



Journal of
**BIOTECHNOLOGY
& STRATEGIC
HEALTH RESEARCH**
(BSHR)

Cilt / Vol: 3

Sayı / Issue: 1

Nisan / April: 2019

e-ISSN 2587-1641

jbiosad@gmail.com

Değerli Bilim İnsanları,

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, üçüncü yılının ilk sayısı ile yine ekranlarınızda. Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin bilimsel yayın organı olan dergimiz ülkemizde ve dünyamızdaki geleceği etkileyen kritik sağlık araştırmaları ve bilimsel yazıları yayınlamayı hedeflemektedir. Dergimiz bu sayı ile makalelerine DOI vermeye başlamış, 18 Mart 2019'da Sakarya'da "Sağlık Bilimlerinde Dergi Editörlüğü & Hakemlik Çalıştayı" düzenlemiştir.

Bu sayımızda da bir birinden ilginç iki derlememiz yer alıyor; birisi; güncel ve popüler bir konu olarak "Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü", bir diğeri ise diş hekimliğinde çarpıcı bir konu olan "İlaca bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (mronj): Derleme"...

Araştırma makalelerimiz ise "Uygulamalı Ünit Temizlik-Dezenfeksiyon Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi", "Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi", "Pitriyazis rosea olgularında otoimmün belirteçlerin araştırılması" ve "Özkıym girişimi nedeni ile çocuk acil servise başvuran 18 yaş altı hastaların değerlendirilmesi" başlıkları ile dergide yerini almakta...

Dergimizin bu sayısında da ilginç iki olgu sunusu okuyucusu ile buluşuyor; **Pneumonia Due to a Rare Bacteria: *Chryseobacterium indologenes* Infection in a Paediatric Patient**" ve "Pnömotoraks ile seyreden insan metapnömovirüs pnömonisi".

Biyoteknoloji ve sağlık alanlarındaki inovatif yaklaşımlar, çalışmalar, sağlık yönetimi ve toplum sağlığını etkileyen stratejik konularla ilgili son gelişmeleri okuyucularına ulaştırmayı amaçlayan dergimize bu doğrultuda orijinal makaleler derlemeler olgu sunumları ve editöre mektuplarınızla katkılarınızı bekliyoruz. Yeni sayılarda en kritik sağlık konularını konuşurken buluşmak üzere...

Selam ve saygı ile...

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Editor in Chief

Deneyel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği
JOURNAL of BIOTECHNOLOGY and STRATEGIC HEALTH RESEARCH

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.
Three issues annually: April, August, December

Yayın dili: Türkçe ve İngilizcedir
Publishing Language: Turkish and English

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

Sahibi (Owner)

Deneyel, Biyoteknoloji, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği Adına Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Experimental, Biotechnology, Clinical and Strategic Health Research Association on behalf of Mustafa ALTINDIS MD

Baş Editör (Editor in Chief)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Yayın Kurulu (Editorial Board)

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi
Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU, Sakarya Üniversitesi
Doç. Dr. Solachuddin JA ICHWAN, DDS, PhD, Uluslararası İ Üniversite, Diş Hek. Malezya

Teknik Editörler (Manuscript Editors)

Dr. Öğr. Üyesi Halit FURUNCUOĞLU, Sakarya Üniversitesi
Arş. Gör. Tuğba AYHANCI, Sakarya Üniversitesi tugba.ayhanci@hotmail.com

Türkçe Dil Editörü (Turkish Language Editor)

Prof. Dr. Nazmi ZENGİN, Konya NE Üniversitesi

İngilizce Dil Editörü (English Language Editor)

İlke Erkeskin, Dr. Abduljalil KHALILULLAH (KSA)

Biyoistatistik Editörü (Editor in Biostatistics)

Doç. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ, Sakarya Üniv

Dergi Sekreterleri (Secretary)

Bio Çaęlar Yusuf YÜCEDAĞ Caglar_yusuf_yucedag@windowslive.com
Bio Ayőe Betül BAKIR betbakir@gmail.com

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındiő
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77 **Faks:** +90.264.295 6629

Dizin Bilgisi (Indexing)

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi); "Türkiye Atıf Dizini", "Türk Medline", "Google Scholar", "ASOS Index", "SOBIAD" ve "CrossRef" gibi ulusal ve uluslararası dizinlerde taranmaktadır. Makalelere DOI verilmektedir.

Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Banu ÇAKIR Hacettepe Univ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
Prof. Dr. Celil GÖÇER Lokman Hekim Univ Tıp Fa KBB AD
Prof. Dr. Doğan ÜNAL SBU Ankara Onkoloji Hastanesi Üroloji AB
Prof. Dr. Fikretin ŞAHİN Yeditepe Üniv Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ İst Medipol Univ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Handan ANKARALI Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Haydar SUR Uskudar Univ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. İsa GÖKÇE GOP Univ Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi / Biyomühendislik Bölümü, TOKAT
Prof. Dr. Mustafa Necmi İLHAN Gazi Univ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Osman HAYRAN İst Medipol Univ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM, Ph.D. İst Medipol Univ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Şaban TEKİN TÜBİTAK MAM Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli
Prof. Dr. Zeliha Koçak TUFAN AYBU Tıp Fak Enfeksiyon Hast AD
Dr. Muhammed LOKMAN MD Department Basic Medical Sciences, International Islamic University Malaysia
Kristian BANYAI Hungarian Academy of Sciences
Ra'ed AbuOdeh, PhD College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE
Edmond PUCA Infectious Disease, University Hospital Center Mother Teresa, Albania
Gheyath Khaled Nasrallah Assoc Prof of Biomedical Science, PhD, MT Doha, Qatar.
Doç. Dr. Arda Işık, Pittsburg Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Magee Womens Hastanesi, Meme Cerrahi Onkolojisi, ABD & Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
Doç. Dr. Bilal Houshaymi, Lübnan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bölümü, Beyrut, Lübnan
Danışma Kurulu listesi, ünvan ve isimlerin alfabe harf önceliğine göre sıralanmıştır.

MAKALE YAZIM KURALLARI

Derginin Kapsamı

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, yılda üç kez Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık bilimlerinin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergide kabul edilecek yazı türleri deneysel araştırmaları, klinik ve laboratuvar çalışmalarının sunulması amaçlı özgün makaleler, vaka sunumları, derleme makaleleri ve editöre mektuplardır.

A. Genel Bilgiler

► Etik Kurallar

Dergide gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilmediğini, yayım için kabul edilmediğini ve de yayımlanmamış, bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde hazırlanması gerekmektedir. Yazarlar, makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğundan sorumludur. (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>).

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeleri Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelenmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiyeye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşive çalışmasına izin verildiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır. Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergiyeye gönderilen makalelerden hakeme gönderilmesi uygun görülün makaleler konunun uzmanı hakemlere gönderilir. Makalenin yayımlanabilmesi için iki hakemin de olumlu görüş bildirmesi gerekmektedir. Değişikliğe gerek görülmediği takdirde, istenilen değişiklikler yazarlarca 15 gün içerisinde yapıldıktan sonra yayım tekrar incelemeye alınır, yazım ve dil bilgisi hataları makalenin içeriğine dokunulmaksızın yayım kurulu tarafından düzeltilir.

Derleme yazılarında, tüm yazarların derleme konusu ile ilgili en az bir SCI/SCI-expanded indekse giren yayının bulunması gerekmektedir.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Dergi İntihal İskesi

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin; Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeniz beklenir. Benzerlik oranlarının dergimiz için kaynaklar hariç % 20'ün altında olması istenmektedir.

Singeler, Birimler ve Kısaltmalar

Dergimiz, İngilizce makalelerde Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) uzlaşlarını; Türkçe makalelerde ise TDK Yazım Kılavuzu, Türkiye Bilim Terimleri ve TÜBA Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğü'nü esas almaktadır. p, x, µ, η, or v gibi karakterler, küçük işlem uygulamasının simge menüsünden seçilerek kullanılmalıdır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısaltma ve kısa adlar, ilk kez kullanıldıklarında tanımlanmalıdır. Canlıların ve mikroorganizmaların jenerik isimleri, tür adını değiştirmeden, uygun şekilde kısaltılmalı ve yatık olarak yazılmalıdır.

Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim

Makale gönderimi çevrimci olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.doc veya .docx uzantılı) olarak, 12 yazı tipi boyutunda, Times New Roman karakterleriyle, 1,5 satır aralığıyla ve paragraflar iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Makalelerin değerlendirilme alınabilmesi için, başvuru esnasında "Telif Hakkı devir formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesinde belirtilmelidir.

Makaleler, Türkçe veya İngilizce yazılabilir.

B. Yazım Kuralları

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için, AMA (Amerikan Tıp Birliği/American Medical Association) Stili kullanılmaktadır (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>; <https://drive.google.com/drive/folders/1hzvgnau1IBPUBYKNIvTBKbPE31LBXQ>).

Dergide kör hakemlik uygulaması söz konusu olduğundan makale ana metin üstünde yazarlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Tüm makale yazarlarının, ORCID iD (Open Researcher and Contributor ID) numaraları başlık sayfasına eklenmelidir.

B. 1. Başlık Sayfası

Yazarlar başlık sayfasından başlanarak numaralandırılmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır. Başlık sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), başlık altında tüm yazarların ad ve soyadları, kurumları yer almalıdır. Sorumlu yazarın adı ve soyadı, telefon numarası, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Makale başlığı, 25 kelime ile sınırlı. Türkçe ve İngilizce dillerinde verilmelidir. Kısa başlık (running title, running head) 50 karakterle (boşluk dahil) sınırlı şekilde Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

B. 2. Öz Sayfası

Öz (Abstract), Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 sözcük olacak şekilde; Amaç (Objective), Yöntem (Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır. Derleme ve olgu sunumunda öz sayfası bölümlere ayrılmadan yazılmalıdır.

Öz'ün altına "anahtar kelimeler" (en az 3, en fazla 6) verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler Index Medicus'da "Medical Subjects Headings" listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

B. 3. Ana Metin

B. 3. 1. Özgün Araştırma

Sırasıyla ve kesin sınırlarla ayrılmış "Giriş", "Yöntem", "Sonuç" ve "Tartışma" bölümlerinden oluşmalıdır. Sonuç kısmı, ayrı bir bölüm olarak veya Tartışma'nın son paragrafı olarak yazılabilir. Tartışma kısmının son paragrafında çalışmanın sonuçları ifade edilebilir, ek bir başlık açılmasına gerek yoktur.

En çok 15 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır.

Sistemik derleme ve meta-analiz özgün araştırma makalesi kapsamındadır. Yazarlar, taslaklarını gönderirken sistematik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanattı (<http://www.prisma-statement.org/>). yönergesine uydularını gösteren standart kontrol listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunmalıdır.

Sözcük sayısı öz, teşekkür ve kaynaklar hariç en çok 5 000 olmalıdır. Kaynak sayısı, 50'yi geçmemelidir (derleme hariç). Metin boyunca bilimsel terimler yatık olarak yazılmalıdır.

B.3.2. Derleme

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şekline farklıdır. Yazı yazma- nı evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır. "Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmaları da bulunacaktır.

B.3.3. Olgu Sunumu

En çok 10 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Olgu sunumlarında ise sırasıyla giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümlerini içermelidir.

B.3.4. Editöre Mektup

En çok 5 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Çizim ve çizelge içermez. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış ise sayı ve tarih verilerek belirtilmeli ve metnin sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır.

B.4. Çizim ve Çizelgeler

Metin içerisinde kullanılan fotoğraf, grafik, şekil, resim gibi görsel sunum araçları 'Çizim' olarak tanımlanır. 'Tablo' ise sınıflandırılmış verilerin yer aldığı görsel sunum araçlarıdır. Tablolar kaynaklardan sonra başlıklarıyla birlikte verilmelidir. Tablolar, başlığın alt ve üstünde, ayrıca alt satırın altında yatay kenarlık ve sol sütunun sağ dikey kenarlığı olacak şekilde düzenlenmelidir.

Figür ve Tablolar, numaraları ile metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda ayrıca içinde belirtilmeli; sırayla numaralandırılmalıdır.

Örnek tablo:

Tablo 1. Araştırmaya katılanların ilk başvuru tarihleri birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri

Başvurmama Nedeni	*n	%
Sadece psikiyatri uzmanı ruh sağlığı hizmeti sunabilir		
Birinci basamakta çalışan hekimin bu hizmeti sunduğunu bilmemem		
Ebeveyn kararıydı		
Birinci basamakta çalışan hekime güveniyorum ancak tercih etmedim		
47	53,4	
17	19,3	
12	13,6	
12	13,6	

* Toplam hasta sayısı

Tablolar, metne dahil edilmemeli ve sistem üzerinden "Görseller" başlığı seçilerek yüklenmelidir. Görseller; JPG, GIF, PNG veya TIFF formatında gönderilmelidir. Metine ek olarak sisteme yüklenen tüm çizim başlıkları, "Çizim Başlığı" altında, kaynaklardan sonra listelenmelidir. Kullanılan kısaltmalar çizim ve çizelgelerin altındaki açıklamada 10 yazı boyutunda belirtilmelidir. Ondalık sayıların belirtilmesinde Türkçe metinlerde virgül işareti, İngilizce metinlerde nokta işareti kullanılmalıdır. Yüzde ile belirtilen sayıların Türkçe metinlerde sayı önlüde, İngilizce metinlerde ise sayı arkasında % işareti kullanılmalıdır.

B. 5. Açıklamalar

Çalışmada teşekkür, daha önce sunulduğu kongre, çıkar çatışması olmadığı, maddi destek, bağış ya da teknik yardım gibi konular metnin sonunda kaynaklardan önce belirtilmelidir. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır. Araştırma desteği (Üniversite Bilimsel Araştırma projeleri , TÜBİTAK projeleri ve benzeri kurumlardan) alınmışsa, proje numarası belirtilmelidir.

C. Kaynak Gösterimi

Derгимiz, kaynak gösteriminde AMA stilini kullanılmaktadır ve kaynak yazımında atf düzenleme programlarının kullanımını tavsiye edilmektedir (EndNote, Mendeley, Zotero vb.).

C. 1. Metin İçinde;

Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmelidir. Örneğin, "... belirtmektedir8 , bildirilmiştir8,13,18 , şeklindedir8-10

C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmelidir. Kaynak sayısı özgün araştırmalarda en çok 50, olgu sunularında en çok 20, editörlüklerde ise en çok 5 olmalıdır.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 3'den fazla ise, Türkçe kaynak gösteriminde sadece ilk 3 isim yazılmalı "ve ark." şeklinde, İngilizce kaynak gösteriminde ise ilk 3 isim yazılmalı ve "et al." şeklinde gösterilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kullanılmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır. Çevrimiçi yayınlar için DOI (digital object identifier) numarası verilmelidir.

Örnek:

1. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. The American Journal of Medicine. 2000; 109(6): 481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.
2. Ozelik F, Ozotun M, Gülsün M, ve ark. Idiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödötrombositopeni. Türk J Biochem. 2012; 37(3): 336-339.

Örnek:

1. Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Hepatit A Enfeksiyonlarının Güncel Yaklaşımı. Viral Hepatit J 2012; 18: 81-86.
 2. Bir derginin ek sayısı (Supplement) kaynak gösterileceği zaman; İngilizce makalelerde (Suppl.) ve Türkçe makalelerde ise (ES) şeklinde gösterilmelidir.
- Çevrimiçi makale ise tam yayın tarihi kullanılır. Genellikle cilt ve dergi sayıları, sayfa numaraları yoktur. Makaleye doğrudan ulaşım adresi ve erişildiği tarih verilmelidir.

Örnek:

5. Frederickson BL (2000, Mart 7). Cultivating positive emotions to optimize health and well-being. Prevention & Treatment 3, Makale 0001a. <http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre003000-1a.html> adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
- Kitabın kaynak gösterimi ise yazarların adı, kitabın adı, birden çok basımı varsa kaçınıcı basım olduğu, basımevi, basım yeri, basım tarihi belirtilmelidir

Örnek:

2. Strunk W Jr., White EB. The Elements of Style (4. baskı). Longman, New York, 2000.
- Kaynak çok yazarlı bir kitabın bölümü ya da bir makalesi ise bölümün ya da makalenin yazarı, bölümün ya da makalenin adı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, cildi, kitabın yayın yönetmenleri, basım yeri, sayfaları,

tarikh yazılmaktadır.

Örnek:

3. Meltzer HY, Lowy MT. Neuroendocrin function in psychiatric disorders. American Handbook of Psychiatry, 2. Baskı, cilt 8, PA Berger, HKH Brodie (Ed), New York. Basic Books Inc, 1986; s. 110-117.

Çeviri kitaplar aşağıdaki şekilde kaynak olarak gösterilmelidir.

Örnek:

4. Liberman RP. Yetiştirmeden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim Elkitabı. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC. 2008. Çev. Mustafa Yıldız, Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği, Ankara, 2011.

Kaynak çevrimiçi (internette yer alıyor) ise erişim tarihi ile birlikte yazılmaktadır.

MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editör/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeleri raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmesinde halinde, hakem olarak dergiye katkı sağladığına ilişkin yazılı bir belge hakemlere verilebilir. Yazarlar, hakemlerle doğrudan iletişime geçemez, değerlendirme ve hakem raporları dergi yönetim sistemi aracılığıyla iletilir. Bu süreçte değerlendirme formları ve hakem raporları editör aracılığıyla sorumlu yazara iletilir.

B. Karar Alma Süreçleri

Yayınlanmak üzere gönderilen tüm çalışmalar, değerlendirme için alanlarında uzman en az iki hakeme gönderilir. İnceleme sürecinin tamamlanmasının ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırmacı ve okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve intihal gibi yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurarak hangi çalışmaların yayınlanacağına karar verir. Editör, bu kararı verirken diğer editörlerden veya hakemlerden de tavsiyeler alabilir.

C. İvedilik

Hakem değerlendirmesi yapmak üzere davet alan bir hakem, ilgili çalışma için hakemlik yapmayı yapamayacağını yazılı gün içinde editöre bildirmelidir. Kabul edilen hakemlik değerlendirme süreci onbeş, sorumlu yazara bildirilen değişikliklerin tamamlanması için, yazarlara verilen süre ortalama onbeş gündür. Sorumlu yazara son okuma için gönderilen metnin değerlendirme süresi ise üç gündür. Değerlendirme için hakemlere gönderilen çalışmalar gizli belge olarak tutulmalıdır. Çalışmalar başkalarına gösterilmemeli, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

E. Tarafsızlık İlkesi

Değerlendirme sürecinde yazarlara yönelik kişisel eleştiri yapılmamalıdır. Değerlendirmeler, nesnel ve çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayacak şekilde olmalıdır.

F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alanda atıfta bulunulmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumunda editörleri bilgilendirmelidir.

G. Bilgilendirme ve Çıkar Çatışması

Hakemler, çalışmasını değerlendirmekle görevlendirildikleri herhangi bir yazar, şirket ya da kurumla işbirliğine dayalı herhangi bir bağlantıları olması durumunda değerlendirme yapmayı kabul etmemeli ve durundan editörü haberdar etmelidir.

Hakemler, değerlendirme için gönderilmiş, yayınlanmamış eserleri ya da eserlerin bölümlerini yazar(lar)ın yazılı onayı olmadan kendi çalışmalarında kullanamaz. Değerlendirme sırasında elde edilen bilgi ve fikirler hakemler tarafından gizli tutulmalı ve kendi çıkarları için kullanılmamalıdır. Bu kurallar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındış
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Scope of the Journal

The JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH is published electronically 3 times a year by the Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association and accepts English or Turkish-language manuscripts in all fields of medicine (Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research) and other related health sciences. Contribution is open to researchers of all nationalities. The following types of papers are welcome: original articles (for the presentation of clinical and laboratory studies), case reports, review articles, and letters to the editor.

Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM dergipark <http://dergipark.gov.tr/bshr> You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files.

There are no page charges.

Papers are accepted for publication on the understanding that they have not been published and are not going to be considered for publication elsewhere. Authors should certify that neither the manuscript nor its main contents have already been published or submitted for publication in another journal. The copyright release form, which can be found at <http://dergipark.gov.tr/bshr> after you started submission, and it must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and must accompany all papers submitted. Please see the form for additional copyright details. After a manuscript has been submitted, it is not possible for authors to be added or removed or for the order of authors to be changed. If authors do so, their submission will be cancelled. The peer review process is double-blind, i.e. both authors and referees are kept anonymous. Manuscripts may be rejected without peer review by the editor-in-chief if they do not comply with the instructions to authors or if they are beyond the scope of the journal. Any manuscript that does not conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as reported at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, will also be rejected. After a manuscript has been accepted for publication, i.e. after referee-recommended revisions are complete, the author will not be permitted to make changes that constitute departures from the manuscript that was accepted by the editor. Before publication, the galley proofs are always sent to the authors for corrections. Mistakes or omissions that occur due to some negligence on our part during final printing will be rectified in an errata section in a later issue. This does not include those errors left uncorrected by the author in the galley proof.

The use of someone else's ideas or words in their original form or slightly changed without a proper citation is considered plagiarism and will not be tolerated. Even if a citation is given, if quotation marks are not placed around words taken directly from another author's work, the author is still guilty of plagiarism. Reuse of the author's own previously published words, with or without a citation, is regarded as self-plagiarism. All manuscripts received are submitted to iThenticate[®], a plagiarism checking system, which compares the content of the manuscript with a vast database of web pages and academic publications. Manuscripts judged to be plagiarised or self-plagiarised, based on the iThenticate[®] report or Turnitin for theses, will not be considered for publication. It is suggested for you to determine the ratio in the iThenticate[®] report of your manuscript before you submit it. Editorial board decided that this ratio should be less than 30, and if not, then the manuscripts are not accepted and sent back to author(s).

All experimental or clinical researches done in humans or animals should follow the ethical rules. The ethical approval form must be sent and the number of approval must be given in the manuscript. The ethical problems belong only to the author(s).

All copyright of the published papers belong to Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association.

The copyright fee is not paid to all authors.

In manuscripts based on scanning of archive records, a consent form is needed that shows the permission for retrospective work and signed by Head of the Department, hospital manager or clinic manager.

Preparation of Manuscript Style and format:

Manuscripts should be submitted to <http://dergipark.gov.tr/bshr> as Microsoft word file in Times New Roman font. All manuscripts including references should be typed in 12 font size, one and a half (1.5) line space and justified. Upon submission, the copyright release form should be filled and downloaded. The manuscript submissions without a copyright release form will not be evaluated.

Each page of main text of the manuscript should be numbered on the right hand side. Manuscripts should be written in Turkish or English. Contributors who are not native English speakers are strongly advised to ensure that a colleague fluent in the English language or a professional language editor has reviewed their manuscript. Repetitive use of long sentences and passive voice should be avoided. It is strongly recommended that the text be run through computer spelling and grammar programs.

Symbols, Units, And Abbreviations:

In general, the journal follows the conventions of Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.). Spaces must be inserted between numbers and units (e.g., 3 kg), but not between numbers and mathematical symbols (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

Typs of Manuscripts Original Article

It should consists of "Introduction", "Methods", "Results" and "Discussion". Conclusion may be written as a last paragraph of discussion, there is no need to add a separate section for conclusion. The whole length of text should be maximum 5 000 words (except abstract, acknowledgements and references). The numbers of references should be maximum 50. Also, scientific names should be spelled italics throughout the text.

Review

It should be maximum 6 000 words (except abstract and references). The author(s) should have at least one published paper in a journal indexed in SCI/SCI-expanded related to the topics of the review. The abstract should be as one paragraph and should be written without a section. The numbers of references should be maximum 100.

Case Report

It should be maximum 1 500 words (except abstract, acknowledgement and references). Case reports should consist of abstract, keywords, introduction, case report and discussion sections. The numbers of references should be maximum 10. Figures or Tables should follow the main text in a separate pages.

Letter to Editor

It should be maximum 1 000 words (except abstract and references). No Tables or Figures are included. If it was written referring to another article, the number and the date should also be added. The name, affiliation(s) and address of author(s) should be written at the end of the text. The numbers of references should be maximum 5.

Manuscript Arrangement

Manuscripts should be arranged as follows: "Title page", "Abstract", "Keywords", "Main text", "Acknowledgements", "References", "Tables", and "Figures".

Title page

All submissions must include a title page, which is to be uploaded as a separate document. The title page should contain the full title in sentence case (e.g., Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation). The title should be limited to 25 words or less and should not contain abbreviations. The title should be a brief phrase describing the contents of the paper. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. It should be written in capital letters both in Turkish and in English. Title in English should be written using italic letters for Turkish manuscripts and vice versa. The first and the family names of the authors should be written in small letters as the first letter being the capital.

The full names and affiliations of all authors should be given clearly and briefly with their institutions, address with zip code and name of country, and the contact details of corresponding author (E-mail address and telephone). In addition, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numbers of all authors should be included into the title page.

Abstract

The abstract should be brief, indicating the purpose/significance of the research, methodology, major findings and the most significant conclusion (s). The abstract should not contain literature citations that refer to the main list of reference attached to the complete article. The abstract should be written as a single paragraph and should be in reported speech format (past tense); complete sentences, active verbs and the third person should be used.

The abstract should be structured to include the study's "Objective", "Methods", "Results", and "Conclusion" under 4 separate headings. Abstracts of review articles should be a brief overview of the main points from the review. In reviews and case reports, abstract should be written without any sections. The abstract (English and Turkish) should not be more than 300 words.

Keywords

The authors must provide 3-6 keywords for indexing purposes and to facilitate the retrieval of articles by search engines. Keywords should be different from the words that make up the title of the article. Keywords should be written below the abstracts both in Turkish and English. Acronyms should be avoided. For English keywords, always try to use terms from the Medical Subjects Headings list from Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms (www.bilimterimleri.com) should be used.

Main text

Introduction

The introduction should be clear and concise, with relevant references on the study subject and the proposed approach or solution. There should be no subheadings. Excessive citation of literature should be avoided. Only necessary and the latest citations of literature that are required to indicate the reason for the research undertaken and the essential background should be given.

Methods

Explain clearly but concisely your clinical, technical, or experimental procedures. A precise description of the selection of your observational or experimental subjects (for example patients or laboratory animals including controls) must be presented. Experimental research involving human or animals should be approved by ethical committee. All chemicals and drugs used must be identified correctly, including the generic names, the name of the manufacturer, city and country in parenthesis. The techniques or methodology adopted should be supported with standard references. Briefly describe methods that have been published but are not well known as well as new or substantially modified methods. Description of established procedures are unnecessary. Apparatus should be described only if it is non-standard; commercially available apparatus used should be stated (including manufacturers' name, address in parenthesis). Only SI units should be used for each measurements.

Results

The result section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in authors experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Speculation and the detailed interpretation of the data should not be included in the results but should be put into the discussion section.

Discussion

Statements from the "Introduction" and "Results" sections should not be repeated here. The final paragraph should highlight the main conclusions of the study.

Tables and Figures

The visual presentations like photographs, graphics, pictures etc. must be labelled "Figures". Whereas, the "Tables" shows the classified data. Tables should be added after the "References" section. Figure legends should be placed into the end of the main text. Figures should be uploaded as a separate file following the Dergipark System.

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as \times , μ , η , or v are used, they should be added using the Symbols menu of Word.

All tables and figures must be numbered consecutively as they are referred in the text. Please refer to tables and figures with capitalisation and unabbreviated (e.g., "As shown in Figure 2. ...", and not "Fig. 2" or "figure 2"). The resolution of images should not be less than 118 pixels/cm when width is set to 16 cm. Images must be scanned at 300 dpi resolution and submitted in .jpeg, .png or .tif format.

Graphics and diagrams must be drawn with a line weight between 0.5 and 1 point. Scanned or photocopied graphs and diagrams are not accepted.

Charts must be prepared in 2 dimensions unless required by the data used. Charts unnecessarily prepared in 3 dimensions are not accepted.

Figures that are charts, diagrams, or drawings must be submitted in a modifiable format, i.e. our graphics personnel should be able to modify them. Therefore, if the program with which the figure is drawn has a "Save as" option, it must be saved as .pdf. If the "Save as" option does not include .pdf extension, the figure must be copied and pasted into a blank Microsoft Word document as an editable object. It must not be pasted as an image file (.tiff or .jpeg) unless it is a photograph.

Tables and figures, including caption, title, column heads, and footnotes, must not exceed 16 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

Tables should be arranged as a horizontal borderline as well as below the last line. Moreover, there should be vertical line on the right of first column on the left hand side. Abbreviations used in the tables such as (*) should be explained below the table in 10 font size.

In Tables written in Turkish, decimal numbers should be written with comma, however in English text, decimal numbers should be written with dots. Percentages (%) should be placed in front of the numbers without space and behind the numbers in Turkish and English text, respectively.

Example for a Table:

Table 1. The reasons of not applying to general practitioner for the first application.

The reasons	n*	%
Only Psychiatrist can do it		
No information about general practitioner		
Parents decision		
Not preferred	47	53.4
17	19.3	
12	13.6	
12	13.6	

*Total number of patients.

Acknowledgement

All acknowledgements, poster/oral presentations, financial supports, grants, technical supports and the conflict of interest should be mentioned at the end of the text.

Funding

The type of Project or the financial support such as scientific projects of University, TUBITAK projects etc. should be added at the end of the text including the numbers and the year of the projects.

References

While talking about the source in the text, the first author's surname in Er and his friends' study¹²..... or in Er et al.¹². Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke¹³).

Citations in the text should be identified by numbers as superscript, for example, "The results were as follows: 4. If there are more than one references, separate the numbers with comma, for example, "Several interventions have been successful at increasing compliance.^{11,14"}

In following journals, first and the last numbers should be separated by "., for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers¹⁻³ or "As reported previously,^{1,3-6"}

Do not include personal communications, unpublished data, or other unpublished materials as references, although such material may be inserted (in parentheses) in the text. In the case of publications in languages other than English, the published English title should be provided if one exists, with an annotation such as "(article in Turkish with an abstract in English)". If the publication was not published with an English title, provide the original title only; do not provide a self-translation. A short title for use as a running head (not to exceed 30 characters in length, including spaces between words) is needed. References should be formatted as follows (please note the punctuation and capitalisation):

The list of references at the end of the paper should be given in order of their first appearance in the text. All authors should be included in reference lists unless there are more than 6, in which case only the first 3 should be given, followed by "et al." in English and "ve ark." in Turkish references.

