değildir.

**Referanslar:** Referansların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Gerekli kullanım ve biçimlendirme hakkında ayrıntılı bilgi için Genel Kurallara bakın.

#### Vaka Raporları

Olgu sunumlarında nadiren görülen, teşhis ve tedavide yenilik özelliği olan ve mevcut bilgilerimize katkıda bulunan olgular sunulmalıdır. İlk sayfada, başlığı Türkçe ve İngilizce, 200 kelimeyi aşmayan yapılandırılmamış bir özet ve anahtar kelimeleri içermelidir. Ana metin, giriş, vaka sunumu, tartışma, onaylama, sonuç ve referanslardan oluşmalıdır. Tüm metin 5 sayfayı aşmamalıdır (A4, yukarıda belirtildiği gibi biçimlendirilmiştir).

#### Derleme Yazıları

Gözden geçirme makaleleri, çağdaş kanıtları eleştirel analizlerini sağlamalı ve gelecekteki araştırmaların yol tariflerini vermelidir. Çoğu inceleme makalesi devreye sokulmuştur, ancak diğer inceleme sunulan da açık. İncelemeyi göndermeden önce, editörlere tartışmanız önerilir.

İncelemeler makaleleri konuları bağımsız olarak ve nesnel olarak derinlemesine analiz eder. Birinci bölüm Türkçe ve İngilizce başlığı, yapılandırılmamış özet ve anahtar kelimeleri içermelidir. Tüm atıfların kaynağı belirtilmelidir. Metnin tamamı, 25 sayfayı (A4, yukarıda belirtildiği gibi biçimlendirilmiştir) geçmemelidir.

#### Editöre Mektuplar

Editöre mektuplar biyoteknoloji ve sağlık politikalarındaki güncel gelişmelere ve bunların bilimsel ve sosyal yönlerine ilişkin kısa yorumlar olmalı ya da bu Dergide daha önce yayınlanan çalışmaya yanıt olarak sorular sormak veya daha fazla katkı sunmak için gönderilmelidir. Mektuplar bir başlık veya soyut içermez; 1,500 kelimeyi geçmemeli ve 7 başvuru yapabilmelidir.

**Kaynaklar:** Yazarlar, yalnızca istenmeleri durumunda dergiye gönderebilecekleri referansları belirtmekle yükümlüdürler. Kaynaklar, metindeki sayısal sırayla (parantez içinde) ve sayfanın veya sayfalarındaki yazının sonunda aynı numaralandırma sırasına göre verilmelidir. Tüm yazarlar sayıdan bağımsız olarak listelenmelidir. Dergi kısaltmaları, Kümülatif İndeks Medicus'ta ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kullanılan biçime uygun olmalıdır. Sadece yayınlanmış, basında (yayın adı bilinirken) veya referanslarda bir doi sayısı ile listelenmelidir. Referans sayısının araştırma makaleleri için 50, incelemelerde 100 ve vaka sunumları için 10'u geçmemesi tercih edilir.

Aşağıdaki örneklerde gösterilen stilleri izleyin (lütfen noktalama işaretine dikkat edin):

Dergi makaleleri için format; Yazının ad ve soyadlarının baş harfleri, makale başlıkları, günlük adı, tarih, cilt, sayı ve kapsayıcı sayfalar belirtilmelidir.

Örnek: Tabak F, Özdemir F, Tabak O, Erer B, Tahan V, Ozaras R. Otoimmün

hepatit, uzun süreli hepatit A virüsü enfeksiyonu ile indüklenmiştir. Ann Hepatol. 2008; 7: 177-179.

Kitap biçimi; Yazının ad ve soyadlarının baş harfleri, bölüm başlığı, editör adı, kitap adı, baskı, şehir, yayıncı, tarih ve sayfalar.

Örnek: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Akut ve Kronik Pankreatit. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editörler), Acil Tıp: Kapsamlı bir Eğitim Kılavuzu. 6. ed. New York: McGraw-HillCo; 2005; S. 573-577.

Yalnızca çevrimiçi yayınlar için biçimlendirme; On-line referanslarda DOI kabul edilir.

#### Rakamlar, Resimler, Tablolar ve Grafikler:

• Tüm şekiller, resimler, tablolar ve grafikler, ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir.

Rakamlar, resimler, tablolar ve grafiklerle ilgili açıklamalar makalenin sonuna yerleştirilmelidir.

- Rakamlar, resimler / fotoğraflar ayrı .jpg veya .gif dosyaları olarak sisteme eklenmelidir.
- Renkli şekil / resim / tablo içeri el yazmaları, Journal tarafından kabul ediliyorsa yayınlanacaktır. Renkli eserlerin yayınlanması halinde, yazarlardan ekstra baskı maliyeti ödemeleri istenecektir.
- Kullanılan tüm kısaltmalar, her şeklin altındaki, resim, tablo ve grafikte yer alan açıklama bölümünde listelenmelidir.
- Üzerinde çoğaltılacak şekiller, resimler, tablolar ve grafikler için ilgili izinlerin verilmesi gerekmektedir. Açıklamada bu izin belirtilmelidir.
- Resimler / fotoğraflar renk ayırımı yapılmamak üzere uygun ve kontrastlı olmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir yazının kendi çıkarına dayalı bir ilişkisi varsa, bu açıklanmalıdır.

**Teşekkür:** Sadece çalışmaya önemli katkıda bulunan kişi ve kurumların kabul ettiniz, fakat gazetenin yazarı değildir.

Dergimize gönderilen tüm el yazmaları, 'iThenticate' yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal gösterilen sonuçlar el yazmalarının iade edilmesine veya reddedilmesine neden olabilir.

#### Gönderilen Makaleler İçin Kontrol Listesi:

Makaleler tamamlanmış olmalı. Bunlar aşağıdakileri içermelidir:

- Ön yazı
- Giriş sayfası
- Makale bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlıklar
- Özet (300 kelime) (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar kelimeler (minimum 3; en fazla 6)
- Makale uygun bölümlere ayrılmıştır.
- Tam ve doğru referanslar ve atıflar
- "Günlük ihtiyaçlarına" göre biçimlendirilmiş referanslar listesi
- Tüm rakamlar (efsaneler ile) ve tablolar (başlıklar ile birlikte) gösterildi.
- Tüm yazarlar tarafından imzalanan "Telif Hakkı Formu".
- Yukarıdaki unsurlardan herhangi birinden yoksun el yazıları üretim sürecinden reddedilecektir.

**İletişim:** <http://biotechhealthresearch.com/index.php/bio/index>



#### Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77

Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)

web: [biotechhealthresearch.com/index.php/bio/index](http://biotechhealthresearch.com/index.php/bio/index)



**Journal of Biotechnology and  
Strategic Health Research**

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)

web: [biotehealthresearch.com/index.php/bio/index](http://biotehealthresearch.com/index.php/bio/index)



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### DERLEME / REVIEW (34-44)

- 34 Akılcı İlaç Kullanımına Sistematik Bir Bakış**  
Systematic Overview of Rational Drug Use  
Selma Altındış
- 39 Review: In Vitro Study Revealed Sugar As Anticancer Constituent**  
In vitro Çalışmalar Şekerli Bir Antikanser Bileşeni Olarak Gösteriyor; Literatür Derleme  
Muhammad Lokman Md Isa, Nuramalina Ramli, Isma Syahril Ismail, Munira Shahbuddin, Afzan Mat Yusof & Roszaman Ramli

### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (45-59)

- 45 Baseline Evaluation of Causative Agents and Their Susceptibility Patterns of Late-Onset Blood Stream Infections in A NICU; Gram-Negative Domination**  
Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Geç Başlangıçlı Kan Akımı Enfeksiyonlarına Neden Olan Ajanlar ve Antibakteriyel Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi; Gram Negatifler Baskın  
Tayfur Demiray, Taner Hafızoglu, Mehmet Koroglu, Kerem Yılmaz, Mustafa Altındış
- 51 Acil Servis Kalite Standartlarında Türkiye'nin Durumu**  
Situation of Turkey about Emergency Service Quality Standards  
Selma Altındış, Özgün Ünal

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT (60-67)

- 60 Lateral Rectus Palsy Caused by Herpes Zoster Ophthalmicus**  
Herpes Zoster Ophthalmicus İle Oluşan Lateral Rectus Palsisi  
İbrahim Özdemir, Ayla Eren Özdemir, Hüseyin Murat Bulut, Süleyman Cagan Efe
- 64 Prolonged Complication Due to Rett Syndrome: Case Report**  
Rett Sendromuna Bağlı Uzun Süreli Komplikasyon: Olgu Sunumu  
Cem Ece, Sermin Karaarslan, Hakan Aygün

## Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No: 81/1  
Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı, Sakarya / TURKEY

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)  
web: [biotehealthresearch.com/index.php/bio/index](http://biotehealthresearch.com/index.php/bio/index)



**Journal of Biotechnology and  
Strategic Health Research**

Sakarya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı  
No:81/1 Korucuk Kampüsü,  
Adapazarı /Sakarya

P: +90 264 295 72 77  
Fax: +90 (264) 295 66 29

E-mail: [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)



# Akılcı İlaç Kullanımına Sistemik Bir Bakış

## Systematic Overview of Rational Drug Use

Selma Altındış

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi AD.



Altındış S. Akılcı İlaç Kullanımına Sistemik Bir Bakış J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;2:34-38

### Özet

Dünya Sağlık Örgütü ilaçların yansından fazlasının uygunsuz şekilde reçete edildiği, dağıldığı ya da satıldığını tahmin etmektedir. İlaçların gereğinden fazla veya yanlış kullanılması, hem hasta güvenliğini tehdit etmekte hem de kaynakların boşa harcanmasına neden olmaktadır. Özellikle ilacın koruyucu, teşhis ve tedavi edici etkilerinin yanı sıra oluşturabileceği yan etkilerin varlığı ve sağlık harcamalarında önemli bir payının olması gibi nedenler ilaç kullanımında akılcı olunması gerekliliğini ortaya koyar.

Akılcı İlaç Kullanımı çalışmaları dünyada 30 yıldan beri sürdürülmekte olup ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda "Akılcı İlaç Kullanımı Programı" yürütülmektedir. Bakanlık bünyesinde "Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü" kurulması, Akılcı İlaç Kullanımı konusunda ülkemizde atılmış en önemli adımlardan birisidir. Bu yapısal oluşumun kurulmasıyla birlikte Türkiye'de Akılcı İlaç Kullanımı ile ilgili faaliyetler hız kazanmıştır. Reçete izleme ve değerlendirme işlemi de bu faaliyetler arasında temel öneme sahiptir. Ülkemizde Akılcı İlaç Kullanımının yaygınlaştırılması amacıyla geliştirilen Reçete Bilgi Sistemi aracılığıyla hekimlerimizin yazdığı reçete verileri analiz edilip değerlendirilip bunlarla ilgili bilgilendirmeler yapılmaktadır. Halkın da bilgilendirilmesi çalışmaları da kullanıcılarındaki yanlışlıkların düzeltecektir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı

### Abstract

The World Health Organization (WHO) estimates that more than half of the medicines are improperly prescribed, distributed or sold. Excessive or improper use of medicines is both a threat to patient safety and a waste of resources. In particular, the presence of adverse side effects, as well as the protective, diagnostic and therapeutic effects of the drug, and the fact that there is a significant share in health spending, necessitates a rational use of the drug.

Rational Drug Use studies have been carried out for over 30 years in the world and in our country. "Rational Drug Use Program" is being carried out in line with the recommendation of World Health Organization. Establishment of "Rational Drug Use Branch Directorate" within the Ministry of health is one of the most important steps taken in the Rational Drug Use issue in our country. Along with the establishment of this structural formation, the activities related to AIK have gained momentum in Turkey. Prescription monitoring and evaluation also has a basic precaution among these activities. In our country, by means of Recipe Information System developed for the dissemination of Rational Drug Use, the prescriptions written by our physicians are analyzed, evaluated and informed about them. Informing the public will also correct the user's mistakes.

Keywords: Rational Drug Use,

Geliş Tarihi / Received : 10.10.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 16.10.2017

\*Corresponding Author:

Selma Altındış

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi,  
Sağlık Yönetimi AD

<http://orcid.org/0000-0003-2805-5516>

E-mail: [altindis@sakarya.edu.tr](mailto:altindis@sakarya.edu.tr)

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü ilaçların yansından fazlasının uygunsuz şekilde reçete edildiği, dağıldığı ya da satıldığını tahmin etmektedir<sup>1</sup>. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası(İEİS) tarafından ülkemizde toplam ilaç pazarı 2009'da 13,2 milyar TL düzeyinden %27,7 artışla 2015'te 16,86 milyar TL, 2016'da ise bu rakam 20,67 milyar TL düzeyine ulaştığı bildirilmektedir. Kutu ölçeğinde ise 2005'te 1,21 milyar kutu hacmine sahip olan ilaç sektörü, 2011'de 1,72 milyar kutuya, 2015'te 1,94 milyar, 2016'da ise 2,23 milyar kutu düzeyinde bir hacme ulaşmıştır.<sup>2,3,4</sup> Bu büyümenin nedeni olarak ülkemizde artan ve yaşlanan nüfus, doğumda beklenen yaşam süresindeki yükseliş ve Sağlıkta Dönüşüm Programı çerçevesinde iyileşen hizmet kalitesi ve kamu sağlık hizmetlerine kolay erişimden kaynaklanan talep büyümesine bağlı olduğu söylenebilir.<sup>3</sup>

Ülkemizde Sağlık bakanlığı verilerine göre sağlık harcamalarının 2013 yılı itibarıyla yaklaşık % 25,9'unun ilaç harcamalarına ayrıldığı<sup>5</sup>, Avrupa ülkelerinde ise bu oranın %10-15 dolaylarında<sup>6</sup>, gelişmekte olan ülkelerde ise bu payın %20-40'larda olduğu bildirilmektedir<sup>7</sup>. Daha çok pay ayrılmasının nedenleri arasında tedavi edici sağlık hizmetlerine daha çok öncelik verilmesi, ilaç sanayisinde dışa bağımlılık, yoğun antibiyotik kullanımı gibi nedenler olabilir<sup>7</sup>. Günümüzde akılcı olmayan ilaç kullanımının ulaştığı ekonomik boyut konunun önemli bir sağlık sorunu olduğunu da vurgulamaktadır. Özellikle kaynakların verimli kullanımının gerekli olduğu günümüz şartlarında akılcı ilaç kullanımına daha çok gereksinim duyulmaktadır.

İlaçların gereğinden fazla veya yanlış kullanılması, hem hasta güvenliğini tehdit etmekte hem de kaynakların boşa harcanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ilacın, koruyucu, teşhis ve tedavi edici etkilerinin yanında oluşturabileceği yan etkilerin varlığı ve sağlık harcamalarında önemli bir payının olması gibi nedenler ilaç kullanımında akılcı olunması gerekliliğini ortaya koyar<sup>6,8</sup>.

DSÖ tarafından "Hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kişisel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca, kendilerine ve topluma en az maliyet ile kullanmalarını gerektiren kurallar bütünü" olarak tanımlanan akılcı ilaç kullanımı gerek ülke ekonomisi için gerekse de toplum sağlığı için son derece önemli bir konudur<sup>1,8</sup>.

Akılcı ilaç kullanımına ilişkin "ilaç tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasını sağlayan bir planlama, yürütme ve izleme sürecidir" şeklinde tanımlamalara da rastlanmaktadır<sup>9</sup>. Bu süreç, bazı hiyerarşik aşamalardan oluşur. Bunlar, ilacın uygun şekilde ve koşullarda üretimi ile başlar, doğru tanınımın konması, tedavi amaçlarının saptanması, tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi, uygun tedavinin seçimi ve prognozun belirlenmesi ile devam eder. Bu süreç, tedavi için reçetenin doğru biçimde yazımı, takibi ve ilacın uygun şekilde imhası ile son bulur<sup>1,8</sup>.

## Akılcı Olmayan İlaç Kullanımının Sonuçları

İlaçların gereğinden fazla veya yanlış kullanılması, hem hasta güvenliğini tehdit etmekte, hem de kaynakların boşa harcanmasına neden olmaktadır. İlaçların yan etki, tolerans, direnç, bağımlılık oluşturma ve yüksek sağlık harcamaları gibi olumsuz sonuçları ilaç kullanımında akılcı olunması gerekliliğini göstermektedir. Bu sonuçları kısaca şu şekilde sıralayabiliriz:

- Hasta ve tedavi uyumunun bozulması ya da azalmasına
- İlaç etkileşimleri nedeniyle istenmeyen sonuçların görülmesine
- Bazı ilaçlara karşı direncin gelişmesine
- Hastalık sürelerinin uzamasına
- Hastalığın tekrarlanmasına
- Yan etki görülme sıklığının artmasına
- Tedavi başarısının azalması
- Hastaların tedaviye olan güvencinin azalması
- Fiyat baskısı nedeniyle ilaç bulunurluğunun azalması
- Tedavi maliyetlerinin artmasına neden olur .

Akılcı İlaç Kullanımı, ilacın üretiminden başlayıp kullanımına, hatta bu aşamalarda oluşan atıklarının imha edilmesine kadar geçen sürecin her aşamasının "doğru" yönetilmesini gerektirir<sup>8</sup>.

