



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

*Cilt / Vol: 3
Sayı / Issue: 3
Aralık / December 2019*

ISSN: 2587-1641

jbiosad@gmail.com

Değerli Bilim İnsanları,

Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi (JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH) olarak, üçüncü yılının son sayısı ile karşınızdayız. 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 ve yayın dünyasında yeni bir bakış açısı ile yer almayı hedeflemektedir.

Bu sayımızda da bir birinden ilginç derleme, araştırma makaleleri ve olgu sunuları yer almaktadır. Derginin hedefleri arasında tamamen İngilizce yayınlanmak, ULAKBİM, pubmed ve SCI-E de taranmak bulunmaktadır. Gelecek sayılarda da tüm makalelerde etik onay aranma koşulu, Copyright form ve intihal raporu dergimizin hassasiyetlerinden olacaktır.

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, makale, öneri ve isteklerinizi beklediğimizi bildirmek isteriz.

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
Arő. 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 Tuğba KAYA tugbakaya.tk@gmail.com
Bio Ayşe Betül BAKIR betbakir@gmail.com

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
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 hazırlanmış olduğunu gerektirir. 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 arşivde 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 İkesi

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 çevrimçi 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 kullanılmalıdır (<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.

Özün 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 yazmanın 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 metnin 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 virgüli işaretleri, İngilizce metinlerde nokta işaretleri kullanılmalıdır. Yüzde ile belirtilen sayıların Türkçe metinlerde sayı önünde, 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

Dergimiz, 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, editöre mektuplarda 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. Genelikle 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 yazılmalıdır.

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 yazılmalıdır.

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, araştırımcı ve okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve itihal 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 çıkan 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 consist 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 "and", 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/bslr>.

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/bslr>

E-mail:

jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629

DERLEME / REVIEW

- 153** *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) and Its Current Applications in Microbial Diagnosis*
Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Palindromik Tekrar Kümelerinin (CRISPR) Güncel Mikrobiyal Tanıda Kullanımı
Emre Taşkın, Özlem Kutlu, Cüneyt Kuru, Yeliz Eski
DOI: 10.34084/bshr.596146
- 161** *İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme*
Heat Shock Protein 90 in Target Specific Cancer Drug Design
Aykut Özgür, İsa Gökçe
DOI: 10.34084/bshr.647101
- 170** *Koruyucu hizmetler sağlık harcamalarını azaltabilir mi?*
Can preventive services help to reduce health care expenditures?
Osman Hayran
DOI: 10.34084/bshr.640902
- 176** *Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarının Önlenmesi*
Prevention and Protection of Common Health Care Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit
Handan Alay
DOI: 10.34084/bshr.487845

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

- 183** *Stress Analysis of Fixed Dental Prostheses Produced with Different Materials According To The All-On-Four Concept*
EAll-On-Four Konseptine Göre Farklı Materyaller İle Üretilmiş Sabit Dental Protezlerin Stres Analizleri
Ahmet Çalışkan, İsa Yöndem
DOI: 10.34084/bshr.647860
- 192** *Evaluation of Occupational Burnout Levels Of Dental Nurses*
Dental Hemşirelerin Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Seçil Çalışkan, Ebru Delikan, Sena Kızılaslan
DOI: 10.34084/bshr.638206
- 197** *Kinolon Dirençli Escherichia coli İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması*
Quinolone Resistant Escherichia coli Isolates Investigation of Resistance Rates to Other Antibiotics
Kazım Şahin, Gülşah Altan
DOI: 10.34084/bshr.611956
- 203** *The Comparative Analysis of Cone Beam Computed Tomography and Orthopantomography in the Radiological Evaluation of Spontaneous Bone Regeneration in Jaw Cysts After Enucleation*
Kist Enükleasyonu Sonrası Oluşan Kemik Rejenerasyonunun Radyolojik Değerlendirmesinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Panoramik Radyografinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi
Yasin Çağlar Koşar, Nesrin Saruhan, Ömür Dereci
DOI: 10.34084/bshr.645263
- 208** *Maternal Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Gebelik ve Fetal Riskleri Artırıyor Mu?*
Does Maternal Chronic Hepatitis B Virus Infection Increase Pregnancy and Fetal Risks?
Handan Alay, Melek Şahiner, Emine Parlak
DOI: 10.34084/bshr.634572
- 213** *Nullipar Gebelerde İnkontinans Prevalansı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*
Evaluation of Incontinence Prevalence and Risk Factors in Nulliparous Pregnant Women
Hilal Uslu Yuvacı, Mehmet Musa Aslan, Nimet Yerli, Arif Serhan Cevrioğlu
DOI: 10.34084/bshr.631162
- 219** *Sağlık Eğitimi Alan Üniversite Öğrencilerine Verilen El Hijyeni Eğitimi Etkinliği*
Hand hygiene training activity given to university students receiving health education
Gülsüm Kaya, Şeyma Trabzon, Songül Doğanay, Ertuğrul Güçlü, Oğuz Karabay, Selma Altındış
DOI: 10.34084/bshr.649305