The number of references should not be more than 60 in original articles, not more than 100 in review articles, not more than 20 in case reports and not more than 5 in letter to editor. The journal requires DOI numbers, when available, to be included in all references. Personal experiences and researches without a DOI number should not be used.

In order to arrange the reference list easily, our journal suggest the use of reference arrangement programmes such as EndNote or Mendeley etc.).

For a reference in the reference list, the surname of author, the first letter of author's name, the title of the reference, the name of the journal, the year of the journal, the numbers of its volume, issue and pages should be written. The name of the journal should be abbreviated as in AMA (American Medical Association) (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>). If the abbreviation is not available, whole name of the journal should be written.

Published papers

Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Current Approach to Hepatitis A Infections. *Viral Hepatit J* 2012; 18: 81-86.
 Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17:427-436.
 Özcelik F, Öztosun M, Gülsün M, ve ark. Pseudothrombocytopenia due to EDTA in a case with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Türk J Biochem*. 2012;37(3):336-339.

Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If a supplement of a journal is referred, (suppl.) in English and (ES) in Turkish manuscripts should be used.

Electronic journal articles

If a journal from a website is used, the date of publishing is used. Usually, there is no numbers of volume, issue or pages. The web address and date of download should be given.

Example:

Acetaminophen poisoning. In: DynaMed [database online]. EBSCO Information Services. <http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862>.

Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

Book

Harmening D. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2012.
 Strunk W Jr., White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.
 Chapter in a book
 Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey P, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.
 McCall RE, Tankersley CM. Phlebotomy and specimen considerations. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, Correlations*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2010:33-73.

Conference proceedings

Weber KJ, Lee J, Decresse R, Subjasis M, Prinz R. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. Paper presented at: 25th Annual American Association of Endocrine Surgeons Meeting; April 6, 2004; Charlottesville, VA.

Chu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation met-

hodology. Paper presented at: American Society for Information Science Annual Conference; October 19-24, 1996; Baltimore, MD. <http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html>. Accessed February 26, 2004.

Theses

Fenster SD. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [master's thesis]. Birmingham: University of Alabama; 2000.

Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

A. Double-blinded peer-reviewed method

Biotechnology and Strategic Health Research (J BSHRS) is published 3 times a year (April, August, December) and it is double-blinded peer-reviewed system national journal.

Editorial and publication processes of the BSHRS Derg. are shaped in accordance with the guidelines of the international organizations such as the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE). The journal is in conformity with Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice). Processing and publication is free of charge with the Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. Authors are not charged a fee at any point during the publication process. All manuscripts should be submitted through the journal's web page at <http://dergipark.gov.tr/bshr>.

For the evaluation of papers, at least two referees are determined considering the content of the manuscript or the professional scientific area of the referees. In this step, referee assessment form is sent via internet without names. The personal data of the referee is not shown since the double-blind peer-reviewed method is used. Upon request, a written document given to referee as the referee for that contribute to the journal. The authors cannot directly contact with the referees. The referee's evaluation report is sent by the journal management system. The evaluation forms and the referees' reports are sent to the corresponding author(s) by the editor.

B. Decision process

After the referees' evaluation process, the editor decides whether the manuscript will be accepted or not considering the accuracy and the importance of the work, referee's reports, copyright infringement and ethical problems such as plagiarism.

As the editor decides about the manuscript, he or she may require the suggestions of the other member of editorial board or referees.

C. Instancy

A referee invited to the journal for the evaluation of a manuscript should inform the editor about the acceptance in 7 days. The referee should complete the evaluation in 15 days and the corresponding author(s) should download the revised manuscript in 15 days. The requested reading time for the last version of the manuscript by the corresponding author is only 3 days.

D. Confidentiality (Privacy Statement)

Personal information such as names and electronic mail addresses are only used for the scientific purposes of the journal. Other than these purposes this information will not be used and will not be shared with the third parties. The manuscripts sent to referees for assessment are kept as confidential documents. The manuscripts are not shown to other people and the contents of them should not be discussed. If it is necessary, reviewers may need suggestions from their colleagues after editorial permission. The editor may give that permission only in the presence of exceptional condition. The confidentiality rules are also valid for the referees not accepting the assessment of the manuscript.

E. Objectivity principles

In the evaluation process, no personal criticism of the authors should be done. The evaluations should contribute to the development of works and be objective.

F. Citation to reference

The referees should inform the authors if there are any citations that are not referred in the manuscript. The referees should pay particular attention to the citations that do not refer to the subject or to the citations that coincide with similar works. The referees should inform the editors if any publications that have similarity to any previously published work or information are recognized.

G. Information and Conflict of Interest

The referees should not agree to make any evaluation if they have any relation with any author, company or institution in which they are tasked to evaluate their work and inform the editor. The referees may not use the unpublished works or sections of the works submitted for evaluation in their own work without the written consent of the author(s). The information and ideas obtained during the assessment should be kept secret by the referees and should not be used for their own interests. These rules include those who refuse the manuscript assessment.

H. Prevention of Plagiarism

J of Biotechnology and Strategic Health Research(J of BSHR) reports the similarity rates of the articles through the iThenticate and Turnitin programs and shows the care and sensitivity required to prevent plagiarism.

THE WITHDRAW OF THE ARTICLE MUST BE WITH THE APPROVAL OF ALL AUTHORS.

Corresponding Address

Prof. Dr. Mustafa Altındaş
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-mail:

jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629

DERLEME / REVIEW

1 Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü

The Role of Antimicrobial Peptides in the Diagnosis of Sepsis

Tuğba Ayhancı, Mustafa Altındış

DOI: 10.34084/bshr.535317

8 İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme

Medication Related Osteonecrosis of The Jaw (Mronj): Review

Ergin Öztürk, Nesrin Saruhan

DOI: 10.34084/bshr.535974

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

21 Uygulamalı Ünit Temizlik-Dezenfeksiyon Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi:

Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi

Evaluation of the Efficiency of Applied Dental Unit Cleaning-Disinfection Training: Sakarya Oral and Dental Health Hospital

Gülsüm Kaya, Rasime Öznur Halıcı, Metin Çoban, Şeyma Trabzon, Selma Altındış

DOI: 10.34084/bshr.538903

27 Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with Anti-HIV ½ Reactivity with Confirmation Test Results

Hande Toptan, Ferhat Gürkan Aslan, Engin Karakeçe, Özlem Aydemir, Tayfur Demiray, Mehmet Köroğlu, Oğuz Karabay, Mustafa Altındış

DOI: 10.34084/bshr.551035

33 Pityriasis Rosea Olgularında Otoimmün Belirteçlerin Araştırılması

Autoimmune Marker Prevalence in Pityriasis Rosea Patients

Bahar Sevimli Dikicier, Güneş Gür Aksoy

DOI: 10.34084/bshr.547089

38 Özkıym Girişimi Nedeni İle Çocuk Acil Servise Başvuran 18 Yaş Altı Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Under 18 Years of Age Who Were Admitted to The Emergency Department with Suicidal Attempt

Bahri ELMAS, Nujin ULUĞ

DOI: 10.34084/bshr.541039

OLGU SUNUSU / CASE REPORTS

44 Pneumonia Due to a Rare Bacteria: Chryseobacterium indologenes Infection in a Paediatric Patient

Nadir Bir Bakteriye Bağlı Pnömoni: Pediatrik Bir Hastada Chryseobacterium indologenes Enfeksiyonu

Tayfur DEMİRAY, Tuğba AYHANCI, Hüseyin HATİPOĞLU, Mehmet KÖROĞLU, Mustafa ALTINDIŞ

DOI: 10.34084/bshr.551982

49 Pnömotoraks İle Seyreden İnsan Metapnömovirüs Pnömonisi

Pneumothorax Associated with Human Metapneumovirus Pneumonia

Bahri ELMAS, Onur BİRCAN

DOI: 10.34084/bshr.542556

Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü

The Role of Antimicrobial Peptides in the Diagnosis of Sepsis

Tuğba Ayhancı¹, Mustafa Altındış²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Tuğba Ayhancı

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı, Sağlık Sokak Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya / TURKEY

T: +90 544 236 24 69 E-mail: tugba.ayhanci@hotmail.com

Orcid

Tuğba Ayhancı: <https://orcid.org/0000-0002-2115-6261>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

Geliş Tarihi / Received : 04.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 13-03-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Ayhancı T., Altındış M. Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):8-17 DOI: 10.34084/bshr.535317

Özet

Sepsis, koroner yoğun bakım ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ölümün en sık nedenidir. Erken tanı ve tedavi prognozu olumlu yönde belirleyen en önemli etmenlerdir ve bu sebeple sepsisin erken tanısı için geliştirilecek olan biyobelirteçler gerekli müdahalenin yapılması ve böylece mortalitenin azaltılması yönünde öncelik taşımaktadır. Sepsis tanısında, uzun yıllar boyunca kullanılan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinin, günümüzde sepsis tanısı için spesifik olmadığı anlaşılmış ve tanıda organ disfonksiyonunu gösteren SOFA skoru daha yararlı bulunmuştur. Fakat birçok parametreyi içeren bu skor, uzun listesi nedeni ile tanıda kolaylık sağlayamamaktadır. Günümüzde, sepsis tanısı için hızlı ve tanı koydurucu testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biyobelirteçler, hızlı sonuç sağlamaları nedeni ile sepsisin erken tanısında ilgi odağı haline gelmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda biyobelirteç özellikleri üzerinde çalışılan antimikrobiyal peptidler (AMP), sepsisin erken tanısında aday testler olabilir. AMP'ler, bakterilerden memelilere kadar birçok canlı tarafından sentezlenebilen doğal bağışıklığın önemli bileşenleridir. Virüs, mantar, bakteri ve parazitlere karşı oldukça geniş spektrumlu mikrobiyosidal aktiviteye sahip bu peptidler vücut sıvılarında ve inflamasyonun indüklendiği dokularda ekspresyon edilir. Sepsis sürecinde sentezinin arttığı gözlenen katelisin, defensin, kalprotektin, hepsidin ve laktoferrin gibi antimikrobiyal peptidler bu hastalık için potansiyel biyobelirteç özelliği göstermektedir. Bu derlemede, AMP'lerden olan katelisin, defensin, kalprotektin, hepsidin, laktoferrin ve bakteriyel geçirenlik artırıcı proteinin (BPI) sepsis sürecindeki etki mekanizmaları ve biyobelirteç özellikleri irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler

Antimikrobiyal peptidler, Biyobelirteçler, Sepsis, SIRS, SOFA

Abstract

Sepsis is the most common cause of death in patients in intensive care units outside the coronary intensive care unit. Early diagnosis and treatment are the most important determinant of prognosis in a positive way, and biomarkers that are developed for the early diagnosis of sepsis are therefore of paramount importance to make necessary interventions and thus reduce mortality. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria, which have been used for many years in the diagnosis of sepsis, have been found to be non-specific for the diagnosis of sepsis and SOFA score indicating organ dysfunction was found to be more useful in diagnosis. But this score, which contains many parameters, cannot facilitate diagnosis because of its long list. Nowadays, rapid and diagnostic tests are needed for the early diagnosis of sepsis. Biomarkers have become a focus of interest in the early diagnosis of sepsis because of their rapid results. In this context, antimicrobial peptides (AMP), which have been studied in recent years on biomarker properties, may be candidate tests in the diagnosis of sepsis. Antimicrobial peptides are important components of natural immunity that can be synthesized by many organisms from bacteria to mammals. These peptides, with broad spectrum microbicidal activity against viruses, fungi, bacteria and parasites, are excreted in body fluids and inflammation-induced tissues. Antimicrobial peptides such as katelisin, defensin, calprotectin, hepsidine and lactoferrin, which have been shown to increase synthesis during the sepsis process, are potential biomarkers for this disease. In this review, mechanisms of action and biomarker properties of various AMPs in sepsis process are examined.

Keywords Antimicrobial peptides, Biomarkers, Sepsis, SIRS, SOFA

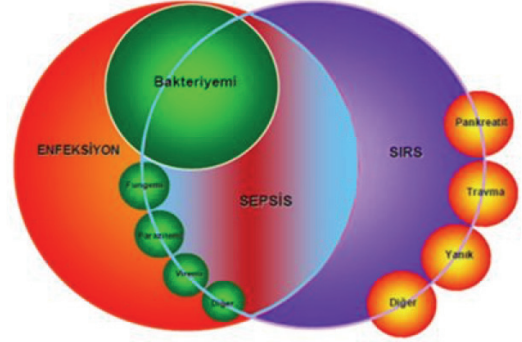
Giriş

Sepsis, eski çağlardan beri süregelen ve tüm gelişmelere rağmen hala yüksek mortalite ile sonuçlanan, ciddi bir hastalıktır. Günümüzün en büyük sorunlarından biri olan sepsis insidansının, gelişmiş ülkelerde dahi yıllar içerisinde artış gösterdiği ve her yıl 31.000.000 kişinin sepsis tanısı aldığı görülmektedir. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, yaşlı nüfus sayısındaki artış, kronik hastalığı olan kişi sayısındaki artış, immünoşüpresif hasta sayısındaki ve invazif cerrahi girişimlerde gözlenen artışlar, sepsis insidansını da arttırmaktadır. Her geçen gün gelişen tıp bilimi ise hala bu konuya çözüm bulamamıştır¹.

Hipokrat, sepsisi; eti çürüten, pis kokular ve irinli yaralar süreci olarak tanımlamıştır. Günümüzde ise patofizyolojisi daha iyi anlaşılan sepsis; enfeksiyona bağlı düzensiz konak cevabının, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonuna neden olması şeklinde tanımlanmaktadır^{2,3}. Sepsis, erken tedavi edilmezse hızla septik şok, multiorgan yetmezliği ve ölüme ilerler. Bu nedenle sepsis tanımı, hastalığın tanınması ve erken tedavi edilmesi açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda; klinik olarak spesifik bulgu vermeyen sepsisin, ilk 6 saat içerisinde başlanan tedavisinde dahi mortalite oranının %20'lerde olduğu, tedavi süresi geciktiği takdirde bu oranın %70'lere kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan⁴ sepsisin erken tanı ve tedavisi mortalitenin azaltılması için oldukça önemlidir.

Sepsiste, spesifik klinik bulgular olmadığı için tanımlama ve derecelendirme yapmak oldukça zordur. Bilim insanları kesin tanı koyabilmek adına üç büyük konferans gerçekleştirilmiştir. İlki 2001'de gerçekleştirilen konferans sonucu sepsis, kesin yada olası enfeksiyon varlığında SIRS kriterlerinin (Vücut sıcaklığı >38°C, <36°C, Kalp hızı >90/dk, Solunum sayısı >20 veya PaCO₂<32 mmHg, WBC >12 000, < 4 000 veya >%10 band formu) iki ve ya daha fazlasının bulunması durumunda klinik olarak tanı almaktaydı. Fakat SIRS kriterlerinin; steril inflamasyon,

yanık, travma gibi enfeksiyon dışı sebeplerde ve bazı basit enfeksiyonlarda bile pozitif olması⁵⁻⁷ tanıda güvenilir olmadığını göstermiştir.⁶⁻⁸ (Şekil 1).



Şekil 1. Sepsis, Enfeksiyon ve SIRS İlişkisi

Bunun üzerine 2001 yılında tanıyı güçlendirmek için birçok laboratuvar parametresi eklenmiş ve sepsis, belirti ve bulguların kompleks topluluğu olarak tanımlanmıştır. Fakat eklenen parametreler ile oluşan uzun liste, tanıyı kolaylaştırmadığı için SIRS kriterleri kullanılmaya devam edilmiştir. 2016 yılına gelindiğinde ise gerçekleştirilen Sepsis 3 adlı konferans sonucu sepsis, enfeksiyona bağlı düzensiz konak cevabının, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonuna neden olması şeklinde tanımlanmış ve tanıda organ disfonksiyonunu gösteren SOFA kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: SOFA Skoru¹³.

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 ⁹ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Bilirubin mol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiyovasküler	yok	MAP<70	Dopa ≤5	Dopa >5	Dopa >15
Hipotansiyon			Dobu	Epi ≤0.1	Epi ≥0.1
				Nor ≤0.1	Nor ≥0.1
Merkezi Sinir Sistemi Glaskov Kom Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/ml)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Kreatinin (µmol/l)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	<200

Fakat sepsis tanısının konulabilmesi için bu kriterlerin yanı sıra enfeksiyon varlığının kesin olarak gösterilmesi gerekmektedir.

Enfeksiyon varlığı ise etken izolasyonuna yönelik testler ve serolojik testler ile gösterilebilir. Etken izolasyonuna yönelik testlerden olan kan kültürü, sepsis tanısında hala altın standart yöntemdir⁹ ve özellikle uygun antibiyoterapinin başlanması için önemlidir¹⁰. Fakat hızlı tanının hayati önem taşıdığı sepsiste kültür zaman almakta ve önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Etkenin aynı gün içerisinde saptanmasını ve direnç paternlerinin belirlenmesini sağlayan PCR temelli moleküler yöntemler¹¹ ise umut vaat etse de deneyimli personel gerekliliği ve yüksek maliyet nedeniyle şu an için yaygın kullanım alanı bulamamaktadır¹².

Sepsisin laboratuvar tanısında kullanılan diğer testler, serolojik testlerdir. Günümüzde sepsis tanısı için 180 biyobelirteç tanımlanmış olup, bunların %20'si araştırılmıştır. Hali hazırda kullanılmakta olan PCT ve CRP, 2001 yılı kriterlerine eklenmiş 7 ve özellikle enfeksiyona bağlı durumlarda daha çok artış gösterdiği gözlenerek daha yararlı bulunmuştur¹⁴. Fakat bu testlerin duyarlılıklarının yüksek olduğu halde özgüllüklerinin düşük olması sepsis tanısında güvenilir parametre olmadıklarını göstermektedir¹⁵⁻¹⁶. Bu nedenle bu testlerin tanıya yardımcı olarak diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca; Pentraksin, Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LBP), Miyeloid Hücrelerden Salınan Tetikleyici Faktör 1 (Strem-1), Çözünabilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (suPAR), Yüksek Hareketli Grup1 Protein (HMGP-1), Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör (MIF), Adrenomedullin, Pro vazopressin, Natriüretik Peptidler (ANP ve BNP), Endotelin-1, Neopterin, Presepsin (CD-14) biyobelirteç olarak üzerinde çalışılan diğer moleküllerdir (Tablo 2). Fakat bu parametrelerin henüz rutin kullanımları bulunmamaktadır. Son yıllarda ise antimikrobiyal peptidler, bu bağlamda odak noktası haline gelmiştir. Bu peptidler, mikroorganizmalar üzerinde sidal etki gösterirken,

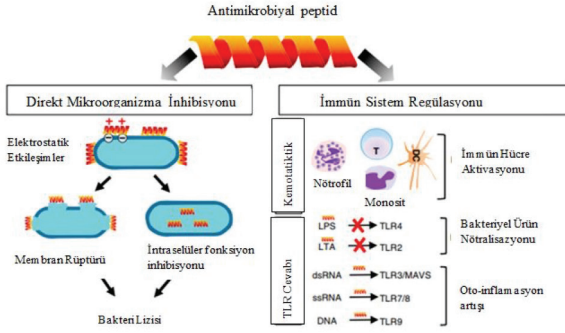
aynı zamanda hastalıklar sırasında ekspresyon düzeylerinin değişmesiyle de biyobelirteç özelliği gösterebilmektedir. AMP'ler doğal bağışıklığın bir parçası, kazanılmış bağışıklığın önemli bir destekleyicisi olarak bakteri, bitki, hayvan ve insan dahil birçok tür tarafından üretilen doğal peptidlerdir¹⁷. 12-50 aminoasitten oluşan bu küçük peptidler bakteri, virüs, mantar ve parazitlere karşı geniş spektrumlu mikrobiyosidal aktiviteye sahiptir¹⁸. Yapılarında bulunan lizin, arginin ve histidin aminoasitleri sayesinde genellikle pozitif yüklüdürler¹⁷. Aminoasit kompozisyonları ve sekonder yapılarına göre prolin bakımından zengin lineer proteinler, α -heliks formundaki lineer proteinler ve sisten içeren tabaka proteinler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar¹⁹.

Tablo 2: Literatürde sepsis ile ilişkili çalışılmış bazı biyobelirteçler

Biyobelirteç	Sentezlediği Yer	Fonksiyon
Proinflamatuvar Sitokinler TNF α , IL-1 β , IL-6	Lenfosit ve lökositler	Nötrofil ve endotel hücre aktivasyonu Karaciğer stimülasyonu ile akut faz reaktan (Öm. CRP) sentezinde artış
Anti-inflamatuvar Sitokinler IL-10, TGF	Lenfosit ve lökositler	Pro-inflamatuvar sitokin supresyonu T hücre proliferasyonu supresyonu
Kemokinler (IL-8)	Lenfosit ve lökositler	İnflamatuvar hücre migrasyonu
C-reaktif Protein (CRP)	Karaciğer	Bakteri fosfolipit komponentine bağlanarak makrofaj aktivitesini kolaylaştırma Pro-inflamatuvar sitokin salınımı
Prokalsitonin (PCT)	Akciğer, karaciğer, bağırsak ve pankreas	Pro-inflamatuvar sitokin salınımı
Pentraksin 3 (PTX)	İnflamatuvar hücreler	Pro-inflamatuvar sitokin salınımı (CRP benzeri yapı ve fonksiyon)
Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LBP)	Karaciğer	LPS-LBP kompleksi TLR 2 ve 4 aktivasyonu ile inflamatuvar yanıt oluşumu
Miyeloid Hücrelerden Salınan Tetikleyici Faktör-1 (TREM-1)	Nötrofil, monosit, makrofaj	Pro-inflamatuvar mediyatör sentezi, antiinflamatuvar mediyatör inhibisyonu
Çözünabilir Ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü (suPAR)	Lökosit	Hücrel adhezyon, hücre farklılaşması ve hücre çoğalması
Yüksek Hareketli Grup-1 Protein (HMGP-1)	Monosit, makrofaj ve nekrotik hücreler	Pro-inflamatuvar sitokin salınımı
Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör (MIF)	İmmün ve non-immün sistem hücreleri	Makrofaj migrasyon inhibisyonu T hücre aktivasyonu, hücre proliferasyonu
Adrenomedullin	Böbrek sürenal medullası, akciğerler, SSS, vasiküler düz kas hücreleri	Vazodilatasyon Pro-inflamatuvar sitokin inhibisyonu Kompleman sistem aktivasyonu
Natriüretik Peptidler (ANP ve BNP)	Kardiyak miyositler	Natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonu gibi organ disfonksiyonu
Endotelin-1	Endotel	Vazokonstriktör
Neopterin	Monosit ve makrofaj	Hücrel immün sistem aktivasyonu
Presepsin (CD14)	Nötrofil, monosit ve makrofaj	Sinyal iletim yolakları ve inflamatuvar kaskad aktivasyonu

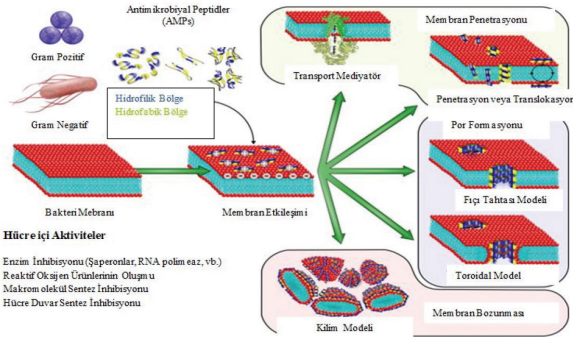
AMP'ler, mikrobiyosidal aktivitelerini bağışıklık sistemini düzenleyerek yada mikroorganizmaları direkt inhibe ederek gerçekleştirebilmektedir (Şekil 2). Bu peptidler, T hücrelerden salınan IFN- λ , IL-6 ve IL-10; monositlerden salınan TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin salınımını attırarak immün hücrelerin uyarılmasını sağlarken, iyileşme sürecini de hızlandırır. Sidal etkisi ise mikroorganizmanın

membran bütünlüğünü bozarak ya da çeşitli hücre içi hedef moleküllere bağlanması sonucu bunların yapı ve fonksiyonunu bozması ile gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda, mikrobiyosidal aktivitenin en sık permeabilite artışı ile gerçekleştiği görülmektedir.



Şekil 2. AMP'lerin etki mekanizması.

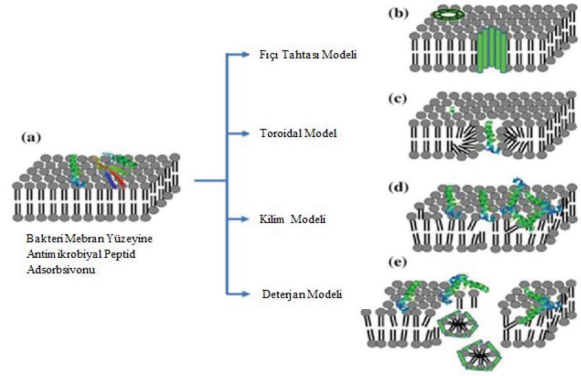
Bunun yanısıra peptid, iki fonksiyonla da aktivite gösterebilir. (Şekil 3) İnsanda üretilen önemli bazı antimikrobiyal peptidler ve sepsisteki rolleri Tablo 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. AMP'lerin etki mekanizmaları

AMP'ler pozitif yükleri sayesinde, negatif yüklü bakteri hücre membranını ile kolayca etkileşebilmektedir. Gram negatif bakterilerde lipopolisakarit yapıya, Gram pozitif bakterilerde teikoik asite bağlanan peptidler, hücre duvarını aştıktan sonra hidrofobik etkileşimler ve membrana bağlı yeniden katlanma özelliği ile sidal aktivite gösterir. Membranla etkileşim birçok şekilde gerçekleşebilse de penetrasyon, por oluşumu ve membran yıkımı ile sonuçlanmaktadır. Şu ana kadar membranla etkileşimde birçok model tanımlanmıştır. Kilim modeli, miçel agregat mode-

li, membran incilmesi modeli, fiçı tahtası modeli ve toroidal model en sık gözlenen modellerdir (Şekil 4).



Şekil 4. Membran etkileşim modelleri

Tablo 3: Önemli bazı antimikrobiyal peptidler ve sepsisteki rolleri

AMP	Sepsis Ünlleyici Mekanizma
Katolisidin	LPS'ye bağlanarak patojen nötralizasyonu Bakteri antijeninin CD14 hücrelere sunulmasının engellenmesi TNF-a salınımının baskılanarak makrofaj aktivasyonunun engellenmesi
Defensin	Derinin kommensal florasının invazyonunun engellenmesi Yarada kolonize olan <i>P.aeruginosa</i> 'nın kan dolaşımına geçişinin önlenmesi Mukoza bütünlüğünün korunması
Kalprotektin	Lökositlerin endotel ve ekstraselüler matrisle adezyonunun sağlanması Çinko şelatasyonu ile antimikrobiyal etkinlik
Hepsidin	Demir şelatasyonu ile antimikrobiyal etkinlik
Laktoferrin	Demir şelatasyonu ile antimikrobiyal etkinlik Bakteri LPS ve teikoik asidine bağlanarak membran geçirgenliğinin artırılması Serin proteaz aktivitesiyle bakteri antijeninin parçalanması
Bakterisidal	LPS'ye bağlanarak patojen nötralizasyonu
Geçirgenlik Arttırıcı Protein (BPI)	Bakteriyel membran geçirgenliğinin artırılması

Bunun dışında AMP'ler, sitoplazma membranına zarar vermeden, oluşturduğu porlar sayesinde hücre içine girip çeşitli hedef moleküllere bağlanarak da mikrobiyosidal aktivite gösterebilmektedir. Bu peptidler, hücre içinde çeşitli protein, enzim ve diğer makromoleküllerin inhibisyonu, genetik materyal degradasyonu, reaktif oksijen moleküllerinin sentezi gibi çeşitli mekanizmalarla mikrobiyal çoğalmayı inhibe edebilir. AMP'lerin mikrobiyosidal aktiviteleri, bu peptidlerin çeşitli enfeksiyon hastalıklarında terapötik amaçlı kullanılabilceğini akla getirmiştir. Bu nedenle günümüzde çeşitli klinik faz aşamaları olan birçok AMP bulunmaktadır. Mikrobiyosidal aktivitelerinin yanı

sıra bu peptidlerin aktivitelerinin gereği olarak, enfeksiyon durumunda ekspresyon düzeylerinin artışı, terapötik özelliklerine ek olarak biyobelirteç özelliği de kazandırmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bu peptidlerin biyobelirteç özelliği, halen çeşitli hastalıklar durumunda araştırılmakta olup, sepsis de bu hastalıklardan biridir.

Memeli gen ailesi içerisinde en çok çalışılan antimikrobiyal peptid grubunu katelisin ve defensinler oluşturmaktadır. Katelisinler, katelisin benzeri öncü proteinlerin C-terminal ucunun hidrolizi ile üretilirler. İnsanlardaki tek öncü protein 18 kDA ağırlığında olan insan katyonik antimikrobiyal peptidin (hCAP18) hidrolizi ile 37 aminoasitten oluşan ve ilk iki aminoasidi lösin olduğu için LL-37 olarak adlandırılan katelisinin aktif formu olmaktadır²⁰. Geniş spektrumlu bakterisid aktivitesine ek olarak katelisinlerin lipopolisakkaritlere (LPS) direkt bağlanarak nötralize edici özellikleri sepsis progresyonunda oldukça önemlidir. Katelisinler bu yapıya bağlanarak LPS lerin reseptörü olan LPS bağlayıcı protein ile bağlanmasını engeller ve bakteri antijeninin CD14 hücrelere sunulmasını sağlar²¹⁻²². Ayrıca LPS tarafında stimüle edilen makrofajların TNF-a salınımını baskılayarak²¹ sepsisin primer safhasındaki majör hücreler olan makrofajların aktivasyonunu engeller. Böylece Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsisin progresyonu bu peptidler tarafından azaltılabilir. Gram negatif sepsiste LPS'lerin dolaşıma geçmesi doku tromboplastin indüksiyonunu sağlayarak patogeneze katkı sağlamaktadır²³. In vitro deneyler farklı LPS maruziyeti sonrası makrofajlardaki doku tromboplastin aktivitesinin 17 kat arttığını göstermiştir. Makrofajların, LPS ve katelisinler ile ko-inkübasyonunda ise doku faktörü aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir²⁴.