Akılcı ilaç kullanımında dikkate alınması gereken bazı ilkeler vardır. Bunlar:<sup>1</sup>;

- İlaçların etkililik analizi
- Uygunluk analizi
- Güvenlilik (güvenilirlik mi) analizi
- Maliyet analizinin yapılması

- Risklerin en aza indirilmesi ilaç yazımı ve uygulanmasına ilişkin sağlık profesyonellerinin yeterli bilgi ve yetkinliğe sahip olması
- İlaç kullanımı konusunda hastaya doğru bilgilendirme yapılması
- Hasta katılımının sağlanması
- Toplumda akılcı ilaç kullanımına ilişkin yeni kültürün inşası
- Devletin düzenleyici ve denetleyici rolünü etkin yapması

Hiç kuşkusuz bu ilkelerin tüm taraflar tarafından dikkate alınması, kendilerine düşen sorumlulukların yerine getirilmesi ile ancak akılcı ilaç kullanımında istenen sonuca ulaşılması mümkün olabilecektir.

### Akılcı İlaç Kullanımının Tarafları

Akılcı ilaç kullanımında paydaşlar olarak belirtilen kişiler konuya ilişkin olarak sorumluluk taşıyan taraflardır. Bunlar<sup>1,9</sup>:

- İlaç kullanım kararını veren hekim
- İlaç sağlayıcı eczacı
- İlaç uygulayıcısı hemşire ve diğer sağlık çalışanları
- Tedaviyi uygulayan hasta ve hasta yakınları
- Devlet
- İlaç endüstrisi

### Hekimin sorumluluğu

Bu taraflar içinde hekim, akılcı ilaç kullanım sürecinin ilk basamağını oluşturur. Hekimin ilaç kullanım kararını verirken akılcı ilaç kullanımına ilişkin şu konuları dikkate alması son derece önemlidir (9):

- Doğru teşhisin koyulması
- Tedavide ilaç zorunluluğuna doğru karar vermesi
- Doğru ilacın seçimi; ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, kontrendikasyonları ve etkileşmelerinin yeterince dikkate alınması
- Hastaya uygun sekliye ilacın seçimi; doğru doz, doğru yol ve doğru sürede kullanımı
- Hasta uyumunun izlenerek tedavi başarısının değerlendirilmesi
- Tedavi maliyetinin hastanın satın alma gücü açısından değerlendirilmesi
- İlacın kolay bulunabilirliği

Ancak özellikle reçete yazım sürecinde ilaç dışı tedavi seçenek-

lerinin dikkate alınarak gerektiği için reçetenin yazılmış olunması hekimler tarafından dikkate alınması gereken bir husustur<sup>1</sup>.

### Eczacının sorumluluğu

Akılcı ilaç kullanımında taraflardan bir diğeri de eczacılardır. Bu konuda eczacıların rolü de birbirini izleyen süreçten oluşur. İlaçların uygun koşullarda eczaneye ulaştırılması ile başlayan süreç doğru depolanması, reçetelerin doğru değerlendirilmesi, reçete-deki talimatlara uygun olarak ilacın hazırlanması ile devam eder. Daha sonra hastaya doğru kullanım şekli, yan etkiler ve olası ilaç etkileşimleri ve hastanın tedavisine ilişkin diğer konularda gerekli bilgilendirmeler yapılır. Bu süreç, geri ödeme işlemleri için gerekenlerin yapılması ve kayıtların tamamlanıp hastanın uğurlanması işlemleri ile son bulur<sup>8</sup>.

Bu süreçte özellikle reçetelerin doğru okunması ve yorumlanması, reçetenin doğru ve zamanında karşılanması, hastanın yazılı- sözlü biçimde bilgilendirilmesi, gerektiğinde hekimle iletişimin kurulması ve tedavinin takibieczacıların akılcı ilaç kullanımındaki sorumlulukları içinde yer alır<sup>9</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Topluluğu tarafından eczacıların yeni rol ve işlevleri, hastaya yönelik sorumluluklar ve topluma yönelik sorumluluklar olarak iki gruba ayrılmaktadır<sup>9</sup>. Topluma yönelik rollerinde özellikle ülke kaynaklarının boşa harcanmamasını ve gereksiz ilaç kullanımına bağlı olarak ilaca karşı toplumsal direncin oluşmasını engellemek yer alır. Hastaya yönelik önemli görevleri ise hasta güvenliğini tehdit etmeyecek şekilde işlevlerini yerine getirmektir. Çünkü bazı ilaçların mediko-legal sınırlar içerisinde kullanılması halinde bile, tolerans, direnç, yan etkiler hatta ilaç bağımlılığına varan olumsuz sonuçları doğurabileceği belirtilmektedir<sup>6</sup>.

### Hemşire ve diğer sağlık personelinin sorumluluğu

Hemşireler, işlerinin gereği olarak hasta ile sürekli iletişim ve yakın temas içinde bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların ilaç tedavisine cevabını ve etkisini izleme konularında önemli rol ve sorumlulukları bulunur. Bu sorumluluklar içinde hekimin istemini (reçetesini) doğru okuması, anlaması, yorumlaması, gerekli tedbirleri aldıktan sonra doğru şekilde uygulaması yer alır. Ayrıca süreci takip etmesi, kayıt tutması, herhangi bir sorunla karşılaştığında da kısa sürede hekimi haberdar etmesi gerekir<sup>10</sup>.

Hemşireler için belirtilen görevler ve sorumluluklar, kendi hizmet ve uzmanlık alanlarıyla sınırlı olmak kaydıyla benzer şekilde ebe, anestezi teknikeri, ilk ve acil bakım teknikeri ve diğer sağlık profesyonelleri için de geçerlidir<sup>10</sup>.

### İlaç Kaynaklı Sağlık Harcamalarının Nedenleri

Sağlık harcamalarında yüksek paya sahip ilaç harcamalarının nedenleri şöyle sıralanabilir (SGK, 2013: 9).

- İlacın kullanım şeklinin zorluğu
- Etik olmayan, yanlış tanıtım promosyonel etkinlik gibi ilaç endüstrisi kaynaklı sorunlar,
- Hekimin, eczacının, hemşirenin ve diğer sağlık çalışanlarının, hasta bakıcıların, hastaların akılcı ilaç kullanımına uymayan hatalı davranışlara bağlı olarak gelişen sorunlar
- Kurum/kuruluşların AİK ilkelerini sağlamada yetersiz kalan alt yapı ve idari sorunları
- Medyanın yanlış ilaç tanıtımı/propagandası/ reklamı vb. faaliyetleri
- Eğitim kurumlarının AİK konusunda yeterli bilinci oluşturulmasına bağlı gelişen sorunlar
- Geri ödeme kurumlarının ve sağlık otoritelerinin yetersiz kalan yasal, idari ve alt yapıya ait sorunlar

Ayrıca bu nedenlerin dışında kalite sorunu olan ilaçların üretimi, ilacın hatalı sevkiyat ve dağıtımına bağlı gelişen sorunlar ve ilacın eczanede bulundurulduğu ortama bağlı gelişen sorunlar, ilaç sektöründeki genel harcamaların artışıdaki nedenler arasında sayılabilir.

Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırmada Alınabilecek Bazı Önlemler Akılcı ilaç kullanımını yaygınlaştırmada bazı önlemler alınabilir. Bunlar<sup>1,6</sup>:

- Doğru bilgiye erişim sağlanmalı
- Gerekli alt yapının hazırlanmalı
- Konuyla ilgili bireylere ve topluma eğitim verilmeli
- Sağlık çalışanlarının konuya ilişkin bilgileri periyodik hizmet içi eğitim programları ile güncelleştirilmeli
- Etik sorunların giderilmesine ilişkin düzenlemeler yapılmalı
- İlaç şirketlerinin promosyon çalışmalarını sınırlandırılarak kontrol altına alınmalı

- Akılcı ilaç kullanımını destekleyen klinik rehberlerin hekimler arasında kullanımı yaygınlaştırılmalı
- Doğru ilaç kullanımı konusunda görsel ve yazılı medya desteği alınmalı
- Alternatif tedavi yöntemlerinden bitkisel tedavilere ilişkin halk Sağlık Bakanlığı tarafından bilgilendirilmeli
- Halkı bilinçlendirici programlar hazırlanmalı ve reklamlar yayınlanmalı
- Daha ucuz alternatif ilaçların yazımı konusunda gerekli tedbirler alınmalı

Sonuç olarak, günümüzde akılcı ilaç kullanımı konusunda dünyada ve Türkiye’de belli bir mesafe alınsa da ilaçların kullanım sorunlarının halen devam ettiği, sayısal rakamlar tarafından ortaya konulmaktadır. Toplumda akılcı ilaç kullanımı bilincinin oluşturulması ve bir davranış değişikliğinin oluşması için eğitim olanaklarının kullanılması ve geliştirilmesi son derece önemlidir. Eğitimin yanı sıra kazanılan tutum ve davranışların korunması ve desteklenmesi adına idari ve yasal düzenlemeler ile desteklenmesi de önemlidir. Özellikle bu konuya ilişkin ilaç politikalarının hazırlanmasıyla, ilaçlardan beklenen faydalara ulaşılması mümkün olabilecektir<sup>1</sup>.

# Kaynaklar

1. Aydın B, Gelal A . "Akılcı İlaç Kullanımı: Yaygınlaştırılması ve Tıp Eğitiminin Rolü".DEÜ Med J. 2012; 26(1):57-63
2. Türkiye İlaç Sektörü: Vizyon, 2023 raporu,S.50. file:///C:/Users/Uzman/Downloads/ilac-sektoru-vizyon-2023-raporu-453.pdf .Erişim Tarihi: 15 Haziran 2017
3. Türkiye İlaç Sektörü 2015, [http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/kls/TR\\_ilac\\_sektoru\\_2015.pdf](http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/kls/TR_ilac_sektoru_2015.pdf) Erişim Tarihi: 18 Haziran 2017
4. Türkiye İlaç Sektörü 2016, [http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/Raporlar/TR\\_Sektor\\_raporu\\_2016.pdf](http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/Raporlar/TR_Sektor_raporu_2016.pdf) Erişim Tarihi: 22Eylül 2017
5. ATASEVER, Mehmet. Türkiye Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı ve Sağlık Harcamalarının Analizi 2002-2013 Dönemi. 2014 <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/SH%20Kitap%20BASILAN%2024%2012%202014.pdf> Erişim Tarihi: 20 Haziran 2017.
6. PINAR, Neslihan . "Ülkemizde İlaç Harcamaları", İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;19(1), ss. 59-65.
7. Top, M. ve Tacan, M. Türkiye İlaç Ekonomisi Ve İlaç Harcamaları, 1998- 2003 Dönemi Değerlendirmesi. Liberal düşünce , 2004 , s 177-200. <http://www.libertedownload.com/LD/arsiv/35/24-mehmet-top-menderes-tarcan-turkiye-ilac-ekonomisi-ve-ilac-harcamaları.pdf>
8. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı. "Topluma Yönelik Akılcı İlaç Kullanımı". SGK Yayın No: 93, Ankara. 2013
9. ÖZÇELİKAY, Gülbin . "Akılcı İlaç Kullanımı Üzerinde Bir Pilot Çalışma".Ankara Ecz. Fak. Dergisi, 2001: 30(2), 9-18.
10. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı,. "Hemşire ve Diğer Sağlık Çalışanları İçin Akılcı İlaç Kullanımı", SGK Yayın No: 104, Ankara. 2013

# Review: In Vitro Study Revealed Sugar As Anticancer Constituent

## In vitro Çalışmalar Şekeri Bir Antikanser Bileşeni Olarak Gösteriyor; Literatür Derleme

Muhammad Lokman Md Isa<sup>1\*</sup>, Nuramalina Ramli<sup>2</sup>, Isma Syahril Ismail<sup>3</sup>, Munira Shahbuddin<sup>2</sup>, Afzan Mat Yusof<sup>1</sup> & Roszaman Ramli<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Basic Medical Sciences, Kulliyah of Nursing, IIUM Kuantan

<sup>2</sup> Department of Biotechnology Engineering, Kulliyah of Engineering, IIUM Kuantan

<sup>3</sup> Department of Biotechnology, Kulliyah of Sciences, IIUM Kuantan

<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Kulliyah of Medicine, IIUM Kuantan

Lokman M, Ramli N, Ismail IS, Shahbuddin M, Yusof A, Ramli R. Review: In Vitro Study Revealed Sugar as Anticancer Constituent. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;2:39-44.

### Abstract

The majority of deaths among cancer patients are attributed to the metastatic spread of cancer cells to vital organs instead of primary tumor outgrowth. Plus, cancer therapeutics which focusing on conventional chemotherapy is often toxic not only to tumor cells but also to normal cells and caused their therapeutic use is limited. In this review, aberrant glycosylation is proposed to be a method of cancer diagnosis in order to identify cancer at its earliest and more treatable stage. Aberrant glycosylation is a universal feature of cancer cells. Glycosylation, the attachment of sugar moieties to protein, is a major form of post-translational modification (PTM) that is observed in approximately half of all proteins. Certain glycan structures are well known markers for tumor progression and its availability and composition in the microenvironment may affect glycosylation of the cell. In order to understand the biological application of simple sugars as anticancer agents, it is vital to fundamentally investigate the relationship between simple sugars and cell proliferation using living cell lines in vitro. Various simple sugars have been studied previously in a number of cancer cell lines representing different evolutionary stages of cancer. It has been examined that there is a selective effect of individual simple sugars on the pattern of growth and metabolism of certain cell lines in tissue culture. The results from previous studies reported that certain simple sugars were able to alter the growth pattern and morphology of several cancer cell lines which indicate that sugars have antiproliferative effect on cancer cells.

Key words: sugar, anticancer, in vitro

### Özet

Kanser hastalarında ölümlerin çoğunluğu, kanser hücrelerinin primer tümör gelişimi yerine hayati organlara yayılımı ile ilgilidir. Ayrıca, konvansiyonel kemoterapiye odaklanan kanser tedavileri, genellikle sadece tümör hücreleri için değil aynı zamanda normal hücrelere toksiktir ve terapötik kullanımının neden olduğu sınırlıdır. Bu derlemede, anormal glikozilasyon, kanseri en erken ve tedavisi mümkün olan aşamada tanımlamak için bir kanser tanısı yöntemi olarak önerilmiştir. Aşıkâr glikosilasyon, kanser hücrelerinin evrensel bir özelliğidir. Glikosilasyon, şekere yanlımları proteine bağlanması, tüm proteinlerin yaklaşık yansında gözlemlenen post translasyonel modifikasyonun (PTM) önemli bir şeklidir. Belirli glikan yapıları, tümör ilerlemesi için iyi bilinen belirteçlerdir ve mikro ortamdaki mevcut durumu ve bileşimi hücrenin glikosilasyonunu etkileyebilir. Basit şekerlerin kanser önleyici ajanlar olarak biyolojik olarak uygulanmasını anlamak için basit şekerler ile hücre proliferasyonu arasındaki ilişkiyi in vitro canlı hücre dizileri kullanarak araştırmak hayati önem taşımaktadır. Çeşitli basit şekerler daha önce kanserin farklı evrim safhalarını temsil eden bir dizi kanser hücre dizisinde incelenmiştir. Doku kültüründe bazı hücre çizgilerinin büyüme ve metabolizma modelleri üzerinde bireysel basit şekerlerin seçici bir etkisi olduğu incelenmiştir. Önceki çalışmaların sonuçları, bazı basit şekerlerin, şekerlerin kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi olduğuna işaret eden birkaç kanser hücre çizgisinin büyüme modelini ve morfolojisini değiştirebildiğini bildirmiştir.

Anahtar Kelimeler: şeker, antikanser, in vitro

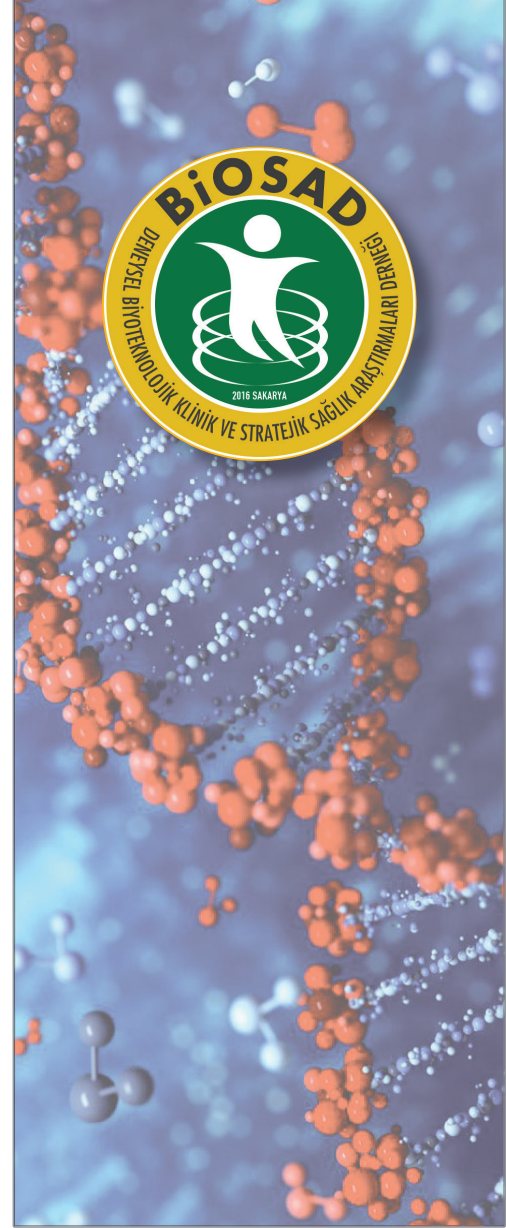
Geliş Tarihi / Received : 04.06.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 22.08.2017

\*Corresponding Author:

**Muhammad Lokman Md Isa**  
Department of Basic Medical Sciences,  
Kulliyah of Nursing,  
IIUM Kuantan

E-mail: lokman@iium.edu.my



## Introduction

To date, cancer patients are often diagnosed at advanced stages due to lack of distinct for early symptoms. There are patients with primary tumors that could be cured by surgical resection but for those who are in later stages, they receive chemotherapy and radiotherapy for cancer treatment. However, the majority eventually succumb to metastases<sup>1</sup>. The majority of death among cancer patients are attributed to the metastatic spread of cancer cells to vital organs instead of primary tumor outgrowth<sup>2</sup>. Plus, cancer therapeutics which focusing on conventional chemotherapy is often toxic not only to tumor cells but also to normal cells and caused their therapeutic use is limited. In regard to advance the current treatment of cancer, there is an increasing interest in developing an effective diagnostic method to inhibit proliferation and restrain the metastatic capability of cancer cells. In this review, aberrant glycosylation is proposed to be a method of cancer diagnosis in order to identify cancer at its earliest and more treatable stage. Thus, the underlying mechanisms and functions of sugars, proteins and glycoproteins in cellular biological response have to be understood. In the first stage, we want to investigate the antiproliferative effects of simple sugars on different types of living cell lines in vitro and eventually to evaluate the anticancer potential of specific sugars on cancer cells. This review will highlight the current status of the use of simple sugars that are being evaluated as potential anticancer agents.