-
- 225** *Situation, Challenges and Potential Reforms for Healthcare Systems of Malaysia and Bangladesh: Overview of Dental Counterpart*
Malezya ve Bangladeş Sağlık Sistemlerinde Mevcut Durum, Zorluklar ve Potansiyel Reformlara Dış Hekimliği Cephesinden Genel Bakış
Muhd Firdaus Che Musa, Yang Rafidah Hassan, Syarifah Haizan Binti Sayed Kamar, Zurainie Abllah, Salwana Supaat, Farina Rahman, Fatiha Tasmin Jeenia
DOI: 10.34084/bshr.519186
-
- 237** *Subklinik Hipotiroiditli Çocuklarda Ağız Sağlığı Durumunun Değerlendirilmesi*
Evaluation of Oral Health Status of Children with Subclinical Hypothyroidism
Nuray Tüloğlu, Tuğçe Kalıçoğlu, Birgül Kirel
DOI: 10.34084/bshr.640291
-
- 245** *Evaluation of Percutaneous Tracheostomy Cases at An Tertiary Care Center Intensive Care Unit*
Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde Perkutan Trakeostomi Olgularının Değerlendirilmesi
Cem ECE
DOI: 10.34084/bshr.647658
-
- 250** *The Use of the Electronic Cross-Matching in Transfusion Center*
Transfüzyon Merkezinde Elektronik Çapraz Karşılaştırma Uygulaması
Melda Özdamar, Fuat Çetinkaya, İsmail Vardar, Ömer Bugra Ergene, Salih Türkoğlu
DOI: 10.34084/bshr.659736

OLGU SUNUSU / CASE REPORTS

-
- 255** *Adölesan Bir Annede Mortal Seyreden H1N1 Pnömoni Vakası*
A Mortal H1N1 Pneumonia Case in an Adolescent Mother
Bahri Elmas, Onur Bircan, Mehmet Fatih Orhan, Öner Özdemir
DOI: 10.34084/bshr.650966
-
- 260** *Tekrarlayan Hışiltı Nedeni Olarak Parainfluenza Tip 3 Virüsü*
Parainfluenza Type 3 Virus as an Etiological Cause of Recurrent Wheezing
Öner Özdemir, Ece Cansu Okur
DOI: 10.34084/bshr.621051
-
- 264** *Anterior Mandibulada Segmental Sandviç Osteotomisi: Olgu Sunumu*
Segmental Sandwich Osteotomy of the Anterior Mandible: A Case Report
Mehmet Kürşat Aladağ, Gühan Dergin
DOI: 10.34084/bshr.657556

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) and Its Current Applications in Microbial Diagnosis

Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Palindromik Tekrar Kümelerinin (CRISPR) Güncel Mikrobiyal Tanıda Kullanımı

Emre Taşkın¹, Özlem Kutlu², Cüneyt Kuru¹, Yeliz Eski³

¹ Karabük University School of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics

² Sabancı University Nanotechnology Research and Application Center

³ Karabük University, Faculty of Sciences, Department of Chemistry

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Emre Taşkın

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi

T: +90 506 276 41 00

E-mail: emretaskin@karabuk.edu.tr

Orcid

Emre Taşkın <https://orcid.org/0000-0002-4092-3489>

Özlem Kutlu <https://orcid.org/0000-0002-3769-2536>

Cüneyt Kuru <https://orcid.org/0000-0002-8055-0891>

Yeliz Eski <https://orcid.org/0000-0002-7187-4261>

Geliş Tarihi / Received : 25-07-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 21-08-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Taşkın E., Kutlu Ö., Kuru C., Eski Y. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and Its Current Applications In Microbial Diagnosis, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):54-60 DOI: bshr.596146