Defensinler, yapısında bulunan disülfid bağlarının bağlanma şekillerine göre α - defensinler, β -defensinler, ve θ -defensinler olarak 3 gruba ayrılırlar. İnsanda sadece α ve β -defensinler bulunurken θ -defensinler primatlarda bulunmakta^{25,26} ve nötrofil, makrofajlar, intestinal Paneth hücreleri, epitel hücreleri, mukozal epitel hücreleri ve ke-

ratinosit gibi birçok hücre tarafından sentezlenmektedir 27 İnsan nötrofil peptid (HNP)¹⁻³ ve insan beta-defensin (HBD1-3), insanlarda bulunan önemli defensinlerden bazılarıdır. Yapılan çalışmalarda bu peptidlerin derinin kommensal florasının invazyonunu²⁸ ve yarada kolonize olmuş *Pseudomonas aeruginosa*'nın kan dolaşımına geçişini engellediği 29 ayrıca paneth hücreleri tarafından sentezlenerek mukozayı koruduğu gösterilmiştir³⁰.

Kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlama özelliği ile heterokompleks yapıda bulunan önemli bir antimikrobiyal peptiddir. Monosit hücre membranı ve nötrofil sitoplazmasında bulunan peptid, konağın patojen ile karşılaşmasından hemen sonra salınarak^{31,32} inflamasyon süresince lökositlerin endotel ve ekstraselüler matrikse adezyonunu sağlar³³. Ayrıca konak savunmasındaki önemli bir mekanizma olan çinko şelatasyonu ile antimikrobiyal etkinlik gösterir. Yapılan çalışmalarda, 50-250 $\mu\text{g/ml}$ 'lik kalprotektin konsantrasyonlarının *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*'i; 4-32 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonları ile *Candida albicans*'ı inhibe ettiği bulunmuştur³⁴.

Hepsidin, hepatositler tarafından sentezlenen, demir metabolizmasının ana hormonal düzenleyicisi, antimikrobiyal peptid ve aynı zamanda akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır. İnflamatuar ve enfeksiyöz durumlarda^{35,36} hepsidin sentezi artarak demir emilimini sağlayan ve hepsidin için reseptör görevi olan ferroportine bağlanır. Bağlanma sonucu ferroportin esansiyel element olan demir emilimini gerçekleştiremez ve bu proses ile hepsidin antimikrobiyal etkinlik göstermiş olur^{37,38} Birçok fare çalışması sepsiste hepsidin bu koruyucu etkisini destekler sonuçlar sunmuştur. Hepsidin eksikliği olan fareler kontrol grubuna kıyasla letal doz lipopolisakkarit maruziyetinin 24 saat sonrasında yüksek ölüm oranı göstermiştir³⁸.

Laktoferrin, transferrin ailesi içinde yer alıp demir taşınmasında görevli bir glikoproteindir. İlk olarak inek sütünden izole edildiği için laktoferrin olarak adlandırılan

protein süt dışında gözyaşı, salya, tükürük, burun salgısı, glandüler hücreler, seminal vasiküller, nötrofil granülleri ve eklem sıvısında da bulunmaktadır. İnflamasyon ve enfeksiyon durumlarında nötrofillerin aktivasyonu ile ekspresyonu artan laktoferrin, antimikrobiyal aktivitesini bakteriyostatik ve bakteriyosidal olarak gerçekleştirebilir. Demir şelatasyonu ile bakteriyostatik özellik gösterirken; bakterilerin lipopolisakkarit ve teikoik asit yapılarına bağlanarak membran geçirgenliğini arttırması ve serin proteaz aktivitesi ile bakteri antijenlerini parçalaması ile bakteriyosidal özellik gösterir³⁹.

Bakterisidal/geçirgenlik artırıcı protein (BPI), Gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkarit tabakasına yüksek afinite gösteren ve lökositlerin granüllerinde depolanan bir antimikrobiyal peptiddir. Bu peptid anti-enfektif özelliğini lipopolisakkarit nötralizasyonu ve bakteriyel membranların permeabilizasyonu ile göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucu BPI'nin bu mekanizmalarla Gram-negatif enfeksiyonlar sırasında salınan endotoksinlerin neden olduğu lokal inflamatuvar yanıt ve sistemik toksisiteyi azaltabileceği gösterilmiştir²⁰.

AMP'ler, uzun yıllar önce keşfedilmiş ve diğer hastalıklarda olduğu gibi sepsiste biyobelirteç özelliği, in vitro ve in vivo değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sepsis hastalarında IL-6, IL-10, prokalsitonin ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinin yanı sıra a-defensin ve laktoferrin düzeylerinin de artış gösterdiği fakat katelisin düzeylerinin kontrol hastaları ile benzer olduğu, ayrıca artış gösteren a-defensin ve laktoferinin düzeylerinin IL-6, prokalsitonin ve C-reaktif protein ile korelasyon göstermezken IL-10 ile korele olduğu bulunmuştur⁴⁰. Benzer bir çalışmada nötropenik sepsis hastalarında a-defensin ve laktoferrin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla azalmış bulunurken non nötropenik sepsis hastalarında ise iki peptidin de plazma düzeylerinde artış görülmüştür⁴¹. Diğer bir çalışmada sepsisin dahil olduğu ve olmadığı iki kritik hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre katelisin ve D vitamini düzeyleri düşük bulunurken iki kritik hasta

grubunun katelisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır⁴². Başka bir çalışmada plazma hBD2 seviyeleri benzer şekilde kritik fakat sepsis olmayan hasta, kritik hasta, sepsisli hasta ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülmüş ve sonuç olarak hBD2 düzeyleri; sepsisli kritik hastalarda sepsis olmayan kritik hasta ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur⁴³. Benzer şekilde kalprotektin düzeyleri sepsisli yenidoğan hastalarda, sepsis olmayan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur⁴⁴. Yeşilbaş ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise sepsis ve septik şoka sahip çocuklarda, sepsis dışındaki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda WBC, IL-6, CRP, PCT gibi biyobelirteç düzeylerinin yanı sıra hepsidin düzeylerinin de daha yüksek olduğunu bulmuştur⁴⁵. Yine plazma ve nötrofil yüzeyindeki BPI seviyelerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubuna oranla sepsis hastalarında bu oran daha yüksek bulunmuştur⁴⁶. Yapılan bu çalışmalara rağmen AMP'lerin, sepsiste biyobelirteç olarak kullanımının sonuçlarını doğru değerlendirmek için eldeki kanıtlar yeterli değildir. Bununla birlikte, en çok çalışılan AMP'lerden olan plazma defensin düzeyini irdeleyen birkaç gözlemsel çalışmada, septisemi olan hastalarda plazma defensin konsantrasyonlarının yükseldiği kesin olarak gösterilmiştir. Septik hastalar arasında, defensinin plazma düzeyi, sağlıklı kontrollere göre 4000 kat, menenjitli hastalardan 186 kat daha fazladır. İnsan b-defensin-2'nin gösterdiği bu korelasyon, preterm yenidoğanlarda da gözlenmiştir. Ancak bir çok çalışmada çoklu travma ve şiddetli sepsisin erken döneminde gözlenen plazma AMP'lerinin seviyesindeki net artış, hastalık ilerledikçe sürdürülebilir olmayabilir. Bu da AMP'lerin ideal biyobelirteç olmasının önündeki engellerden biridir⁴⁷.

Sonuç olarak yapılan araştırmalar ile birlikte antimikrobiyal peptitler, sepsisin tanı ve tedavisi için ilgi odağı haline gelmiştir. Sepsis ile sentezi artan antimikrobiyal peptidler tanıda biyobelirteç olarak umut vaat etse de hala yüksek hasta popülasyonu ve metodolojik özellikleri benzer septik hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Fleischmann C, Schera A, Neill KJ, Tsaganos H, Schlattmann P, Angus DC, et al. On behalf of the International Forum of Acute Care Trialists Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. *J Respir Crit Care Med*, 2016; 193(3): 259-272
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315(8): 801-810.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315(8):775-787.
4. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003; 101:3765.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992; 101(6): 1644-1655.
6. Churpek MM, Zadravec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward 57 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015; 192(8): 958-964.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, & Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(17): 1629-1638.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*, 2003; 29(4):530-538.
9. Ayse Ünal Eşiyok. Sepsis Tamsında Moleküler Yöntemlerin Konvansiyonel Yöntemler İle Karşılaştırılması, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2016
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2008; 36: 296-327.
11. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4: 751-60.
12. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23: 235-51.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, WillattsS, Mendona A, BruiningH, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996; 22: 707-710
14. Reinhart K. Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anestesiol*, 2001; 67: 675-82.
15. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351, 17-29.
16. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 20: 1-9.
17. Carnicelli V, Lizzi AR, Ponzi A, Amicosante G, Bozzi A and Di Giulio A. Interaction between antimicrobial peptides (AMPs) and their primary target, the biomembranes. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. FORMATEX*, 2013; pp. 1123-1134.
18. Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *J Surg Res*, 1999; 11: 23-7.
19. Brogden KA, Ackermann M, McCray PB, Tack BF. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003; 22: 465-478.
20. Martin L, Meegern A, Doemming S, Schuerholz T. Antimicrobial peptides in human sepsis. *Frontiers in Immunology Rev*, 2015; 00404.
21. Nagaoka I, Hirota S, Niyonsaba F et al. Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF- α by blocking the binding of LPS to CD14(+) cells. *J. Immunol*, 2001; 167: 3329.
22. Rosenfeld Y, Papo N, Shai Y. Endotoxin (lipopolysaccharide) neutralization by innate immunity host-defense peptides. Peptide properties and plausible modes of action. *J. Biol. Chem*, 2006; 281: 1636.
23. Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Osterud B, Mollnes TE, Brekke OL: The key roles of complement and tissue factor in *Escherichia coli*-induced coagulation in human whole blood. *Clin Exp Immunol*, 2015; 182(1): 81-89.
24. Hirata M, Shimomura Y, Yoshida M, Wright SC, Larrick JW. Endotoxin-binding synthetic peptides with endotoxin-neutralizing, antibacterial and anticoagulant activities. *Prog Clin Biol Res*, 1994; 388: 147-159.
25. Zadañpanah A, Gallo RL. Antimicrobial Peptides. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005; 52: 381-390.
26. Wang G, Li X, Wang Z. The updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res*, 2009; 37: 933-937.
27. Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. *Annu Rev Immunol*, 2004; 22: 181-215.
28. Koten B, Becker K, Podschun R, van Eijff C, Meyer-Hoffert U, Harder J, Glaser R. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* bacteremia strains to different skin-derived antimicrobial proteins. *Arch Dermatol Res*, 2012; 304(8): 633-637.
29. Takahashi H, Tsuda Y, Takeuchi D, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F: Influence of systemic inflammatory response syndrome on host resistance against bacterial infections. *Crit Care Med*, 2004; 32(9): 1879-1885.
30. Vandenbroucke RE, Vanlaere I, Van Hauwermeiren F, Van Wonerghem E, Wilson C, Libert C: Pro-inflammatory effects of matrix metalloproteinase 7 in acute inflammation. *Mucosal Immunol*, 2014;7(3): 579-88.
31. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T, "Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1)." *Scandinavian Journal of Haematology*, 1980; 24(5):393-398.
32. Zwaldlo G, Bruggen J, Gerhards G, Schlegel R, Sorg C, "Two calcium-binding proteins associated with specific stages of myeloid cell differentiation are expressed by subsets of macrophages in inflammatory tissues." *Clinical and Experimental Immunology*, 1988; 72(3): 510-515.
33. P C Ng, "Diagnostic markers of infection in neonates," *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89 (3): 229-235.
34. Nisapakulorn K, Ross Kf, Herzberg Mc. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infect Immun*, 2001; 69: 3692-3696.
35. Arzees J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, Ganz T, et al. Hepcidin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*, 2015; 17: 47-57.
36. Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, Deng JC, Ganz T, Nemeth E, Bulut Y. Hepcidin induction by pathogens and pathogenderived molecules is strongly dependent on interleukin-6. *Infect Immun*, 2014; 82: 745-752.
37. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003; 102: 783- 788.
38. Michels K, Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. Hepcidin and host defense against infectious diseases. *PLoS Pathog*, 2015; 11: e1004998.
39. Yıldırım Z, Tokatlı M, Öncül N, Yıldırım M. Laktoferrinin Biyolojik Aktivitesi. 2011; 9(6): 52-63
40. Berkestedt I, Herwald H, Ljunggren L, Nelson A, Bodelsson M. Elevated Plasma Levels of Antimicrobial Polypeptides in Patients with Severe Sepsis. *the Journal of innate immunity*, 2010; 2: 478-482
41. Neal JT, Joseph AC, Lesley AD, Howell S, Phillip H. Plasma concentrations of defensins and lactoferrin in children with severe sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21(1): 34-8.
42. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis *Journal of Translational Medicine*, 2009; 7: 28
43. Book M, Chen Q, Lehmann LE, Klaschik S, Weber S, Schewe J, et al. Inducibility of the endogenous antibiotic peptide β -defensin 2 is impaired in patients with severe sepsis. *Critical Care*, 2007; 11(1): 19.
44. Terrin G, Passariello A, Manguso F, Salvia G, Rapacciuolo L, Messina F, et al. Serum Calprotectin: An Antimicrobial Peptide as a New Marker For the Diagnosis of Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns. *Clin Dev Immunol*, 2011; 291085
45. Yeşilbaş O, Şevketoğlu E, Duramaz Bb, Kihtr Hs, Gedikbaşı A, Petmezci Mt, Baydemir C. Role of hepcidin in the diagnosis of sepsis and septic shock in children Turkish. *Journal of Medical Sciences*, 2018; 48: 517-524
46. Calvano SE, Thompson WA, Marra MN, Coyle SM, de Riesthal HF, Trousdale RK, et al. Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasm bactericidal/permeability-increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis. *Arch Surg*, 1994; 129, 220-6.
47. Ho J, Zhang L, Liu X, Wong SH, Wang MHT, Lau BWM, Ngai SPC, et al. Pathological role and diagnostic value of endogenous host defense peptides in adult and neonatal sepsis: a systematic review. *Shock*, 2017; 47: 673-679.

İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

Medication Related Osteonecrosis of The Jaw (Mronj)

Ergin Öztürk, Nesrin Saruhan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Eskişehir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ergin Öztürk

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

T: +90 505 935 75 44

E-mail: erginozturk7@gmail.com

Orcid

Ergin Öztürk: <https://orcid.org/0000-0001-7959-9359>

Nesrin Saruhan: <https://orcid.org/0000-0003-1160-4179>

Geliş Tarihi / Received : 05-03-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 23-03-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Öztürk E., Saruhan N. İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):8-20 DOI: 10.34084/bshr.535974

Özet

Bifosfonatlar, osteoporöz tedavisinde kullanımı günden güne artan ve kemikteki rezorpsiyon sürecini yavaşlatan ilaçlardır. Bu ilaçlar, aynı zamanda Paget hastalığı ve metabolik kemik hastalıkları, hiperkalsemi, multiple miyelom ve metastatik durumlar ile ilişkili kemik hastalıkları gibi durumların tedavisinde de etkin şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar için en tehlikeli yan etki olarak da osteonekroza sebebiyet verme riskinden bahsedilebilir. Bifosfonata bağlı olarak oluşan bu osteonekroz, ilk olarak 2002 yılında Marx ve Stern tarafından bifosfonat kullanan hastaların bir kısmında ağız içinde ortaya çıkan, iyileşmeyen, üstü mucoza ile örtülü olmayan eksoz osteonekrotik kemik alanlarının varlığını farketmeleri ile teşhis edilmiştir. Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde görülen bu osteonekroz isimlendirme olarak da "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw" kelimelerinin baş harflerinin birleştirilmesinden oluşan BRONJ terimi olarak literatüre geçmiştir. Ancak yıllar içinde bu konuda hasta üzerinde yapılan çalışma ve araştırmalar artmış olup bu çeşit bir osteonekroza sadece bifosfonat türevi ilaçların değil; RANKL inhibitörü olan denosumab gibi kemoterapötik ilaçlar ve türevlerinin de sebep olduğu ortaya konmuştur. 2014 yılında "Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği" ("American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)") terimsel olarak değişikliğe gidilmesi gerekliliği nedeniyle ilacı bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz manasına gelen "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)" olarak terimi güncellenmiştir. Günümüzde MRONJ ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde tüm dünyada güncelliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler

BRONJ; MRONJ; Bifosfonatlar; Maksilla; Mandibula

Abstract

Bisphosphonates are drugs that are increasingly used in osteoporosis treatment and that slow down and even stop the resorption process in the bone. These drugs are also effectively used in the treatment of conditions such as Paget's disease and metabolic bone diseases, hypercalcemia, multiple myeloma and bone diseases associated with metastatic conditions. The most dangerous side effect for these drugs may be the risk of causing osteonecrosis. This osteonecrosis due to bisphosphonate was first identified in 2002 by Marx and Stern by a group of patients receiving bisphosphonates in the mouth who were aware of the presence of exposed osteonecrotic bone areas that were not healing, not covered with mucosa. This osteonecrosis in the jaw bones due to the use of bisphosphonates has been published in the literature as the name of BRONJ, which consists of combining the initials of "Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw". However, over the years, studies and researches on this subject have increased, and this type of osteonecrosis is not only for bisphosphonate-derived drugs; chemotherapeutic drugs and derivatives such as denosumab, which are the RANKL inhibitor, have been shown to be the cause. In 2014, the "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)" updated the term "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)", which means osteonecrosis in the jaw bones due to the drug, due to the need for regulation in naming. Nowadays, the studies on MRONJ are kept up-to-date worldwide.

Keywords

BRONJ; MRONJ; Bisphosphonates; Maxilla; Mandible

Giriş

Bifosfonatlar osteoporöz, metabolik kemik hastalıkları, metastatik kemik hastalıkları, Paget hastalığı ve multipl myelom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antirezortif ilaçlardır. Çeşitli tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, kanser hastalarının kemik metastazı ile kombine olduğu durumlarda hastalarda yaşam standartlarını artırmak ve hastaların daha konforlu bir duruma gelmelerini sağlamada kullanılmaktadır^{1,2}. Fakat bifosfonatların kullanımının önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerden en önemlisi osteonekroz olarak literatürde yer almaktadır. Çenelerde bifosfonat nedenli gelişen osteonekroz terimi ilk olarak 2002'de Marx ve Stern tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: "Durumu debride edildiğinde daha da kötüye giden ve miktarında artış görülen iyileşmeyen ekspoze kemiktir"³. Bifosfonatların etki mekanizmaları ve kemik metabolizması karmaşık olmakla birlikte kemik yapımı

ve yıkımının biyolojik kimyasal ve hücresele yollarını kapsamaktadır. Bu ilaçlar, molekülün merkezinde karbonun oksijenin yerini almasından ötürü parçalanmalara karşı çok dirençlidirler ve bu sebeple kemik matriksinde birikmelere ve 11 yıldan daha uzun süren yarılanma ömrüne sahip olmaları ile literatürde açıklanmaktadır⁴. Bu ilaçlar ayrıca osteoklastik aktivite üzerinde güçlü inhibitörlerdir. Bu ilaçların lipid affiniteleri düşük olduğundan GİS'ten emilimleri düşük olmakla birlikte değişime uğramadan böbreklerden atılmaktadırlar. Bununla beraber kemiğe yüksek affiniteleri bulunmaktadır. Ayrıca bifosfonatların anti-anjiyogenez özelliği bulunmakla birlikte T hücrelerini aktive ettiği bildirilmiştir⁵. Mevcut bifosfonatların primer endikasyonları, önerilen dozları, veriliş yolları ve rölatif etkileri aşağıda tablo 1'de gösterilmiştir⁶.

Risedronik asit, alendronik asit, pamidronik asit, zole-

Tablo 1: Bifosfonatların kullanımı

İlaç İsmi	Temel Endikasyon	Nitrojen İçeriği	Doz	Uygulanma Yöntemi	Göreceli Etki
Etidronik Asit	Paget Hastalığı	Hayır	300-750 mg/ gün, 6 ay	Oral	1
Tiludronik Asit	Paget Hastalığı	Hayır	400 mg/gün, 3 ay	Oral	50
Alendronik Asit	Osteoporöz	Evet	10 mg/ gün;70mg/ hafta	Oral	1000
Risedronik Asit	Osteoporöz	Evet	5 mg/ gün; 35mg/ hafta	Oral	1000
İbandronik Asit	Osteoporöz	Evet	2.5 mg/ gün;150 mg/ay	Oral	1000
Pamidronik Asit	Kemik Metastazı	Evet	90mg/3 hafta	İntravenöz	1000-5000
Zoledronik Asit (Zometa, Novartis)	Kemik Metastazı	Evet	4mg/3 hafta	İntravenöz	10000+
Zoledronik Asit (Reclast,Novartis)	Osteoporöz	Evet	5mg/ yıl	İntravenöz	10000+

dronik asit ve ibandronik asit aminobifosfonat olarak adlandırılmaktadırlar ve nitrojen halkası içerdikleri için daha fazla etki göstermektedirler. Ayrıca aminobifosfonatların osteoklastların iyileşme oranını azaltarak osteoklast inhibisyon faktörü üreten osteoblastları tetiklediği bildirilmiştir [7]. Aminobifosfonatların anti-tümöral

etkileri şu şekildedir:

- 1.Tümöral yapıların apoptotik etkileriyle yok edilmesine sebep olurlar.
- 2.İntertitisyel alana tümöral hücrelerin integrasyonunu bloke eder.
3. Tümör invazyonunu belirgin oranda durdurur⁸.

Osteonekrozun çenelerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kemik remodellinglerinin alveoler krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre 3-5 kat remodelling gerçekleştiğini bildirmiştir⁹. Sonuç olarak da çene kemiklerindeki remodelling sebebiyle daha fazla oranda bifosfonat tutulumunun olduğu ve daha kolaylıkla birikime sebep olduğu bildirilmiştir³. Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekrozun mandibulada %65 oranında, maksillada %26 oranında, hem maksilla hem mandibulada bulunma olasılığının ise %9 olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber hastalığın üçte birinin ağrısız olduğu ve üçte ikisinin kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Daha çok mandibulada görülmesine rağmen multifokal bifosfonat birikimi üst çenede daha fazla görülebilmektedir¹⁰.

İntravenöz bifosfonatlar olan Pamidronik asitin ve Zoledronik asitin kemikte çeşitli malignansilerin metastatik birikimlerinden kaynaklanan osteolitik aktiviteyi stabilize ettiği ve buna bağlı gelişen hiperkalsemiyi azalttığı bildirilmiştir¹¹. Oral bifosfonatlardan olan etidronatın ve tiludronatın aktif Paget hastalığının tedavisinde tercih edildiği bildirilmiştir. Alendronik asit, residronik asit ve ibandronik asit; FDA onaylı osteoporöz tedavisinde ve off-label (ruhsat dışı veya endikasyon dışı kullanım) olarak osteopenik hastaların tedavisinde en çok kullanılmakta olan bifosfonat türleridir. İleri düzeyde olan osteogenezis imperfekta, juvenil osteoporöz, Gaucher hastalığı, fibröz displazi ve steroidlerin sebep olduğu osteoporötik çocuklarda pamidronat kullanımı rapor edilmiştir¹².

AAOMS tarafından güncellenen BRONJ için tedavi yöntemleri evre 0 ve 1 için konservatif tedavi, evre 2 için yüzeysel debridman ve evre 3 için cerrahi debridman ve rezeksiyonlar Tablo 2'de gösterilmektedir¹³.

Tablo 2: BRONJ tedavi stratejileri

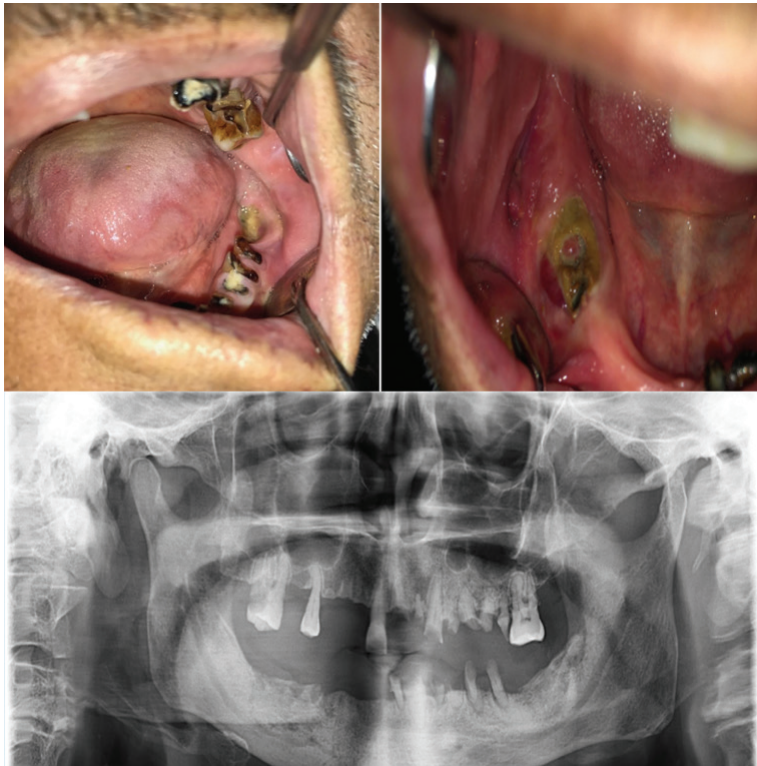
	Tanım	Tedavi stratejisi
0	* Ölü kemik bulunmamasına karşılık belirgin olmayan klinik semptomların varlığı	* Ağrı ve semptom tedavisini ve antibiyotik alınmasını içeren sistemik tedavi
1	*Enfeksiyon ile ilgili semptomları olmayan hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik bulunması (Resim 1, Resim 2 ve Resim 3)	*Antimikrobiyal ağız içi yıkama uygulaması *Klinik takip *Hastaların bilinçlendirilmesi, kullanmakta oldukları medikamentler için konsülte edilip doktoruna danışılması
2	*Ekspoze ve ölü kemikle birlikte seyreden püü drenajı olan veya olmayan ekspoze kemik bölgesinde kızarıklık veya ağrı gibi semptomları (Resim 3 ve Resim 4)	*Oral kullanımlı antibiyotikler ile semptomlara yönelik tedavi *Antimikrobiyal gargaralar *Ağrı kontrolü *Yumuşak dokularda oluşan irritatif durumu düzeltmek için yüzeysel şekilde debride etmek
3	*Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: *Alveoler kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula basisi ve ramusu, maksillada ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstraoral fistüller, oroantral ve oronazal geçişler, mandibula basisini veya maksiller sinüs tavanını aşan kemik yıkımı olması (Resim 4)	*Antimikrobiyal gargaralar *Antibiyotik kullanımı ve ağrı kontrolü *Cerrahi olarak debridman veya rezeksiyon (uzun süredir bulunan ağrı ve enfeksiyonu geriletmek amaçlı)



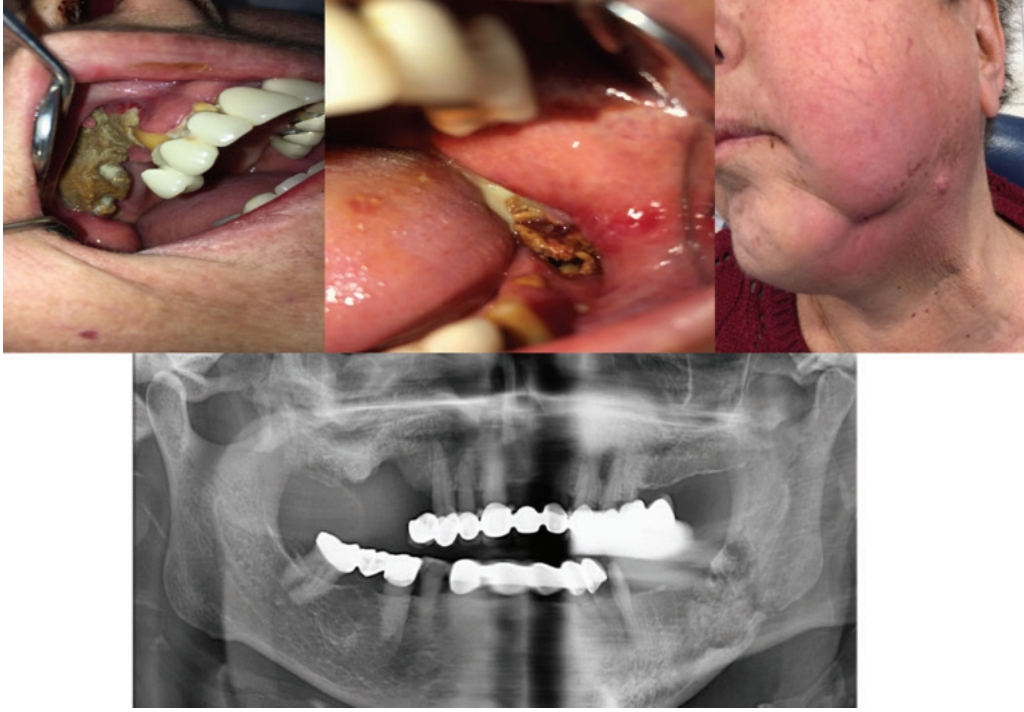
Resim 1; Mandibulada evre 1 MRONJ a) Ağız içi görüntüsü. b) Radyografik görüntüsü



Resim 2; Maksillada evre 1 MRONJ a) Ağız içi görüntüsü. b) Radyografik görüntüsü



Resim 3. a) Aynı hastada sol mandibular bölgede evre 1 MRONJ ağız içi görüntüsü. b) Sağ mandibular bölgede evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. c) Evre 1 ve evre 2 MRONJ radyografik görüntüleri.



Resim 4. a) Aynı hastada maksillada evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. b) Mandibulada evre 3 MRONJ ağız içi görüntüsü.

RANKL inhibitörü olan denosumab, bevasizumab ve sunitinib gibi antianjiyojenik ilaçlar da çenelerde osteonekroza neden olabilmektedir. AAOMS 2014 yılında BRONJ terimini ilaçla ilgili çene kemiklerin osteonekroz oluşumu anlamına gelen MRONJ terimi olarak değiştirmiştir¹³. Bu tanıma göre hastalar:

- Antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış olmaları
- Ağız, yüz ve çene bölgesinde 8 haftayı geçen ağız içi veya ağız dışı sondun penetre olabildiği fistül varlığına sahip olan patolojik kemik veya ekspoz duruma gelip gözle görülebilir ölçüde açığa çıkmış kemiğe sahip olmaları
- Çenede radyoterapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumunda MRONJ hastası olarak kabul edilebilmektedirler¹⁴.