## Abberant Glycosylation

Aberrant glycosylation is a universal feature of cancer cells<sup>3,4</sup>. Glycosylation, the attachment of sugar moieties to protein, is a major form of post-translational modification (PTM) that is observed in approximately half of all proteins<sup>5</sup>. Certain glycan structures are well known markers for tumor progression and its availability and composition in the microenvironment may affect glycosylation of the cell. Tumor initiation and progression are associated with alterations in the structures of the glycan that is covalently attached to glycoproteins and glycolipids patterns at the cell surface<sup>3</sup>. Aberrant expression of glycan structures may affect ligand-receptor interactions and thus interfere with regulation of cell adhesion, migration and proliferation<sup>6</sup>.

Dietary sugars play a regulatory roles in enzymatic glycosylation

reactions in human<sup>7</sup>. Sugars are the major source of metabolic energy in animal cells. Cells need carrier or transporter proteins for the introduction of sugars through their plasma membrane because of the hydrophilic nature of the cells<sup>8</sup>. Cancer cells are well known to display an enhanced sugar uptake and consumption. In fact, sugar transporters are deregulated in cancer cells thus they incorporate higher amount of sugar than normal cells. Previous in vitro studies have consistently reported that exogenous sugars would affect cell differentiation and cell-surface glycan structures<sup>9,10,11</sup>. The ability to distinguish the differences in the glycosylation of proteins between cancer and control patients emphasizes glycobiology as a promising field to introduce new potential method for cancer diagnosis<sup>12</sup>.

## Latest Research Findings of Its Potential

In order to understand the biological application of simple sugars as anticancer agents, it is vital to fundamentally investigate the relationship between simple sugars and cell proliferation using living cell lines in vitro. Various simple sugars have been studied previously in a number of cancer cell lines representing different evolutionary stages of cancer. It has been examined that there is a selective effect of individual simple sugars on the pattern of growth and metabolism of certain cell lines in tissue culture<sup>13,14,16,17,19</sup>. The addition of simple sugars to a certain cell lines can caused an alteration in the morphology of the cells, a change in the pattern of cell association and a decrease in the rate of cell growth<sup>13,14,16,17,19</sup>. Different specific sugars did not cause similar effects on the same cell line even with its closely related sugar. For example, L-fucose is able to alter the morphological characteristics of 3T3 mouse culture but not D-fucose although they are stereoisomers<sup>13</sup>. From here, it is found that the effect of specific simple sugar differs distinctly on different cell lines.

Fructose on MDA-MB-468 Human Breast Cancer Adenocarcinoma Cell Lines (Monzavi-Karbassi et al, 2010)<sup>14</sup>

This research demonstrated that substituting fructose for glucose as the carbon source in cell culture media for MDA-MB-468 human breast tumor cell line induces phenotypic changes which are associated with tumor progression and metastasis. The cell-surface glycosylation phenotype was modified in cells grown in

glucose/fructose and fructose media where the cells displayed multiple changes in lectin binding compared to the cells grown in glucose media. These results suggested that adding fructose induced modification in carbohydrate epitopes. Alteration in glycan structures can affect proliferative, migratory, invasive and adhesive properties of tumor cells. The attachment of tumor cells to vascular endothelial cells is a main step in metastasis. Human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) adhesion assay was done to examine the effect of carbon source and there was significantly increased binding when cells were grown at higher fructose concentration compared to glucose. The expression of sialylated structures was increased in fructose-treated cells. In this research, the Promega Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay was performed to study the cell growth of MDA-MB-468 cell line treated with fructose, glucose and fructose/glucose. The solution combines PES, a chemically stable electron coupling reagent, and MTS, a novel tetrazolium compound that is soluble in tissue culture medium. From the results, it showed that growth rate of fructose-fed cells was significantly inhibited compared to glucose and glucose/fructose. However, the addition of fructose promoted the migratory ability of the cells where faster wound closure was seen and it was mostly due to an increase in cell migration and not cell proliferation. This cellular motility is an *ex vivo* measure for cell metastatic potential<sup>15</sup>. After being adapted with fructose, the tumor cells lose their epithelial features and took on a fibroblast-like shape. The cells displayed a more dispersed growth pattern than cell propagated in other media. There were distinctive changes in the shape of the cells if compared to the cells cultured in either glucose or glucose/fructose where they maintained their rounded, cluster conformation. Presence of fructose in the medium also mediated tumor cell invasiveness.

#### D-allose on HuH-7 human adenocarcinoma cancer cell lines (Yamaguchi et al., 2008)<sup>16</sup>

The effect of D-allose on the proliferation of cancer cells was examined in this study as well as the underlying molecular mechanism of the action. The HuH-7 hepatocellular carcinoma cells were treated for 48 hours with various concentration of D-allose, D-psicose, D-glucose and D-fructose. Proliferation of the cells

were measured by using MTT method and D-allose shown to inhibit cell growth by 40% in a dose-dependent manner. Meanwhile, other sugars did not show any growth inhibitory effect on the cells. Flow cytometric analysis was performed to examine the cell cycle of HuH-7 cells. D-allose significantly increased the percentage of cells in G1 phase and decreased the percentage in S phase. D-allose inhibited the HuH-7 cell growth by inducing the G1 cell cycle arrest but not apoptosis. D-allose was revealed to up-regulated thioredoxin interacting protein (TXNIP) gene expression in the microarray analysis and from Western blot analysis, its increase at protein level was confirmed. The overexpression of TXNIP also induced G1 cell cycle arrest. p27kip1, a key regulator of G1/S cell cycle transition, showed to be increased at the protein but not the transcriptional level based on the analysis of cell cycle regulatory genes. Yamaguchi et al. (2008) suggested that D-allose may act as a novel anticancer agent via specific TXNIP induction and subsequent p27kip1 protein stabilization.

#### D-allose on HeLa, HepG2, HuH-7 cancer cell lines (Sui et al, 2005)<sup>17</sup>

D-allose was one of the rare sugars investigated by Sui et al. (2005) apart from D-psicose, D-allose, D-altrose and D-talitol. By the discovery of Izomoring<sup>18</sup>, an effective strategy for mass production of rare sugars from inexpensive D-glucose and D-fructose has been developed to put an end to the laborious, time-consuming and inefficient chemical production of rare sugars. The research focused on the effect of rare sugars on the cell growth of HeLa (human cervical cancer), HepG2 (human hepatocarcinoma), HuH-7 (human hepatocarcinoma) and immortalized cell line HaCaT (human skin keratinocyte) cell lines *in vitro*. The viability of the cells was evaluated by MTT assay after 24-, 48- and 72-h treatment. The result showed that D-allose had a significant inhibitory effect on cancer cell proliferation in a dose-dependent manner plus it was proportional to the length of treatment. Another rare sugar, D-altrose also showed a definite inhibitory effect in HeLa, HepG2 and HaCaT cells. Cell cycle analysis by flow-cytometry, TUNEL assay and Western blot analysis were performed in HepG2 cells in order to understand the potential molecular mechanisms of the cell. After being treated with D-allose for 5 days, the accumulation



of cells in the G2/M phase was observed where the distribution of in G2/M phase cells was increased compared in control cultures. Moreover, there were found decrement of S phase cells in D-allose-treated cells if compared with control cells. In the TUNEL assay analysis, the percentage of apoptosis of D-allose-treated HepG2 cells was increased significantly higher compared to untreated control HepG2 cells. These results proved that D-allose inhibits cell growth, and might correlate with the moderate G2/M arrest, modification of cell cycle regulatory proteins and induction of apoptosis.

#### D-Glucosamine on Ascites Tumor Cells (Bekesi et al, 1969)<sup>19</sup>

Bekesi et al (1969) reported that incubation in vitro with D-glucosamine showed an inhibitory effect on Sarcoma 37, and Sarcoma 180 ascites tumors and Ehrlich ascites carcinoma cells. The cells viability was examined by the trypan blue staining method, where only unstained cell were considered viable. The viability of the control Ehrlich ascites cells incubated in Krebs-Ringer phosphate buffer (containing glucose or pyruvic acid, but no glucosamine) was maintained. However, incubation of the three ascites tumor cells lines in the same buffer system with addition of D-glucosamine resulted in rapid loss of viability and after 5 hours less than 5% of the cell population was unstained. It was apparent that all the cell lines were equally susceptible to the treatment of glucosamine. The effect of 19 different sugars were also been studied in this research on the viability of Sarcoma 180 ascites tumor cells with addition of same concentration for each sugar. Based on the results, D-mannose was the only neutral sugar that showing a powerful cytotoxic effect and caused the loss of viability of the cells although it was presumed that exogenous D-mannose, like D-glucose and D-fructose which can be utilized by the cells<sup>20</sup>. It was also reported that the loss of viability of the ascites tumor cells was progressively decreased with the increasing concentration of D-mannose added in the incubation media. However, after being tested with L-mannose, the cells only showed a minor change in the viability which proved the specificity of the sugar treatment. Other than D-mannose, nanoacetylated amino sugars such as D-glucosamine, D-mannosamine and D-galactosamine also showed inhibitory effects on the tumor growth.

L-fucose and D-mannose on 3T3 mouse fibroblast and BS-C-1 monkey kidney cell line (Cox, et al. 1965)<sup>13</sup>

In this research study, the sugars that were used for treatment were D-glucose, D-galactose, D-mannose, L-fucose, N-acetyl-D-glucosamine, N-acetyl-D-galactosamine and N-acetyl-D-mannosamine. The cellular morphology of three types of mouse lines were examined daily for any alteration, cell detachment from the surface, growth pattern and tendency for the cultures to become confluent and overlap. L-fucose was the only sugar which appeared to alter the cells morphology and the growth pattern for all three mouse lines. The most striking effect was observed on 3T3 embryonic mouse fibroblast as the culture did not achieve confluent pattern with less dividing cells. The morphology of the cells were also altered to be more spindle-shaped. Similar but less striking effect was seen in cultures of 3T3 primary mouse embryo fibroblast. On the other hand, effect of L-fucose on the embryonic mouse line 3T6 was minimal if compared to the two types of cells stated before, where the cells exhibited little contact inhibition and formed a multilayered cell sheet in the culture. On top of that, D-mannose also appeared to inhibit the proliferation of African green monkey kidney cell line (BS-C-1), three types of human skin fibroblast and also heteroploid epithelial human cell line (HeLa Ch). The cells became less confluent and exhibit less cell overlapping. The morphology of the cells were also altered in response to D-mannose except for HeLa cell line. The cells viability after treated with sugars at 48-72 hour was calculated by the total cell protein per bottle. For 3T3 cultures and BS-C-1 green monkey kidney cell cultures, L-fucose and D-mannose were the only sugars that able to reduce the growth rate of the cells respectively. Even the mechanism of this effect was not clear, they suggested that L-fucose and D-mannose may alter the morphology of the cells by binding to specific sites on the cell surface.

#### Conclusion

The results from previous studies reported that certain simple sugars were able to alter the growth pattern and morphology of several cancer cell lines which indicate that sugars have antiproliferative effect on cancer cells. However, all cell lines did not respond in the same way. The mechanism which account for the

specificity of the sugar reactions are still unclear. However, it is the most intriguing aspect of the modification observed. It may seem possible that certain sugars interfere directly with the intermediary metabolism of some cell lines but not others. It is implausible since most mammalian cell lines have similar metabolic pathways and nutritional demands. An alternative yet attractive explanation is that the specificity of the effects is due to binding of the sugars with complementary sites on the cell surface leading to subsequent

morphologic and metabolic changes. Many cell functions are arbitrated by the sugar moieties present on the cell surface and that addition and treatment of sugar to the culture medium specifically alters some of these functions.

### Acknowledgement

The authors are grateful to the Ministry of Higher Education Malaysia for funding this research under FRGS15-253-0494 grant.

Table 1 : Overview of sugar studies on antiproliferative effect in vitro				
Type of Sugars	Type of Cells	Method	Outcome	Reference
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucose</li> <li>• Glucose + fructose</li> <li>• Fructose</li> </ul>	MDA-MB-468 (human breast adenocarcinoma)	Cell Titer 96 Aqueous One Solution Proliferation Assay (ELISA reader)	Addition of fructose inhibits higher rate of cellular proliferation compared to glucose and glucose/fructose.	Monzavi-Karbassi et al (2010)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-allose</li> <li>• D-psicose</li> <li>• D-glucose</li> <li>• D-fructose</li> </ul>	HuH-7 (human hepatocarcinoma)	MTT assay Flow cytometric analysis cDNA microarray analysis RTqPCR Western blot and immunoprecipitation analysis	D-allose inhibit cell growth in a dose dependent manner but not other sugars D-allose induced G1 cell cycle arrest D-allose inhibit the cell growth by specific TXNIP induction and p27kip1 protein stabilization	Yamaguchi et al (2008)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-psicose</li> <li>• D-allose</li> <li>• D-altrose</li> <li>• D-talitol</li> </ul>	HeLa (human cervical cancer) HuH-7 (human hepatocarcinoma) HepG2 (human hepatocarcinoma) HaCaT (human skin keratinocyte)	MTT assay Flow cytometric analysis Western Blot analysis TUNEL assay	D-allose inhibits the proliferation of cells in a dose and time dependent manner. D-altrose also showed a definite inhibitory effect on cells. D-allose increased G2/M phase distribution and also decreased S phase population in HepG2 cells. Significant increment in percentage of apoptosis of D-allose-treated HepG2.	Li Sui et al (2005)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-glucosamine</li> <li>• N-acetylglucosamine</li> <li>• D-mannosamine</li> <li>• N-acetylmannosamine</li> <li>• D-galactosamine</li> <li>• N-acetylgalactosamine</li> <li>• D-glucose</li> <li>• -methyl-D-glucoside</li> <li>• 2-deoxy-D-glucose</li> <li>• D-galactose</li> <li>• D-fructose</li> <li>• D-mannose</li> <li>• L-Mannose</li> <li>• D-fucose</li> <li>• L-fucose</li> <li>• L-rhamnose</li> <li>• -D-ribose</li> <li>• D-xylose</li> <li>• L-arabinose</li> </ul>	Sarcoma 37 ascites tumor cells Sarcoma 180 ascites tumor cells Ehrlich ascites tumor cells	Trypan blue staining method	D-glucosamine and D-mannose reduce viable cell after incubation in dose-dependent manner	Bekesi et al (1969)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-glucose</li> <li>• D-galactose</li> <li>• L-fucose</li> <li>• D-fucose</li> <li>• D-mannose</li> <li>• N-acetyl-D-glucosamine</li> <li>• N-acetyl-D-galactosamine</li> <li>• N-acetyl-D-mannosamine</li> </ul>	3T3 (Heteroploid Embryonic Mouse Fibroblasts) 3T3 (Primary Mouse Fibroblast) 3T6 (Embryonic Mouse Line) BS-C-1 (African green monkey kidney cell line) Human skin fibroblast HeLa Ch (heteroploid epithelial human cell line)	Total cell protein measurement per bottle Protein and radioactivity assay	3T3 cells grown in L-fucose had a slow growth while cells grown in medium supplemented with equal amounts of the other sugars became confluent. D-mannose inhibit the growth rate of BS-C-1, human skin fibroblast and HeLa cells.	Cox & Gesner (1967)