Özet

Nanoteknolojiler, bilişim teknolojileri, genetik teknoloji, sentetik biyoloji, rejeneratif tıp, robotik uygulamalar, nöroteknoloji ve yapay zeka son yıllarda hızlı gelişen ve tıbbi uygulamalara yenilikler getiren teknolojilerden bazılarıdır. Bunlar sayesinde pek çok sağlık sorununa daha kolay tanı koymak ve daha iyi tedavi etmek mümkün hale gelmiştir. Yeni tıp teknolojilerinin asıl amacı hastalıkların tanı ve tedavisini sağlamak olsa da aynı teknolojiler sayesinde daha güçlü, daha sağlıklı, daha uzun yaşama olasılığı olan insan haline gelme olanağı da sağlanmış olmaktadır. Bu durum gelişen teknolojilerin hızla kullanıma girmelerine, amacına uygun olmayan şekilde tüketilmelerine ve pek çok etik soruna yol açabilmektedir. Ortaya çıkabilen etik sorunlar üç ana başlık altında toplanmaktadır: Hasta güvenliği sorunları, kaynakların adil kullanımı sorunları ve norm değişikliği sorunları. Yeni teknolojilerin özellikle ilk kullanım dönemlerinde kullanıcıların beceri eksikliğine bağlı olarak ölümlere kadar gidebilen önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Yeni teknolojilerin kullanımı konusunda toplumun varlıklı ve güçlü kesimleri daha ayrıcalıklı olduğundan hakkaniyetli bir paylaşım söz konusu olmamakta, bu da yeni insani sorunlara yol açabilmektedir. Bazı yeni teknolojiler ise hastalık tedavisi dışında daha güzel ve daha genç görünmek, daha keskin bir hafızaya sahip olmak, fit olmak gibi tıp dışı nedenlerle kullanılabildiğinden bireysel normları değiştirmekte ve hizmet sunanlar üzerinde bu doğrultuda bir toplumsa baskıya neden olmaktadır. Öte yandan bu teknolojilerin gelişmesinin ve yaygın kullanımının iyi ve gerekli olduğunu savunan görüşler de bulunmaktadır. Söz konusu etik sorunların hiç birisi teknolojinin kendisi ile ilgili olmayıp, onu kullanımların bilgi, tutum ve becerilerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum tıp eğitiminde ve uygulamalarında etik konulara daha fazla yer verilmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler Tıp teknolojisi, Etik sorunlar, Hasta güvenliği, Hakkaniyet

Abstract

Nanotechnologies, information technologies, genetic technology, synthetic biology, regenerative medicine, robotic applications, neurotechnology and artificial intelligence are some of the technologies that are developing rapidly in recent years and bring innovations to medical applications. New medical technologies enable us better diagnose and better treat many health problems. Although the main purpose of new medical technologies is to provide diagnosis and treatment of diseases, the same technologies enable us to become stronger, to live healthier and longer. This situation can lead to rapid and frequent use of developing technologies beyond purpose and may cause many ethical problems. Ethical problems that may arise are grouped under three main headings: Patient safety issues, unfair use of resources and problems of norm change. Significant complications can be seen, especially in the initial use periods of new technologies due to lack of skills of users. As the wealthy and powerful segments of the society are more privileged in the use of new technologies, there is no equitable sharing, which can lead to new humanitarian problems. Some new technologies change the individual norms and cause social pressure on the service providers, because they can be used for non-medical reasons such as looking more beautiful and younger, having a sharper memory and being fit. However, none of these ethical problems are related to the technology itself, but the knowledge, attitude and skills of those who use it. This demonstrates the importance of more ethical issues in medical education and practice.