TARTIŞMA

MRONJ'un tedavisi zorluklar içermektedir. Günümüzde ideal tedavi yöntemi bulunmaya gayret edilmektedir. Bu

nedenle MRONJ'un başlamadan önlenmesi yüksek derecede öneme sahiptir. Birçok araştırmacı diş çekimi ya da diğer oral cerrahi işlemlerden önce ilacın kesilmesini önermektedir. Ancak osteoporöz tedavisi için antirezortif ilaç alan hastalarda ilacın bırakılmasının yararlı olabileceğine dair kesinleşmiş bir kanıt yoktur⁶.

Radyografik olarak MRONJ'un erken evreleri çok belirgin değildir. Osteonekroz sonucu kemikte destrüktif alanlar göze çarpmaktadır. Kesin belirteçleri nekroze olmuş kemikte radyopak sekestr ve beraberinde yoğun trabeküler ve radyolüsent bölgelerin bulunmasıdır¹⁵. Sağlıklı ve nekroze kemiği ayıran net bir sınır bulunmaktadır. Eğer bu görüntü radyografide görülürse teşhis için radyolojik olarak ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç doğabilmektedir⁴. MRONJ tanısı radyolojik ya da histopatolojik bulgulardan çok klinik bulgularla konulmaktadır. Ancak yine de histopatolojik ve radyolojik teşhis de önemlidir ancak yine de radyolojik olarak tek başına MRONJ kesin tanısını koymak epey zordur. Daha çok bakteriyel (süpüratif) osteomyelitis

ya da osteoradyonekroz benzeri görüntü verirler. Histopatolojik olarak bakteriyel kolonizasyonlar içeren nekrotik kemik görüntüsü gösterebildiği bildirilmiştir. Süpüratif osteomyelitler biyopside kemik iliği içerisinde inflamatuvar hücreler göstermektedir¹⁶. Hiperemi ve anaerob organik malar sebebiyle kemik iliği ödemi yanında kapiller tromboz da görülebilmektedir. Osteoradyonekroz ile aralarında kemik iliğinde oluşturduğu reaksiyonlar açısından nekrotik kemik benzerlik gösterse de osteoradyonekrozda kemik iliği enflamasyonu yoktur¹⁷. Bunun yerine osteoradyonekrozda hiposellüler veya asellüler kollojen içeren ilik fibrozisi ve radyasyon kaynaklı fibrotik değişiklikler (hiposellüler, hipovasüler ve hipoksik) görülmektedir. MRONJ'lar ise medüller enflamasyon ve fibrozis oluşturmazlar. Daha sık olarak hiposellüler odaklar ve Hawship lakünleri içeren nekroze kemik bulundurlar. Bakterilerin bu nekrotik kemiğe affiniteleri olması yüzünden teşhiste sıklıkla süpüratif osteomyelitis yanlış teşhisi konulur¹⁸.

Osteonekrozisin nasıl başladığı araştırıldığında; kullanılan medikamentin etkinliği, kullanım sıklığı ve süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çünkü serum ölçümleri osteonekroz riskini belirlemede önemli olabilmektedir. Örneğin; zole-dronik asit aylık 4 mg'lık dozlar halinde alındığında 3 ila 12 ay içinde kemik ekspozürü oluşturabilmektedir. Fakat pamidronik asidin aynı etkiye sahip dozunun kemiği ekspoze etmesi için 10 ay gibi bir süre gerekmektedir. Alendronik asitte ise kemik ekspozürü için 2 yıl gibi bir süre gerekli olabilmektedir¹⁹.

Bifosfonatlar, antianjiyojenik, antirezortifler ve RANKL inhibitörleri gibi ilaçlar ne kadar az kullanılırsa kullanılsın kemikte belirli bir toksisite oluşturmaktadır. Çenelerde bu toksisite miktarının ortaya daha çok çıkmasının sebebi bu toksisitenin diğer vücut kemiklerine nazaran daha sık turnover uğrayan çene kemiklerinin daha kolay şekilde etkilenmesidir. Ayrıca diğer kemiklerde de uzun süreli bu medikamentlerin kullanımına bağlı olarak patolojik ve iyileşmeyen fraktürler oluşabilmektedir^{20,21}. Kemik ekspozürünün ortaya çıkması da yalnızca çene kemiklerine

özgü bir durumdur. Klinik bulgular oldukça önemlidir, bu yüzden kemik ekspozürü ortaya çıkmaması yani osteonekroz durumunun subklinik evrede kalması aslında bu osteonekrozların diğer vücut kemiklerinde de ortaya çıktığını ancak teşhis edilemediğini düşündürmektedir. Bu durum da AAOMS tarafından evre 0 vakalar olarak değerlendirilmektedir²². Bu subklinik hasar da derin osteoblastlarda ve onların osteoid üretiminde azalma olmasının yanı sıra osteoklast sayısının azalması ve apoptozdur. Kemik ekspozuna genellikle ağrı eşlik etmektedir. Vakaların büyük oranı alt çenede görülmektedir fakat iki çenede de görüldüğü vakalar bulunmaktadır. Lokasyon olarak da en çok molar bölge etkilenmektedir. Bu bölgede görülmemesinin çığneme kuvvetlerinin ağzın diğer bölgelerinden daha fazla olması ve buna bağlı olarak turnover'a daha çok etki etmesi olduğu düşünülmektedir²³.

Tablo 2'de MRONJ evrelerinin tanımı ve tedavi stratejilerine bakıldığında; Evre 1, 2 ve 3'te debridman mantıklı bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte tedavi, fonksiyonu sağlama odaklı ve ağrıyı kontrol altına alma odaklı olmalıdır. Bu hedeflere;

- Temel olarak günde en az 3 kez 15 ml'lik %0.12'lik klorheksidinin kullanılmasıyla
- Oral yolla 1000 mg penisilinin 2x1 kullanılması (daha çok alevlenmeler ve sekonder enfeksiyon oluşumunda koruyucudur) ile ulaşılabilmektedir.

Penisilin alerjisi olduğu durumlarda ise 14 günle sınırlı olmak kaydıyla;

- Doksisisiklin günde 100mg
- Levofloksasin günde 500 mg
- Azitromisin günde 500 mg kullanılabilir.

Bu antibiyotiklere olumlu yanıt vermeyen hastalara daha çok 10 gün boyunca 500 mg metronidazol 3x1 uygulanabilmektedir. Klindamisin, Eikenalla ve Moraksella bakterileri türlerine çok etkili olmadığından MRONJ'un tedavisinde çok tercih edilmemektedir⁷.

Bu gelenekselleşmiş tedavi yöntemlerinin yanı sıra

günümüzde MRONJ tedavisinde pek çok yeni stratejiler literatüre kazandırılmaya başlanmış ve tedavi seçeneklerinde yeni ufuklar açmaya başlamıştır. Örneğin; canlı ve nekrotik kemiği ayırt etmek için kemik floresanı kullanılabilir^{24,25}. Operasyon sırasında kullanılan tetrasiklinle indüklenmiş kemik floresansı yöntemi, MRONJ'da etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle VELscope Vx floresan lamba (yaklaşık 400-460 nm dalga boylu mavi ışık) kullanılıp canlı kemiğin nekrotik kemikten ayrımı yapıldığı ve nekrotik kemiğin daha farklı bir oto-floresan özellik gösterdiği belirtilmiştir²⁴⁻²⁶. Başka bir çalışmada da kullanılan floresan ışığın 500-540 nm dalga boylu yeşil ışık olması gerektiğini belirten Ristow ve ark. bu floresan lambalar da kullanılarak canlı ve nekrotik kemik ayrımını yapıp MRONJ'un her evresinde cerrahi müdahaleyi önermektedir²⁷. Ancak başka bir çalışmada ise cerrahi teknik tercih edilecekse; osteonekroz dişleri çevrelerse dişle beraber kemiğin alınmasını ve daha önemlisi bu kemiğin çekim soketinden kalan sivri kemik kenarlarının alınmasını önermektedir. Bu sivri kemik kenarlarını alveoler kemiğin ağız ortamı ile ilişkisi kesebilmesi amacıyla mukozal kapanmaya engel olacağını belirtmişlerdir²⁸. Ayrıca başka bir çalışmada da mukozal insizyonların her zaman gerilimsiz kapanması gerektiği ve fistüller ile mukozal dehissenslerin insizyon hattına dahil olması gerektiği belirtilmiştir. MRONJ bölgesine yakın yumuşak dokuların da eksize edilmesi gerektiği çünkü bu dokuların kronik enfeksiyondan etkilendiği ve bu yüzden rekonstrüksiyon için uygun olmadığı belirtilmiştir²⁹. Çoğu durumda bukkal mukoperiosteal flep kapaması en gerilimsiz yöntem olduğu için önerilmektedir. Bazı cerrahlar 2 katlı kapama tekniğinin en uygun mukozal kapanmayı sağladığına inanmaktadırlar³⁰⁻³². 10 hastada yapılan bir araştırmada saplı bukkal yağ dokusu flebinin MRONJ tedavisinde ekspoze kemiği etkili şekilde kapattığı ve rekürrens görülmediği belirtilmiştir³³. Aynı şekilde nasolabial flep tekniğinin kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığı da bildirilmektedir³⁴. PH'a bağlı MRONJ patogenezi teorilerine göre, kronik enfeksiyonları elimine etmek ve böylece hastalığın başlamasını önlemek için kök rezeksiyonu veya

diş çekimi gibi cerrahi işlemler önerilmektedir. Dentoalveoler ameliyat planlanıyorsa MRONJ tedavisi için denosumab indüke antiyosorptif tedavinin kesilmesi önerilir. Denosumabın antiyosorptif etkilerinin zamanla azalması nedeniyle (birkaç hafta içinde), denosumab tedavisinin tercihen ameliyattan en az 3 ay önce kesilmesini öneren çalışmalar da bulunmaktadır.^{27,35}

Trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF), rekombinant insan kemik morfogenetik protein 2(rhBMP-2) ve kök hücre gibi doku onarım faktörlü otolog maddelerin günümüzde MRONJ tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlandığı birden fazla çalışma mevcuttur. Bu maddeler içerdikleri büyüme faktörleri ve iyileşmeyi stimüle etmeleriyle gelecek vad etmektedirler. Bu maddeler arasında Lökosit zengin TZF ağız içi bakterileri de inhibe etmekte (özellikle aktinomiçes ve türlerini) bu sayede prognozu belirgin ölçüde geliştirdiği söylenmektedir. Vücudun kan, kemik iliği veya yağ dokusundan alınan kök hücre kültürleri kullanımları arasında belirgin iyileşme farklılığı gözlenmemektedir ve epitelizasyonun yanı sıra diğer iyileşme faktörleriyle birlikte kullanıldığında kök hücrelerin MRONJ'ın ilerlemesini durdurduğu ve belirgin ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir. rhBMP-2 daha çok kemik iyileşmesi üzerine etkilidir ve TZP ile beraber kullanıldığı bir çalışmada belirgin vaskülerite artışı, fibrin ve kollajen onarımı görülmüştür. Ancak yine de osteonekrotik dokudaki iyileştirme özellikleri MRONJ evreleriyle ilişkilidir³⁶⁻⁴³. Er:YAG lazer (2940 nm) ile nekrotik kemiğin kaldırıldığı ve sağlam kemikten kan gelene kadar vaporize edildiği ve diod lazer (808 nm)-TZP kombinasyonu MRONJ'lar üzerinde etkili tedavi sağlandığı yara yerinin 2 yıl sonraki kontrolünde iyi şekilde kapandığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır⁴⁴. Yine lazerlerin MRONJ için kullanıldığı çok fazla çalışma da literatürde yer almaktadır⁴⁵⁻⁴⁷. 20 ayrı bölgede ultrasonik piezocerrahinin ve ek olarak antibiyoterapinin kullanıldığı çalışmada bakteriyel biofilmin değişikliğe uğratıldığı, nekrotik kemiğin sağlam kemiğe kadar alındığı belirtilmektedir⁴⁸. Yine piezocerrahi ile 58 yaşındaki hastanın 8 yıldır bifosfonat türevi ilaçlar

kullanması sebebiyle oluşan MRONJ'unun flepsiz şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir⁴⁹.

Hiperbarik oksijen (HBO) ve ozon terapisinin MRONJ vakalarında kullanıldığı durumlar da literatürde belirtilmiştir. Cerrahiye ve antibiyotiklere yardımcı olarak HBO ve ozon terapisi, MRONJ tedavisinde yararlı olabilir, çünkü kemik turnoverinde yer alan redoks duyarlı hücre içi sinyal moleküllerini pozitif olarak modüle eden reaktif oksijen ve azot türleri üretir. 43 ve 78 yaşları arasında toplam 16 hastada yapılan vaka serisi çalışmasında HBO terapisiyle lezyonların büyük çoğunluğunun mukozal örtülmeye eğilimi olduğu gösterilmiştir⁵⁰ HBO terapisi ve ardından antibiyotiklerin (levofloksasin ve klaritromisin) kombine kullanılmasıyla da ağrı ve şişlik şikayetlerinin azaldığını belirtilen çalışmalar da bulunmaktadır⁵¹. Flor-18 etiketli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) incelemesiyle hastaların cerrahi debridman ardından antibiyotik kullanım ile HBO terapisi alan hastanın kemiğinde belirgin iyileşme görülen çalışmalar bulunmaktadır^{52,53}. Ozon terapisi uygulanan hastaların 5 yıllık takibinin yapıldığı 131 vaka serilik çalışmada hastaların yaklaşık yüzde 90'ında semptomlarda düzelme ve iyileşmede belirgin artış görülmüştür⁵⁴. Cerrahi müdahalenin ardından toplam 8 seans 3 dakikayı geçmeyecek şekilde ozon terapisi ve antibiyotik uygulanan bir başka vaka serisi çalışmasında da hastaların büyük çoğunluğunda belirgin histolojik ve klinik iyileşme görülmüştür⁵⁵.

Vitamin ve hormon ek takviyelerinin MRONJ tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Teriparatid de bu ek takviyelerdendir. Teriparatid, rekombinant insan paratiroid hormonunun 1-34 amino asit fragmanını içeren sentetik bir polipeptid hormondur ve kemik oluşumunu uyararak tek osteoporoz tedavisidir. Doğrudan kemik oluşumunu stimüle ettiği ve ayrıca kemik kuvvetinin üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Osteokalsin(OC) ve çapraz bağlı c-terminal telopeptid tip 1 kollajen (CTX) serum seviyelerinin teriparatid terapisi ile değişiminin değerlendirildiği bir çalışmada 6 hastada OC seviye-

leri ve 4 hastada CTX seviyeleri 3. ayda belirgin oranda yükselmiştir ve MRONJ'lar iyileşme göstermiştir⁵⁶. 78 yaşındaki kadın hastaya başlangıç düzeyinde teriparatid verilir MRONJ iyileşmesinin değerlendirildiği çalışmada mukozal lezyonun üstünü komple kapatmaya başlamış ve 4. haftada ağrısı belirgin oranda azalmıştır⁵⁷. Teriparatid ile daha fazla sayıda başarılı klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri de bulunmaktadır^{58,59}. Pentoksifilin periferik ve beyin damarlarının hastalıklarında kullanılan vazodilatör bir ajandır. Tokoferol ise E vitamini türevidir. Bu iki maddenin MRONJ tedavisinde kombine kullanılması araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Multipl myelom veya metastatik kemik hastalığı bulunan hastaların MRONJ'ların tedavisinde belirgin şekilde kemiğin mukozal ile örtülmesi, kemik iyileşmesinin düzelmesi ve semptomlarda düzelme görüldüğü rapor edilmiştir^{60,61}. Bunların haricinde yapılan hayvan deneyi çalışmalarında vitamin D eksikliğinin MRONJ şiddetini ve görülme sıklığını artırdığı da bildirilmektedir^{62,63}. Asidik ortamın MRONJ oluşumu için belirgin risk oluşturduğu bu yüzden de alkali ortamın MRONJ'u önleyici olarak engelleyebileceğinin araştırıldığı bir başka hayvan deneyi çalışmasında ise farelerin dişleri çekilip sodyum bikarbonat çekim soketlerine yerleştirilmiştir. Soketlerde MRONJ oluşmadığı bildirilmiştir⁶⁴.

Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesinde intravenöz bifosfonat kesilmesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak nekroz geliştiği durumda onkolog tarafından yumuşak doku iyileşmesi oluşana kadar ilaç tedavisi durdurulabilmektedir. Kesin tanısı konulmuş MRONJ hastalarında esas amaç ağrı oluşumunu yok etmek, yumuşak ve sert dokudaki enfeksiyonu kontrol altına almak ve kemik nekrozunu minimum düzeye indirmektir. Bu nedenle MRONJ olan hastalarda dentoalveoler cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Çünkü işlem sonrası cerrahi nekroza maruz kalmış alanların oluşabileceği bildirilmiştir^{34,11}. Ristow ve ark.'nın yaptığı çalışmada, konservatif tedavinin uygulandığı vakalarda başarı oranı %20 iken cerrahi tedavi olgularında başarı oranının %85 olduğu bildirilmiştir²⁷.

Ancak patolojik fraktür görülen veya sık sık alevlenme geçiren evre 3 hastalarda mandibula rezeksiyonu uygun görülmektedir. Maksillada durum bir miktar daha komplikedir çünkü maksillanın antrumlarla ilişkisi schneiderian membranının debridmanını da zorunlu kılmaktadır ayrıca obturatör gerekli olabilmektedir. Defekt kapatmak için kas flebi, yağ doku veya vücudun başka bir bölgesinde alınan serbest doku flebi gerekli olabilmektedir⁶⁵. Hiperbarik oksijen tedavisi de MRONJ hastalarında profilaktik olarak olmasa da etkili olabilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin etkisi ise yeni kapillerlerin oluşumunun sağlanması ve bu sayede özellikle nekrotik kemiğin merkezine ulaşmayan oksijen gradientini kademeli olarak artırmaktadır. Bu etkiyi makrofajların reseptörleri ile anjiyojenik faktörler ve sitokinler aracılığıyla yapmaktadır. Ancak yine de osteoradyonekroz ve diyabetik ülser durumlarında MRONJ vakalarına göre daha efektif ve anlamlı endikasyona sahiptir^{19,66}.

Kanser için intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda kanserin kendisinin sebep olduğu down-regülasyon büyük problem yaratmaktadır. Normal doku hemostazını büyük oranda baskılayıp hemostazın kendi patolojik dokularında toplanmasını sağlamaktadırlar. Malign hiperkalsemi buna bir örnektir ve kesinlikle bifosfonat endikasyonuna sahiptir. Bu bir paraneoplastik olgudur. İntravenöz bifosfonatların 3 primer endikasyonu multiple myelom, metastatik göğüs kanseri ve metastatik prostat kanseridir. Bunların dışındaki vakalarda da doku iyileşmesi ister istemez bozulmaktadır. Kemoterapi endike olabilmektedir ancak kemoterapi tek başına osteonekrotik değişikliklere sebep olmamaktadır ve geri dönüşlüdür⁶⁷.

Dental problemler de MRONJ riskine sahiptirler. Dental apse, aktif periodontit ve oklüzal travma bunlardan en sık karşılaşılanlardır. Özellikle aktif periodontitis, bakterilerin kemik yıkımı sebebiyle rezorpsiyonun apozisyona baskın olmasına sebep olur ancak bifosfonatlar bu durumu tersine çevirirler ve bozulmuş ve enfekte kemiğin yıkımını engelleyip osteonekroz için uygun du-

rum oluştururlar. Ayrıca yapılan bir çalışmada MRONJ hastalarının %84'ünün aktif periodontitis kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Kendiliğinden gelişen yaklaşık ¼ oranında MRONJ vakaları da bulunmaktadır. Ancak genellikle bir dental işlem sebebiyle kemiğe uygulanan cerrahi travma ve buna bağlı olarak enflamatuar süreç kaynaklıdır. Bu süreçler de remodelling ve rezorpsiyon süreçleridir⁶⁸. Bifosfonatlar antirezorptif etki gösterip nekrotik kemiğin elimine edilmesini engeller ve bu nekrotik kemik de nöral innervasyona sahip olmadığı için ağrılı değildir. Ancak bakterilere bağlı sekonder enfeksiyon ve ağrı riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Genel bir kural olarak bifosfonat tedavisine başlanması planlanan kanser hastası veya osteoporotik hastaların ağız bakım işlemleri 3 aydan kısa sürede bitirilmeye çalışılmalıdır. Hastanın ağız bakım alışkanlıklarına göre radikal davranmak da gerekli olabilmektedir. Ayrıca acil olarak bifosfonata başlaması gereken kanser hastalarında ise tedavi bekletilemez ve tek dozda bile osteonekroz oluşabileceği ve her dozda osteonekroz riskinin arttığı söylenmelidir. Yine de genellikle 3. ve daha fazla sayıdaki dozlar osteonekroz oluştururlar¹¹.

Aktif bifosfonat kullanan hastalarda da ilk olarak oral mi yoksa IV mi kullanıldığı sorulmalıdır. Daha sonra da genel intraoral muayene yapılmalıdır. Dişeti çekilmeleri, mobilite, kemik ağrısı, fistül varlığı, şişlikler değerlendirildikten sonra yüksek riske sahip torus, eksostoz ve mandibular lingual kortekse dikkat edilmelidir. Travmalardan uzak tutulmaya çalışılmalıdır. Radyografide ise artmış kemik yoğunluğu ve osteolizis görünümünde düzensiz radyolüensiler değerlendirilmelidir. Periodontal aralık ve lamina duraya özellikle bakılmalıdır. Çünkü periodontal ligaman genişlemesi veya sklerozu, lamina dura kaybı evre 0 bifosfonat toksisitesi göstergelerinde sayılmaktadır. Hastalarda elektif cerrahi işlemlerden olabildiğince kaçınılsa da 3. ve 4. derece mobil dişlerin çekim endikasyonu bulunmaktadır. Profilaktik ve postoperatif antibiyotik kullanımı gerekli olabilmektedir. Bundan daha az mobil dişler mümkünse splintlenmelidir. IV bifosfonatların kesilmesi ise yalnızca medikal onkolog tarafından yapılabilmektedir.

Diş hekimine burada düşen görev osteonekroz oluşumuna sebep olabilecek faktörleri elimine etmek ve ağrı ile enfeksiyonu kontrol altına almaktır⁶⁹.

Günümüzde bifosfonatlar osteopenik hastalarda osteoporözün ilerlemesini durdurmak amacıyla da reçete edilmektedir. En çok kullanılan ilaçlar ticari isimleriyle Fosamax (Alendronik Asit), Zometa (Zoledronik Asit) ve Bonivadur (İbandronik Asit). Bu ilaçlar oral yolla alınmaktadır ve alendronik asit aralarında en çok MRONJ oluşturan bifosfonat türüdür. Çünkü bu ilacın yarı ömrü 10 yıla kadar bile çıkabilmektedir. Etidronat ve tiludronat ise yalnızca Paget hastalığı için endikedir ve literatürde MRONJ oluşturduğuna rastlanmamıştır⁷⁰.

Oral yolla bifosfonat alan hastalarda MRONJ riskini artıran temel 3 faktör; bifosfonat tedavi süresi, özellikle prednizon olmak üzere steroidlerle desteklenmiş bifosfonat kullanımı ve methotreksat ile bifosfonat kullanımınıdır. Prednizon ve methotreksat özellikle romatoloji hastalarında endikedir. Steroidler kollajen yıkımı üzerinde etkilidir. Methotreksat ise meduller kök hücrelerin ve osteoklastların üzerinde etkilidir. Özellikle postmenapozal dönemdeki kadın hastalara yazılan bifosfonatların sayısı belirgin ölçüde artmaktadır. Oral bifosfonat kullanımı 2 yıldan az olduğunda minimal oranda riske sahipken 2 yılı geçen kullanımı MRONJ riskini artırmaktadır. 7 yıl ve üstünde bifosfonat kullanımlarının sonuçları ise çok daha kötü olabilmektedir. Bu bifosfonatların steroidlerle beraber alınması ise riski artırmaktadır. Genelde kadın hastaların romatoid artrit, lupus eritematozus gibi immünolojik rahatsızlıkları sebebiyle steroid kullanmaları gerekli olabilmektedir. Bu da MRONJ riskini belirgin ölçüde artırmaktadır¹⁰.

Risk faktörlerini belirlemede önemli yollardan biri de bifosfonatların neden olduğu kemik iyileşmesinin sistemik baskılanmasına yaklaşık olarak oranlanan CTX olarak da bilinen serum testidir (Tablo 3)⁷¹.

Tablo 3: Oral Bifosfonat Kullanan Hastaların Laboratuvar Risk Değerlendirmesi

CTX değeri	Osteonekroz Riski
≥ 150 pg/ml	Yok
126-149 pg/ml	Düşük
100-125 pg/ml	Orta
<100 pg/ml	Yüksek

Kemik remodellingi, idrar ve kanda bulunan, kemik dönüşüm/yenilenme markerlarıyla değerlendirilebilir. Alkalen fosfataz ve osteokalsin kemik apozisyonu için belirteçlerdir. Ancak MRONJ kemik formasyonu ile değil rezorpsiyonu ile ilgili bir durumdur. Serum CTX seviyesi rezorpsiyonun en önemli belirteçidir^{72,73}. Serum CTX seviyesi birkaç günden 2 haftaya kadar kemikte olan değişiklikleri belirleyip bir referans oluşturabilir. Kemik mineral yoğunluğu, basit bir testtir ve rezorpsiyon değerlendirilmesi için geç sonuç verir. Ayrıca sadece bölgesel kemik değerlendirilmesi için yararlıdır⁷⁴. Serum CTX ise özellikle rezorpsiyonun yenilenen kemik miktarıyla oranının değerlendirilmesinde yararlıdır.

CTX tip 1 kollajenin karışık zincirindeki C-terminal telopeptidin serum seviyesini ölçmektedir. Kollajen peptid zincirinin sonunda karboksil atomu rezorpsiyonla bölünür. Kemik aminle sonlanan peptid zincirinde osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonucu indirgenmiş kollajen ürünler oluşur. Bunlar tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi (NTx) olarak adlandırılır. Rosen ve ark. CTX'in kemik rezorpsiyonu ve antirezorptif tedavinin etkisiyle yakın ilişkide olduğunu göstermişlerdir [72]. CTX sadece bir rehber olarak işlev görür ve yalnızca oral olarak bifosfonat kullanımlarında endikedir. Aynı zamanda kanser hastaları ve bifosfonat ile kombine prednizon veya methotreksat kullanan hastalar için de bir belirteç değildir. CTX seviyesi 7 yıldan uzun süredir bifosfonat kullanan hastalarda, hastaların 6 ila 9 aylık zaman kadar ilaç kullanımını kesmesiyle 150 pg/ml'nin üstüne çıkabilir ancak seviyesi kendiliğinden tekrar değişiklik gösterip düşebilir. Bu hekimde şüphe uyandırmamalıdır. Çünkü kemik iliği

baskılanması bittiği için tekrar osteoklastik aktiviteye bağlı olarak düşebilir^{75,76}.

Sonuç olarak, 2 yıldan az süreyle oral bifosfonat kullanan hastalar diş hekimleri, periodontologlar ve oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından yapılacak işlemler açısından risk taşımazlar. Dental implant tedavisi için ise aynı durum geçerli değildir. İlacın doz ayarlaması, bırakılması veya ilacı ara verilmesi mantıklı olabilmektedir. CTX değeri 6 aylık ilaç bırakılması sonucu ölçülmelidir ve 125 pg/ml üstündeyse işlem yapıp 3 ay sonra tekrar ilacı başlanmalıdır⁷¹.