1. Yamashina, T., Ishihara, R., Nagai, K., Matsuura, N., Matsui, F., Ito, T., Fujii, M., Yamamoto, S., Hanaoka, N. & Takeuchi, Y. (2013). Long term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 108, 544-551.
2. Häuselmann, I., & Borsig, L. (2014). Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis. *Frontiers in oncology*, 4, 28.
3. Hakomori, S. (2001). Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: Basis for development of anti-cancer vaccines. *Adv Exp Med Biol*, 491, 369-402.
4. Chandrasekaran, E.V., Xue, J., Neelamegham, S., & Matta, K.L. (2006). The pattern of glycosyl- and sulfotransferase activities in cancer cell lines: A predictor of individual cancer-associated distinct carbohydrate structures for the structural identification of signature glycans. *Carbohydr Res*, 34, 983-994.
5. Apweiler, R., Hermjakob, H., Sharon, N. (1999). On the frequency of protein glycosylation, as deduced from analysis of the SWISS-PROT database. *Biochim Biophys Acta*, 1473, 4-8.
6. Fuster, M.M., & Esko, J.D. (2005). The sweet and sour of cancer: Glycans as novel therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*, 5, 526-542.
7. Berger, V., Perier, S., Pachiardi, C., Normand, S., Louisot, P., & Martin, A. (1998). Dietary specific sugars for serum protein enzymatic glycosylation in man. *Metabolism*, 47, 1499-1503.
8. Calvo, M. B., Figueroa, A., Pulido, E. G., Campelo, R. G., & Aparicio, L. A. (2010). Potential role of sugar transporters in cancer and their relationship with anticancer therapy. *International journal of endocrinology*.
9. Delhotal, B., Lemonnier, F., Couturier, M., Wolfrom, C., Gautier, M., & Lemonnier, A. (1984). Comparative use of fructose and glucose in human liver and fibroblastic cell cultures. *In Vitro*, 20, 699-706.
10. Wolfrom, C., Loriette, C., Polini, G., Delhotal, B., Lemonnier, F., & Gautier, M. (1983). Comparative effects of glucose and fructose on growth and morphological aspects of cultured skin fibroblasts. *Exp Cell Res*, 149, 535-546.
11. Wolfrom, C., Kadhom, N., Raulin, J., Raynaud, N., & Gautier, M. (1994). Fructose-induced enhanced mitogenicity of diploid human cells: possible relationship with cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 30A, 263-268.
12. Tuccillo, F. M., de Laurentiis, A., Palmieri, C., Fiume, G., Bonelli, P., Borrelli, A., & Scala, G. (2014). Aberrant glycosylation as biomarker for cancer: focus on CD43. *BioMed research international*.
13. Cox, R. P., & Gesner, B. M. (1965). Effect of simple sugars on the morphology and growth pattern of mammalian cell cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 54(6), 1571.
14. Monzavi-Karbassi, B., Hine, R. J., Stanley, J. S., Ramani, V. P., Carcel-Trullols, J., Whitehead, T. L. & Saha, R. (2010). Fructose as a carbon source induces an aggressive phenotype in MDA-MB-468 breast tumor cells. *International journal of oncology*, 37(3), 615.
15. Albin, A., Benelli, R., Noonan, D.M., & Brigati, C. (2004). The 'chemoinvasion assay': a tool to study tumor and endothelial cell invasion of basement membranes. *Int J Dev Biol* 48, 563-571.
16. Yamaguchi, F., Takata, M., Kamitori, K., Nonaka, M., Dong, Y., Sui, L., & Tokuda, M. (2008). Rare sugar D-allose induces specific up-regulation of TXNIP and subsequent G1 cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells by stabilization of p27kip1. *International journal of oncology*, 32(2), 377-386.
17. Sui, L., Dong, Y., Watanabe, Y., Yamaguchi, F., Hatano, N., Tsukamoto, I. & Tokuda, M. (2005). The inhibitory effect and possible mechanisms of D-allose on cancer cell proliferation. *International journal of oncology*, 27(4), 907-912.
18. Izumori, K. (2002). Bioproduction strategies for rare hexose sugars. *Naturwissenschaften* 89, 120-124.
19. Bekesi, J. G., Molnar, Z., & Winzler, R. J. (1969). Inhibitory effect of D-glucosamine and other sugar analogs on the viability and transplantability of ascites tumor cells. *Cancer research*, 29(2), 353-359.
20. Fare, G., Sammons, D. C. H., Seabourne, F. A., & Woodhouse, D. L. (1967). Lethal Action of Sugars on Ascites Tumor Cells in vitro. *Nature*, 214, 308-309.
21. Baba, T., Yoshida, T., Yoshida, T. & Cohen, S. (1979). Suppression of cell-mediated immune reactions by monosaccharides. *J Immunol*, 122, 838-841.
22. Stutman, O., Dien, P., Wisun, R.E. & Lattime, E.C. (1980). Natural cytotoxic cells against solid tumors in mice: blocking of cytotoxicity by D-mannose. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77, 2895-2898.

# References

# Baseline Evaluation of Causative Agents and Their Susceptibility Patterns of Late-Onset Blood Stream Infections in A NICU; Gram-Negative Domination

Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Geç Başlangıçlı Kan Akımı Enfeksiyonlarına Neden Olan Ajanlar ve Antibakteriyel Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi; Gram Negatifler Baskın  
**Tayfur Demiray<sup>1</sup>, Taner Hafızoglu<sup>2</sup>, Mehmet Koroglu<sup>3</sup>, Kerem Yılmaz<sup>3</sup>, Mustafa Altindis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Sakarya University Education and Research Hospital, Clinical Microbiology Lab., Sakarya, TURKEY

<sup>2</sup> Sakarya University Education and Research Hospital, Department of Neonatology, Sakarya, TURKEY

<sup>3</sup> Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya, TURKEY

Demiray T, Hafızoglu T, Koroglu M, Yılmaz K, Altindis M. Baseline Evaluation of Causative Agents and Their Susceptibility Patterns of Late-Onset Blood Stream Infections in a NICU; Gram-Negative Domination. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017;2:45-50

## Abstract

**Background** Blood stream infections (BSI) are the most common hospital-acquired infections in neonatal intensive care units (NICU). Despite the improvement of medical capabilities with neonatal care, diagnosis of BSI in neonates is still problematic. Blood cultures are main confirmatory tool for neonates with clinical signs and symptoms of BSI. They are also useful for determination of pathogen and their antimicrobial susceptibilities for surveillance purposes. In this retrospective study, we aim to determine the causative bacteria of late-onset neonatal sepsis and their antimicrobial susceptibilities to create a baseline data for active surveillance and empiric antimicrobial regimens.

**Materials and Methods:** The study was conducted at NICU during three-year period from opening date 2013 to 2015. We retrospectively evaluated the blood cultures of the neonates with the proven diagnosis of late-onset blood stream infection.

**Results:** Total number of 1245 blood culture samples of 516 neonates with suspected blood stream infection was evaluated during the three-year study period. Among 516 neonate included in the study, 35 of them (6.8%) suffered BSI. Causative agent of BSI was reported in 2.8% (n=35) of all the samples. When the results of the blood cultures were evaluated through the years, we did not determine any significant difference (p>0.05). Gram-negative bacteria caused late-onset neonatal sepsis cases (88.9%) more commonly than gram positive ones (17.1%). *K. pneumoniae* was identified as the most predominant bacterium (45.7%), followed by *E. cloaca* (11.4%) and other enteric bacilli. Coagulase negative staphylococci and *Enterococcus faecalis* were the Gram-positives determined in 17.1% of the cases. Carbapenems for the Gram-negative bacteria and glycopeptides for the Gram-positive bacteria were the most susceptible antimicrobials as expected.

**Discussion and Conclusion:** The study was conducted at NICU during three-year period from opening date 2013 to 2015. We retrospectively evaluated the blood cultures of the neonates with the proven diagnosis of late-onset blood stream infection.

**Key words:** Neonate, Blood stream infections, blood cultures, surveillance, empirical treatment.

## Özet

**Giriş:** Kan akışı enfeksiyonları (KAE), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Yenidoğan bakımında tıbbi tekniklerdeki gelişmeye rağmen yeni doğanlarda KAE tanısı hala sorunludur. Kan kültürleri, BSI'nın klinik bulgular ve belirtileri olan yenidoğanlar için temel doğrulayıcı yöntemlerdir. Kan kültürleri ayrıca patojenlerin ve bunların süreyans amaçlı antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde de yararlıdır. Bu retrospektif çalışmada, aktif gözetim ve ampirik antimikrobiyal rejimler için başlangıç verileri oluşturmak için geç başlangıçlı yenidoğan sepsis etkeni bakterileri ve bunların antimikrobiyal yatkınlıklarını belirlemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışma, YYBÜ'de 2013'ten 2015'e kadar üç yıllık süre boyunca gerçekleştirildi. Geç retinoptero gelişimi tanısı ile yenidoğanların kan kültürlerini retrospektif olarak değerlendirdik.

**Bulgular:** Üç yıllık çalışma süresi boyunca Kan akımı şüphesi bulunan 516 yenidoğanın toplam 1245 kan kültür örneği değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 516 yenidoğanın 35'inde (% 6.8) KAE vardı. BSI'nın etken ajanı tüm örneklerin % 2.8'inde (n = 35) bildirildi. Kan kültürlerinin sonuçları yıllara göre değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit etmedik (p>0.05). Gram negatif bakteriler geç başlangıçlı yenidoğan sepsis vakalarına (% 88.9) gram pozitiflere (% 17.1) göre daha sık neden oldu. *K. pneumoniae* en baskın bakteri (% 45.7), ve ardından *E. cloaca* (% 11.4) diğer enterik basil olarak tanımlandı. Olguların % 17.1'inde koagülaz negatif stafilokoklar ve *Enterococcus faecalis* gram pozitif olarak bulundu. Beklenildiği gibi Gram negatif bakteriler için karbapenemler ve Gram pozitif bakteriler için glikopeptitler en duyarlı antimikrobiyal maddelerdi.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada yenidoğanların kan kültürü örneklerinden ağırlıklı olarak ve dikkat çekici derecede Gram-negatif bakteriler izole edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen antimikrobiyal yatkınlık test sonuçlarına göre, daha dirençli izolatlar için karbapenem püskürtmeyle birlikte alternatif olarak amikasin ve piperasilin-tazobaktam kullanımı ampirik tedaviyi planlamak için şimdilik mantıklı bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, Kan akımı enfeksiyonları, kan kültürleri, sürvelans, ampirik tedavi

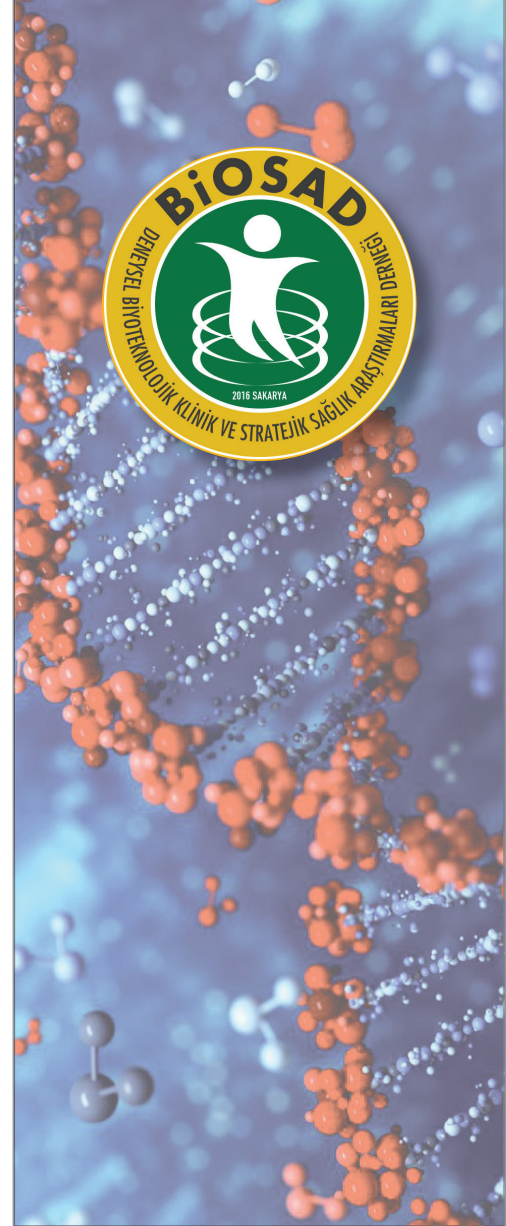
Geliş Tarihi / Received : 05.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 12.09.2017

\*Corresponding Author:

**Tayfur Demiray, MD**  
 Sakarya University Education and Research Hospital, Clinical Microbiology Laboratory, Sakarya, TURKEY

E-mail: [tayfurdemiray@gmail.com](mailto:tayfurdemiray@gmail.com)



## Introduction

Blood stream infections (BSI) are the most common hospital-acquired infections in neonatal intensive care units (NICU). All premature infants possess the risk for blood stream infection at a rate of 21-43%<sup>1</sup>. Despite all the improvements and the interventions related with neonatal care are not enough to diminish the rates of morbidity and mortality related to the BSI in NICU<sup>2,3</sup>. Patients followed in a NICU are very vulnerable to hospital-acquired infections since they do not have a mature and fully functional immune system and their poorly developed skin/mucous barriers do not prevent transmission of potentially pathogenic infectious agents. Very low birth weight and low gestational age are determined as additive risk factors for infections in neonates. Other documented risk factors are previous exposure to broad-spectrum antimicrobials, extreme invasive procedures, male sex, use of steroids and intravenous lipids<sup>4,5</sup>.

BSI in neonates are mainly classified into two as early-onset neonatal sepsis and late-onset neonatal sepsis. This classification aids to differentiate potential pathogens. Early-onset neonatal sepsis is defined as sepsis occurring in the first 24-72 hours after the birth<sup>6,7</sup>. Group B streptococci and *Escherichia coli* are common cause of early-onset neonatal sepsis, which are transmitted vertically. Neonatal sepsis arising after 24-72 hours after the birth is called as late-onset neonatal sepsis. Gram-negative enteric bacilli (mainly *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*) and Gram-positive cocci (mainly coagulase-negative staphylococci) are commonly isolated from the patients with late-onset neonatal sepsis. *Candida* species are also increasingly isolated in neonates with gestational age lower than 28 weeks and very low birth weight<sup>4,5,8,9</sup>.

Despite the improvement of medical capabilities with neonatal care, diagnosis of BSI in neonates is still problematic. Blood parameters are not dependable to set accurate diagnosis. Blood cultures are main confirmatory tool for neonates with clinical signs and symptoms of BSI<sup>10</sup>. Blood cultures are also useful for determination of pathogen and their antimicrobial susceptibilities for surveillance purposes. Possible pathogens may differ for each NICU and their distribution and resistance patterns may change over time. Appropriate empiric antimicrobial treatment schemes can only be

suggested by evaluating the data from blood cultures. In this retrospective study, we aim to determine the causative bacteria of late-onset neonatal sepsis and their antimicrobial susceptibilities to create a baseline data for active surveillance and empiric antimicrobial regimens.

## Materials and Methods

### Setting-Neonatal intensive care unit

NICU of Sakarya University Training and Research Hospital is a level III NICU and has 12 incubators and cradles. It was first begun serving in the year 2013. There are 3 neonatologist, 2 assistant doctors, 25 nurses and 5 other staff working. Approximately 172/year newborns are admitted to the unit. The unit serves not only the obstetric clinic of the hospital but also serves as a regional center for critically ill neonates from the other hospitals in the city and neighboring cities.

### Patients

The study was conducted at NICU during three-year period from opening date 2013 to 2015. We retrospectively evaluated the blood cultures of the neonates with the proven diagnosis of late-onset blood stream infection. Patients' data were gathered from the NICU files, laboratory and hospital records.

### Determination of the isolates

BacT/ALERT® PF Plus bottles were used for sampling blood from the suspected neonates. The bottles were incubated in BacT/Alert 3DTM automated blood culture system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Incubation period was set as 5 days. Subsequent cultures from positive samples were inoculated onto the Tryptic Soy agar containing 5% sheep blood and Eosin Methylene Blue agar, and chocolate agar plates. The plates were incubated at 35° C for 18-24 hours. VITEK® 2 automated system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) was used for identification and antimicrobial susceptibility testing. When the same microorganism was isolated from the consecutive samples of the same individual patient, only one isolate was included in the study. The results were interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2015 criteria.

### Statistical analyses

Comparisons between groups were made with Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. A p value <0,05 was considered as significant. Comparisons between the blood culture results and the years were analysed. Commercial statistical software SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to perform statistical evaluations.

### Results

Total number of 1245 blood culture samples of 516 neonates with suspected blood stream infection was evaluated during the three-year study period. The mean gestational age of patients with late-onset neonatal sepsis was 26.2 weeks and the gestational ages ranged between 24 and 30 weeks. Among 516 neonate included in the study, 35 of them (6.8%) suffered BSI. Blood cultures yielded no growth in 93.5% (n=1165) of the whole cultures included in the study. Contamination (microbiological and clinical contamination) was determined in 3.6% (n=45) of the blood cultures. Causative agent of BSI was reported in 2.8% (n=35) of the samples. When the results of the blood cultures were evaluated through the years, we did not determine any significant difference.

Gram-negative bacteria caused late-onset neonatal sepsis cases (88.9%) more commonly than gram positive ones (17.1%). *K. pneumoniae* was identified as the most predominant bacterium (45.7%), followed by *E. cloaca* (11.4%) and other enteric bacilli. Coagulase negative staphylococci and *Enterococcus faecalis* were the Gram-positives determined in 17.1% of the cases. All the pathogens, isolated as the causatives of the late-onset neonatal sepsis, were listed in Table 2.

The majority of the susceptible antimicrobials were determined to be carbapenems for the Gram-negative bacteria and glycopeptides for the Gram-positive bacteria as expected according to the antimicrobial susceptibility testing results (Table 3) Ampicillin, Amoxicillin-clavulonate and cefazolin were the least effective antimicrobials for the Gram-negative bacteria. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production, which limited the use of certain cephalosporins as treatment choice, was determined in 15 out of 29 (51.7%) of the Gram-negatives. No significant resistance

was detected for the Gram-positive bacteria expect for an isolate of *S. haemolyticus*, which was resistant to ceftazidime-representative antibiotic for resistance to penicillins, Beta lactam/beta lactamase inhibitor combinations, cepheems, and carbapenems.

### Discussion

BSIs are the most common cause of morbidity and mortality among neonates and it is estimated that neonatal BSIs cause for more than one million deaths annually throughout the world<sup>6</sup>. Approximately 95 % of the neonates followed in a NICU receive empirical antimicrobials and antimicrobials are being the most prescribed drugs in NICU<sup>11,12</sup>. Among these patients only 1-5% of them has a culture-proven BSI<sup>6</sup>. In most NICU units empirical antimicrobial treatment schemes mainly depend on experience of health care provider, data from other age groups and international guides, however such guidance may not represent the actual status of the pathogens. Each institute should have dependable epidemiological data about causative agents of BSI to set appropriate empirical treatment schemes.