Kaynaklar

- Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1997; 80(S8):1652-1660.
- Kanis JA, Gertz B, Singer F, Ortolani S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis international* 1995; 5(1):1-13.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2005; 63(11):1567-1575.
- Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2010; 136(8):1117-1124.
- Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series. *Minerva stomatologica* 2010; 59(11-12):593-601.
- Marx RE. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Company; 2007.
- Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1117(1):209-257.
- Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa GJJoSoP, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. 2016; 6(2):97.
- Dixon RJJDR. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. 1997; 76:336.
- Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *British dental journal* 2017; 222(2):121.
- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *The oncologist* 2009; 14(2):181-191.
- Baqain ZH, Sawair FA, Tamimi Z, Bsoul N, Al Edwan G, Almasad JK, et al. Osteonecrosis of jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a Jordanian teaching hospital. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2010; 92(6):489-494.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 72(10):1938-1956.
- Gürbüz-Urvasızoğlu G, Saruhan N, Ataol MJIJoCO, Surgery M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) Induced by Incompatible Complete Removable Denture: A Case Report. 2017; 3(2):7.
- Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *British dental journal* 2009; 206(2):93.
- Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 68(4):797-804.
- Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. In: *Seminars in musculoskeletal radiology*: Thieme Medical Publishers; 2016. pp. 305-314.
- Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011; 69(6):e1-e4.
- Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular cell* 2013; 5(1):1.
- Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2007; 4(1):37.
- AHMADOV R, KARACAOĞLU F, AKKAYA M. Diş Hekimlerinin Bisfosfonatlar ve Bisfosfonat İlişkili Çene Nekrozu Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Dishekimliği Bilimleri Dergisi* 2018; 24(2).
- Woolorton E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(13):1684-1684.
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. Tooth extraction and oral bisphosphonates: comparison of different surgical protocols. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2011; 78(6):647-648.
- Ristow O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 43(11):1391-1393.
- Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 66(12):2646-2653.
- Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(3):471-476.
- Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2015; 43(2):290-293.
- Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40(4):303-309.
- Di Lorenzo S, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the oral mucosa in patients with BRONJ at III stage: a microscopic study proves the unsuitability of local mucosal flaps. *Journal of clinical medicine research* 2013; 5(1):22.
- Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clinical oral investigations* 2012; 16(4):1143-1152.
- Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40(7):568-571.
- Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, et al. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw—A single center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2018; 46(5):815-824.
- Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 73(3):437-442.
- Lemound J, Muecke T, Zeller A-N, Lichtenstein J, Eckardt A, Gellrich N-C. Nasolabial flap improves healing in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 76(4):877-885.
- Kyrgidis A, Toulis K. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis international* 2011; 22(1):369-370.
- Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *British journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 52(9):854-859.
- Cano-Durán JA, Peña-Cardelles J-F, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of clinical and experimental dentistry* 2017; 9(8):e1051.
- Sarkarat F, Motamedi MHK, Jahanbani J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Trauma monthly* 2014; 19(2).
- Ciccù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23(3):784-788.
- Ogata K, Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Sugimura Y, Hibi H, et al. Evaluation of the therapeutic effects of conditioned media from mesenchymal stem cells in a rat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like model. *Bone* 2015; 74:95-105.
- Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Simultaneous application of bone morphogenetic protein-2 and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *Journal of Oral Implantology* 2016; 42(2):205-208.
- Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralveolar transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head & face medicine* 2011; 7(1):16.
- Kikūri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(7):1668-1679.
- Fornaini C, Cella L, Oppici A, Parlatore A, Clini F, Fontana M, et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. *Laser therapy* 2017; 26(3):223-227.
- Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal* 2013; 18(4):e680.
- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in medical science* 2010; 25(1):101.
- Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser the-

Kaynaklar

- rapy: preliminary results. *Photomedicine and Laser Surgery* 2011; 29(7):447-452.
48. Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral and maxillofacial surgery* 2017; 21(1):41-48.
49. Ghurye S, Kwok J, Thakrar P, Patel V. The use of piezoelectric surgical debridement in the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a case report. *Oral Surgery* 2017; 10(4):e71-e76.
50. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon R, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65(7):1321-1327.
51. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *International journal of hematology* 2006; 84(4):343-345.
52. Fatema CN, Sato J, Yamazaki Y, Hata H, Hattori N, Shiga T, et al. FDG-PET may predict the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: report of a case. *Odontology* 2015; 103(1):105-108.
53. Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, et al. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical nuclear medicine* 2010; 35(8):590-591.
54. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(12):1741-1747.
55. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2007; 18(5):1071-1075.
56. Kwon Y-D, Lee D-W, Choi B-J, Lee J-W, Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International* 2012; 23(11):2721-2725.
57. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head & neck* 2011; 33(9):1366-1371.
58. Doh R-M, Park H-J, Rhee Y, Kim HS, Huh J, Park W. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Implant dentistry* 2015; 24(2):222-226.
59. Keskinruzgar A, Bozdog Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. Histopathological effects of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaw: an animal study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016; 74(1):68-78.
60. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2016; 122(4):455-459.
61. Magremanne M, Reycherl H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014; 72(2):334-337.
62. Hokojo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *Journal of bone and mineral research* 2010; 25(6):1337-1349.
63. Yanık S, Aras MH, Erkiş S, Bozdağ Z, Demir T, Cetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Archives of oral biology* 2016; 65:59-65.
64. Dayisoğlu EH, Ünğör C, Tosun E, Ersöz S, Duman MK, Taskesen F, et al. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2014; 117(3):329-334.
65. Carlson ER, Basile JD, JoO, Surgery M. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. 2009; 67(5):85-95.
66. Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. *Acta Odontologica Turcica* 2013; 30(1):35-38.
67. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. 2003; 21(21):4042-4057.
68. Ruppel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral oncology* 2014; 50(11):1049-1057.
69. ERSAN NJTKJoO, Topics MR-S. Bifosfonat Kullanımı ve Cerrahi İşlem Gereken Hastalarda Yaklaşım. 2015; 1(1):63-70.
70. Devogelaer J-P, Malghem J, Stasse P, De Deuxchaisnes CNJB. Biological and radiological responses to oral etidronate and tiludronate in Paget's disease of bone. 1997; 20(3):259-261.
71. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65(12):2397-2410.
72. Rosen H, Moses A, Garber J, Ilputaife I, Ross D, Lee S, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified tissue international* 2000; 66(2):100-103.
73. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral oncology* 2008; 44(11):1088-1089.
74. Baim S, Miller PD. Perspective: assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *Journal of bone and mineral research* 2009; 24(4):561-574.
75. Kwon Y-D, Kim D-Y, Ohe J-Y, Yoo J-Y, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(12):2644-2648.
76. Kwon Y-D, Kim Y-R, Choi B-J, Lee D-W, Kim D-Y. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence International* 2009; 40(4).

Uygulamalı Ünit Temizlik-Dezenfeksiyon Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi

Evaluation of the Efficiency of Applied Dental Unit Cleaning-Disinfection Training: Sakarya Oral and Dental Health Hospital

Gülsüm Kaya¹, Rasime Öznur Halıcı², Metin Çoban², Şeyma Trabzon³, Selma Altındış⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Sakarya

² Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

⁴ Sakarya Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Sağlık yönetimi ABD, Sakarya

ORCID

Gülsüm Kaya: <https://orcid.org/0000-0003-2517-5512>

Rasime Öznur Halıcı: <https://orcid.org/0000-0003-4072-6757>

Metin Çoban: <https://orcid.org/0000-0002-5604-3910>

Şeyma Trabzon: <https://orcid.org/0000-0001-9030-7804>

Selma Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-2805-5516>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gülsüm Kaya

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon kontrol Komitesi, Sakarya

E-mail: gulsum_5441@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12-03-2019 Kabul Tarihi / Accepted : 26-03-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Kaya G., Halıcı RÖ., Çoban M., Trabzon Ş., Altındış S.

Uygulamalı Ünit Temizlik-Dezenfeksiyon Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):21-26 DOI:10.34084/bshr.538903

Öz

Amaç	Tıbbi araç-gereçlerin ve hastane ortamının temizlik ve dezenfeksiyonunun prosedüre uygun yapılmaması hastane kaynaklı enfeksiyonlara, dirençli mikroorganizmaların yayılmasına ve temizlik-dezenfeksiyon konusunda gereksiz işlemlere bağlı hastane giderlerinin artmasına neden olabilir. Bu çalışmada amaç ağız ve diş sağlığı hastanesinde uygulamalı ünit temizlik ve dezenfeksiyon eğitiminin etkinliğini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Müdahale araştırması olarak planlanan çalışma Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi (SADSH)'de 24.07.2017-20.10.2017 arasında çalışan toplam 68 diş klinik yardımcısı ve temizlik personeline yapıldı. Çalışanlara ünit temizlik ve dezenfeksiyon konularındaki bilgileri değerlendirmek üzere sorular soruldu ve gözlemler yapıldı. Aynı gruba daha sonra Uygulamalı Ünit Temizlik Dezenfeksiyon Eğitimi (UTDE), enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından verildi. Çalışma grubunun aldıkları UTDE eğitimi sonrasında bilgileri GÖZLEM yoluyla değerlendirildi. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası gözlem sonuçları standart bir forma kayıt edildi. Elde edilen veriler SPSS 21 programında analiz edildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Sağlık çalışanlarının % 85'i kadın (n:58), %15'i erkek (n:10) olup; yaş ortalaması 38.4±7.1 (22-50) idi. Çalışmaya katılanların %44 (n:30)'ü temizlik personeli, %51 (n:35)'i diş klinik yardımcısı ve %4 (n:3)'ü hemşireydi ve sağlık çalışanlarının hastanede çalışma yılı ortalama 9±3 (2-13) yıldır. Gözlenen sağlık çalışanının %90'ı klinik çalışanı, %10'u klinik dışı çalışan idi. UTDE'ye katılım oranı %100 (n:68) idi. Ünit temizlik dezenfeksiyon uygulamaları işlemlerinden malzemelerin toplanması, kullanılan malzeme temizliği, reflektör kolu, kreşuar dezenfeksiyonu, ünit cihaz, kolluk, tabla ve asistan pedali dezenfeksiyonu ve eldiven değişimi işlem basamaklarında eğitim sonrası anlamlı iyileşme gözlemlendi (p<0.05).
Sonuç	Eğitim sonrası dönemde ünit temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarının prosedüre uygun yapıldığı, UTDE ile temizlik dezenfeksiyon yönünün temizden kirliye doğru artış gösterdiği, birim içi ve uygulamalı verilen eğitimlerin daha etkin olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.
Anahtar Kelimeler	Ağız ve diş sağlığı hastanesi, sağlık çalışanları, temizlik-dezenfeksiyon eğitimi

Abstract

Objective	Failure to perform the cleaning and disinfection of medical devices and hospital environments in accordance with the procedure may result in health care-associated infections, dissemination of resistant microorganisms, and increased hospital expenses due to unnecessary procedures for cleaning-disinfection. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of applied unit cleaning and disinfection training in oral and dental health hospital.
Materials and Methods	The study, which was planned as an intervention study, was carried out in Sakarya Oral and Dental Health Hospital between 24.07.2017-20.10.2017. Employees were asked questions about unit cleaning and disinfection and the observations were made. The same group was then given the Applied Unit Cleaning Disinfection Training (UCDT) by the infection control nurse. After UCDT training, the data of the study group were evaluated via observation. The results of the observation before and after the training were recorded in a standard form. The data were analyzed in SPSS 21 program and p <0.05 was considered as statistically significant.
Results	85% of healthcare workers were women (n:68) and 15% were men (n:10); the mean age was 38.4 ± 7.1 (22-50). 44% (n: 30) of the participants were cleaning staff, 51% (n: 35) of the dental clinic assistant and 4% (n: 3) of the nurses, and the average number of working year of health workers in the hospital was 9 ± 3 (2- 13) year. 90% of the health care workers were clinical workers and 10% were non-clinical workers. Participation to UCDT was 100% (n: 68). Significant improvement was observed in unit cleaning, material cleaning, reflector arm, cuspidor disinfection, unit device, arm cuff, table and assistant pedal disinfection and glove exchange process steps after unit cleaning (p <0.05).
Conclusion	It was concluded that the unit cleaning and disinfection applications in the post-training period were performed in accordance with the procedure, the cleaning disinfection direction with UCDT increased from clean to dirty, and the in-unit and applied training were more effective.
Keywords	Oral and dental health hospital, health workers, cleaning-disinfection training

GİRİŞ

Diş kliniklerinde diş işlemleri esnasında meydana gelen ve Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin Resistant Enterococcus, Acinetobacter spp. ve Clostridium difficile gibi önemli mikroorganizmaları içeren çevresel kontaminasyonun hastalar ve sağlık çalışanları için risk oluşturduğu tartışılmaz bir gerçektir. Bu anlamda, çalışmalar çevresel yüzeylerin temizlenmesi ve/veya dezenfekte edilmesinin kontaminasyonu azalttığını ve sonuç olarak enfeksiyon oluşumunu azaltmaya katkıda bulunduğunu göstermektedir. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) suşlar ile kolonize veya enfekte olmuş bireyler tarafından kontamine olan üniteler, cansız ortamın uygun şekilde temizlenmesi ve dezenfeksiyonu sağlanamazsa, yeni kabul edilen hastalar için bir risk oluşturur^{1,5}.

Hastane kaynaklı enfeksiyonları (HE) kontrol etmek için mevcut kaynaklar çok yönlü bir yaklaşımı desteklese de HE önlemede tek bir yöntem yoktur. Enfeksiyöz etkenlerin bulaş yollarını bilmek ve temel enfeksiyon kontrol önlemleri prensiplerini uygulamak HE'yi azaltmada kritik öneme sahiptir. Potansiyel patojenler için çevre bir rezervuar kaynağıdır ve sağlık kurumlarında bulaşmayı önlemek için temel bir gereklilik, çevre temizliğidir^{2,4,6}.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Health Care Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), mikroorganizmaların bulaşmasında çevrenin önemini kabul ederek, hastalara çok yakın temasta bulunan, sık sık dokunulan yüzeylerin uygun şekilde temizlenip dezenfekte edilmesini ve sağlık kurumlarının ve sağlık personelinin bu prosedürlere bağlı kalmasını önermektedir^{3,5}. Bu anlamda, temizlik/dezenfeksiyon prosedürü olarak gösterilen cansız yüzeylerin temizleme ve dezenfeksiyon işlemlerinin etkinliği, ölçülebilir sonuçlar ile bilimsel bir süreç olarak araştırılmalıdır^{6,3,7,8}. Temizlik personelinin temizlik-dezenfeksiyon uygulamaları ve enfeksiyon kontrol önlemleri konusundaki bilgi/beceri düzeylerinin değerlendirilmesi, alanlardaki uygulamaların gözlenmesi ve gerekli görülen eğitim programlarının uygulanması sağlık

kurumlarının özellikle de enfeksiyon kontrol komitelerinin görevleri arasındadır^{9,10}.

Sağlık çalışanlarının eğitimi HE'nin oluşumu ve yayılımını önleme de oldukça önemlidir¹¹. Bu çalışmada amaç ağız ve diş sağlığı hastanesinde uygulamalı ünit temizlik ve dezenfeksiyon eğitimi etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma müdahale araştırması olarak gerçekleştirildi.

a-Araştırmanın yapıldığı yer ve zaman:

Çalışma Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi'nde (SADSH) 24 Temmuz 2017-20 Ekim 2017 arası yapılmıştır. SADSH'de sağlık çalışanlarına yıllık eğitim programına göre düzenli temizlik dezenfeksiyon eğitimi verilmektedir.

b-Araştırma İzinleri:

Çalışmaya başlamadan önce SADSH yöneticiliğinden yazılı çalışma onayı alınmıştır.

c-Çalışma Dönemleri:

- c.a-Eğitim Öncesi Dönem (EÖD): 24.07.2017-01.09.2017 arası dönem olup uygulamalı ünit temizlik dezenfeksiyon eğitimi öncesi dönemdi. EÖD'de SADSH yıllık eğitim planına göre diş klinik çalışanlarına ünit temizlik ve dezenfeksiyon konularında genel eğitim verildi. Bu sürede sağlık çalışanlarının temizlik ve dezenfeksiyon uygulamaları gözlemlendi ve gözlem verileri gözlem formuna kayıt edildi.
- c.b-Uygulamalı Ünit Temizlik Dezenfeksiyon Eğitimi (UTDE): Diş klinik çalışanlarına 4-5-6 Eylül 2017 tarihlerinde UTDE enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından verildi. Sağlık personeline UTDE'de temizlik ve dezenfeksiyon işlem basamakları uygulamalı gösterilmiş ve diş klinik çalışanları temizlik dezenfeksiyon işlemlerini eğitim sırasında uygulandı.
- c.c-Eğitim Sonrası Dönem (ESD): 11.09.2017-20.10.2017 arası dönem olup, kliniklerde çalışan sağlıkçıların UTDE sonrası gözlemlendiği dönemdi. ESD'de

elde edilen gözlem verileri gözlem formuna kayıt edildi.

d-Verilerin Toplanması:

Çalışma dönemi boyunca EÖD ve ESD'de elde edilen gözlem verileri araştırmacı tarafından oluşturulan standart bir gözlem formuna kayıt edildi. Gözlem formu sosyodemografik verileri içeren 5 değişken ve temizlik dezenfeksiyon uygulamalarının değerlendirilmesini içeren 13 değişkeni olmak üzere toplam 18 değişkenden oluşmaktaydı.

e-Verilerin Değerlendirilmesi:

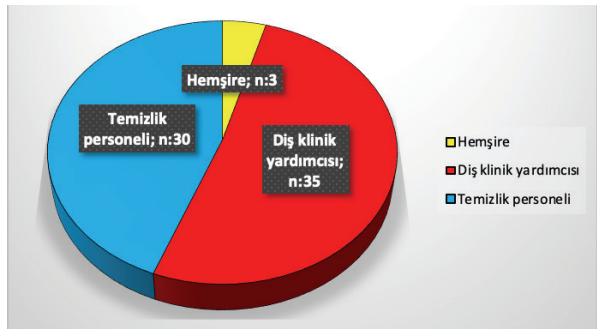
Verilerin analizi IBM SPSS İstatistik Programı versiyon no 22.0 ile yapıldı (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). Verilerin değerlendirilmesinde; kategorik değişkenler için sayı ve

yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında pearson ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Diş kliniğinde çalışanlardan çalışmaya alınan 68 personelin demografik verilerine ilişkin bilgiler Tablo-1'de gösterildi. Çalışmaya katılanların mesleklere göre dağılımı Şekil-1'de gösterildi. Gözlenen sağlık çalışanının %90'ı klinik çalışanı, %10'u klinik dışı çalışanı olup sağlık çalışanlarının hastanede çalışma yılı ortalama 9 ± 3 (2-13) yıldır. UTDE'ye katılım oranı %100 idi. EÖD ve ESD'de temizlik dezenfeksiyon uygulamaları gözlem sonuçları Tablo-2'de verildi.

Özellikler	n (%)
Kadın	58 (85)
Erkek	10 (15)
Yaş ortalaması	38.4 ± 7.1 (22-50)



Temizlik Dezenfeksiyon Uygulamaları	Uygulamalı Eğitim Öncesi Dönem (n:68)		Uygulamalı Eğitim Sonrası Dönem (n: 68)		p değeri
	n	%	n	%	
Malzemelerin Toplanması	46	%67.6	66	%97.0	0.001*
Kullanılan Malzemelerin Temizliği	28	%41.1	50	%73.5	0.001*
Çöplerin Atılması	50	%73.5	56	%82.3	0.214
Birinci Eldiven Değişimi	57	%83.8	59	%86.7	0.628
Reflektör Kolu Dezenfeksiyonu	28	%41.1	46	%67.6	0.001*
Ünit Kollukları Dezenfeksiyonu	18	%26.4	35	%51.4	0.002*
Ünit Tablaları Dezenfeksiyonu	17	%25.0	37	%54.4	0.001*
Ünit Cihazları	18	%26.4	37	%54.4	0.001*
Ünit Asistan Paneli Dezenfeksiyonu	20	%29.4	51	%75.0	0.001*
Kreşuar Dezenfeksiyonu	30	%44.1	55	%80.8	0.001*
Temizlikte Sil At Sil Uygulaması	29	%42.6	45	%66.1	0.005*
İkinci Eldiven Değişimi	36	%52.9	54	%79.4	0.001*
Yeni Malzeme Konulması	54	%79.4	58	%82.2	0.368

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık
*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

TARTIŞMA

Sağlık hizmet uygulamaları esnasında gelişen enfeksiyonları azaltmanın bir yolu da hastane ortamında sıkça dokunulan nesnelerin uygun şekilde çevresel temizliğinden geçmektedir¹².

Diş tedavisi sırasında doğrudan ya da dolaylı olarak çevre, mikroorganizmalarla kontamine olmaktadır. Çevre yüzeylerden diş hekimi ve yardımcısı ya da hastalara mikroorganizma bulaştığı bildirilmemesine karşın çevre yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi önerilmektedir¹³.

Weinstein yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinden gelişen hastane enfeksiyonlarında kaynağın %40-60'ından hastaların endojen florasının, %20-40'ından personelin ellerinin, %20-25'inden floradaki antibiyotik kaynaklı değişikliklerin ve %20'sinden kontamine çevrenin sorumlu olduğunu belirtmiştir¹⁴. Bu sonuçlar bize hastane enfeksiyonlarının kontrolünde çalışma ortamındaki yüzeylerin temizlik ve dezenfeksiyonunun önemini göstermektedir.

MRSA, Vancomycin Resistant Enterococcus, Acinetobacter spp. ve Clostridium difficile gibi insan sağlığını ciddi olarak tehdit eden bakteriler ilgili çevresel yüzeylerde günler ve haftalar boyunca hayatta kalabilir. Yapılan bir çok çalışma, çevresel yüzeylerin temizlenmesinin / dezenfekte edilmesinin bu patojenlerin bulaşmasını azaltabileceğini göstermektedir¹⁵.

Kullanılan dezenfektan, yüzeyde kan ya da diğer potansiyel infeksiyöz madde varsa tüberkülosidal etkili orta düzeyli dezenfektan; yoksa HIV ve HBV'ye etkili düşük düzeyli dezenfektan olmalıdır. Dezenfeksiyon öncesi temizlik işlemi de atlanmamalıdır. Temizlenmemiş bir yüzeyde dezenfektanın etkinliğinden emin olunamaz. Daha az maliyet ve yüksek etkinlik için tüberkülosidal etkili dezenfektan ve kir çözücü bir deterjanı birlikte içeren, temizleyici/dezenfektan bir ürün seçilebilir¹⁶.

Ramphal ve ark., 2012 yılında bir Çocuk Tıp Merkezi'nde sağlık hizmetleri ile ilgili enfeksiyonları azaltmak için yapmış oldukları bir çalışmada, oda temizliği konusunda personele uygun temizlik için 3 ardışık eğitim verilmiş ve ardından eğitim öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır. Temizlenmiş yüzeylerin yüzdesi üç eğitimden sonra anlamlı bir şekilde artmıştır (% 20, % 49 ve % 82). Bu sonuçlar tekrarlanan eğitimlerin personelin enfeksiyon konusundaki tutum ve davranışlarını olumlu yönde değiştirdiğini göstermektedir (p = 0.007)¹².

Smith ve ark.¹⁷ eğitim ve davranışsal müdahalenin hastane temizliği üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları müdahale çalışmasında oda temizlik personeline 3 ay aralarla 4 tabakalı eğitim vermişler ve temiz yüzey yüzdesini eğitim öncesi ve her müdahale sonrası karşılaştırmışlardır. Temizlik kontrolünün yapıldığı ilgili oda bölümleri banyo iç kapı kolu, klozet, ana ışık anahtarı, hasta telefonu, hasta başucu masası, yatak başlığı, yatak başlığındaki kontrol paneli, tuvalet ışığının anahtarı, dış kapı kolu, yatak kontrol düğmesi, sifon, lavobo musluk kolu, sabunluk idi. Sonuçta eğitim öncesi temiz yüzey yüzdesi her eğitim tabakası sonrası anlamlı olarak artmış bulunmuş¹⁷. Bizim çalışmamızda çalışma ortamındaki aletlerin yüzey temizliğinin (reflektör kolu, ünit koluğu, ünit tablaları, ünit asistan paneli ve kreşuar) dezenfeksiyonu ile ilgili temel sorulara verilen cevapların eğitim sonrası dönemde eğitim öncesine göre anlamlı olarak arttığını tespit ettik.

Köse ve ark.¹⁰, bir araştırma hastanesinde çalışan temizlik personellerinin hastane enfeksiyonları ve temizliği konusundaki eğitiminin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre eldiven giyildikten sonra tüm çalışma boyunca hiç çıkarılmamalıdır sorusuna eğitim sonrası doğru cevap verenlerin yüzdesinde anlamlı bir artış bulunmuş (p<0,05) olup çalışmamızda, eğitim sonrası eldiven değişimi konusunda doğru cevap veren personel yüzdesinde anlamlı bir artış bulundu (p=0,03).

SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada, ESD'de ünit temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarının prosedüre uygun yapıldığı, UTDE ile temizlik dezenfeksiyon yönünün temizden kirliye doğru artış gösterdiği, Eğitim planı kapsamında yıllık düzenli olarak verilen genel temizlik dezenfeksiyon eğitimlerinin etkinliğinin yetersiz olduğu, Birim içi ve uygulamalı verilen eğitimlerin daha etkin olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. HE'yi azaltmak için; belirli protokoller belirlenmeli, düzenli hizmet içi personel eğitim programları uygulanmalı ve kontrol listeleri kullanılmalıdır. Özellikle çalışma yüzey alanlarının ve kullanılan araç gereçlerin dekontaminasyonu için kişisel koruyucularının kullanımının yanı sıra personel eğitim ve öğretimi büyük önem göstermektedir. Bu nedenle hastane yöneticileri, hastane enfeksiyonlarını azaltmaya odaklı tasarlanmış eğitim programlarını sağlık personeline uygulamak için kaynak ve destek sağlamalıdır ve bu eğitim programlarının çalışanlarda davranış değişikliğine yol açıp açmadığını takip etmelidirler.

Kaynaklar

1. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011; 30 (12): 1473–1481.
2. Vandini A., Temmerman R., Frabetti A., Caselli E., Antoni P., Balboni PG., et al. Hand surface biocontrol in hospital using microbial based cleaning products, *PLOS ONE*. 2014; 9: 9.
3. Ferreira AM., Andrade D., Rigotti MA., Almeida MTG., Guerra OG., Junior AGS. Assessment of disinfection of hospital surfaces using different monitoring methods, *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2015; 23 (3): 466-74.
4. Han JH., Sullivan N., Leas BF., Pegues DA., Kaczmarek JL., Umscheid CA. Cleaning hospital room surfaces to prevent health care-associated infections, *Ann Intern Med*. 2015; 163 (8): 598–607.
5. Alfa MJ., Lo E., Olson N., RacRae M., Buelow-Smith L. Use of a Daily disinfectant cleaner instead of a Daily cleaner reduced hospital-acquired infection rates. *American journal of infection control*. 2015; 141-6.
6. Mitchell BG., Digney W., Locket P., Dancer SJ. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a hospital and the role of hydrogen peroxide decontamination: an interrupted time series analysis, *BMJ Open*. 2014; 4.
7. Zambrano AA., Joner A., Otero P., Ajenjo MC., Labarca JA. Assessment of hospital Daily cleaning practices using ATP bioluminescence in a developing country. *Braz J Infect dis*. 2014; 18 (6): 675-677.
8. Clifford R., Sparks M., Hosford E., Ong A., Richesson D., Fraser R. et al. Correlating Cleaning Thoroughness with Effectiveness and Briefly Intervening to Affect Cleaning Outcomes: How Clean Is Cleaned?, *PLoS ONE* 11(5): e0155779. doi:10.1371/journal.pone.0155779
9. Uyar Y. Hastane İnfeksiyonlarını Önlemede Personel Sağlık Kontrol Çalışmaları ve Eğitim Stratejileri, 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. 2005; 493-503.
10. Köse Ş., Gül S., Ersan G., Senger SS., Maraş GB. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çalışan Temizlik Personellerinin Hastane İnfeksiyonları ve Temizliği Konusundaki Eğitiminin Değerlendirilmesi, *Tepecik Eğit Hast Derg* 2011; 21 (2): 85-90.
11. Artan C., Artan MO., Baykan Z. Sağlık Personelinin Sağlık Riskleri ve Hastane Enfeksiyonları ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Uygulamaları, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2015; 5 (2): 6-11
12. Ramphal L, Suzuki S, McCracken IM, Addai A. Improving hospital staff compliance with environmental cleaning behavior. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014 ; 27(2): 88-91
13. Külekçi G. Diş Hekimliğinde Çevre Yüzeylerin Temizliği ve Dezenfeksiyonu, *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2007;11(2):147-150
14. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med*.1991; 91: 179–184.
15. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect*. 2007; 65 (2): 4-50.
16. Karaağaç E., Küçükşenmen Ç. Diş Hekimliği Kliniklerinde Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon, *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 40 (1) 35-42, 2013
17. Smith PW, Beam E, Sayles H, Rupp ME, Cavalieri RJ, Gibbs S, Hewlett A. Impact of adenosine triphosphate detection and feedback on hospital room cleaning. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35 (5): 9-564.

Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with Anti-HIV ½ Reactivity with Confirmation Test Results

Hande Toptan¹, Ferhat Gürkan Aslan², Engin Karakeçe³, Özlem Aydemir³, Tayfur Demiray³, Mehmet Köroğlu¹, Oğuz Karabay⁴, Mustafa Altındış¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

² Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

ORCID

Hande Toptan: <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>
Ferhat Gürkan Aslan: <https://orcid.org/0000-0001-8394-1962>
Engin Karakeçe: <https://orcid.org/0000-0003-1941-621X>
Özlem Aydemir: <https://orcid.org/0000-0003-4533-6934>

Tayfur Demiray: <https://orcid.org/0000-0003-1161-4684>
Mehmet Köroğlu: <https://orcid.org/0000-0001-8101-1104>
Oğuz Karabay: <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>
Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hande Toptan

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

Tel: +90 264 444 54 00 E-mail: hande_cakar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12-03-2019 Kabul Tarihi / Accepted : 18-04-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Toptan H., Aslan FG., Karakeçe E., Aydemir Ö., Demiray T., Köroğlu M., Karabay O., Altındış M.
Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):27-32 DOI: 10.34084/bshr.551035

Öz

Amaç	HIV enfeksiyonu tanısında ülkemizde yaygın kullanılan algoritma; mikro ELISA veya türevi bir yöntemle yapılan tarama sonrasında reaktif bulunan örneklerin referans merkezde doğrulanması şeklindedir. Çalışmamızda yeni tanı HIV hastalarının demografik verileriyle ELISA/doğrulama test sonuçlarının irdelenmesi ve ülkemiz veri sistemine katkı sağlanması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında HIV tanınması amacıyla gönderilen örnekler Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Anti-HIV ½ Makro ve Mikro ELISA yöntemleri ile çalışılmıştır. Reaktif saptanan örnekler doğrulama için referans laboratuvara gönderilmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak taranarak hastaların yaşı, cinsiyeti, örneğin gönderildiği klinik gibi verileri kaydedilmiştir.
Bulgular	Çalışılan serum örneğinde anti-HIV ½ testi reaktif saptanan 254 hastanın; 192'si (%75.5) erkek, 62'si (%24.4) kadın hastadır. En çok reaktif saptanan yaş grubu 26-35 olarak saptanmıştır. HIV ½ antikor ayırt edici hızlı test kullanılarak yapılan doğrulama sonucunda pozitif olarak belirlenen 173 örneğin 155'i (%89.6) erkek, 18'i (%10.4) kadın hastadır. Anti HIV ½ testi reaktif olup doğrulama sonucu negatif gelen 78 hastanın 42'sini (%53.8) kadınlar oluşturmaktadır. Doğrulama sonucu pozitif olarak belirlenen ELISA reaktif sonuçların tamamı 5 S/Co'ten büyük olarak saptanmıştır. Yanlış reaktif saptanan en yüksek mikro ELISA değeri 13.3 S/Co iken; gerçek reaktif en düşük mikro ELISA değeri 5.29 S/Co olarak belirlenmiştir.
Sonuç	HIV pozitifliğinin daha sık görüldüğü cinsiyet erkek (%75.5); yaş grubu 26-35 olarak belirlenmiştir. Gerçek pozitif hastaların %10.4'ünün; yalancı pozitif hastalarının %53.8'inin kadın olması dikkat çekicidir. Bu durum yalancı pozitifliğe sebep durumların kadınlarda sık görülmesiyle açıklanabilir. Test sonuçları 78 örnekte uyumsuz bulunmuştur. Eşik değerin; 1.0 S/Co yerine 5.0 S/Co olarak belirlenmesi durumunda hiçbir pozitif hasta gözden kaçmayacakken doğrulamaya gereksiz yere gönderilmiş örnek, 78 yerine 14 olabilecektir. Ancak bu değerinin altında da gerçek pozitiflikler olabileceğinden (hastalığın başlangıç evreleri gibi) ve tarama testi olduğundan dolayı mevcut haliyle uygulamaya devam edilmektedir.
Anahtar Kelimeler	ELISA, HIV, Yalancı pozitiflik, Gerçek pozitiflik

Abstract

Objective	The widely used algorithm in the diagnosis of HIV infection in our country is after screening the samples by micro-ELISA, sending them to reference laboratory for confirmation. The aim of this study was to evaluate the demographic data and the ELISA/confirmation test results of newly diagnosed HIV patients and to contribute to the data in our country.
Materials and Methods	Between January 2014 and December 2018 Anti-HIV ½ Macro and Micro ELISA tests were studied in the Microbiology Laboratory of Sakarya University Training and Research Hospital. Reactive samples were sent to the reference laboratory. HIV ½ Confirmatory Assay was used for confirmation. The results were scanned retrospectively and the data were recorded including the age and gender of the patients, and the clinic where they were sent.
Results	Of 254 patients with anti-HIV ½ reactivity; 192 (75.5%) were male and 62 (24.4%) were female. The most reactivity detected age group was 26-35. Of the 173 confirmed results, 155 (89.6%) were male and 18 (10.4%) were female. Of the 78 patients with incompatible results, 42 (53.8%) were female. All of the reactive results confirmed as positive were found to be greater than 5 S/Co. The highest false reactivity value was 13.3 S/Co; the lowest true reactivity value was 5.29 S/Co.
Conclusion	The gender that HIV positivity was more frequent was male and the age group was 26-35. False positivity was higher in females. It can be explained by the conditions causing false positivity are more frequently associated with women. Test results were found incompatible in 78 samples. If the cut-off value was determined to be 5.0 S/Co instead of 1.0 S/Co, no positive patient would be overlooked, but the sample sent unnecessarily to confirmation would be 14 instead of 78. However, under this value there may be true positivities (such as the initial stages of disease) and it's a screening test so its current cut-off is still in use.
Keywords	ELISA, HIV, False positivity, True positivity

GİRİŞ

HIV enfeksiyonu 1981 yılında ortaya çıkışının ardından hızla yayılmış ve tüm dünyayı ilgilendiren bir sorun haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 yılı sonu yayınladığı epidemiyolojik verilerine göre, dünya üzerinde HIV ile enfekte olarak yaşayan 36.9 milyon; HIV ile ilişkili nedenlerden hayatını kaybeden 940 bin insan bulunmaktadır. HIV ile enfekte insanların yapılan tahminleme modellerine göre 18.2 milyonu kadın, 16.9 milyonu erkek, 1.8 milyonu çocuk hastalardan oluşmaktadır¹.

Türkiye'de ise ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından bu yana (31 Aralık 2017 itibarıyla) 17.884 vaka bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık %80'ini erkek, %20'sini kadınlar oluşturmaktadır².

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programının (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS - UNAIDS) HIV epidemisini kontrol altına almak ve 2030 yılına kadar elimine etmek için 2020 yılına kadar ulaşmayı hedeflediği bir takım hedefler olup, bunlar 90-90-90 hedefleri olarak bilinmektedir. Bu hedefler; HIV ile enfekte yaşayan tüm insanların % 90'ının tanı alarak HIV taşıyıcısı olduklarının bilincinde olması, HIV tanısı alan tüm kişilerin % 90'ının kesintisiz antiretroviral tedavi altına alınması, antiretroviral tedavi alan tüm insanların % 90'ında viral baskılamaya gerçekleşmesi şeklindedir³.

Bazı Batı Avrupa ve Amerika ülkeleri bu hedeflere yaklaşmış ya da hedefi tutturmuşken; Doğu Avrupa ve Merkez Asya ile ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Avrupa bu hedeflerin gerisinde kalmıştır⁴. Ayrıca UNAIDS platformunda ülkemizin epidemiyolojik verilerinin bulunmaması da ülkemiz adına bir eksiklik olarak karşımıza çıkmakta ve bu alanda yapılacak çalışmalara ağırlık vermemiz gerektiğini göstermektedir.

Birleşmiş Milletler Genel Kurulunun 2011 yılında aldığı kararlara göre, 2012 yılından itibaren tüm üye devletler HIV sürveyans sistemlerini değerlendirmeli ve geliştirme-

lidir, bu sayede toplanan veriler ulusal veriyi sağlayacak ve uluslararası epidemiyolojiye katkıda bulunacaktır⁵. Ancak bugün hala Sağlık Bakanlığı, HIV/AIDS vakaları için güvenilir ve verimli bir veri toplama sistemine sahip değildir. Bulaş yolu başta olmak üzere HIV verilerinin sağlıklı bir şekilde elde edilmesi, uygun önlemlerin alınması ve yeni vakaların engellenmesini sağlayarak UNAIDS'in 90-90-90 hedefine ülkemizi yaklaştırabilecektir.

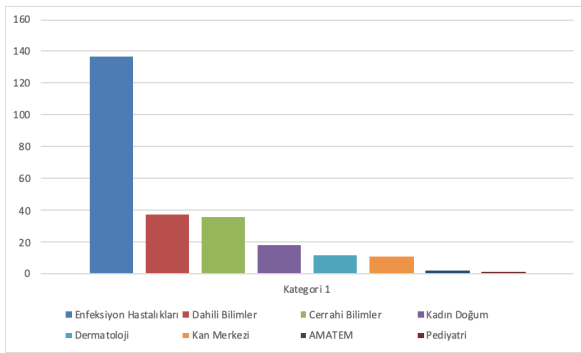
Bu çalışmada yeni tanı almış HIV ile enfekte hastaların demografik verileriyle ELISA ve doğrulama test sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu ve buna benzer çalışmalardan elde edilecek verilerle ülkemiz veri sisteminin oluşturulmasına destek olunacak ve HIV ile enfekte bireylerin demografik verilerinin irdelenmesiyle ülkemizin HIV ile mücadele politikasına katkıda bulunacaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2014 – Aralık 2018 tarihleri arasında Anti HIV ½ Mikro ELISA (kit: Siemens, cihaz: Triturus, Grifols, İspanya) testi reaktif saptanarak doğrulama testi yapılmak üzere Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı'na gönderilen 254 örnek dahil edilmiştir. Çalışma sonucu Anti HIV ½ testi reaktif saptanan serum örnekleri doğrulamaya gönderilmeden önce aynı kitle ve farklı bir yöntem olan Kemilüminesans Mikropartikül İmmunoassay (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay - CMIA) (Architect I2000, Abbott, ABD) ile yeniden çalışılmıştır. Doğrulama testi olarak Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) kullanılmıştır. ELISA testi için eşik değer <1.00 S/Co değerine sahip olan örnekler nonreaktif; ≥1.00 S/Co değerlerine sahip örnekler reaktif olarak belirlenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, örneğin gönderildiği klinik gibi bilgiler hastane veri sisteminden retrospektif olarak derlenmiştir.

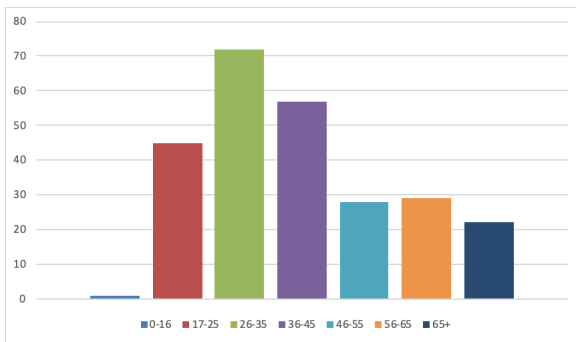
BULGULAR

Anti HIV ½ reaktif saptanan hastaların 192'si (%75.5) erkek, 62'si (%24.4) kadın hastadır. Örneklerin 137'si (%53.9) Enfeksiyon Hastalıkları, 37'si (%14.6) Dahili Bilimler, 36'si (%14.2) Cerrahi Bilimler, 18'i (%7.1) Kadın Doğum, 12'si (%4.7) Dermatoloji Servislerinden, 11'i (%4.3) Kan Merkezi'nden, 2'si (%0.8) AMATEM'den ve 1'i (%0.4) Pediatri servisinde gönderilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Anti HIV ½ reaktif saptanan örneklerin gönderildiği servislere göre dağılımları

Anti HIV ½ reaktif saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımları Şekil 2'de sunulmuştur. En çok reaktif saptanan grup 26-35 yaş grubuyken, bunu 36-45 yaş grubu ve 17-25 yaş grubu takip etmiştir.



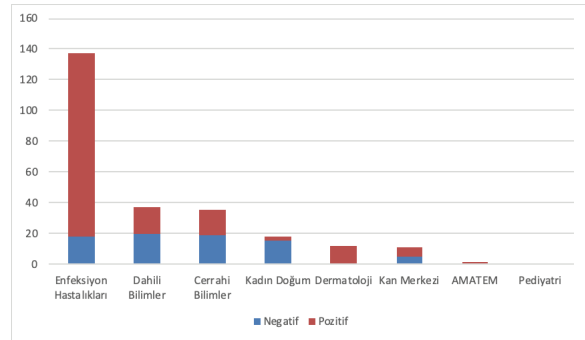
Şekil 2: Serum örnekleri Anti HIV ½ reaktif saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

Reaktif saptanan 254 serum örneğinin doğrulama sonuçları incelendiğinde; 173 tanesinin pozitif, 78 tanesinin ne-

gatif, 3 tanesinin indetermine olarak saptandığı görülmüştür. İndetermine sonuçlanan örneklerin 2-4 hafta sonra yapılan tekrarlarında Kadın doğum servisinde gelen bir örneğin negatif olarak saptandığı, diğer 2 örneğin ise pozitifleştiği gözlenmiştir.

Doğrulama sonucunda pozitif olarak belirlenen 173 örneğin 155'i (%89.6) erkek, 18'i (%10.4) kadın hastadır. Anti HIV ½ testi reaktif olup doğrulama sonucu negatif gelen 78 hastanın 42'sini (%53.8) kadınlar oluşturmaktadır.

Kadın doğum servisinde gönderilen 18 reaktif örneğin doğrulama sonucu sadece 2 hasta için pozitif olarak belirlenmiştir. Servislere göre doğrulama sonucu pozitif gelme oranı en yüksek klinik ise Cildiye kliniği olmuştur (%91.7) (Şekil 3).



Şekil 3: Servislere göre HIV doğrulama testi sonucu pozitif gelme oranı

Doğrulama sonucu pozitif olarak belirlenen ELISA reaktif sonuçların tamamı 5 S/Co'den büyük olarak saptanmıştır. Yanlış reaktif saptanan en yüksek mikro ELISA değeri 13.3 S/Co olarak bulunurken; gerçek reaktif en düşük mikro ELISA değeri 5.29 S/Co olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Bulaşıcı hastalıklar doğaları gereği geniş kitlelere yayılma ve epidemik/pandemik yapma potansiyeli olan, toplum sağlığını yakından ilgilendiren durumlardandır. Ülkemizde ilk HIV pozitif olgunun 1985 yılında bildirilmesiyle başlayan süreç günden güne önemi artarak devam etmektedir. İlk

olgunun tespiti ile aynı sene HIV/AIDS bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. Bundan sadece 1 sene sonra tüm kan ve kan ürünlerinin HIV yönünden taranmasına ilişkin genelge yürürlüğe girmiştir. 1987 yılında ise kan/organ/doku donörlerinde ve kayıtlı seks çalışanlarında serolojik testler uygulanmaya başlanmıştır⁶⁻⁸. 1993 yılı itibarıyla D-86 formları uygulamaya konmuş, 1994 yılında HIV/AIDS bildirimleri kodlu hâle gelmiştir. 1996 yılında antiretroviral tedavinin (ART) geri ödemesine başlanmıştır.

Ülkemizde ve tüm dünyada yakın zamana kadar HIV doğrulamada kullanılan test yaygın olarak Western Blot idi. Ancak duyarlılığın az, çapraz reaksiyonların fazla ve uygulamanın zahmetli olması gibi nedenlerden dolayı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC) o zamana kadar uygulanan algoritmayı revize etti ve doğrulama testi olarak HIV ½ antikor ayırt edici hızlı test kullanılmasını önermiştir⁹. Ülkemizde de 2017 yılı itibarıyla doğrulama testi olarak Ankara Halk Sağlığı Viroloji Referans Laboratuvarı tarafından CDC tarafından önerilen HIV ½ antikor ayırt edici hızlı test kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün epidemiyolojik verilerine göre, 2017 yıl sonu itibarıyla dünya üzerinde HIV ile enfekte olarak yaşayan 36.9 milyon; HIV ile ilişkili nedenlerden hayatını kaybeden 940 bin insan bulunmaktadır. HIV ile enfekte insanların yapılan tahminleme modellerine göre 18.2 milyonu kadın, 16.9 milyonu erkek, 1.8 milyonu çocuk hastalardan oluşmaktadır¹.

Ülkemizde HIV/AIDS hala düşük düzeyde seyretmektedir. Uluslararası platformda da prevalansın düşük olduğu ülkeler arasında yer almakla birlikte gerçek sayının yapılan tahminleme modellerine göre bildirilenden çok daha fazla, yaklaşık 75 255 olduğu tahmin edilmektedir¹⁰. Türkiye'de hastalığın yayılımı ve görülme sıklığı dünya ülkelerine göre düşük olmakla beraber, yıllar içinde artmaya da devam etmektedir. Turizm sektörünün ülkemizde her

geçen yıl giderek gelişmesi ile birlikte ülkemize her geçen gün daha fazla sayıda turist gelmektedir Özellikle HIV/AIDS prevalansının yüksek olduğu ülkelere gelen turistler arasında bu hastalığa yakalanmış kişilerin olma olasılığı fazladır. Yurt dışında çalışan Türk vatandaşlarının çok sayıda olması ve giderek artması ile birlikte özellikle yurt dışında uzun süreli bulunan vatandaşlarımızın buldukları ülkedeki hasta sayısının sıklığına bağlı olarak HIV ile enfekte olma riski artmaktadır^{11,12}.

Türkiye'de HIV epidemisinde dikkati çeken bir başka önemli nokta da, yeni tanı alanların yaşlarının giderek düşmeye başlamış olmasıdır. Bu durum hem Sağlık Bakanlığının resmi verilerinde hem de gerçek yaşam verilerinde açıkça görülmektedir. Yeni tanılarda en yüksek oran halen 25-34 yaş grubunda görülmekle birlikte, 35-44 yaş grubunun giderek azaldığı, buna karşılık 20-24 yaş grubunun arttığı dikkati çekmektedir^{13,14}. Mevcut çalışmamız da sağlık bakanlığının verilerini doğrular niteliktedir ve Anti-HIV ½ reaktivitesi en yüksek olarak 26-35 yaş grubunda saptanmışken; 17-25 yaş grubu da oldukça yüksek oranıyla 3. en yüksek yaş grubu olarak belirlenmiştir.

Gerçek pozitif hastaların %10.4'ünün; yalancı pozitif hastalarının %53.8'inin kadın olması dikkat çekicidir. Bu durum, yalancı pozitifliğe neden olan durumların (gebelik, otoimmün hastalıklar vs...) kadınlarda sık görülmesiyle açıklanabilir. Nitekim Kadın doğum servisinde gönderilen 18 reaktif örneğin 2'sinin (%11.1); romatoloji servisinde gönderilen 3 kadın hastaya ait reaktif örneğin 1'inin (%33.3) doğrulama sonucunun pozitif olarak belirlenmesi bu durumu destekler niteliktedir.

HIV pandemisi boyunca dünyanın birçok yerinde HIV ile enfekte olan ve/veya AIDS tanısı alan kadın sayısı artmıştır. Sahra altı Afrika'da 2001 yılı sonunda kadınlar HIV-pozitif erişkinlerin % 55'ini oluşturmaktayken, bu oran 2002 sonunda % 58'e yükselmiştir. HIV bulaşmış hasta popülasyonundaki bu demografik değişiklikler, HIV bulaşmış kadınlarda hastalık ilerlemesi, antiretroviral kullanım ve

sağkalım çalışmalarında artışa yol açmıştır¹⁵. Örneğin, araştırmalar kadınların uygun antiretroviral tedaviye erişme oranının daha düşük olduğunu tespit etmiştir¹⁶. Türkiye'de ise 2017 sonu verilerine göre HIV ile enfekte kadınlar %21.8, erkekler %78.2 oranındadır. Bizim çalışmamızda Türkiye verilerinin de altında; %10.4 olarak bulunmuştur. Ancak kadın/erkek oranında artış/azalışın gösterilebilmesi için daha uzun soluklu geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dermatoloji kliniği; gönderilen 12 ELISA reaktif örneğin 11'inin (%91.6) doğrulama sonucunun pozitif olarak belirlenmesiyle en yüksek oranda gerçek reaktif örneğin gönderildiği klinik olmuştur. Bu durum HIV/AIDS'in dermatolojik bazı bulgularının olabilmesi ve/veya dermatolojinin sifiliz gibi HIV ile koenfeksiyonunu sık gördüğümüz bazı hastalıkların ilk başvurduğu klinik olması gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

ELISA ile doğrulama test sonuçları 78 örnekte uyumsuz bulunmuştur. Eşik değerinin; 1.0 yerine 5.0 olarak belirlenmesi durumunda hiçbir pozitif hasta gözden kaçmayacakken doğrulamaya gereksiz yere gönderilmiş örnek, 78 yerine 14 olabilecektir. Acar ve arkadaşlarının¹⁷ 72695 kan donörü ile gerçekleştirdiği çalışmada anti HIV taramasında tekrarlayan reaktivite elde edilen ve doğrulanan eşik değeri 5,6 olarak belirlenmiştir. Ancak bu değer altında da gerçek pozitiflikler olabileceğinden (hastalığın başlangıç evreleri gibi) ve tarama testi olduğundan dolayı mevcut haliyle uygulamaya devam edilmektedir.

Ülkemizde yeni tanı almış HIV/AIDS vakalarının bulaş yolundan tanının konulmasına, tedavi planından tedavi etkinliğinin takibine kadar tüm basamakları içerecek ve UNAIDS ve benzeri uluslararası sistemlere entegre olabilecek bir sürveyans sistemine ihtiyaç vardır. Bu ve gelecekte yapılacak sürveyans çalışmaları, bu sistemde verilerinin toplanmasına ve geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. WHO- https://www.who.int/hiv/data/2017_summary-global-hiv-epidemic.png Erişim tarihi: 26 Mart 2019.
2. Karaosmanoğlu H. HIV İnfeksiyonuna Cinsiyet Bazlı Bakış: Kadın ve HIV. *FLORA* 2018;23(3):95-101
3. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf Erişim tarihi: 26 Mart 2019.
4. Gökengin D. Türkiye'de HIV İnfeksiyonu: Hedefe Ne Kadar Yakınız? *Klimik Derg* 2018; 31(1): 4-10.
5. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20160318_ten_targets_en.pdf Erişim tarihi: 26 Mart 2019
6. AIDS (2007) epidemic update. Geneva: UNAIDS. <http://www.unaids.org/en/Knowledge-Centre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp> Erişim tarihi: 24 Mart 2019
7. Aslan FG, Altındış M. HIV'in Güncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2017;47(2):47-60.
8. Sucaklı MB. Türkiye'de HIV/AIDS Epidemiyolojisi Ve Kontrol Programı, Klinik HIV/AIDS Sempozyumu, Antakya, 26-27 Kasım 2011
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. 2014. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Erişim tarihi: 26 Mart 2019
10. Sayan, M., Hınçal, E., Şanlıdağ T, Kaymakamzade B, Tijjani Sa'ad F, Baba IA. Dynamics of HIV/AIDS in Turkey from 1985 to 2016 *Qual Quant* 2018;52(Suppl 1): 711. <https://doi.org/10.1007/s11135-017-0648-7>
11. Demir T. HIV tanı algoritmasında güncel gelişmeler, XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.147, Antalya (2016)
12. Tümer A. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve korunma, Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS tedavi ve araştırma merkezi yayını. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/aids.shtml> Erişim tarihi: 26 Mart 2019
13. Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J Virus Erad* 2016; 2(3): 156-61.
14. Erdinç FŞ, Dokuzoğuz B, Ünal S, et al. Changing trends in the epidemiology of Turkey. In: 30th IUSTI Europe Conference (15-17 September 2016, Budapest, Hungary) Abstract Book. UK: International Union Against Sexually Transmitted Infections, 2016: 115-6.
15. Gilad J, Waljisch A, Borer A, Schlaeffer F. Gender differences and sex-specific manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 199– 205.
16. Shapiro MF, Morton SC, McCaffrey DF, Senterfitt JW, Fleishman JA, Perlman JF, et al. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Am Med Assoc* 1999; 281:2305– 2315.
17. Acar A, Kemahli S, Altunay H, Kosan E, Oncul O, Gorenek L, Cavuslu S. HBV, HCV and HIV seroprevalence among blood donors in Istanbul, Turkey: how effective are the changes in the national blood transfusion policies? *Braz J Infect Dis* 2010;14:41–46.

Pitriyazis Rosea Olgularında Otoimmün Belirteçlerin Araştırılması

Autoimmune Marker Prevalence in Pityriasis Rosea Patients

Bahar Sevimli Dikicier¹, Güneş Gür Aksoy²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD

ORCID

Bahar Sevimli Dikicier: <https://orcid.org/0000-0002-1912-394>

Güneş Gür Aksoy: <https://orcid.org/0000-0002-4118-4243>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahar Sevimli Dikicier

SSÜEAH, Korucuk kampüsü Dermatoloji kliniği Adapazarı, Sakarya

Tel: +90 532 646 91 96 E-mail: bsevimlidikicier@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30-03-2019 Kabul Tarihi / Accepted : 22-04-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Sevimli Dikicier B., Gür Aksoy G., Pitriyazis Rosea Olgularında Otoimmün Belirteçlerin Araştırılması
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):33-37 DOI:10.34084/bshr.547089

Öz

Amaç	Pitriyazis rosea (PR), ilk olarak 1798'de tanımlanmış; akut, kendini sınırlayan bir papüloskuamöz deri hastalığıdır. Etiyolojisi halen açıklığa kavuşmamış olan PR, ilk tanımlandığından beri enfeksiyöz ajan-larla bağlantısından şüphelenilip bu konuda birçok araştırmanın yapıldığı, ancak kesin bir sonuca varılmadığı bir hastalıktır. Etiyopatogenezdeki rolleri açısından otoimmünite, genetik yatkınlık ve atopi ise halen araştırılmakta olan diğer faktörlerdir. Bu çalışmada PR etiopatogenezinde otoimmünite-enin rolünü değerlendirmek amacı ile tanı alan hastalarda (anti-nükleer antikor) ANA prevalansının araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada, PR tanısı almış 46 hasta ve 26 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup bireylerde kanda, otoimmün belirteçlerden tarama testi olarak kabul edilen anti-nükleer antikor (ANA- indirect İFA Hep-2 BioSystems) prevalansı araştırılmıştır. ANA pozitiflerde antistreptolizin-o (ASO), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), IgG, IgM, IgA, kompleman 3 ve 4 (C3 ve C4) düzeyleri de nefelometrik yöntemle; anti SSA (Ro), anti SSB (La), anti dsDNA, antihiston, anti U1RNP, anti Jo1, anti sentromer, anti-Scl-70, antisentromer antikor (ANCA), anti mitokondriyal, anti düz kas, anti Rib P protein, anti thyroglobulin (anti TG), anti tiroid peroksidaz antikor (anti TPO) testleri de immüno-blot-ting yöntemiyle araştırılmıştır.
Bulgular	PR'li hastaların 4'ünde (%8,7) ANA (+) iken kontrol grubunda hepsi negatif saptanmış olup gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Ancak istatistiksel olarak ANA pozitifliği ile PR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
Sonuç	Çalışmamızda PR hastalarında saptanan ANA prevalansı istatistiksel olarak anlamlı bulunsada top-lumda sağlıklı kişilerde de beklenen ANA prevalansı (%4-5) benzer oranlarda saptanabildiği için PR patogenezinde otoimmünitenin rolünü inceleyen daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.
Anahtar Kelimeler	Pitriyazis rosea, otoimmünite, papüloskuamöz döküntü

Abstract

Objective	Pityriasis rosea (PR) is an acute, self-limited papulo-squamous disorder which was described in 1798, firstly. The etiology of PR is unknown, infectious etiology has been the most investigated subject but no exact infectious origin is identified to date. Autoimmunity, genetic predisposition and atopi are the other subject matters which have been investigated. The prevalence of anti-nuclear antibody (ANA) was investigated in PR patients to evaluate the potential role of autoimmunity in etiopathogenesis of PR.
Materials and Methods	Forty six PR patients and 24 healthy control individuals were included in this study and the prevalence of serum anti-nuclear antibody (ANA- indirect İFA Hep-2 BioSystems) which is the screening test for autoimmunity, was compared between these groups. Serum antistreptolysin-o (ASO), C-reactive protein (CRP), romatoid factor (RF), IgG, IgM, IgA, complement 3 ve 4 (C3 ve C4) levels were detected with nephelometric study, anti SSA (Ro), anti SSB (La), anti dsDNA, antihiston, anti U1RNP, anti Jo1, anti centromere, anti-Scl-70, anticentromere antibody (ANCA), anti mitochondrial, anti smooth muscle, anti Rib P protein, anti thyroglobulin (anti TG), anti thyroid peroxidase antibody (anti TPO) levels were detected with immunoblotting method for the ANA (+) participants.
Results	ANA prevalence was 8,7% in PR group, where as it was 0, in the control group (p<0.05).
Conclusion	ANA prevalence of 8,7% among PR patients is statistically significant, but this rate is similar with the expected ANA prevalence among healthy population which is 4-5%. Further larger studies are needed to evaluate the part of autoimmunity in etiopathogenesis of PR.
Keywords	Pityriasis rosea, autoimmunity, papulosquamous eruption

GİRİŞ

Pitriyazis rosea (PR), ilk olarak 1798'de "gittikçe çoğalan küçük, ince kepekli düzensiz yama-lar" olarak tanımlanmış; akut, kendini sınırlayan bir papuloskuamöz deri hastalığıdır¹. 1860'ta Fransız dermatolog Camille Melchior Gibert tarafından pitriyazis rosea olarak isimlendirilmiştir².

PR her ırkta görülmektedir. Genel prevalansı kadınlarda %0,13, erkeklerde %0,14 tür. Farklı dermatoloji merkezlerindeki insidansı ise %0,3 ile %3 arasında değişir. Her iki cinsi eşit olarak etkiler^{3,4}.

PR'nin görüldüğü yaş aralığı 10-43 yaşlardır. Olguların %75'i 10-35 yaşlar arasındadır. Üç aylık bir infantta ve 83 yaşında bir bireyde görüldüğü de bildirilmiştir. En sık ilkbahar ve sonbahar veya yılın soğuk dönemlerinde görülmektedir⁴.

Etiyolojisi halen açıklığa kavuşmamış olan PR, ilk tanımlandığından beri enfeksiyöz ajanlarla bağlantısından şüphelenilip bu konuda birçok araştırmanın yapıldığı, ancak kesin bir sonuca varılamadığı bir hastalıktır⁵. Etiyopatogenezdaki rolleri açısından otoimmünite, genetik yatkınlık ve atopi ise halen araştırılmakta olan diğer faktörlerdir⁶. Human Herpesvirus 6 (HHV-6) ve Human Herpesvirus 7 (HHV-7) birçok çalışmada etiyolojik açıdan araştırılmış, ulaşılabilen sadece iki çalışmada PR'nin sistemik aktif HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonuyla olabileceği sonucuna varılmıştır^{7,8}. Diğer araştırmacılarının çoğu tarafından bu bilgi doğrulanmamıştır⁹⁻¹³.

Bazı araştırmacılar PR patogenezinde otoimmün mekanizmalardan şüphelenmişler ve genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan oto-agresif bir hastalık olabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁴. PR'nin otoimmün belirteçlerle ilgisini araştırmaya yönelik vaka kontrollü bir çalışmada 18 PR'lı hasta ve 18 sağlıklı bireyle karşılaştırılmış, PR'lı gruptan 5 hastada (%27,8) önemli titrelerde ANA (antinükleer antikor) pozitifliği saptanırken kontrol grubu hiçbir bireyde

ANA pozitifliği bildirilmemiştir^{15,16}.

Bu çalışmada PR tanısı alan hastalarda otoimmün belirteçlerden ANA'nın bir tarama testi olarak kullanılmasının irdelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, etik kurul onay sonrası, Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran amamnez ve dermatolojik muayene ile PR tanısı almış 46 hasta ve 26 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Dermatoloji polikliniğine başvurup klinik olarak PR tanısı alan, eşlik eden başka dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsü vermeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı sorgulanmış, tüm hastalara Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) tarama testi uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak son iki yıldır herhangi bir döküntülü ya da sistemik hastalık öyküsü olmayan 26 sağlıklı birey seçilmiş ve hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde kanda indirekt immünofloresan yöntemle kanda substrat olarak human epitelyal hücre 2 (Hep-2)'nin kullanıldığı kitlerle (BioSystems) ANA pozitifliği aranmıştır. ANA pozitif saptanan bireylerde an-tistreptolizin-o (ASO), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), IgG, IgM, IgA, kompleman 3 ve 4 (C3 ve C4) düzeyleri de nefelometrik yöntemle araştırılmıştır. ANA pozitif hastalarda immünoblotting yöntemle anti SSA (Ro), anti SSB (La), anti dsDNA, antihiston, anti U1RNP, anti Jo1, anti sen-tromer, anti-Scl-70, antisentromer antikor (ANCA), anti mitokondriyal, anti düz kas, anti Rib P pro-teini, anti tiroglobulin (anti TG), anti tiroid peroksidaz antikor (anti TPO) varlığı da araştırılmıştır. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS paket programı ile Fisher's Exact Test ile yapılmıştır.

BULGULAR

Hasta grubunun 26'sı kadın (%56,5), 20'si erkek (%43,5), kontrol grubu bireylerinin 14'ü (%58,5) kadın, 10'u

(%41,7) erkeklerden oluşmuştur. Hasta grubunda yaş ortalaması 26.4 (11-49), kontrol grubunda 27,4 (13-47) olup gruplar arasında yaş cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (p=0.05) (Tablo 1). Hastaların hiç birinde ilaç kullanma öyküsü ve eşlik eden hastalık yoktur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı oranları.