We determine 35 culture-proven late onset BSI attacks in NICU during three-year period. The frequency of neonatal BSI in NICU is determined as 6.8%. Wide ranges of frequencies from 1.8% to 39.8% regarding to neonatal BSI are given in various papers<sup>13</sup>. Although not significant, percentage of reports resulted as contamination tend to have a gradual decrease throughout the years. When sampling difficulties are taken into consideration, decrease in contamination rates is interpreted as a favorable condition.

Gram-negative bacteria predominantly and remarkably are isolated from the blood culture samples of the neonates in this study (82.9%). In developed countries gram positives, especially coagulase negative *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. and *S. aureus* are commonly isolated as the agents of BSI in neonates<sup>7</sup>. However, members of *Enterobacteriaceae* cause more BSI compared to the Gram-positives in developing countries<sup>7,14</sup>. We do not identified any fungal agent from the blood samples, despite the fact that the high ratio of Gram-negatives and high prevalence of ESBL producers force the use of carbapenems, which in turn may cause fungal colonization and infection.

**Table 1. Evaluation of the blood culture results according to years in neonatal intensive care unit.**

Result of the Blood Cultures	2013		2014		2105		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
No Growth	551	92.0	353	94.6	261	95.6	1165	93.6	>0.05
Contamination	28	4.7	13	3.5	4	1.5	45	3.6	
Blood stream infection	20	3.3	7	1.9	8	2.9	35	2.8	
Total Blood Cultures evaluated	599	100	373	100	273	100	1245	100	

**Table 2. Distribution of pathogens causing blood stream infections in patients followed in neonatal intensive care unit.**

Isolate	n	%
Gram Negatives	29	82.9
Gram Positives	6	17.1
Total	35	100
Klebsiella pneumoniae	16	45.7
Enterobacter cloaca	4	11.4
Escherichia coli	2	5.7
Klebsiella oxytoca	2	5.7
Pseudomonas aeruginosa	2	5.7
Serratia marcescens	2	5.7
Enterobacter aerogenes	1	2.9
Enterococcus faecalis	2	5.7
Staphylococcus epidermidis	2	5.7
Staphylococcus haemolyticus	2	5.7
Total	35	100

**Table 3. Antibiotic susceptibility test results of isolates causing blood stream infections in neonatal patients.**

Gram-negative	Number of susceptible isolates												
	n	AMP	CZ	GN	AK	AMC	CFX	CRO	TZP	IMP	MEM	FEP	ESBL
Bacteria													
Klebsiella pneumoniae	16	0	9	3	16	8	5	5	15	16	16	6	12
Enterobacter cloaca	4	0	2	3	3	0	1	1	2	4	4	2	1
Escherichia coli	2	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1
Klebsiella oxytoca	2	0	2	1	1	1	0	1	2	2	2	2	1
Pseudomonas aeruginosa	2	0	0	2	2	0	0	2	1	2	2	2	-
Serratia marcescens	2	2	2	2	2	0	1	1	2	2	2	2	-
Enterobacter aerogenes	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	-
Gram-positive	Number of susceptible isolates												
Bacteria	n	P	AMP	FOX	E	CIP	GN		DA	SXT	LNZ	VA	TEC
Enterococcus faecalis	2	NA	2	NA	0	2	2	2	2	NA	2	2	2
Staphylococcus epidermidis	2	0	NA	0	2	2	1	NA	2	2	2	2	2
Staphylococcus haemolyticus	2	0	NA	1	0	2	1	NA	2	2	2	2	2

AMP: Ampicillin, KZ: Cefazolin, GN: Gentamicin, AK: Amikacin, AMC: Amoxicillin-clavulonate, CFX: Cefuroxime, CRO: Ceftriaxone, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, FEP: Cefepime, SXT: trimethoprim-sulfamethoxazole, NF: Nitrofurantoin, P: Penicillin, FOX: Cefoxitin, E: Erythromycin, HLAR: High level aminoglycoside resistance, FOS: Fosfomycin, LNZ: Linezolid, VA: Vancomycin, TEC: Teicoplanin

According to the antimicrobial susceptibility testing results obtained from this study, alternately use of amikacin and piperacillin-tazobactam with sparing the carbapenems for more resistant isolates appears to be a logical approach for planning empirical treatment for the time being. This will avoid the selection pressure and development of carbapenem resistant isolates, which are not uncommon in our hospital and country. In the last three years experienced two *K. pneumoniae* epidemics, one of which was occurred by NDM-1 producing, carbapenem resistant *K. pneumoniae*<sup>15,16</sup>. Vancomycin, the life-saving drug against Gram-positive bacteria, can be added to the empirical treatment in case of infections with suspected such pathogens. However, despite staying in the range of susceptible values, increase in MIC levels of vancomycin for the *Staphylococcus* spp. is a worrying concern recently<sup>17</sup>. The development of resistance is inevitable in case of inappropriate use of broad-spectrum and last choice antimicrobials<sup>17,18</sup>. Antibiotic stewardship policies, effective implementation of infection control measures and continuous education will slow down the unavoidable upcoming era of pan-resistant bacteria.

In conclusion, it was determined that Gram-negative bacteria are the main cause of BSI in our newly opened level III NICU. Then, we have provided a baseline data about the causative agents and have proposed an empirical antimicrobial treatment scheme which is alternately use of amikacin and piperacillin-tazobactam, when needed, in combination with vancomycin. The knowledge of causative agents of BSI and their antimicrobial susceptibility properties is one of the corner stones of the efforts to decrease the BSIs in NICU and is one of the major components of neonatal infection surveillance programs to discover the epidemiology of the disease. Further efforts to identify BSI in a timely manner and close following of NICU patients for surveillance purposes are the future obligations to be done.

**Conflict of Interest:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:**

The authors declare that this study has received no financial support.

**Ethical Committee Approval:**

Sakarya University Non-Invasive Ethics Committee, 050.01.04.87  
Declaration: All the authors declare that they have obeyed the rules in "Helsinki Declaration", "Good Medical Practice Guidelines", and "Good Laboratories Practice Guidelines".



## References

1. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292(19): 2357–65.
2. Legeay C, Bourigault C, Lepelletier D, Zahar J. Prevention of healthcare-associated infections in neonates: room for improvement. *J of Hosp Infect* 2015; 89(4): 319-323.
3. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Farina D, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev* 2011; 87 :31-33.
4. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker J. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 28-34
5. Cipolla D, Giuffrè M, Corsello G, Mammina C. Prevention of nosocomial infections and surveillance of emerging resistances in NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 :23-26.
6. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 71-78
7. Cailles B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M. Review: The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Hum Dev* 2015; 91: 613-618
8. Resende D, Peppe A, dos Reis H, Abdallah V, Ribas R, Gontijo Filho P. Original article: Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 1952-57.
9. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1052-7.
10. Delanghe J, Speeckaert M. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 46-64
11. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006; 117: 67–74.
12. Depani SJ, Ladhani S, Heath PT, et al. The contribution of infections to neonatal deaths in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 345–7.
13. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Kultursay N, Aydemir S, Tunger A. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: Evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Of Pediatr* 2006; 48(1): 13-18.
14. Santos R, Tristram D. A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 491-508.
15. Koroglu M, Ozbek A, Demiray T, Hafizoglu T, Guclu E, Durmaz R, et al. Investigation of clonal relationships of *K. pneumoniae* isolates from neonatal intensive care units by PFGE and rep-PCR. *J of Infect In Dev Count* 2015; 9(8): 829-836.
16. Karabay O, Altindis M, Koroglu M, Aydemir A, Karatuna O, Erdem A. The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15(1):1-6
17. van den Anker J. How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates. *Early Hum Dev* 2014; 90(1): 10-12
18. Cohen-Wolkowicz M, Poindexter B, Bidegain M, Weitkamp JH, Schelonka RL, Randolph DA, et al.; Meropenem Study Team. Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1495–1502.



## Acil Servis Kalite Standartlarında Türkiye'nin Durumu

### Situation of Turkey About Emergency Service Quality Standards

Selma ALTINDİŐ, zgn NAL

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Altindis S, nal . Acil Servis Kalite Standartlarında Türkiye'nin Durumu. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;2:51-59

#### ÖZET

Hizmet kalite standartları bir hizmetin sunumuna ilişkin temel ltleri ortaya koymasının yanı sıra istenilen sonuçları olmasını sağlayan ncllerdir. Bu standartlar acil servis gibi riskli birimlerde son derece önemlidir. Kalite felsefesinin sürekli geliŐim ilkesinin gereği olarak bu kalite standartlarının iyileştirilmesi adına hem ie hem de dışa dönük bir bakıŐla iyi uygulamaların belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmada Türkiye Acil Servis Kalite Standartlarının Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Avustralya ile karşılaştırılması, üstünlük ve eksikliklere ilişkin öneriler geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Key words: Acil Servis, Kalite Standartları, Hizmet Kalitesi

#### Abstract

Service quality standards are precursors that determine the basic criteria for the delivery of a service and ensure that the results are in the desired direction. Quality standards play a vital role in risky units such as emergency services. However, it is important to determine best practices providing an external perspective as well as an internal view in order to improve these quality standards as a requirement of the principle of continuous improvement of quality philosophy. For this reason, it is aimed to determine the advantages and deficiencies of Turkey Emergency Service Quality Standards in comparison with USA, UK and Australia and to develop suggestions related to them.

Anahtar kelimeler: Emergency Service, Quality Standards, Service Quality

Geliş Tarihi / Received : 29.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 03.10.2017

\*Corresponding Author:

Selma Altindis  
Sakarya niversitesi işletme Fakültesi,  
Sağlık Yönetimi AD

<http://orcid.org/0000-0003-2805-5516>

E-mail: [altindis@sakarya.edu.tr](mailto:altindis@sakarya.edu.tr)

## Giriş

Sağlık alanında görülen değişim ve gelişmeler, birçok ülkenin kalite standartlarının önemini keşfetmelerine, sağlık hizmetlerinin her alanına ilişkin detaylı kalite standartları belirlemeleri ve bunların uygulamaları konularına odaklanmalarına neden olmuştur.

Acil sağlık hizmetlerinin amacı; bir yandan hastane dışında meydana gelen sağlık problemlerine müdahale ederek hasta ve yaralıların uygun sağlık kuruluşuna nakillerini gerçekleştirmek, bir yandan da hastane içinde mevcut mesleki bilgiyle uyumlu ve istenen sağlık sonuçlarına ulaşacak şekilde hastaların sunulan hizmetten yarar görmelerini sağlamak ve hasta ya da hasta yakınlarının memnuniyetlerini arttıracak kaliteli bir hizmet sunmaktır. Burada temel öncül, Institute of Medicine (IOM)'un sağlık bakım kalitesini gösteren temel unsurlarının (Tablo 1) acil servisler için kullanılmasıdır. IOM'e göre, bu ilkeler sağlık bakım kalitesinin ana iskeletini oluşturur.

**Tablo 1: IOM'un Sağlık Bakım Kalitesinin İskeletini Gösteren Unsurları**

Güvenilir	Sunulan bakımın hastalara verebileceği yaralanmaları önleme
Etkili	Fayda sağlayabilecek herkese bilimsel bilgiye dayalı hizmetler sunma Ancak faydalanma ihtimali bulunmayan kişilere hizmet sunmayı önleme
Hasta merkezli	Verilen bakımlarda hastanın bireysel tercihleri, ihtiyaçları ve değerlerine saygılı ve duyarlı olma
Zamanında	Bakım verenlerin ve alanların bekleme ve bazen zararlı olabilecek ertelemelerini azaltma
Verimli	Ekipman, malzeme, fikir ve enerji israfı gibi tüm israflardan kaçınma
Adil	Toplumsal cinsiyet, etnik köken, coğrafi konum ve sosyo-ekonomik durum gibi hizmet alanların kişisel özelliklerinden dolayı sunulan hizmetlerin kalitelerinde herkese aynı bakım bakımın verilmesi, bir ayrımla bir farklılığın olmaması
Adil	Toplumsal cinsiyet, etnik köken, coğrafi konum ve sosyo-ekonomik durum gibi hizmet alanların kişisel özelliklerinden dolayı sunulan hizmetlerin kalitelerinde herkese aynı bakım bakımın verilmesi, bir ayrımla bir farklılığın olmaması

Acil durumlarda sağlık hizmetlerinin etkin ve koordineli bir şekilde verilmesini sağlayan bu ilkelerden ilki güvenlidir. Sunulan hizmet tüm hastalar için bütün süreçlerde ve her zaman "güvenli" olmalıdır<sup>1</sup>. Acil serviste kaliteye yönelik olarak gerçekleştirilecek yapısal

ve süreç temelli faaliyetlerin, hasta ve çalışanın güvenliğini esas alarak düzenlenmesi etkin ve güvenilir sağlık sonuçlarına ulaşılabilmesi açısından son derece önemlidir<sup>2</sup>.

İkinci ilke etkililiktir. Bilimsel bilgi ışığında sadece fayda sağlayacak bireylere sağlık hizmeti sunulmalıdır. Dolayısıyla sağlık bakım sistemi "etkili" olmalıdır. Üçüncüsü, verilen sağlık hizmetinin "zamanında" sunulmasıdır. Çünkü kaliteli sağlık hizmetinde boşa harcanan ve genellikle endişe uyandıran uzun bekleme süreleri bulunmaz. Dördüncü olarak, kaliteli bir sağlık sistemi "verimli" olmalıdır. Sunulan hizmet için harcanan para ile en iyi sonuç, çıktı ya da değer elde edilmelidir. Kıt olan kaynaklar en iyi sonuçları üretmek üzere kullanılmalıdır. Beşincisi, sağlık hizmeti sunumunda "adil" olunmalıdır. Çünkü kaliteli sağlık sisteminde bakım, cinsiyet, ırk, sigorta durumu gibi kişisel özelliklere değil, hastanın ihtiyaçları dikkate alınarak sunulmalıdır. Altıncısı, "hasta odaklı" olmalıdır. Hasta odaklı olmak şu alanları kapsar: Hastaların değerlerine, tercihlerine ve ifade edilen ihtiyaçlarına saygılı olma, bakımın koordinasyonu ve entegrasyonu, hastanın bilgilendirilmesi, hasta ile iyi bir iletişim kurulması, hasta ve yakınlarının eğitimi, hizmet aldığı yerde ve süreçte ihtiyacı olan konforun sağlanması, duygusal olarak desteklenmesi (diğer bir deyişle korkuyu ve endişeyi hafifleten psikolojik destek sunulması), sürece hasta yakınlarının da katılımı<sup>1</sup>.

Kaliteli bir acil sağlık hizmeti sunumu için kalite ölçütleri önemlidir. Bu ölçütler, hastalara en kısa zamanda, en doğru şekilde müdahale edilmesini ve bu müdahale esnasında asgari olarak gerekli olan sağlık personelini, personelin sahip olması gereken bilgi ve becerileri, kullanılacak ekipman ve malzemeleri belirler, müdahale öncesi ve sonrası işleyişin en kusursuz şekilde yürütülmesini sağlar. Bunun yanında kalite ölçütleri kurumun zaman içindeki değişiminin izlenmesine ve diğer ulusal ve uluslararası kurumlar ile karşılaştırmasının yapılabilmesine olanak vermesi nedeniyle son derece önemlidir. Acil sağlık hizmetlerinin bakım kalitesini ve kaynak kullanımını iyileştirmek için kullanılan kalite ölçütlerine yaklaşımlar ülkelerin makroekonomik durumlarına göre farklılık göstermektedir. Kaynak kısıtlılığına sahip olan ülkeler, acil sağlık hizmetlerinin kalite ölçütlerinde bakım etkinliği ve zamanı konusuna odaklanırlar. Yüksek gelirli ülkelerde ise acil sağlık hizmetlerinde kalite güvence sistemleri mevcuttur. Ayrıca bu ülkelerde kalite göstergelerinin ge-

liştirilmesi ve kullanılması ile ilgili acil bakım standartlarında büyük gelişmeler sağlanmıştır. Kalite ölçütlerinde genel yaklaşım, yapı, süreç ve sonuca dayanan ve daha çok bakımın güvenliği, etkinliği ve eşitliği üzerine odaklanan ölçütlerin geliştirilmesi ve kullanılmasıdır<sup>3</sup>.

Sürekli ölçümler ve değerlendirmeler yapmak, kalite uygulamalarında bir gerekliliktir. Ölçümler aracılığıyla mevcut durum analiz edilerek eksik yönlerin iyileştirilmesine fırsat oluşturulabilir. Çünkü ölçemediğinizi anlayamazsınız, anlayamadığınızı iyileştiremezsiniz. Bu anlamda ölçüm, kalitenin esaslarından biridir<sup>4</sup>.

IOM 2006'da yayımlanan "Acil Sağlık Hizmetlerinin Dönüm Noktası" başlıklı raporda bu ölçümlerin yapılabilmesi için standartlaştırılmış kanıta dayalı performans göstergelerinin geliştirilmesi önerilmiştir. Zira acil sağlık hizmetlerinin kalitesine sürekli ölçümler aracılığıyla yön verilebilir.