	Kadın		Erkek	
	Sayı	%	Sayı	%
HASTA	26	56.5	20	43.5
KONTROL	14	58.3	10	41.7

PR'li hastaların 4'ünde ANA (+), kontrol grubunun ise hepsinde negatif bulunmuştur. ANA (+) saptanan hastaların diğer otoantikör ve inflamatuvar belirteç düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir.

ANA (+) bulunan ilk hastada (25 y, erkek) anti SSA/Ro ve anti düz kas antikörleri pozitif saptanmış, bu hastanın ASO ve RF düzeyleri de yüksek bulunmuştur. ANA (+) ikinci hasta 11 yaşında erkek olup p-ANCA ve c-ANCA testleri de pozitifdir. Pediatri bölümü tarafından konsülde edilen hasta herhangi bir tanı almamıştır. ANA (+) bulunan diğer hasta 31 yaşında kadın hasta olup Anti TG düzeyi yüksek fakat tiroid hormon profili normal düzeylerde saptanmıştır. Hasta gerekli konsültasyonlar sonrası Hashimoto tiroiditi tanısı almıştır.

ANA (+) saptanan son olgunun(21 yaş, kadın) öyküsünde yüksek ateş, oral aft, saç dökülmesi ve Raynaud fenomeni olduğu, döküntülerden 4 hafta sonra başvuran hastanın 2 hafta önce ateş ve oral aft şikayetlerinin kaybolduğu öğrenilmiştir. Diğer oto antikör düzeyleri, akut faz reaktanları ve immün globülin düzeyleri normal olan hastanın takiplerinde Raynaud fenomeninin soğukla tetiklendiği gözlenmiştir, uzun dönem takiplerinde başka herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında ANA pozitiflik oranların-

da anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. PR hastalarının otoimmün belirteç profili. K : Kadın E: Erkek														
	Yaş	Cinsiyet	Ana	anti DNA	anti SSA	anti SSB	anti histon	anti RNP	anti Scl-70	ANCA	anti mit	anti Rip	anti TG	anti TPO
1	27	K												
2	27	E												
3	17	E												
4	49	E												
5	42	E												
6	20	K												
7	24	E												
8	25	E	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
9	32	K												
10	43	K												
11	15	E												
12	14	E												
13	31	K												
14	26	E												
15	24	K												
16	22	K												
17	11	E	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
18	26	E												
19	25	E												
20	33	K												
21	27	E												
22	23	K												
23	19	E												
24	30	K												
25	22	K												
26	26	E												
27	36	E												
28	23	K												
29	25	K												
30	22	E												
31	33	K												
32	31	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
33	21	K	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	43	K												
35	28	K												
36	28	K												
37	24	K												
38	12	K												
39	25	K												
40	24	K												
41	19	E												
42	17	K												
43	30	K												
44	35	K												
45	32	E												
46	28	E												

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun ANA pozitiflik oranları.

	ANA +		ANA -	
	Sayı	%	Sayı	%
HASTA	4	8.7	42	91.3
KONTROL	-	-	24	100

Tartışma

PR'sin otoagresif bir hastalık olabileceği görüşü ilk olarak 1970 Burch ve Rowell tarafından öne sürülmüştür. PR'nin klinik tablosuna ve geçirilmiş enfeksiyöz süreçle bağlantısına vurgu yaparak yeterli özgünlükte mikroorganizmaların konağa girişinin otoagresif/otoreaktif bir durumun ilk atağını başlatabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁴.

1987'de Mısır'da yapılan çalışmada bu konuya odaklanmış ve PR hastalarının immünolojik parametrelerinin incelendiği çalışmada PR'da döküntüye yol açan durumun virüs-antikor komplekslerinin dokuda birikimi sonucu başlayan immün yanıt olduğu yorumunu yapmışlardır. Serum IgM düzeyleri PR grubunda yüksek, C3 düzeyleri düşük bulunmuştur¹⁷.

Hosakawa ve ark. Yaptıkları çalışmada PR, viral ekzantem düşünülen hastalıklar, enfeksiyöz mononükleoz (EMN) ve rubella hastalarında pozitif kontrol grubu olarak Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarını almışlar T lenfositotoksik antikor varlığını araştırmışlardır. SLE 'de %82 bulunan T lenfositotoksik antikor insidansı PR'de %28, EMN'de %44, rubellada %8, viral ekzantemlerde %28 oranında bulunmuştur. SLE dışındaki antikor titrelerinin düşük ve sürekliliğin kısa olduğunu bildirmişlerdir¹⁸.

Bu çalışmaya benzer şekilde, Chuh tarafından PR hastalarında yapılan çalışmada 18 hastanın 5'inde, %27,8 oranında ANA (+) saptanmış, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir, hasta sayısının azlığı da çalışmanın zayıf yanı olarak gösterilmiştir¹⁵. Ultraviyole B (UVB) nin PR'de etkinliğini araştıran placebo kontrollü bir çalışmada da anlamlı iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

tır¹⁹. Araştırmacılar UVB'nin PR'deki etkinliğini hücrel immünitenin baskılanması ve derideki Lang-erhans hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarının modifikasyonunu sağlamasına bağlamışlardır^{19,20}.

PR'nin viral etyolojinin kanıtlandığı diğer hastalıklara benzeyen programlanmış izlenimi veren tipik seyri, etyopatogenezi enfeksiyöz bir ajanın rol aldığını düşündürmektedir. Otoimmünitenin PR patogeneziindeki rolü henüz bilinmemektedir. Otoimmünitenin temelinde genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel faktörlerin başlattığı immün yanıt yatmaktadır. PR'nin otoimmün belirteçlerle birlikte olması durumu, bu olguların otoimmünite insidansının yüksek olduğu HLA DR haplotiplerini taşıma-ları olabilir. PR'yi viral bir enfeksiyon veya viral reaktivasyonla ortaya çıkaran bir genetik yatkınlık söz konusu olabilir⁶.

Sonuç olarak çalışmamızda 46 kişiden oluşan PR hastalarının 4'ünde % 8,7 oranı ile ANA (+) saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da sağlıklı kişilerde beklenen ANA (+) prevalansı olan %4-5 oranına benzerdir. Bu konuda yapılacak daha çok sayıda olgu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Karnath B, Hussain N, Bevin M. Pityriasis rosea. Appearance and distribution of macules aid diagnosis. *Postgrad Med* 2003;113(5): 93-4, 97.
2. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Springer, Berlin, 2000; chapter 14: 435-439.
3. Chuh A, Zawar V, Lee A. Atypical presentations of pityriasis rosea: case presentations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(1): 120-6.
4. Mosher DB, Fitzpatrick JB, Ortanue JB, Hori Y. Pityriasis Rosea. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SF, Fitzpatrick JB, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York : McGraw Hill Company, 2004; 617-622.
5. Chuang TY, Perry HO, Ilstrup DM, Kurland LT. Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: a case-control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol*. 1983 May;108(5):587-91.
6. Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea--evidence for and against an infectious aetiology. *Epidemiol Infect*. 2004 Jun;132(3):381-90.
7. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, Blauvelt A. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6. *J Invest Dermatol*. 2002 Oct;119(4):793-7.
8. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Lancet*. 1997 May 10;349(9062):1367-8.
9. Kempf W, Adams V, Kleinhaus M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G, Nestle FO. Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. *Arch Dermatol*. 1999 Sep;135(9):1070-2.
10. Yasukawa M, Sada E, MacHino H, Fujita S. Reactivation of human herpesvirus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 1999 Jan;140(1):169-70.
11. Offidani A, Pritelli E, Simonetti O, Cellini A, Giornetta L, Bossi G. Pityriasis rosea associated with herpesvirus 7 DNA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Jul;14(4):313-4.
12. Karabulut AA, Koçak M, Yılmaz N, Eksioğlu M. Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):563-7.
13. Chuh AA, Chiu SS, Peiris JS. Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study. *Acta Derm Venereol*. 2001 Aug-Sep;81(4):289-90.
14. Burch PR, Rowell NR. Pityriasis rosea--an autoaggressive disease? Statistical studies in relation to aetiology and pathogenesis. *Br J Dermatol*. 1970 Jun;82(6):549-60.
15. Chuh AA. A prospective case control study of autoimmune markers in patients with pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jul;28(4):449-50.
16. Singh M, Pawar M, Chuh A, Zawar V. Pityriasis rosea: elucidation of environmental factors in modulated autoaggressive etiology and dengue virus infection. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2019 Mar;28(1):15-20.
17. Wilkinson SM, Smith RG, Danis MJ et al. Pityriasis rosea and discoid eczema: dose related reactions to treatment with gold. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 881-884.
18. Hosokawa H, Horio S, Takiuchi Y, Maruyama N, Asada Y. Naturally occurring T lymphocytotoxic antibody in viral and related skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(4):275-80.
19. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. UVB phototherapy for Pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jan;18(1):111-2.
20. Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in pityriasis rosea. Evidence for cellular immune reaction in the lesional epidermis. *Arch Dermatol*. 1985 Jun;121(6):761-5.

Özkıyım Girişimi Nedeni İle Çocuk Acil Servise Başvuran 18 Yaş Altı Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Under 18 Years of Age Who were Admitted To The Emergency Department with Suicidal Attempt

Bahri Elmas¹, Nujin Uluğ²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Eskişehir

ORCID

BAHRİ Elmas: <http://orcid.org/0000-0001-9034-6109>

Nujin Uluğ: <http://orcid.org/0000-0003-3748-8671>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahri Elmas

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği
Şirinevler Mahallesi, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

Tel: +90 533 550 53 51 E-mail: bahrielmas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17-03-2019 Kabul Tarihi / Accepted : 26-03-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Elmas B., Uluğ N.

Özkıyım Girişimi Nedeni İle Çocuk Acil Servise Başvuran 18 Yaş Altı Hastaların Değerlendirilmesi
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):38-43 DOI: 10.34084/bshr.541039

Öz

Amaç	Bu çalışmada öz kıyım girişimi nedeniyle çocuk acil servise başvuran olguların sosyodemografik özellikleri, öz kıyım girişim yöntemleri ve risk etkenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamızda Ekim 2014-Nisan 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi bölümüne intihar girişimi nedeniyle başvuran ve "İntihar Girişimleri Kayıt Formu" doldurulan 18 yaş altı 383 olgunun kayıtları cinsiyet, yaş, yerleşim bölgesi, eğitim durumu, intihar girişimi için kullanılan yöntem ve tetikleyici faktörler, girişim sayısı, psikiyatrik tanı, takip ve tedavi öyküleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.
Bulgular	Çalışmaya alınan 383 vakadan 330(%86,2)'u kız ve vakaların yaş ortancası 15(12-18) yıl bulundu. Vakaların çoğunluğu lise öğrencisi idi (%56,9). Vakaların tamamının ilaç-toksik madde ile öz kıyım girişiminde bulunduğu görüldü. Vakalardan 326(%85,1)'inin ilk defa, 57(%14,9)'ünün ise birden çok öz kıyım girişiminde bulunduğu izlendi. Öz kıyım nedenlerinin en sık ailesel sorunlar(%60,6), ardından gelişim dönemi sorunları (%18,5) olduğu gözlemlendi. 27(%7) vakanın daha önce psikiyatrik bir hastalık tanısı bulunurken, 356(%93) vakanın psikiyatrik bir tanısının olmadığı görüldü. Vakaların çoğunluğunun şehir merkezinde yaşadığı görüldü (%92,4). Öz kıyım girişimlerinin en sık (%30,5) ilkbahar mevsiminde olduğu gözlemlendi. Başvuru saatlerine göre hastaların en sık 20.00-24.00 arasında başvurduğu tespit edildi.
Sonuç	Sonuç olarak, hayatı tehdit eden bir problem olan öz kıyım girişimi ile ilgili risk faktörleri bir bütün olarak ele alınarak, çocuklara uygun koruyucu, destekleyici ve tedavi edici yaklaşımlar açısından değerlendirilmelidir.
Anahtar Kelimeler	Çocuk, öz kıyım, risk faktörleri

Abstract

Objective	The aim of this study is to evaluate sociodemographic features, method of suicide and risk factors of children suicide attempted.
Materials and Methods	The study included children aged between 18 years who were admitted to Sakarya University Medical Faculty Pediatric Emergency Department with the diagnosis of suicide attempt between October 2014 and April 2017. The records of 383 children under 18 years of age who completed the suicide attempt enrollment form were evaluated retrospectively in terms of gender, age, residential area, educational status, method and triggering factors used for suicide attempt, number of attempts, psychiatric diagnosis, follow-up and treatment history.
Results	Out of 383 subjects 330 were female (86.2%) and median age 15 (12-18) years. The majority of subjects were high school students (56.9%). All used drug-toxic substance admittance for suicide attempt. 326 of subjects' first suicide attempt (85.1%), on the other hand 57 of subjects had a prior suicide attempt history (14.9%). The most common causes were familial problems (60.6%), followed by problems related to developmental period (18.5%). Twenty-seven (7%) cases had previously been diagnosed with a psychiatric disorder and 356 (93%) had no psychiatric diagnosis. The majority of cases were found in the city center (92.4%). Suicidal interventions were most common (30.5%) in the spring season. According to admission times, the patients most frequently applied between 20.00-24.00 hours.
Conclusion	As a result, risk factors related to suicide attempt, which is a life threatening problem, should be considered as a whole and evaluated in terms of appropriate preventive, supportive and therapeutic approaches for children.
Keywords	Child, risk factors, suicide attempt

GİRİŞ

Öz kıyım girişimi bireyin istemli olarak yaşamına son vermek istemesidir^{1,2}. Öz kıyım oranları, yaş, cinsiyet, eğitim, sosyoekonomik durum, etnik köken ve kullanılan yöntem gibi birçok faktöre bağlı değişiklik gösterebilmektedir^{3,4}. Yapılan çalışmalar öz kıyım girişiminin çocuklarda ergenlik sonrası arttığını göstermektedir. Bu durum ergenlik ile beraber öz bilincin artmasına ve kendine zarar verebilme yetisinin kazanılmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir¹. Ülkemizde 1990-2001 yılları arasında kaba intihar hızı yüz binde 2,42'den 3,77'ye çıkmış olup, intiharların %29,7 ile %36'sı 15-24 yaşları arasındaki gençlerde meydana gelmiştir^{5,6}. Öz kıyım girişimi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir⁵. Ülkemizde 2015 yılında öz kıyım girişiminde bulunan kişiler yaş grubuna göre incelendiğinde, öz kıyım girişiminde bulunanların %34,3'ünü 15-29 yaş grubundakiler oluşturduğu saptanmıştır. Öz kıyım girişiminde bulunan kişiler cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda en yüksek oran %18 ile 15-19 yaş grubunda bulunurken, erkeklerde ise bu oranın en yüksek %12,8 ile 20-24 yaş grubunda olduğu görülmüştür⁵. Literatürde adölesanların %7-10 oranında öz kıyım girişiminde bulunmuş olmalarına rağmen yaklaşık %2-3 ünün tıbbi bakım ihtiyacı nedeniyle tedavi edildiği ve acil servis başvuru sonrası %50'den azının psikoterapi için yönlendirildiği saptanmıştır¹. Öz kıyım girişimi öyküsü tek başına hastayı psikoterapi tedavisine almak için yeterlidir çünkü emosyonel problemlerin çözümüne yönelik müdahale yapılmayan hastaların %10-15 oranında intihar girişimini tamamladığı bildirilmiştir⁷. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında uygulanmaya başlanan "Acil Serviste Öz Kıyım Girişimlerine Psikososyal Destek ve Krize Müdahale Programı" öz kıyım girişimlerini önlemek için etkin çözümlerden biridir. Bu program ile öz kıyım girişimlerini acil servislerde kayıt altına almak ve takip için bir veri bankası oluşturmak, öz kıyım girişimleri ve diğer psikoterapi gerektiren kriz durumlarında bu kişilere ve ailelerine uygun zamanda, gerekli psikososyal desteğin verilmesi planlanmaktadır².

Bu çalışmada öz kıyım girişimi nedeniyle Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi bölümüne intihar girişimi nedeniyle başvuran ve psikososyal destek birimine yönlendirilen hastaların doldurulmuş "İntihar Girişimleri Kayıt Formu" kayıtları cinsiyet, yaş, yerleşim bölgesi, eğitim durumu, intihar girişimi için kullanılan yöntem ve tetikleyici faktörler, girişim sayısı, psikiyatrik tanı, takip ve tedavi öyküleri açısından retrospektif olarak değerlendirilerek olguların sosyodemografik özelliklerinin analizi ile alınabilecek önlemlerin planlanmasında yönlendirici olması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Ekim 2014-Nisan 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisine intihar girişimi nedeniyle başvuran ve "İntihar Girişimleri Kayıt Formu" doldurulan 18 yaş altı 383 olgu incelenmiştir. Olguların kayıtları cinsiyet, yaş, yerleşim bölgesi, eğitim durumu, intihar girişimi için kullanılan yöntem ve tetikleyici faktörler, girişim sayısı, psikiyatrik tanı açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında mann whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2011) programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 383 vakanın ortanca yaşları 16(12-18) yıl ve 330(%86,2)'u kız idi. 249(%65) vaka il merkezlerinde, 105(%27,4) vaka ilçe merkezlerinde ve 28(%7,3) vaka ise köylerde yaşamakta idi. Öz kıyım girişimlerinin 117(%30,5)'sinin ilkbahar, 116(%30,3)'sının kış, 78(%20,4)'inin sonbahar ve 72(%18,8)'sinin yaz mevsiminde başvurduğu gözlemlendi. Başvuru saatlerine göre hastaların 136 (%35,5)'sı 20.00-24.00, 73(%19,1)'ü 16.00-20.00, 61 (%15,9)'i 00.00-04.00, 56 (%14,6)'sı 12.00-16.00, 43 (%11,2)'ü 08.00-12.00 ve 14(%3,7)'ü 04.00-08.00 arasında

başvurduğu gözlemlendi(Tablo 1).

	n	%
Cinsiyet		
Kız	330	86
Erkek	53	14
Eğitim durumu		
İlköğretim	165	43,1
Lise	218	56,9
Yaşadığı yer		
İl merkezi	249	65,0
İlçe merkezi	105	27,4
Köy	28	7,3
Öz kıyım girişimi zamanı*		
İlkbahar	117	30,5
Kış	116	30,3
Sonbahar	78	20,4
Yaz	72	18,8
Öz kıyım girişim saatleri		
20.00-24.00	136	35,5
16.00-20.00	73	19,1
00.00-04.00	61	15,9
12.00-16.00	56	14,6
08.00-12.00	43	11,2
04.00-08.00	14	3,7

* İlkbahar (Mart-Nisan-Mayıs), Yaz (Haziran-Temmuz-Ağustos), Sonbahar (Eylül-Ekim-Kasım), Kış (Aralık-Ocak-Şubat)

Kızlarda ortanca yaş 15 (12-18) yıl, erkeklerde ise 16 (13-18) yıl idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). 330 kız olgudan 189 (%57,3)'ü lise ve 141(%42,7)'i ilköğretim öğrencisi iken 53 erkek olgudan 29 (%54,7)'ü lise ve 24 (%45,3)'ü ilköğretim öğrencisi idi. Kız ve erkekler arasında eğitim durumu açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,727$). Cinsiyete göre yaş ve eğitim durumları tablo 2'de gösterilmiştir.

Olgulardan 326 (%85,1)'sının ilk defa, 57 (%14,9)'sinin ise birden fazla öz kıyım girişiminde bulunduğu izlendi.

27 (%7) olgunun daha önce psikiyatrik bir hastalık tanısı bulunurken 356 (%93) olgunun psikiyatrik bir tanısının olmadığı görüldü.

	Kız	Erkek	p
Yaş (yıl), ortanca (min-maks)	15 (12-18)	16 (13-18)	0,006
Eğitim durumu			
Lise (n)	189	29	0,727
İlk öğretim (n)	141	24	

Olguların tamamının ilaç veya toksik madde ile öz kıyım girişiminde bulunduğu görüldü. Öz kıyım girişimi nedenleri tablo 3'de gösterilmiştir.

	n	%
Ailesel	232	60,6
Gelişim Dönemi Sorunları	71	18,5
Karşı Cinsle İlgili Sorunlar	34	8,9
Okul Problemleri	19	5,0
İletişim Sorunları	6	1,6
Sınav Kaygısı	6	1,6
Ebeveyn Çatışması	4	1
Taciz	3	0,8
Kronik Hastalık	2	0,5
Psikiyatrik Hastalık	2	0,5
Yakın Ölümü	2	0,5
Yalnızlık	1	0,3
Alkol	1	0,3

TARTIŞMA

Çalışmamızda öz kıyım girişiminde bulunan ergenlerin çoğunluğunu kızlar oluşturmaktaydı. Ülkemizde Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kızların erkeklere oranla daha fazla intihar girişiminde buldukları saptanmıştır⁸. Çalışmamızda vakaların %65'i İl merkezlerinde, %27,4'ü İlçe merkezlerinde ve %7,3'ü ise köylerde yaşamakta idi

(Tablo 1). Aktepe ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %87,9'u kentte ve %12,1'i kırsal bölgede yaşadığı saptanmıştır⁹. Hastaneye başvuru kolaylığı nedeni ile vakaların şehir merkezinde daha yoğun saptanmış olması olasıdır. Ancak şehir merkezinde intihara eğilimi arttıran etkenlerin köyden daha yaygın olmasının da önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir.

Vakaların eğitim durumlarına bakıldığında, daha çok lise düzeyinde olduğu görülmektedir (Tablo 1). Gökçen ve arkadaşları tarafından 18 yaş altı 121 vakanın dahil edilerek yapılan çalışmada hastaların 68 (%56,2)'inin lise, 15 (%12,5)'inin ilkokul ve 1 (%0,8)'inin üniversite eğitimini sürdürmekte olduğu bildirilmektedir⁶. Çalışmamız Gökçen ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Mevsimlere göre öz kıyım girişim sıklığı konusunda literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Şenol ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık Mayıs ve Haziran, Söğüt ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık Temmuz, Köse ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık Mart, Nisan ve Ekim aylarında öz kıyım girişimi görüldüğü saptanmıştır^{2,10,11}. Bizim çalışmamızda; öz kıyım girişimlerinin en sık ilkbahar, daha sonra ise kış, sonbahar ve yaz mevsiminde meydana geldiği gözlenmiştir (Tablo 1). Coğrafi konum ve sosyodemografik etkenler nedeni ile çalışmalarda mevsimsel sıklıkların farklı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda en sık kullanılan öz kıyım yönteminin ilaç alımı olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar bulunmaktadır^{3,10,12}. Öz kıyım nedenleri ile ilgili olarak Söğüt ve arkadaşlarının çalışmalarında %96,9, Güloğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında %66,7 oranında ilaç alımı ya da toksik madde alımının bulunduğu bildirilmektedir^{10,12}.

Çocuk ve ergenlerdeki intihar davranışının nedenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda; ebeveynler arası uyuşmazlık, çocuk-ebeveyn ilişkilerinde sorunlar, çocukluk çağında yaşanan fiziksel ve cinsel istismar öyküsü, düşük sosyo-ekonomik durum, okul başarısızlığı, karşı cinsle yaşanan

sorunlar en sık nedenler olarak gösterilmiştir^{2,6,8,10,13}. Köse ve ark. tarafından yapılan çalışmada en önemli öz kıyım nedeninin aile sorunları ve aile içi şiddet olduğu bildirilmiştir². Şengül ve ark. tarafından yapılan çalışmada öz kıyım nedenleri içinde ilk üç sırada hastalık %31,6, aile içi geçimsizlik %30 ve geçim zorluğu %13,3 bulunduğu bildirilmiştir¹⁴. Nehall ve ark., Lifshitz ve ark., Le Heuzey ve ark., Kocabaş ve ark., Sayar ve ark., Aktepe ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda öz kıyım nedenleri arasında en sık ailesel sorunların yer aldığı bildirilmiştir^{9,13,15-18}. Çalışmamızda standart kayıt formunda belirlenen öz kıyım nedenleri incelendiğinde ailevi sorunların ilk sırada yer aldığı, gelişim dönemi sorunları, karşı cinsle olan sorunlar, okul sorunlarının diğer sık rastlanan nedenler olduğu gözlenmiştir. İletişim sorunları, sınav kaygısı, ebeveyn çatışması, taciz, kronik hastalık, psikiyatrik hastalık, yakın ölümü, yalnızlık hissi ve alkol kullanımı nedenlerinin ise daha nadir olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Öz kıyım girişiminde bulunan gençlerin ve ailelerinin aile terapisi hizmeti almasının önemli bir engelleyici faktör olabileceği düşünülmektedir.

Başvuru saatlerine göre hastaların en sık 20.00-24.00 saatlerinde, daha sonra sırası ile 16.00-20.00, 00.00-04.00, 12.00-16.00, 08.00-12.00 ve 04.00-08.00 saatleri arasında öz kıyım girişiminde buldukları gözlenmiştir (Tablo 1). Öz kıyımın en sık ailevi nedenlere bağlı olduğu da değerlendirildiğinde ailelerin en fazla birlikte oldukları 20.00-24.00 saatlerindeki aile içi tartışmaların öz kıyımaya yol açtığı düşünülmüştür.

İntihar girişim öyküsü gerek sonraki intihar girişimleri gerekse tamamlanmış intiharlar için ön belirleyici etkenlerdendir. Psikolojik otopsi çalışmaları sonucunda intihar eden bireylerin %18-50'sinde eski intihar girişimi öyküsüne rastlanırken, intihar girişimcilerinin uzun süreli takip çalışmaları sonucunda ise, bu kişilerin %10-15'inin daha sonra intiharı tamamladıkları bildirilmiştir^{4,6}. Neehall ve arkadaşlarının çalışmasında öz kıyım girişiminde bulunan olguların %85'inin ilk kez girişimde bulunduğu, Gökçen ve

arkadaşlarının çalışmasında ise olguların 99 (%81,8)'unun ilk kez, 22 (%18,2)'sinin birde fazla girişimde bulunduğu bildirilmiştir^{6,15}. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde sıklıkla ilk kez öz kıyım girişiminde bulunulduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların %7'sinde daha önce psikiyatrik hastalık tanısı saptanmıştır. Bu oran Gökçen ve ark. tarafından yapılan çalışmada %23, Neehall ve ark. tarafından yapılan çalışmada %25, Aktepe ve ark. tarafından yapılan çalışmada %26,3 olarak bulunmuştur^{6,9,15}. Çalışmamızdaki oran literatürdeki oranlara göre daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubumuzda özellikle tekrarlayan öz kıyım girişiminde bulunan hasta sayısının psikiyatrik tanı almış hasta sayısından fazla olması, öz kıyım girişiminde bulunmuş hastaların çocuk psikiyatri değerlendirme ve takiplerinin yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamız sonuçlarına göre öz kıyım girişimlerinin özellikle kentsel bölgelerde yaşayanlarda, ilkbahar mevsiminde, akşam saatlerinde ve ailesel nedenlerle meydana geldiği saptanmıştır. Özellikle ailesel problemlerin çözümünde öncelikli olarak kent merkezlerindeki liselerde planlanacak rehberlik hizmetlerinde iyileştirme planının öz kıyım girişimlerini azaltmada etkili olabileceği görülmektedir. Öz kıyım vakalarının tekrarının önlenmesinde, acil servise başvuran tüm hastaların tamamının psikiyatrik değerlendirme ve daha sonra takibe alınması önemli bir iyileştirici faktör olacaktır. Psikiyatrik hastalık tanısı almış ve intihar girişimleri nedeni ile mükerrer başvurusu olan hastaların özellikle gece saatlerinde yakınlarından birisi ile birlikte bulunmaları önleyici bir faktör olabilecektir.

Kaynaklar

1. Rotheram-Borus MJ, Piacenti J, Cantwell C, Belin TR, Song J. The 18-month impact of an emergency room intervention for adolescent female suicide attempters. *J Consult Clin Psychology* 2000; 68: 1081-1093.
2. Köse A, Eraybar S, Köse B, Köksal Ö, Aydın ŞA, Armağan E, ve ark. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeniyle Başvuran 15 Yaş Üstü Hastalar ve Psikososyal Destek Birimi. *JAEM* 2012; 11: 193-196.
3. Sayar K, Bozkır F: İntihar girişimi bulunan ergenlerde öz kıyım niyeti ve ölümcüllüğünün belirleyicileri. *Yeni Symposium* 2004; 42: 28-36.
4. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 2002; 136: 302-311.
5. Türkiye İstatistik Kurumu, İntihar İstatistikleri, 2015.
6. Gökçen C, Köylü R. Acil Servisten İntihar Girişimi Nedeniyle Psikososyal Destek Birimine Yönlendirilen 18 Yaş Altı Olguların Değerlendirilmesi. *JAEM* 2011; 10: 18-21.
7. Rudd MD, Joiner T, Rajab MH. Relationships among suicide ideators, attempters and multiple attempters in a young-adult sample. *J Abnorm Psychology* 1996; 105: 541-550.
8. Ercan EE, Varan A, Aydın C. İntihar girişiminde bulunan ergenlerde sosyodemografik, psikiyatrik ve ailesel özelliklerin araştırılması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2000; 7: 81-91.
9. Sayar MK, Öztürk M, Acar B. Aşırı dozda ilaç alımıyla başvuran ergenlerde psikolojik etkenler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 133-138.
10. Söğüt Ö, Seyhan MB, Gökdemir MT, Kaya H, Al B. Türkiye'nin Güneydoğusunda, Şanlıurfa ve Çevresinde Öz kıyım Girişimlerinin Değerlendirilmesi. *JAEM* 2011; 10: 8-13.
11. Güloğlu C, Gökhan Ş, Üstündağ M, Orak M. Acil Servise Başvuran Olguların Kullandıkları Yöntemler ve Demografik Verilerinin Mortalite ile İlişkisi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2009; 9: 109-114.
12. Sengül CB, Serinken M, Sengül C, Bozkurt S, Korkmaz A. Acil servise öz kıyım girişimi nedeniyle başvurusu ardından psikiyatri polikliniğinde değerlendirilen olguların sosyodemografik verileri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2008; 8: 127-131.
13. Neehall J, Beharry N. Demographic and clinical features of adolescent parasuicides. *West Indian Med J* 1994; 43: 123-126.
14. Lifshitz M, Gavrillo V. Deliberate self-poisoning in adolescents. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 252-254.
15. Le Heuzey MF, Isnard P, Badoual AM, Dugas M. Suicidal children and adolescents. *Arch Pediatr* 1995; 2: 130-135.
16. Kocabaş Ö, Kavaklı T, Ecevit Ç. Çocukluk çağı intihar girişimleri. *Ege Pediatri Bülteni* 2004; 11: 119-124.
17. Aktepe E, Kandil S, Göker Z, Sarp K, Topbaş M, Özkorumak E. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerde sosyodemografik ve psikiyatrik özelliklerin değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2006; 5: 444-454.
18. Şenol V, Ünalan D, Aşarogulları L, İkizceli İ. İntihar girişimi nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'na başvuran olguların incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 19-29.