Acil servis hizmetlerinde kalite standartları ciddiyetle üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Bu nedenle bu çalışma ile acil servis kalite standartları konusunda Türkiye'nin Amerika, İngiltere ve Avustralya ile karşılaştırılması yapılarak, Türkiye'nin acil servis kalite standartlarının diğer üç ülkeye göre üstün veya eksik olduğu konuları belirleyip bu konulara yönelik öneriler geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

## 2. Dünya Sağlık Örgütü Kalite Standartları Belirleme Rehberi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2003) kalite standartlarının belirlenmesine temel oluşturan 9 değer aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır;

- Halk sağlığının korunması,
- Hasta beklentilerinin karşılanması ve hasta deneyimleri,
- Personellerin bireysel bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi,
- İyi bir organizasyon yönetmek,
- Sağlık hizmetinin sunumu için güvenli bir ortam oluşturulması,
- Zaman, malzeme ve para israfı ile çalışan yeteneklerinin boş harcanmasından kaçınmak,
- İç ve Dış bilgilerin alınması ve kayıtların tutulması.

Bu 9 değer sağlık hizmetlerinde kalite standartlarının belirlenmesinde kullanılması gereken değerlerdir. Acil servis hizmetleri sağlık

hizmetlerinde kalite standartlarının belirlenip uygulanmasına yüksek ihtiyaç duyulan hizmetlerdendir. Acil servisler doğrudan hayati riske sahip hastalara hastane ortamında ilk müdahalenin yapıldığı birimler olduklarından ve yüksek mortalite riski nedeni ile kalite standartlarının belirlenip ciddiyetle uygulanması acil servisleri daha güvenli, mortalite oranları daha düşük birimler haline getirecektir. DSÖ'nün belirttiği bu standartların acil servisler için uyarlanarak, aktif şekilde kullanılması acil servis hizmet kalitesi açısından önem arz etmektedir.

## 3. Türkiye Acil Servis Kalite Standartları

Türkiye acil sağlık hizmetleri kalite standartları Sağlık Bakanlığı tarafından Hastane Hizmet Kalite Standartları'nda tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Bu standartlar; acil servise ulaşım ve giriş, acil serviste yönlendirmeler, acil servislerdeki hizmetlerin işleyişi, ekipman, fiziksel ortam, hastalar ve çalışanlara ilişkin çeşitli düzenlemeler içermektedir.

Acil servise ulaşım, giriş ve hasta kaydının yapılmasına ilişkin standartlar bakanlığın kalite standartlarında yer almaktadır. Bu standartlar;

- Acil servise ulaşımı kolaylaştıracak yönlendirici tabelalar bulunmalı,
- Acil servisin tabelası hastane dışından farkedilebilir olmalı,
- Acil servis girişi normal hastane girişinden bağımsız olmalı,
- Girişin üstü kapalı ve aydınlatılmış olmalı,
- 24 saat güvenlik bulunmalı
- Resüsitasyon ve hasta izlemelerinin gerçekleştirilebileceği odalar bulunmalı,
- Hasta memnuniyeti, hasta hakları ve etkili iletişim konularında eğitimli çalışanların bulunduğu karşılama, kayıt, danışma ve yönlendirme hizmeti sunan birim bulunmalıdır şeklinde özetlenebilir.

Acil servisin iç işleyişiyle ilgili olarak; triaj uygulaması, hasta kabulü, hasta müşahede süreci, konsültan hekim çağırılması, görüntüleme ve laboratuvar hizmetlerine yönelik süreçler, hastaların yatışı, nöbetler, hastaların hastane dışına sevk edilmesi vs konularını kapsayan yazılı düzenlemeler kalite standartları içerisinde yer almaktadır. Bunların yanı sıra acil servislerde acil servis hizmetleri için gerekli ilaç, malzeme ve cihaz bulunması gerektiği de yazılı standartlar arasındadır. Sonuç alma, numune kabul, kayıt, halkla ilişkiler hizmet

noktalarında hasta ve çalışan arasında fiziksel bariyer (camekan, pencere, demir parmaklık, yükseklik) bulunmaması gerekmektedir. Ayrıca müşahede altına alınan hastaların güvenli ve etkili sağlık hizmeti almaları, kritik vakalara yönelik tanı ve tedavi algoritmalarının oluşturulması, konsültasyon işlemlerinin etkin şekilde yürütülmesine ilişkin standartlar da bulunur.

Bunların dışında hasta kimliğinin doğrulanması, ilaç uygulamalarının güvenliği, hasta transferinin güvenliği, çalışanların koruyucu ekipman kullanması gerektiği, tıbbi cihazların yönetimi, hastanenin temizliği, kişisel temizlik ve hijyene yönelik standartlar, hasta mahremiyetinin sağlanması ve tıbbi atıkların yönetimine ilişkin standartlar bulunmaktadır. Bakanlık kalite standartları, acil servislerde sosyal güvencesi olmayan bireylerin de muayene, tanı, tedavi ve bakımının sağlanması gerektiğini belirtmektedir. Acil servise ilişkin spesifik standartların yanı sıra içinde acil servisin de yer aldığı tüm birimlere yönelik standartlar da bulunur.

#### 4. İngiltere Acil Servis Kalite Standartları

İngiltere'de acil servisler için kalite standartları Londra Sağlık Programı tarafından yayınlanmıştır. Bu kalite standartları genel olarak acil servislere başvuran ve acil vaka olarak kabul edilen bireylere uygulanacak işlemleri ve bu işlemlere ilişkin süreleri standart haline getirmeye odaklanmaktadır<sup>5</sup>.

Bu standartlardan özet olarak bahsedilecek olursa acile başvuran bireyin kabulünden sonra 12 saat içerisinde bir uzman hekim tarafından muayene edilmesi gerekmektedir. Serviste yatan hastaların karmaşık olan sağlık ihtiyaçlarına yönelik incelemeleri; fizyoterapi, iş sağlığı güvenliği, hemşirelik, eczacılık, psikiyatri (gerekliyse) ve tıbbi personel gibi alanında uzman farklı profesyoneller tarafından gerçekleştirilmelidir. Acil olarak kabul edilen bütün hastalar, Ulusal Erken Uyarı Sistemi (NEWS) kullanılarak sürekli değerlendirilmelidir. Ayrıca, "yüksek riskli" kabul edilen hastalar için uzman hekim muayenesi bir saat içinde yapılmalıdır. Görev başındayken (tıbbi müdahale, konsültasyon, kontrol vs) uzman hekim ve ekibi, diğer görevlerden tamamen soyutlanacaktır ve her uzman hekim aynı anda sadece bir hastanın sorumluluğunu üstelenebilir. Hastalar, kendilerine bakmakla yükümlü olan pratisyen hekim tarafından taburcu edilebilirler.

Acil servis ve acil cerrahi birimlerinde yatan hastalar uzman hekim tarafından günde iki kere hasta yatağında ziyaret (vizite) edilmelidir. Kritik vakalara 1 saat içinde, acil vakalara 12 saat içinde ve acil olmayan vakalara 24 saat içinde görüntüleme hizmetleri sunulmalı ve raporlamaları yapılmalıdır. Acil servislerde haftanın 7 günü sosyal hizmetlere erişim sağlanmalıdır.

Acil olarak kabul edilen ve acil cerrahi düşünülen bireyler için sorumlu uzman hekime danışılmalıdır. Alınan karar notlara kaydedilir ve denetim için kullanılabilir. Acil ameliyat edilmesi gereken hastaların durumları anestezi uzman ile görüşülmelidir. Ciddiyet değerlendirme skorunun ASA3 ve üzeri olduğu durumlarda, anestezi uzman tarafından sağlanmalıdır. Eğer hasta acil servisten yoğun bakıma transfer ediliyorsa sevk işlemi uzman katılımı ile yapılmalı, sevk edilen hastalar kritik bakım ekibi tarafından derhal incelenerek durumu yoğun bakım uzmanı ile görüşülmelidir.

Hastalar ve farklı durumlara göre hasta yakınları veya bakıcıları karar verme sürecine aktif olarak dahil edilmeli, hastanın kendisine en uygun seçimi yapabilmesi için uzman hekimin açık iletişim kurması sağlanmalı, açıklayıcı bilgi broşürleri ile karar süreçleri desteklenmelidir. Hastaların acil servislerdeki deneyimleri kaydedilip rutin olarak analiz edilmelidir.

Akut bakımın sağlanmasıyla ilgili olan herkes, bakım kalitesinin iyileştirilmesi için hasta sonuçlarının kontrol edilmesi sürecine katılmalıdır. Tüm sağlık birimlerindeki stajyerlerin görevleri, çalışma saatleri ve denetimi 7/24 kaliteli ve güvenli hasta bakımı ile uyumlu olmalıdır.

Özet olarak verilen İngiltere Acil Servis Kalite standartlarının genel bir değerlendirmesi yapılacak olursa, bu standartlar hastanın acil servise girişinden, taburcu oluncaya veya başka bir servise nakledilinceye kadar geçen süre içerisinde hastaya uygulanacak işlemleri içermektedir. Bununla birlikte hastanın acil servisteki deneyimlerini de göz ardı etmeyen ve bu tecrübelerin düzenli olarak değerlendirilmesini içeren standartlar da mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında İngiltere, acil servislerde esas itibarıyla teknik kaliteye yönelmiş olup fonksiyonel kaliteyi ihmal etmeyen bir anlayışa

sahiptir.

### 5. Avusturalya Acil Servis Kalite Standartları

Avusturalya ise acil servis kalite standartlarına çok fazla önem verip, 2015 yılında yayınlanan "Quality Standards For Emergency Departments And Other Hospital-Based Emergency Care Services" isimli kalite standartları kitabında bu standartları klinik standartlar, yönetim standartları, mesleki standartlar, eğitim-öğretim standartları ve araştırma standartları olarak beş ayrı başlık altında açıklamaktadır<sup>6</sup>.

Klinik standartlar, acil servise ilk başvuru, kabul, taburcu veya sevk işlemlerine odaklanır ve acil hizmetlerin kalitesini iyileştirmeye yönelik hasta merkezli bir yaklaşımı sürdürmeyi amaçlar. Klinik standartlar tüm bireylerin bir hastalıktan şüphelenilmesi halinde acil servise başvurabilmesi, başvuran hastaların triyajlarının Avusturalya Triage Standartlarına uygun yapılması, kayıtların düzgün tutulmasının gerekliliği, bekleme odalarına ilişkin düzenlemeler, ilk değerlendirmeye ilişkin kriterler, teşhis ve inceleme, hastayı yönlendirme, iletişim, yüksek riskli hastaların durumları ve yapılması gerekenler üzerinde durmaktadır<sup>6</sup>.

Yönetim standartları, acil servisin genel yönetime, hasta odaklı bakım sağlanmasına, hizmet sunumu için gerekli iş gücünün sağlanmasına, uygun fiziksel çevrenin oluşturulmasına kaynakların sağlanmasına odaklanmaktadır. Bu kapsamda çevre yönetimi, tesislerin ve kaynakların yönetimi, kapasite yönetimi, bilgi ve raporlama sistemlerinin yönetimi, işgücü yönetimi, örgüt kültürü yönetimi, acil durum yönetimi, şikâyet yönetimi ve hasta güvenliğinin sağlanması ve yönetimi gibi faktörlerin üzerinde durmaktadır<sup>6</sup>.

Mesleki standartlar, acil servis ekibinin mesleki nitelikleri ve acil servis hizmetlerinin sunumunda karşılaşılan hukuki ve etik yükümlülüklerle odaklanmaktadır. Mesleki standartlar; liderlik, yasal düzenlemeler ve etik, ekip çalışması ve işbirliği, halk sağlığı bilinci ve savunuculuğu gibi standartlara ilişkin kriterleri açıklamaktadır<sup>6</sup>.

Eğitim öğretim standartları, acil sağlık hizmeti uygulamalarına ilişkin acil sağlık ekiplerinin bilgi ve becerilerini koruyup geliştirmeye odaklanmaktadır. Ayrıca stajyerlerin denetimini içerir. Bu standart-

ların amacı yüksek kalitede sağlık hizmeti sunmaktır. Bu amaçla bölüm eğitimi, sürekli eğitim-öğretim ve klinik eğitiminde standartlar belirleyip bu standartlara ilişkin kriterler tanımlamaktadır<sup>6</sup>.

Araştırma standartları ise acil servisin etik gerekliliklere ve iyi klinik uygulama kılavuzlarına uygunluğunu araştırmanın yanı sıra, hastalara yüksek kalitede, çağdaş ve kanıta dayalı bakım hizmeti sağladığından emin olmak için araştırmaya katılım ve işbirliğinin teşvik edilmesine odaklanmaktadır. Bu kapsamda araştırma ilkeleri, araştırmaya katılım ve işbirliği gibi standartlara ilişkin kriterler tanımlamaktadır<sup>6</sup>.

Avusturalya acil servis kalite standartları incelendiğinde çok boyutlu bir bakış açısına sahip oldukları klinik standartlar, yönetim standartları, mesleki standartlar, eğitim öğretim standartları ve araştırma standartları gibi acil servislerin her yönünü büyük bir ciddiyetle ele aldığı görülmektedir. Bu nedenle Avusturalya'nın acil servis kalite standartlarının hem teknik kalite hem de fonksiyonel kaliteye odaklandığı söylenebilir.

### 6. ABD Acil Servis Kalite Standartları

Birleşik Devletler acil servis kalite standartlarında bir bütünlük sağlanmamış olsa da farklı eyaletler acil servis kalite geliştirme kitapçıkları yayımlamıştır. Bu eyaletlerden Santa Clara, Iowa ve Florida'nın acil servis standartlarının incelemesi yapılacaktır.

Santa Clara eyaleti Acil Servis Kalite Geliştirme Planı ( EMS Quality Improvement Plan -EQIP) kitapçığında acil servislerde kalitenin sağlanması için minimum gereksinimleri tanımlamıştır<sup>7</sup>. Bu kriterlerin ana başlıklarını, personellerin becerilerinin geliştirilmesi ve yeterliliklerine ilişkin kriterler, ekipman ve malzemelere ilişkin kriterler, nakil, klinik programlar, kamu eğitimi, risk yönetimi, veri toplama ve raporlama, eğitim ve uygulama oluşturmaktadır.

Personellerin becerilerinin geliştirilmesi ve yeterliliklerine ilişkin kriterler, acil servis çalışanlarının ve paydaşlarının bilgi ve becerilerini sürekli yenilemelerini, acil servise ilişkin oluşturulan politikaları yıllık olarak takip etmelerini ve sağlık kuruluşlarının personele bu konuda eğitim vermesini içermektedir. Ekipman ve malzemelere ilişkin kriterler ise acil servislerde bulunması gereken asgari ekip-

manları ve malzemeleri açıklamaktadır. Klinik programlar, süreçlerin düzenlenmesi ve geliştirilmesine ilişkin kriterler sunmaktadır. Halkın eğitimine ilişkin kriterler ise halkın acil sağlık hizmetlerine nasıl erişeceğine ilişkin eğitimlerin verilmesini ve bunların sıklığını tanımlamaktadır.

Iowa eyaleti Acil Servis Standartları ise Santa Clara eyaleti ile benzerlik göstermektedir ve sistem organizasyonu ve yönetimi, personel ve uygulama, iletişim, karşılama ve taşıma, kritik bakım, veri toplama ve sistem geliştirmeleri, halkın bilgilendirilip eğitilmesi ve afet yönetimi gibi başlıkları içermektedir.

Sistem organizasyonu ve yönetimi, acil servis siteminin formal yapısını, planlama ve yürütme faaliyetlerinin sorumlularını düzenlemektedir. Personel ve uygulamaya ilişkin standartlar, acil servis çalışanlarının sorumluluklarını ve hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinde personellerin yapacakları uygulamaları belirtmektedir. İletişim standartları, acil servis hizmetlerinin sunan kuruluşun kendi içerisinde ve diğer kuruluşlarla kuracağı iletişimi tanımlamaktadır. Karşılama ve taşıma standartları ise acil servise gelen hastanın karşılanıp muayene edilmesi, gözlemlenmesi ve nakil gerekiyorsa kurum içi ve kurum dışı hasta taşınmasına ilişkin standartları ortaya koymaktadır. Kritik bakım kriterleri ise muayenesi yapıp acil vaka olarak kabul edilen hastalara uygulanacak prosedürleri tanımlamaktadır. Veri toplama ve sistem geliştirme kriterleri, acil servis öncesi ve sonrası ilgili verilerin toplanması, kaydedilmesi ve raporlanması yoluyla acil servis siteminin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Halkın bilgilendirilip eğitilmesi başlığı altında hastalıkların ve yaralanmaların önlenmesi, hastalık veya yaralanma halinde yapılması gerekenler, ilk yardım uygulamaları gibi konularda halkın bilinçlendirilip eğitilmesine odaklanırken, afet yönetimi kriterleri herhangi bir doğal afet durumunda acil durum planı, sorumlular, acil durum komuta merkezlerinin tanımlanması gibi hazırlıkların gerekliliğini ortaya koymaktadır<sup>8</sup>.

Florida eyaleti ise acil servislerde kaynak yönetimi, insan kaynakları ve eğitimi, nakil, tesisler, iletişim, halkın bilgilendirilmesi ve eğitimi, medikal yönetim, travma sistemi gibi konulara odaklanmaktadır<sup>9</sup>.

Kaynak yönetimi ile sürdürülebilir acil servis hizmeti için gerekli

olan kaynakların tanımlanması, kategorize edilmesi ve koordine edilmesi gerektiği; insan kaynakları ve eğitimi, acil servislerde görevlerin gerektirdiği lisanslara ve sertifikalara sahip insan kaynaklarının sağlanması ve sürekli eğitilmeleri belirtilmektedir. Nakil standartları nakil gereken durumlarda güvenli hasta naklinin sağlanmasına ilişkin standartları, tesislere ilişkin standartlar hastaların acil bakıma ihtiyaç duymaları durumunda muhtemel ihtiyaçlarının karşılanabileceği tesislerin inşa edilmesi ve gerekli ekipmanlar ile donatılmasını; iletişime ilişkin standartlar, acil servisler için hayati önem taşıyan iletişim kanallarının hem kuruluşlar hem de halk tarafından etkili kullanımına ilişkin standartları, halkın bilgilendirilmesi ve eğitiminin yüksek kalitede acil servis hizmeti için temel şart olmasından dolayı, gerekli eğitimlerin sağlanmasına ilişkin standartları kapsamaktadır. Medikal yönetime ilişkin standartlar, hekimlerin oynadıkları kritik rol nedeniyle hekimin acil servis hizmetinin her safhasında yer almasını ve medikal bakım süreçlerini yönetmesini, yüksek kalitede etkili bir hasta bakımı için işlevsel bir travma sistemini ve bu sistemin içermesi gereken unsurları tanımlamaktadır<sup>8</sup>.

Farklı eyaletlerin acil servis kalite standartları incelendiğinde genel olarak konu başlıklarının birbiri ile benzerlik gösterdiği, ancak yine de ülke genelinde geçerli tek tip kalite standartları olmadığı görülmektedir. ABD farklı eyaletlerinin kalite standartları genel olarak teknik kalite ile ilgilenmekte ve fonksiyonel kaliteyi göz ardı etmektedir. Hastaların tecrübelerine ilişkin herhangi bir standart görülmemektedir.

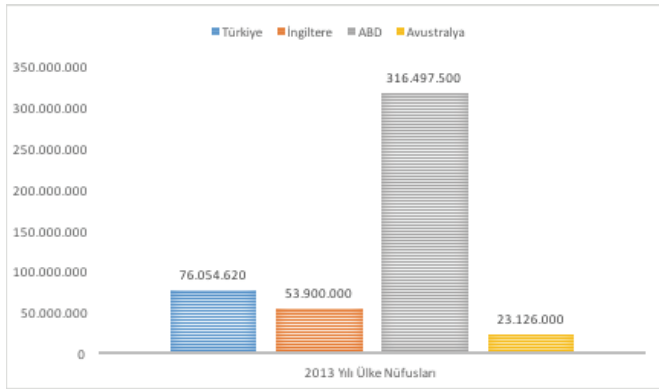
## 7. Sonuç ve Tartışma

Bu bölümde önceki bölümlerde acil servis kalite standartlarına değinilen ülkelerin DSÖ kalite standartları belirleme rehberi çerçevesinde kalite standartları değerlendirilerek; seçilen ülkelerin 2013 yılı nüfus, acile başvuru sayısı, kullanım oranı ve tedavi için bekleme süreleri gibi verilerinin karşılaştırmaları yapılacaktır.

DSÖ'nün ilk kalite kriteri olan "Halk sağlığının korunması" kriteri tüm ülkelerde ortak amaç olarak görülmektedir. İncelemesi yapılan bütün ülkeler halkın eğitimi ve bilinçlendirilmesine önem vermenin yanı sıra, halk sağlığının korunup geliştirilmesi için çalışmalar yürütmektedir. Bir diğer kriter olan "Hasta beklentilerinin karşılanması ve hasta deneyimleri" kriterine ise Türkiye, İngiltere, Avustu-

ralya önem verirken ABD'nin bu kritere yeterince önem vermediği görülmektedir. "Personellerin bireysel bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi" kriterine ise bütün ülkeler gerekli önemi vermektedir. Acil servis çalışanlarının kendilerini geliştirmelerinin yüksek hizmet kalitesi için en önemli faktör olduğu düşünüldüğünde ülkelerin bu kritere verdikleri önemin yerinde olduğu söylenebilir. "İyi bir organizasyon yönetmek" kriterine açıkça değinen ülkeler Türkiye, Avustralya ve ABD'dir. İngiltere teknik kaliteye çok fazla odaklanmasına rağmen yönetsel süreçler ile ilgili çok fazla kriter ortaya koymamıştır. "Sağlık hizmetinin sunumu için güvenli bir ortam oluşturulması" kriteri yine tüm ülkelerin kalite standartlarında yer alan bir kriterdir. "Zaman, malzeme ve para israfı ile çalışan yeteneklerinin boşa harcanmasından kaçınmak" kriteri kısıtlı kaynakların etkili kullanımının elzem olduğu günümüz dünyasında şüphesiz tüm ülkelerin üzerinde durduğu bir konudur. Ancak ülkelerin kalite standartlarında bu kritere ilişkin herhangi bir ibare yer almamaktadır. "İç ve dış bilgilerin alınması ve kayıtların tutulması" kriteri yine tüm ülkelerin kendilerini sürekli geliştirebilmek adına dikkate aldığı bir kriterdir.

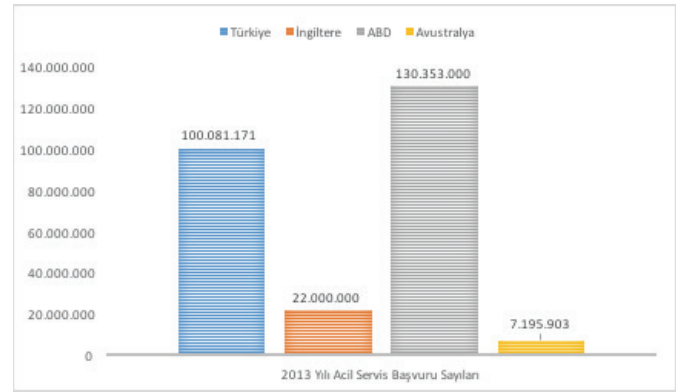
Şekil 1'de ülkelerin 2013 yılı nüfusları görülmektedir. Buna göre ABD 316.497.500 kişilik nüfusa sahip iken Türkiye 76.054.620, İngiltere 53.900.000 ve Avustralya 23.126.000 nüfusa sahiptir.



Şekil 1. Ülke Nüfusları 2013 (10)

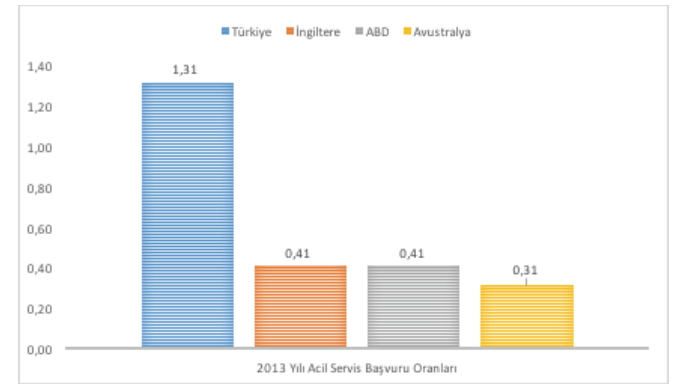
2013 yılı nüfusa göre acil servis başvuru sayıları ve oranları Şekil 2 ve 3'te, irdelenmektedir. Buna göre 316.497.500 kişilik nüfusa sahip ABD'de acil servis başvuru sayısı 130.035.300 olup başvuru oranı 0,41'dir. Türkiye 76.054.620 olan nüfusa karşılık acil

servis başvuru sayısı 100.081.171 olup başvuru oranı 1,31'dir. İngiltere'de ise 53.900.000 kişilik nüfus acil servise 0,41 oranla 22.000.000 kere başvurmuştur. Son olarak Avustralya'da 23.126.000 nüfus acil servise 7.195.903 kere başvurarak 0,31'lik bir oranı oluşturmuşlardır. Bu oranlar irdelendiğinde Türkiye'de acil servislerde ciddi bir kalabalık sorunu olduğu görülmektedir. Türkiye'nin başvuru oranı diğer ülkelerin oranlarının toplamından daha fazladır. Bu durum acil servislerin gerekli kullanılıp kullanılmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.



Şekil 2. Acil Servis Başvuru Sayıları 2013 (11, 12, 13)

Şekil 3'de acil servis kullanım oranları görülmektedir. Bu oranlar Şekil 2'deki verilerin Şekil 1'deki verilere bölünmesiyle elde edilmiştir.

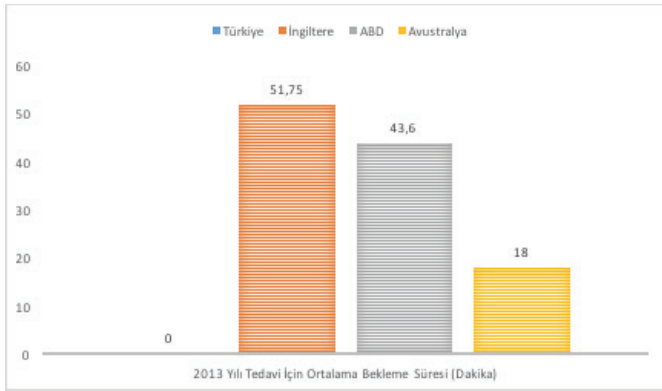


Şekil 3. Acil Servis Kullanım Oranları 2013

Zamanında hizmet sunumunun hizmet kalitesinin temelini oluşturması tedavi için beklenen ortalama sürenin irdelenmesini gerek-



tirmektedir. Bu nedenle Şekil 4 incelendiğinde İngiltere'de acile başvuran bir birey tedavi için ortalama 51,75 dakika, ABD'de 43,6 dakika ve Avusturalya'da 18 dakika beklemektedir. Türkiye'nin bu konudaki verisine ise ulaşamamıştır. Bu veriler doğrultusunda İngiltere ve ABD'de başvuru sayıları da dikkate alındığında bireylerin çok ciddi süreler beklemek zorunda oldukları, bu nedenle triyaj sistemlerini hatasız yürütmeleri gerektiği söylenebilir. Avusturalya'da ise ortalama 18 dakika iyi bir süre olarak kabul edilebilir.



Şekil 4. Acil Servislerde Tedavi İçin Beklenen Ortalama Süre (Dakika) (12, 14)

Türkiye ve ABD acil servis kalite standartları bakımından İngiltere ve Avusturalya'nın biraz gerisinde kalmıştır. Her iki ülke de acil servisin işleyişinin nasıl olması gerektiğini kalite standartları ile ortaya koymuştur ancak acil servislerden hizmet alan hastaların bu hizmet alımı esnasındaki deneyimlerini göz ardı etmişlerdir. Avusturalya ve İngiltere hasta deneyimlerini ön planda tutarak bu deneyimlerin sürekli izlenilmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına önem vermektedir. Acil servis çalışanlarının eğitimi konusunda da yine Türkiye diğer ülkelere oranla bir adım geride kalmıştır. Türkiye'de hizmet içi eğitimlerin var olduğu bilinmekle beraber Türkiye'nin bunu kalite standardı haline getirmemiş olduğu görülmektedir. Diğer üç ülkede ise hizmet sunan personelin eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Bütün bunlar ile birlikte Türkiye'nin acil servis kalite standartları bakımından diğer ülkelere çok fazla geride olmadığı, ancak geliştirilmesi gereken yönler olduğu söylenebilir. Türkiye'nin acil servis kalite standartlarında gözden geçirmesi gereken hususlar şu şekilde önerilebilir;

1. Acil servis personelinin sürekli eğitim ile bilgi ve becerilerinin

yükseltilmesi, mevcut ve yeni yasal düzenlemelere ilişkin bilgilendirilmelerinin sağlanması,

2. Acil servislerde oluşan iş yükünün azaltılmasına yönelik İngiltere'nin kalite standartlarına benzer şekilde "Görev başındayken (tıbbi müdahale, konsültasyon, kontrol vs) uzman hekim ve ekibi, diğer görevlerden tamamen soyutlanacaktır ve her uzman hekim aynı anda sadece bir hastanın sorumluluğunu üstelenebilir" standardının kullanımı,
3. Acil servisten hizmet alan hastaların memnuniyetlerinin sürekli izlenilmesi, değerlendirilmesi, hasta memnuniyetine ilişkin sayısal hedefler konulması ve bu hedeflere ne ölçüde ulaşıldığının sürekli olarak kontrol edilmesi (acil servis hasta memnuniyeti istatistikleri Sağlık Bakanlığı tarafından tutulmaktadır, bunun bir kalite standardı olması gerekmektedir),
4. Acil servis çalışanları ile hastalar arasındaki iletişimin pozitif yönlü olabilmesi için gerekli olan sürece ve çevreye yönelik düzenlemelerin kalite standardı konusu haline getirilmesi,
5. Halkın acil servis kullanımı, acil durumlarda yapılması gerekenler, ilk yardım gibi konularda eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi ile ilgili çalışmaların kalite standardı haline getirilmesi.

Türkiye'de kalite ölçütlerinde bu öneriler doğrultusunda düzenlemeler yapılmasının, acil servislerin kullanım sayısının azalmasına, acil servislerin mortalite oranlarının azalmasına, gereksiz kullanım nedeniyle doğan israfın en aza inmesine, acil servislerden memnuniyeti artmasına, verimliliğin artmasına ve en önemlisi ise acil servis hizmet kalitesinin artmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

# Kaynaklar

1. Institute of Medicine (IOM). Emergency Medical Services at A Crossroads, The National Academies Press, Washington, DC, USA, 2006.
2. TC. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları- Hastane (SKS-Hastane, Versiyon-5; Revizyon-01). 1. Revizyon - 2. Baskı: Ankara, Pozitif Matbaa. 2016
3. Aaronson EL, Marsh RH, Guha M, Schuur JD, Rouhan SA (2015) Emergency Department Quality and Safety Indicators in Resource-limited Settings: An Environmental Survey. International Journal of Emergency Medicine. 8: 39.
4. Spath, P. Introduction to Healthcare Quality Management. Health Administration Press, Chicago, Illinois AUPHA Press, Washington,DC. (2009).
5. Londra Kalite Standartları. <http://www.londonhp.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/01/London-Quality-Standards-Acute-medicine-and-emergency-general-surgery-Nov-2015.pdf> (Erişim Tarihi: 22.02.2017).
6. ACEM "Quality standards for emergency departments and other hospital-based emergency care services". <https://acem.org.au/Structured-Documents/Quality-Standards.aspx> (Erişim Tarihi: 01.03.2017).
7. EMS Quality Improvement Plan (EQIP). <http://www.naemsp.org/MDC%20References%20for%20Website/SantaClaraQIPlan.pdf> (Erişim Tarihi: 21.03.2017).
8. IOWA EMS System Standards "What every Iowan can expect from Emergency Medical Services". [http://www.scottcountyiowa.us/ems/pub/standards/Standards\\_Final\\_Draft.pdf](http://www.scottcountyiowa.us/ems/pub/standards/Standards_Final_Draft.pdf) (Erişim Tarihi: 29.03.2017).
9. A Reassessment of Emergency Medical Services, State of Florida. [http://www.floridahealth.gov/licensing-and-regulation/trauma-system/\\_documents/nationalhighwaytrafficsafetyadmin-ems.pdf](http://www.floridahealth.gov/licensing-and-regulation/trauma-system/_documents/nationalhighwaytrafficsafetyadmin-ems.pdf) (Erişim Tarihi: 13.04.2017).
10. stats.oecd.org. (Erişim Tarihi: 17.04.2017).
11. Bektemür, G., Osmanbeyoğlu, N., Cander, B., (2015).Acil Hizmetler Raporu (2015). Acil Hizmetler Raporu Eurasian Journal of Emergency Medicine, Eurasian J Emerg Med, 14 (Özel Sayı 1): S.1-38. (Erişim Tarihi: 22.04.2017).
12. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2013 Emergency Department Summary Tables. [https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs\\_emergency/2013\\_ed\\_web\\_tables.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2013_ed_web_tables.pdf) (Erişim Tarihi: 19.04.2017).
13. Emergency department care 2015-16: Australian hospital statistics, <https://www.aihw.gov.au/getmedia/ed894387-423b-42cd-8949-90355666f24d/20407.pdf.aspx?inline=true>; (Erişim Tarihi: 19.04.2017).
14. Australian hospital statistics 2013-14. <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129549039> (Erişim Tarihi: 19.04.2017)

# Lateral Rectus Palsy Caused by Herpes Zoster Ophthalmicus

## Herpes Zoster Ophthalmicus ile Oluşan Lateral Rectus Palsisi

Ibrahim Özdemir<sup>1</sup>, Ayla Eren Özdemir<sup>2</sup>, Hüseyin Murat Bulut<sup>3</sup>, Süleyman Cagan Efe<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Agri State Hospital, Agri, Turkey.

<sup>2</sup> Sakarya University, Vocational School of Health Services, Sakarya.

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Agri State Hospital, Agri, Turkey.

<sup>4</sup> Department of Cardiology, Agri State Hospital, Agri, Turkey

Özdemir I, Özdemir Eren A, Bulut HM, Efe SC. Lateral Rectus Palsy Caused by Herpes Zoster Ophthalmicus. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;2:60-63



### Abstract

**Background** Acquired abducens nerve palsy presents with horizontal diplopia which has a vary of differential diagnosis. Lateral rectus palsy caused by herpes simplex ophthalmicus (HZO) is a transient and self-limiting condition. A 65 year-old woman presents with double vision and headache. On examination vesicular lesions in left eye with abduction limitation are observed and treated by valacyclovir. In isolated abducens nerve palsy, skin lesions especially vesicular rash should be questioned. One should keep in mind that acquired horizontal diplopia may present following HZO.