Pneumonia Due to a Rare Bacteria: *Chryseobacterium Indologenes* Infection in a Paediatric Patient

Nadir Bir Bakteriye Bağlı Pnömoni:
Pediatrik Bir Hastada *Chryseobacterium Indologenes* Enfeksiyonu

Tayfur Demiray¹, Tuğba Ayhancı², Hüseyin Hatipoğlu², Halime Çiçek³,
Mehmet Köroğlu², Mustafa Altındış²

¹ Department of Clinical Microbiology, Sakarya Research and Training Hospital, Sakarya, Turkey

² Department of Medical Microbiology, School of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Turkey

³ Department of Paediatric Diseases, School of Medicine Sakarya University, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Tayfur Demiray

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı, Sağlık Sokak Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya / TURKEY

T: +90 530 466 27 00 E-mail: tayfurdemiray@gmail.com

Orcid

Tayfur Demiray: <https://orcid.org/0000-0003-1161-4684>

Tuğba Ayhancı: <https://orcid.org/0000-0002-2115-6261>

Hüseyin Hatipoğlu: <https://orcid.org/0000-0001-9418-6691>

Mehmet Köroğlu: <https://orcid.org/0000-0001-8101-1104>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

Halime Çiçek: <https://orcid.org/0000-0001-9430-1995>

Geliş Tarihi / Received : 10-04-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 17-04-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Demiray T., Ayhancı T., Hatipoğlu H., Köroğlu M., Altındış M.

Pneumonia Due to a Rare Bacteria: *Chryseobacterium indologenes* Infection in a Paediatric Patient
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):44-48 DOI:10.34084/bshr.551982

Özet

Chryseobacterium indologenes is a non-fermentative yellow-pigmented Gram-negative bacillus and is widely distributed in nature. *Chryseobacterium spp.* can easily grow on wet surfaces and they are resistant to sanitation with chlorine to some degree, which causes them to colonize in hospital environments. *C. indologenes* is rarely isolated from human infections and is an emerging multi-drug resistant microorganism. In this report, we present a rare microorganism, *C. indologenes*, isolated from tracheal secretions of a paediatric patient.

Anahtar Kelimeler *Chryseobacterium indologenes*, bacteremia, pneumonia

Abstract

Chryseobacterium indologenes, non-fermentatif, sarı pigmentli, Gram negatif basıldır ve doğada yaygın olarak bulunur. *Chryseobacterium* türleri, ıslak zeminlerde kolayca çoğalabilir ve bir dereceye kadar klor ile sanitasyona dirençli olmaları hastane ortamlarında yerleşmelerine neden olur. *C. indologenes*, nadiren insan enfeksiyonlarından izole edilir ve çoklu ilaca dirençli bir mikroorganizmadır. Bu yazıda, pediatrik bir hastanın trakeal sekresyonlarından izole edilen nadir bir mikroorganizma olan çoklu ilaç dirençli *C. indologenes* sunulmaktadır.

Keywords *Chryseobacterium indologenes*, bakteriyemi, pnömoni

INTRODUCTION

Chryseobacterium indologenes is a non-fermentative, catalase and oxidase positive, non-motile, yellow-pigmented Gram-negative bacillus^{1,2}. It is widely distributed in nature especially in soil and water environments^{1,3}. *C. indologenes* was belonging to Flavobacterium genus but recently it is classified as a member of *Chryseobacterium genus*². *Chryseobacterium* can easily grow on wet surfaces and they are resistant to sanitation with chlorine to some degree, which causes them to colonize in hospital environments. They have been isolated as the etiologic agent of meningitis, pneumonia, bacteraemia, endocarditis, soft tissue infections and so on⁴. Infections due to the use of medical devices (respirators, humidifiers, incubators, etc.), which have contaminated fluids inside, have also been reported^{5,6}. Vast majority of the published cases of infections due *C. indologenes* have been described in paediatric age group who were immunocompromised patients with severe concomitant diseases or with indwelling devices^{1,7}. Virulence capability of *C. indologenes* is often attributed to protease activity and biofilm production. However the other virulence factors and the complete mechanism pathogenicity still needs to be discovered^{8,9}.

In this report, we present a rare microorganism, *C. indologenes*, isolated from tracheal secretions of a paediatric patient.

CASE REPORT

A 18-month-old male patient admitted to emergency clinic due to drowning in ornamental pool. He was intubated at the time of admission. He was unconscious and his eyes were fixed dilated. He had no spontaneous respiration. There upon he immediately transferred to paediatric intensive care unit where he was plugged to the mechanical ventilator and was monitored. Vital signs were as follows; temperature 36.1°C, arterial blood pressure 94/60 mm-Hg., White blood cell count 21800/ml, haemoglobin 14,9 gr/dl, erythrocyte sedimentation rate 3/hr, glucose 353 mg/dl detected as laboratory findings. Meropenem 60 mg/

kg/day was started empirically. At the seventh day of follow-up, the patient's fever raised up to 38.6 °C and he suffered from huge amount of pulmonary secretions. Blood, urine and tracheal aspiration samples were collected. Pulmonary samples yielded *Klebsiella pneumonia*, which was sensitive to carbapenems, and the antimicrobial treatment was continued as it was. However, on the seventeenth day of the treatment vital signs of the patient were deteriorated and the fever again raised up to 38.4°C with C-reactive protein 6.05. Blood and pulmonary samples were collected. Antimicrobial treatment was switched to tigecycline (3 mg/kg/day). Both blood and tracheal aspiration samples yielded *C. indologenes* which was resistant to carbapenems and tigecycline but sensitive to trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SXT). Trimethoprim/sulfamethoxazole (10 mg/kg/day) was started. On the sixth day of TMP/SXT treatment, the treatment switched to tigesiklin after consulted to the infectious disease specialist. However, *C. indologenes* again yielded from tracheal secretions of the patient. The antimicrobial treatment was changed to levofloxacin (10 mg/kg/day). After ten days of treatment, infection due to *C. indologenes* was successfully treated. However the patient also suffered neurological disorders due to suffocation and transferred to other health care facility for further treatment.

BACTERIAL METHODS

Two tracheal aspiration samples and three consecutive blood samples yielded *C. indologenes*. In Gram stain of the pulmonary specimens, Gram-negative bacilli and inflammatory cells were observed abundantly. Typical yellow pigmented colonies were observed on the sheep blood agar plates (Figure). "MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, Biomerieux, France)" for antimicrobial susceptibility testing. All of the five isolates were resistant to ampicilline, ampicilline/sulbactam, ticarcilline/clavulonate, cephalosporins, cefuroxime, ceftriaxone, ceftazidime, gentamicin and amikasin, colistin, imipenem and meropenem. They were detected as positive for ESBL. They were susceptible to lev-

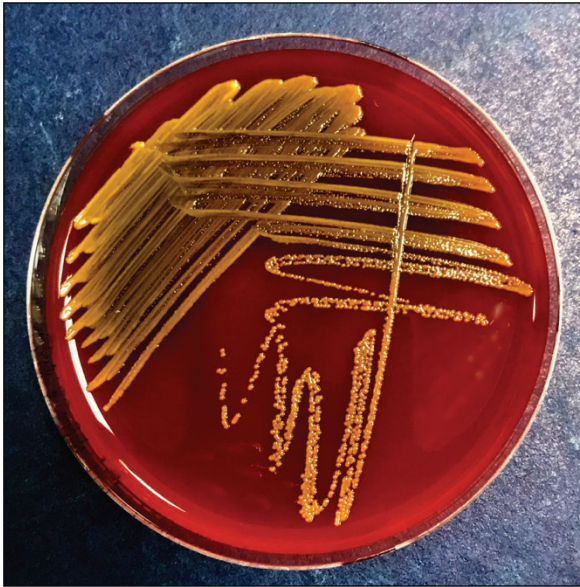


Figure: Typical yellow pigmented colonies of *C. indologenes* on 5% sheep blood agar plate.

DISCUSSION

C. indologenes is present in soil and is frequently isolated from wet surfaces in hospitals, but it is not a member of human microflora¹⁰. *C. indologenes* is accepted as a low virulent bacterium. In some experimental studies, *Chryseobacterium* can be rapidly eliminated by the host defence, when infused into the blood stream^{5,11,12}. However, it has ability to survive in wet surfaces and it produces biofilm and proteases. It is also a multidrug resistant microorganism. All these factors cause this pathogen to cause life-threatening infections especially immune-compromised patients¹³⁻¹⁵. Bacteraemia, pneumonia, urinary tract infections, surgical wound infections, catheter-related infections, meningitis and peritonitis are most common infections that are caused due to *C. indologenes*¹⁶⁻²⁰. Long-term indwelling catheters and devices, administration of long term antimicrobial therapy, immunodeficiency are the common risk factors detected in *C. indologenes* infections⁸. In this case mechanical ventilation, indwelling catheters, previous wide spectrum antimicrobial treatment and patient age can be listed as risk factors.

Increasing use of automated identification systems enables more easily the identification of rare species. We use mass matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (Maldi-Toff) for identification. In a recent study, it is reported that the Vitek MS and Bruker Biotyper systems are successful to identify *C. indologenes* at the rates of 98.7% and 100%, respectively. However both systems fails to determine the uncommon *Chryseobacterium* species other than *C. indologenes*²¹. Since *C. indologenes* is rarely isolated from human infections, very few data on antimicrobial susceptibility is present. The most reliable data about the antimicrobial susceptibility of the *C. indologenes* isolates are available from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, which dates back to 1997-2001⁴. According to the SENTRY program, the quinolones (gatifloxacin and levofloxacin) were most effective antimicrobials with susceptibility rates of >95%, followed by sulfamethoxazole/trimethoprim (95%), and piperacillin/tazobactam (90%). Rifampicin, ceftazidim and cefepime displayed lesser but acceptable susceptibilities around 85%. Other beta-lactam antibiotics, glycopeptides, aminoglycosides, chloramphenicol, carbapenems and linezolid were reported as ineffective for treatment. The presented case was successfully treated with levofloxacin. Broth dilution method is recommended over disk diffusion methods for susceptibility testing because results of disk diffusion tests are not reliable⁴. According to these limited data, quinolones and sulfamethoxazole/trimethoprim are the most appropriate antimicrobial options for the initial empirical treatment of the *C. indologenes*.

There are few reports about *C. indologenes* in paediatric age group. This report highlights the *C. indologenes* as an emerging multi-drug resistant microorganism, especially in immunocompromised patients with additional risk factors such as indwelling catheters and prolonged antimicrobial treatment.

Conflict of interest: We attest that we have herein disclosed

any and all financial or other relationships that could be construed as a conflict of interest and that all sources of financial support for this study have been disclosed and are indicated in the acknowledgments. All authors of this report declare no conflict of interest.

The contents of this manuscript are our original work and have not been published, in whole or in part, prior to or simultaneous with our submission of the manuscript to the journal. The manuscript has been read and approved for submission by all authors. All persons listed as authors have contributed to preparing the manuscript and/or that International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) criteria for authorship have been met, and that no person(s) other than the authors listed have contributed significantly to its preparation.

References

- Lin JN, Lai CH, Yang CH, Huang YH, Lin HF and Lin HH. Comparison of four automated microbiology systems with 16S rRNA gene sequencing for identification of *Chryseobacterium* and *Elizabethkingia* species. *Scientific Reports* 2017 23;7(1):13824.
- Mukerji R, Kakarala R, Smith SJ, Kusz HG. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA. *BMJ Case Rep.* 2016. pii: bcr2016214486.
- Antonello VS, Daht P, Polli J, Gross M and Colvero M. Ventilator-Associated Pneumonia In Neonatal Intensive Care Unit Due To *Chryseobacterium Indologenes*. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017 36(12):353-355
- Jeffrey T. Kirby, Helio S. Sader, Timothy R. Walsh, Ronald N. Jones. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of a Worldwide Collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *J Clin Microbiol.* 2004 ;42(1):445-8
- Du Moulin GC. Airway colonization by *Flavobacterium* in an intensive care unit. *J. Clin. Microbiol* 1979 10:155–160.
- Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, Tabaqchali S. *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) meningosepticum outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2001 47:188–192.
- Mehta R and Pathak A. Emerging *Chryseobacterium indologenes* Infection in Indian Neonatal Intensive Care Units: A Case Report. *Antibiotics* 2018, 7, 109
- Chang YC, Lo HH, Hsieh HY, Chang SMI. Identification, epidemiological relatedness, and biofilm formation of clinical *Chryseobacterium indologenes* isolates from central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:559–64.
- Hsueh PR, Hsiue TR, Wu JJ, Teng LJ, Ho SW, Hsieh WC et al. *Flavobacterium indologenes* bacteremia: Clinical and microbiological characteristics. *Clin. Infect. Dis* 1996 23, 550–555.
- Bloch KC, Nadarajah R, and R. Jacobs. *Chryseobacterium meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1997 76:30–41.
- Sader HS, Jones RN, and Pfaller MA. Relapse of catheter-related *Flavobacterium meningosepticum* bacteremia demonstrated by DNA macrorestriction analysis. *Clin. Infect. Dis* 1995 21:997–1000.
- Kirby JT, Sader HS, Walsh TR. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *J of Clin Microbiol* 2004;42:445–8.
- Fraser SL, Jorgensen JH. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2738–41.
- Maravic A, Skocibusic M, Samanic I, Puizina J. Profile and multidrug resistant determinants of *Chryseobacterium indologenes* from seawater and marine fauna. *World J Microbiol Biotechnol* 2013;29:515–22.
- Afshar M, Nobakht E, Lew SQ. *Chryseobacterium indologenes* peritonitis in peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep.* 2013; pii: bcr2013009410.
- Green BT, Nolan PE. Cellulitis and bacteraemia due to *Chryseobacterium indologenes*. *J Infect* 2001;42:219–20.
- Cone LA, Morrow AA, Benson M, et al. *Chryseobacterium indologenes* sepsis due to an infected central catheter in a patient with metastatic breast cancer to the skin. *Infect Dis Clin Pract* 2007;15:403–5.
- Al-Tatari H, Asmar BI, Ang JY. Lumboperitoneal shunt infection due to *Chryseobacterium indologenes*. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:657–9.
- Kilvington S, Shovlin J, Nikolic M. Identification and susceptibility to multipurpose disinfectant solutions of bacteria isolated from contact lens storage cases of patients with corneal infiltrative events. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:294–8.
- Sudharani V, Asiya, Saxena NK. *Chryseobacterium indologenes* bacteraemia in a preterm baby. *Indian J Med Microbiol.* 2011;29:196–8.
- Lin JN , Teng SH, Lai CH , Yang CH , Huang YH et al. Comparison of the Vitek MS and Bruker Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Systems for Identification of *Chryseobacterium* Isolates from Clinical Specimens and Report of Uncommon *Chryseobacterium* Infections in Humans. *J of Clin Microbiol.* 2018, 56 (11) 00712-18

Pnömotoraks İle Seyreden İnsan Metapnömovirüs Pnömonisi

Pneumothorax Associated With Human Metapneumovirus Pneumonia

Bahri Elmas, Onur Bircan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Onur Bircan

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği
Şirinevler Mahallesi, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 505 246 51 12

E-mail: dronurbircan@gmail.com

Orcid

Onur Bircan : <https://orcid.org/0000-0002-0920-7652>

Bahri Elmas : <http://orcid.org/0000-0001-9034-6109>

Geliş Tarihi / Received : 20-03-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 25-03-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Elmas B., Bircan O.

Pnömotoraks İle Seyreden İnsan Metapnömovirüs Pnömonisi

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):49-53 DOI: 10.34084/bshr.542556

Özet

Viral pnömoniler iki yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindedir. İnsan metapnömovirüs son yıllarda solunum yollarından izole edilmiş, hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan bronşiolit ve pnömoniye kadar varan farklı klinik tablolara yol açan bir virüsdür. Solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan, pnömoni ve pnömotoraks saptanan 13 aylık erkek hasta, sağ akciğere toraks tüpü takıldı. Nazofarenks sürüntüsü PCR incelemesinde insan metapnömovirüs saptanan hastaya ağır klinik tablo nedeniyle IVIG tedavisi uygulandı. Özellikle viral pnömoni düşünülen süt çocuklarında daha nadir görülen hMPV gibi virüslerde etken olarak düşünülmesi ve hastalığın daha ağır klinik tablo ile seyredebileceği öngörülmelidir.

Anahtar
Kelimeler

İnsan metapnömovirüs, pnömotoraks, viral pnömoni

Abstract

Viral pneumonias are important causes of mortality and morbidity in children under two years of age. Human metapneumovirus has been isolated from the airways in recent years and causes different clinical pictures ranging from mild upper respiratory tract infection to bronchiolitis and pneumonia. Pneumonia and pneumothorax was detected in a 13-month-old male patient who was admitted to the pediatric intensive care unit due to respiratory distress and oxygen demand. Thorax tube was inserted in the right lung. Human metapneumovirus detected in nasopharynx swab PCR and IVIG treatment was performed due to severe clinical picture. Especially in pediatric infants with viral pneumonia, hMPV should be considered as a causative agent and should be predicted that the disease may be seen with a more severe clinical picture.

Keywords *Human metapneumovirus, pneumothorax, viral pneumonia*

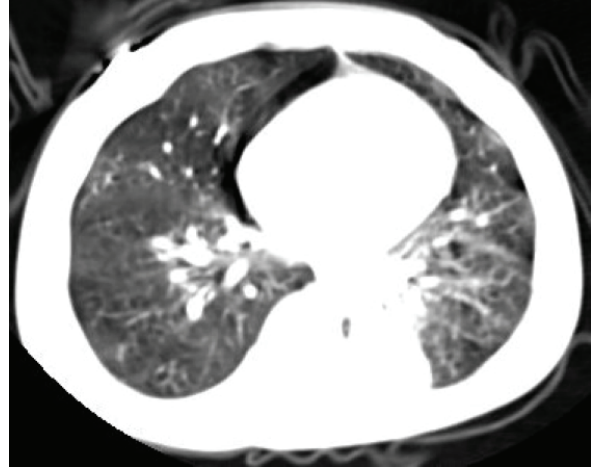
GİRİŞ

Çocukluk çağı pnömonileri gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbitidenin önemli nedenlerindedir¹. Özellikle iki yaş altı çocuklardaki pnömonilerde %80 sıklıkla viral etkenler sorumludur. En sık viral etken respiratuvar sinsityal virüs olmakla birlikte adenovirus, bocavirus, influenza, parainfluenza, coronavirus, rinovirus ve insan metapnömovirus (hMPV) izole edilen diğer ajanlar arasındadır². İlk kez 2001 yılında solunum yollarından izole edilen hMPV hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile seyredebildiği gibi bronşiolit, ciddi pnömoni ve akut respiratuvar distress sendromuna da yol açabilmektedir¹⁻³. Ateş ve solunum sıkıntısı ile başvuran ve hızla pnömotoraks gelişen 13 aylık hMPV pnömonili hasta ağır klinik tabloyu vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

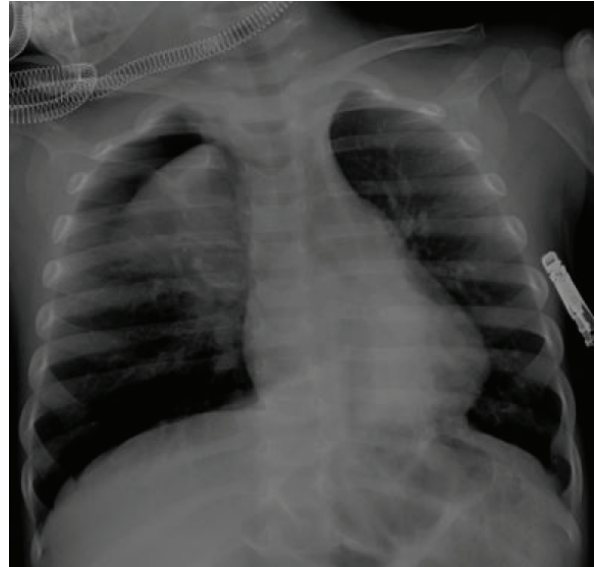
VAKA

Bir haftadır devam eden ateş, kusma ve öksürük şikayetleri ile başvuran, öncesinde sağlıklı 13 aylık erkek hastanın solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, solunumu sıkıntılı, peroral siyanoz, interkostal ve subkostal çekilmeleri mevcut, burun kanatları solunuma katılıyor, ateşi 38 °C, solunum sayısı 48/dk, oksijen saturasyonu oda havasında %92, her iki akciğerde dinlemekle yaygın raller mevcut ve ekspiryum uzamış idi. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 9090/mm³, nötrofil sayısı 5760 /mm³, hemoglobin 9.4 g/dL, trombosit sayısı 683.000 /mm³, c reaktif protein 86 mg/dL, prokalsitonin 0.29 ng/mL saptandı. Tek yönlü akciğer grafisinde sağ akciğer üst lob apikal kesimde pnömotoraks ve paramediastinal alanda konsolidasyon-atelektazi ile uyumlu yoğunluk artışı ve sol akciğer alt lobda havalanma artışları izlendi (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde ise sağ akciğerde pnömotoraks, sol akciğerde yaygın peribronkovasküler konsolidasyon ve hava bronkogramları izlendi (Resim 2). Pnömoni tanısıyla seftriakson, vankomisin, klaritromisin ve influenza mevsimi olması nedeni ile ekarte edilemediği için oseltamivir tedavisi başlandı. Pnömotoraks nedeniyle sağ akciğere toraks tüpü takıldı. Yüksek akım nazal kanül

oksijen tedavisi başlandı. Kan kültürlerinde üreme olmayan hastanın nazofarenks sürüntüsü PCR incelemesinde hMPV saptanan hastanın antibiyotikleri kesilerek intravenöz immünoglobulin verildi. Yatışının 10. gününe kadar nazal oksijen ihtiyacı olan hasta 12. günde taburcu edildi.



Resim 1: Sağ akciğer üst lob apikal kesimde pnömotoraks ve paramediastinal alanda konsolidasyon-atelektazi ile uyumlu yoğunluk artışı ve sol akciğer alt lobda havalanma artışları izlenmektedir.



Resim 2: Sağ akciğerde pnömotoraks, sol akciğerde yaygın peribronkovasküler konsolide alanlar ve hava bronkogramları izlenmektedir.

TARTIŞMA

İnsan metapnömovirüs paramiksovirus ailesinden bir RNA virüsüdür. İki antijenik subgruba (hMPV A ve B) ayrılır⁴. Virüsün tek kaynağı insan olup bulaş, enfekte kişilerin solunum yolu salgularından damlacık yolu veya doğrudan temas ile olur⁵. Kış ve ilkbahar döneminde hMPV enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir⁶. Seroprevelans çalışmaları primer enfeksiyonun beş yaşından önce meydana geldiğini ve insanların hayatı boyunca tekrar hMPV ile enfekte olabildiğini göstermektedir⁷. Viral kültürde etken üretilme süresi 14 güne kadar uzayabildiğinden tanıda altın standart PCR metodudur⁸.

İnsan metapnömovirüs diğer solunum yolu virüsleri ile birlikte aynı anda hastalık etmeni olarak saptanabilmektedir. Barr ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma yatırılan ve hMPV pozitif bulunan hastalar aynı zamanda adenovirus (%3.5), rhinovirus (%2.6), RSV (%0.9), coronavirus (%0.9), parainfluenza virus (%0.9) ve Group A Streptococcus (%0.9) ile de enfekte olduğu saptanmış ve toplam mortalite oranı %4.4 bulunmuştur⁹. Vakamızda diğer solunum yolu viral veya bakteriyel etkenleri saptanmamıştır.

İnsan metapnömovirüs hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından yoğun bakım gerektiren ciddi alt solunum yolu enfeksiyonuna kadar değişik spektrumda hastalık yapabilmektedir³. En sık klinik bulgular öksürük, burun akıntısı, ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, hışıltı ve daha nadir olarak bulantı, kusma ve ishaldir. Dinleme bulguları arasında hastaların yaklaşık yarısında hışıltı, daha az sıklıkla ise ral ve ronküs bulunmaktadır¹⁰. Vakamızda da başvuru sırasında expiryumda uzama her iki akciğerde yaygın raller saptanmıştır.

Taiguchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada çocuklarda hMPV enfeksiyonlarında RSV enfeksiyonlarına göre ateş seviyelerinin daha yüksek ve pnömoni gelişme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir¹¹. Vakamızda başlangıçta

üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcut iken hızla pnömoni tablosu gelişmiştir.

İnsan metapnömovirüs enfeksiyonunda en sık hastaneye yatış sebebi alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır¹². Amerika Birleşik Devletlerinde 5 yaşın altındaki çocuklarda hMPV ye bağlı yıllık hastaneye yatışın toplam yatan hastaya oranı 1/1000 olarak bildirilmektedir. Bu oran influenzaya bağlı yatış oranlarına (1/1000) yakınsın RSV'ye bağlı yatış oranlarından (3/1000) daha düşük bulunmuştur. Ayrıca hMPV enfeksiyonlu çocuk hastalarda diğer viral etkenlere göre daha yüksek oksijen desteği ihtiyacı ve daha uzun süre yoğun bakım yatışı gerektiği bildirilmiştir¹³. Bizim vakamız da ağır klinik tablosu nedeni ile yoğun bakım yatışı yapılmış ve yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi uygulanmıştır.

Hilmes ve ark. tarafından yapılan çalışmada hMPV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda radyolojik olarak parahiler oposite artışı (%87), hiperinflasyon (%69), atelektazi (%40), konsolidasyon (%18), peribronşial kalınlaşma (%3) ve hiper-aerosyon (%3) saptanırken radyografilerin %3'ü normal olarak değerlendirilmiş ve hiçbir hastada pnömotoraks saptanmamıştır¹⁴. Midgley ve ark. tarafından yapılan çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hMPV pozitif dört çocuk hastadan ikisinde akut respiratuvar distress sendromu ve pnömotoraks geliştiği bildirilmiştir¹⁵. Bizim vakamızda radyolojik olarak sağ akciğerde pnömotoraks, sağ akciğerde konsolidasyon, hava bronkogramları ve alt zonlarda havalanma artışı saptanmıştır. Solunum sıkıntısı mevcut olan vakamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştır.

Farklı deneysel çalışmalar olmakla birlikte bugüne kadar virüse özgü herhangi bir aşı veya tedavi klinik kullanım için onaylanmamıştır¹⁶. Dokos ve ark. ile Park ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hMPV enfeksiyonlarında intravenöz ribavirin ve IVIG tedavisinin etkisiz bulunmuştur^{17,18}. Ancak farklı araştırmacılar tarafından yapılan bir çok çalışmada rivavirin ve IVIG kombinasyon tedavis-

inin etkili bulunduğu bildirilmiştir^{19,20}. Vakamızda da PCR ile metapnömovirüs saptandıktan sonra IVIG tedavisi uygulanmış ancak ribavirin uygulanmamıştır.

Sonuç

Viral pnömoni bulguları ile başvuran süt çocuklarında etken olarak hMPV'de düşünölmeli ve ağır klinik tablo ile seyredebileceği öngörölerek sıkı izlem yapılmalıdır. Farklı sonuçlar olmakla birlikte hastaya özel IVIG tedavisinin planlanabileceği bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Boivin G, De Serres G, Côté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634.
2. Akçali S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanıldag T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı / Frequency of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infection. *Türk Ped Arş* 2013; 215-220.
3. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J. A newly discovered human pneumovirüs isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
4. Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M, Storch GA, Holtzman MJ. Genetic variability of human metapneumovirus infection: evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J Infect Dis* 2006; 193: 396-403.
5. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628-633.
6. Parlakay AÖ, Kara A. Yeni solunum virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 59-65.
7. Schuster JE, Williams JV. Human Metapneumovirus. *Microbiol Spectr* 2014; 2. doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0020-2014.
8. Schuster Jennifer E, Williams John V. Human Metapneumovirus. *Pediatr Rev* 2013; 34: 558-565.
9. Barr R, McGalliard R, Drysdale SB. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit (PICU) admissions in the United Kingdom (UK) 2006-2014. *J Clin Virol* 2019 Mar; 112: 15-19.
10. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-50.
11. Taniguchi A, Kawada JJ, Go K, Fujishiro N, Hosokawa Y, Maki Y, et al. Comparison of clinical characteristics of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection in hospitalized young children. *Jpn J Infect Dis* 2019; 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.480.
12. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30: 267.
13. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. New Vaccine Surveillance Network. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 2013 Feb 14; 368: 633-643.
14. Hilmes MA, Daniel Dumnavant F, Singh SP, Ellis WD, Payne DC, Zhu Y, et al. Chest radiographic features of human metapneumovirus infection in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1745-1750.
15. Claire M. Midgeley, Jill K. Baber, Holly M. Biggs, Twila Singh, Michelle Feist, Tracy K. Miller, et al. Notes from the Field: Severe Human Metapneumovirus Infections - North Dakota, 2016. *Weekly / May 12, 2017 / 66: 486-488.*
16. Kumar P, Srivastava M. Prophylactic and therapeutic approaches for human metapneumovirus. *Virusdisease* 2018 Dec; 29: 434-444.
17. Dokos C, Masjosthusmann K, Rellensma nn G, Werner C, Schuler-Luttmann S, Muller KM, et al. Fatal human metapneumovirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 97-101.
18. Park S, Baek S, Lee S, Choi S, Kim YS, Woo JH, et al. Efficacy of oral ribavirin in hematologic disease patients with paramyxovirus infection: analytic strategy using propensity scores. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 983-989.
19. Shachor-Meyouhas Y, Kassis I, Ben-Barak A. Treatment with oral ribavirin and IVIG of severe human metapneumovirus pneumonia (HMPV) in immune compromised child. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 350-351.
20. Bonney D, Razali H, Turner A, Will A. Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin. *Br J Haematol* 2009; 145: 665-678.