**Key words:** Herpes Virus, Herpes Zoster, Sixth Nerve Palsy, Diplopia, Lateral Rectus Palsy

### Özet

**Giriş:** Kazanılmış abducens siniri felci horizontal diplopi ile kendini gösterir. Herpes simplex ophthalmicus kazanılmış abducens siniri felcinin nadir görülen ama önemli sebeplerinden biridir; kendi kendini sınırlayan ve geçici özellikte olmasıyla diğer sebeplerden ayrılabilir. 65 yaşında kadın hasta, yeni ortaya çıkan çift görme ve baş ağrısı şikayeti ile polikliniğe başvurmuştur. Muayenesinde sol göz çevresinde veziküler döküntü ve dışa bakış kısıtlılığı mevcuttur. Valasiklovir ile tedavi edilmiştir. Bu tip olgularda cilt lezyonu özellikle veziküler döküntü sorgulanmalıdır. Ancak Herpes simplex'e bağlı abducens felcinin döküntünün kaybolmasından çok daha sonra da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Herpes Virüs, Herpes Zoster, Altıncı Sinir Felci, Diplopi, Dış Rectus Felci

Geliş Tarihi / Received : 23.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 22.08.2017

\*Corresponding Author:

**Dr. Ibrahim Özdemir**

Yenikent Devlet Hastanesi Göz Polikliniği,  
Karaman, Sakarya.

E-mail: [dr.ibrahimozdemir@gmail.com](mailto:dr.ibrahimozdemir@gmail.com)

## Introduction

Isolated non-traumatic abducens nerve palsy (ANP) is the most common motor cranial neuropathy in the elderly population. Neoplastic, microvascular (mainly diabetic) and macrovascular diseases are the most common causes.<sup>1</sup> Herpes zoster ophthalmicus (HZO) is a rare cause of ANP.<sup>2</sup> Herpes zoster ophthalmicus (HZO) is the infection of the ophthalmic division of the trigeminal nerve by varicella-zoster virus (VZV).<sup>3</sup> HZO can cause a variety of ocular manifestations.<sup>4</sup> Extraocular muscle palsy occurs in 7-31% in HZO.<sup>5</sup> In this case report, a case of HZO complicated by sixth nerve palsy is presented with a discussion of differential diagnosis.

## Case report

A 65-year-old woman presented with headache, painful eruptions on her left superior eyelid and nose, double vision and nausea. Initially, she noticed skin lesions and felt pain, with diplopia has occurring later. She has no medical history of diabetic mellitus, hypertension, coronary artery disease or any vascular disease. On physical examination, crusted vesicular erythematous eruptions on the left superior eyelid and vesiculo-pustulous eruptions on the nasolabial sulcus were observed. She had limited abduction in left eye (Figure-1). She had minimal ptosis without anisocoria and both eyes were orthophoric in the primary gaze. Visual acuity was 10/10 in right eye and 9/10 in the left eye. In the slit-lamb examination, conjunctiva was mildly hyperemic with superior superficial punctuate keratitis. Fundus examination was normal bilaterally. The intraocular pressure was 13 mmHg in the right eye and 15 mmHg in left eye.

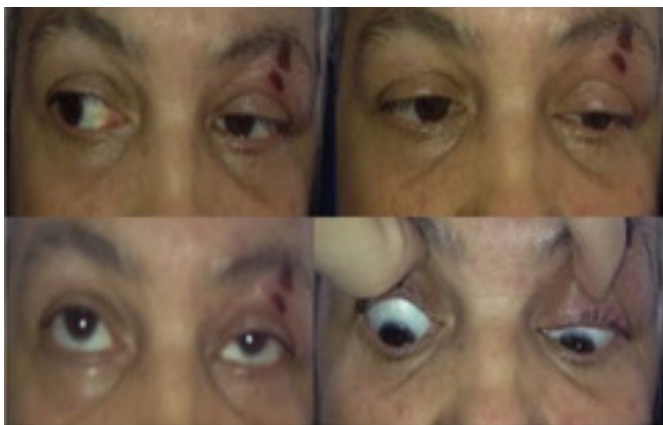


Figure 1: External photographs four cardinal directions of gaze

Laboratory results were within normal limits, except domination of lymphocytes in the white blood cell count. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) ruled out possible cerebral lesions (Figure-2). The patient did not have any sign of immune deficiency or HIV. After exclusion of possible causes, HZO was suspected. Oral valacyclovir 3000 mg/day (1000 mg, three times per day) was delivered for ten days. A nonsteroid anti-inflammatory drug was added to the treatment regimen. Vesicular lesions resolved approximately one week later, but diplopia persisted for three months. At the first year follow, minimal residual abduction deficit was still present.

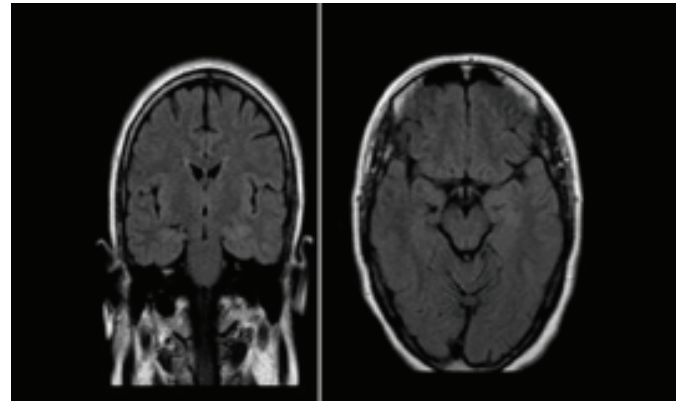


Figure 2: Coronal and axial MRI scans

## Discussion

HZO results from reactivation of endogenous latent VZV infection within the ophthalmic branch of the trigeminal cranial nerve. Painful, unilateral vesicular eruptions are the characteristic painful, unilateral vesicular eruptions of HZO usually occurs in the dermatome distribution pattern of the sensory nerves.<sup>6</sup> In our patient, vesicular lesions were observed on the left superior eyelid and the nasolabial-sulcus (Hutchinson's sign). Hutchinson's sign results from involvement of the nasociliary branch of the trigeminal nerve.<sup>7</sup> The acute syndrome typically begins with a prodrome of headache, malaise, and fever. Unilateral pain or hypesthesia in the affected eye follows the prodrome.<sup>8</sup> Most patients describe a deep burning, throbbing, or stabbing sensation.<sup>9</sup> With the onset of a vesicular eruption along the trigeminal dermatome; hyperemic conjunctivitis, episcleritis, epithelial keratitis, punctate or dendritic and iritis can occur.<sup>8</sup> In contrast with the usual symptoms, diplo-

pia with vomiting and headache without burning, were the major complaints of our patient. Thus ischemic cerebrovascular disease (CVD) that could affect a small part of brain had to be excluded. MRI ruled out any CVD and possible brain lesions such as silent cranial tumors and aneurysms. Neoplastic and vascular disease are the most common causes of isolated ANP.<sup>1</sup> Ptosis was one of the signs of our patient. Diplopia, malaise and ptosis are major signs of Myasthenia Gravis (MG), but most of the patients with MG do not complain of pain in the eye and headache.<sup>10</sup> Orbital myositis can cause ANP.<sup>11</sup> It could present with conjunctival chemosis and injection, ptosis and proptosis. Superficial conjunctival hyperemia with superior punctate keratitis was observed in our patient. This could be the result of ptosis and rubbing of the eyelids. We were lucky to be aware of the vesicular lesions on the eyelids and the nose (Hutchinson's sign). The skin lesions of herpes zoster start as erythematous papules, which quickly evolve into grouped vesicles and they are crusted by 7-10 days.<sup>6</sup> HZO may cause extraocular muscle palsy in 7-31% of patients.<sup>5</sup> The extraocular muscle palsy generally appear 2-4 weeks after the skin lesions, and may persist for about 2-23 months. 87.5% of diplopia recovers within a year<sup>5,12</sup>

### Conclusion

As a result; in the differential diagnosis of diplopia caused by abducens nerve palsy, when the other causes could be excluded, HZO must be keep in mind. The vesicular lesions and pain located in ophtalmic nerve dermatome must be kept in mind when examining a patient with ANP.

# References

1. Rucker CW. The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol.* 1966;61: 1293-1298.
2. Lee MS, Galetta SL, Volpe NJ, Liu GT: Sixth nerve palsies in children. *Pediatr Neurol.* 1999;20: 49-52.
3. Edgerton AE: Herpes zoster ophthalmicus: report of cases and a review of the literature. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40: 390-439.
4. Aksoy S, Akova YA: Clinical diagnosis and treatment in herpetic anterior uveitis. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39: 485-490.
5. Shin MK, Choi CP, Lee MY. A case of herpes zoster with abducens palsy. *J Korean Med Sci.* 2007;22: 905-907.
6. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 1.
7. Zaal MJ, Völker-Dieben HJ, D'Amato J. Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241: 187.
8. Pavan-Langston D. Herpes zoster ophthalmicus. *Neurology* 1995;45: 50.
9. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335: 32.
10. Elrod RD, Weinberg DA. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin North Am.* 2004;17: 275.
11. Slavin ML, Glaser JS. Idiopathic orbital myositis: report of six cases. *Arch Ophthalmol.* 1982;100: 1261.
12. Shin HM, Lew H, Yun YS. A case of complete ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus. *Korean J Ophthalmol.* 2005;19: 302-304.



## Prolonged Compilation Due to Rett Syndrome: Case Report

### Rett Sendromuna Bağlı Uzamış Komplikasyon: Olgu Sunumu

**Cem Ece, Sermin Karaarslan, Hakan Aygün**

Cigli Regional Education Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir TURKEY

Ece C, Karaarslan S, Aygün H. Prolonged compilation due to Rett Syndrome: Case Report. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;2:64-67.

#### Abstract

Rett Syndrome is a X-linked hereditary disease, accompanying neurological manifestations such as mental retardation, seizures, movement disorder, autistic behavior and abnormal respiratory pattern. It is an important clinical picture for anesthesiologists during perioperative period due to scoliosis and related respiratory problems, intubation difficulty due to micrognathia and abnormal respiratory pattern. In this case report we would like to present prolonged compilation due to Rett Syndrome and anesthetic approach in these cases.

Key words: RETT syndrome, extended compilation, general anesthesia.

#### Özet

Rett Sendromu, zeka geriliği, nöbetler, hareket bozukluğu, otistik davranış ve anormal solunum yolu örneği gibi nörolojik belirtilere eşlik eden X bağlantılı bir kalıtsal hastalıktır. Anesteziyologlar için perioperatif dönemde skolyoz mikrognati ve buna bağlı solunum problemleri nedeniyle entübasyon zorluğu ve anormal solunum yolu paternine bağlı önemli bir klinik tablo. Bu olgu sunumunda, Rett Sendromu ve anestezi yaklaşımından dolayı bu vakalarda uzun süreli derlemeyi sunmak istiyoruz.

Anahtar kelimeler: RETT sendromu, genişletilmiş derleme, genel anestezi.

Geliş Tarihi / Received : 22.06.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 14.08.2017

\*Corresponding Author:

**Dr. Cem Ece**

Cigli Regional Education Hospital,  
Department of Anesthesiology and  
Reanimation, Izmir TURKEY.

E-mail: [cemece.dr@gmail.com](mailto:cemece.dr@gmail.com)

## Introduction

The syndrome identified by Andreas Rett is a developmental disorder that occurs mostly in female children, with a mutation in the MECP2 gene. Children with Rett syndrome develop normally or almost usual up to 6-18 months of age. After this, the child enters the process of temporary stagnation or decline<sup>1</sup>. The incidence was 1:10000-23000<sup>2</sup>.

We would like to present a 23 year old patient with Rett syndrome who underwent prolonged complication after dental treatment under general anesthesia in the light of current literature.

## Case

A 23-year-old patient with Rett syndrome weighing 30 kilograms was admitted for dental treatment under general anesthesia. The patient had a posterior constellation story under general anesthesia with diagnosis of scoliosis ten years ago. Neurological examination of the patient revealed stereotypic hand movements, autistic findings, and mental retardation. The patient preoperatively assessed was conscious, but not cooperatively and orally. The patient with motor developmental retardation was bed dependent. The respiratory examination revealed minimal rales. Atrophy was detected on the limbs. No convulsion history was reported. There was limitation of hand skills, and gingival creaking were observed. Cardiovascular examination was usual without any murmur. The patient's laboratory tests were normal. The electrocardiography (ECG) had QT extension. The patient was also consulted by Cardiology, Chest Diseases and Neurology and underwent elective surgery. The patient was taken to the operating room and the patient was operated on 20 gouge intra-vascular procedures on the left hand and 1/3 isodextrin infusion was started. ECG, pulse oxymetry, non-invasive artery monitorization and axillary heat monitoring were performed. Initial vital symptoms were as follows: Heart rate (HR): 80 beats / min, non-invasive blood pressure (NBCB): 120/75 mmHg, peripheral oxygen saturation (SpO2): 99%, axillary temperature: 36.5 °C. In anesthesia induction, propofol was used at a loading dose of 2 mg / kg, fentanyl 1 µg / kg, lidocain 1 mg / kg, and tracheal intubation was performed with rocuronium 0.6 mg / kg provided muscle relaxation. 2% sevoflurane and 50% oxygen - 50% nitrous oxide were administered for anesthe-

sia. After intubation, the patient's heart rate was 90 beats / min, NBCB was 110/70 mmHg, SpO2 was 100%, and temperature was 36.6°C.

Dental examination and dental filling were performed by the patient's dentist. The process time was fifty minutes. Sevoflurane and nitrous oxide were closed after the procedure and the patient was inhaled for five minutes with 100% oxygen. A total of 4 mg/kg sugammadex was administered to the patients without any clinical collection. We could not measure Train Of Four Monitoring (TOF). The axillary temperature of the patient was 36.5°C and she also had pupillary myosis. The patient did not show clinical progress after Sugammadex and was treated with 50% oxygen-50% air. Patient started breathing and coughing at the end of the 45-minute collection period after Sugammadex administration. Sufficient breathing was obtained and the patient was awaked. The patient was admitted to postoperative intensive care unit with abnormal breathing pattern and stereotaxic movements. After one day of intensive care observation, the patient was dismissed.

## Discussion

Rett syndrome is a genetic, neurological disorder that takes place mostly in female children, leading to death during the intrauterine period. Clinical features include; disorders of autistic behavior, mental retardation, respiratory disorders, loss of speech ability and handcrafts, unable to use for hands, abnormal respiratory pattern, motor dysfunctions, gastrointestinal motility disorders, scoliosis, autonomic dysfunction, somatic developmental disorders<sup>3</sup>. Therefore, preoperative evaluation of the respiratory pattern, arterial blood gas analysis, presence of autonomic dysfunction, reflux narrative, ECG, and seizure history should be carefully evaluated. The necessary laboratory analysis should be performed as these patients may have blood lactic acid increase<sup>4</sup>. Our patient had apnea and irregular respiratory pattern. We did not observe lactate increase, desaturation, or acid-base disorders in preoperative and intraoperative blood gas analyzes.

Careful ECG monitoring is required in the perioperative period as cardiac arrhythmias associated with extended QT interval are often seen in these patients<sup>5-6</sup>.



In our patient, there was no arrhythmia during perioperative follow-up with QT prolongation on preoperative evaluation. We also took care to avoid medications that could trigger cardiac arrhythmia and QT abnormalities during induction.

Patients with Rett Syndrome can show abnormal respiratory pattern, tachypnea and also apne seizures only during the awake period<sup>7</sup>. This is due to the impaired of behavioral control of the frontal lobe function<sup>8</sup>. Patients with rapidly progressive scoliosis can lead to serious respiratory insufficiency. Besides loss of muscle and impaired muscle tonus can cause difficulty in surgery positioning<sup>1</sup>.

Administration of depolarizing muscle relaxant such as succinylcholine in patients with Rett Syndrome elevates serum potassium level. Because of this we used nondepolarizing agent as rocuronium.

These patients are very sensitive to anesthetic drugs. There are cases of prolonged sedation in the literature<sup>9</sup>. For this reason we administered optimal induction doses and avoided additional doses; but our patient had a prolonged compilation. After a total of 4 mg / kg sugammadex application at fifty-five minutes after induction, the patient started breathing and coughing at the end of the 45-minute compilation period.

Rett syndrome has many problems to be considered in anesthetic management. This is a syndrome that should be known in detailed manner by anesthesiologists in order to avoid perioperative complications.

# References

1. Tuba Berra Sarıtaş, Kevser Babacan, Gamze Sarkılar, Selmin Ökesli. Rett Sendromlu Bir Olguda Anestezik Yaklaşım. Türk Anest Rean Der Dergisi 2011; 39(3):153-158
2. Weaving LS1, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. J Med Genet. 2005 Jan;42(1):1-7.
3. Huppke P, Laccone F, Kramer N, Engel W, Hanefeld F. Rett Syndrome: analysis of MECPP2 and clinical characterization of 31 patients. Hum Mol Genet 2000;9:1369-75.
4. Hiromi Kako,<sup>1</sup> David P Martin,<sup>1,2</sup> Richard Cartabuke,<sup>1,2</sup> Allan Beebe,<sup>3</sup> Jan Klamar,<sup>3</sup> and Joseph D Tobias. Perioperative management of a patient with Rett syndrome. Int J Clin Exp Med. 2013; 6(5): 393-403
5. Cardiac disease and Rett syndrome. M Acampa, F Guideri. Arch Dis Child 2006;91:440-443.
6. Sekul EA<sup>1</sup>, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK, Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: an explanation for sudden death? J Pediatr. 1994 Jul;125(1):80-2.
7. Kerr AM. A review of the respiratory disorder in the Rett Syndrome. Brain Dev 1992;14:543-5.
8. Cirignotta F, Lugaresi E, Montagna P. Breathing impairment in Rett syndrome. Am J Med Genet Suppl.1986;1:167-73.
9. Konarzewski WH, Misso S. Rett syndrome and delayed recovery from anaesthesia. Anaesthesia.1994;49:357.