Keywords Medical technologies, Ethical issues, Patient safety, Equity

Introduction

To date, conventional methods for microbiological diagnosis were culture, serology, biochemical, MALDI-TOF and PCR based methods. Today they are well known and their routine application is being done seamlessly. However, in recent years new diagnostic methods that involve gene editing are being developed. Gene editing is to change the genome of an organism in various ways like inserting, deleting or changing the genomic nucleic acid sequence. A group of methods are used to achieve this goal which one of them is the newly discovered CRISPR-Cas method. CRISPR-Cas systems include several methods which DNA sequences of the subject organism is targeted. After discovery in prokaryotes as a defense mechanism, CRISPR-Cas based systems attract attention in recent years also as a potential diagnostic tool for human diseases. Here in this review, we will introduce current state of CRISPR-Cas systems and provide insight into the application of them in microbiological diagnostics.

Prokaryotic cells have several immune defense systems named innate immunity, adaptive immunity and cell suicide/dormancy. Innate immunity was the first discovered one which utilizes well known restriction endonucleases that cleaves foreign nucleic acids without enhanced specificity and memory. With adaptive immune system, enhanced specificity and memory features of prokaryotic immune system becomes available. Suicide and/or dormancy based immune defense systems utilize cell death and dormancy of infected prokaryotes which are triggered by infection if innate and adaptive immune systems fail. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR-Cas) system is the latest discovered feature of prokaryotic adaptive immune system. Briefly in CRISPR-Cas system, first step is integration of foreign DNA to CRISPR-Cas loci, followed by transcription of this DNA to micro RNA for guiding the specific endonucleases (Cas enzymes) to target and bind to foreign nucleic acids, and finally cleavage of the targeted nucleic acid by Cas enzymes¹.

Discovery of CRISPR-Cas system

CRISPR-Cas systems are sequence specific and RNA guided endonuclease systems which can cut the targeted nucleic acids at a specific point. These systems are discovered in bacteria as an adaptive immune and defense system against foreign nucleic acids especially attackers like bacteriophages. In 1987 unusual repeat sequences was found to form the central role for CRISPR-Cas system separated by non-repeating sequences. They were firstly described in *Escherichia coli* (*E. coli*)². Repetitive DNA sequences were also observed in archaea, particularly in *Haloferax mediterranei* in 1993³. Intervening non-repeating (also called spacer) sequences between repetitive CRISPR sequences which thought that originated from previous infection agents and suggesting an adaptive immunity feature were discovered in 2005⁴. Although precise functions of these repeat and intervening sequences as well as related Cas genes which are endonucleases are understood in 2007⁵. In the same year repetitive DNA sequences of *Mycobacterium tuberculosis* strains were used as genetic markers for utilizing them in bacterial strain differentiation⁶. To date, in almost half of the bacteria and 90% of the archaea CRISPR-Cas systems are identified⁵. And two parts of the system is identified. CRISPR part of this system functions as an immunologic memory and the second part is the Cas proteins (endonuclease enzymes) which cleave foreign nucleic acid of future attacks by using the guidance of the immunologic memory.

CRISPR-Cas system classification

Although CRISPR-Cas systems may be classified in different bases, Savitskaya et al.⁷ have published a classification based on protein composition of CRISPR-Cas systems. Latest information divides CRISPR-Cas systems into two classes (Class 1 and Class 2), five types and 16 subtypes⁸. Class 1 CRISPR-Cas systems contain multi-subunit proteins while Class 2 contains one protein.

Class 1-type I systems includes Cas3 as signature protein. Cas3 acts as both endonuclease and helicase. Endonuclease

activity cuts nucleic acids while helicase activity unwinds DNA-DNA and DNA-RNA duplexes. Type I systems also have multi-subunit crRNA which enables them to recognize multiple targets. Class 1-type III systems are typically including Cas10 as signature protein. Cas10 also has several domains like cyclases (synthesizes cAMP which is a key second messenger) and polymerases. An important feature of type II systems is they can cleave both DNA and RNA. Class 1-type IV is characterized by including *csfI* gene. Mechanism of type IV systems require better understanding since current literature is not sufficient.

Class 2-type II systems includes Cas9. Like type I systems, type II systems also require protospacer adjacent motif (PAM) for target recognition. Class 2-type V typically include Cpf1 protein which is similar to Cas9. Type V systems also require PAM for target recognition⁹⁻¹¹.

Cas1, Cas2, Cas3 and Cas4 are first identified and the most conserved of Cas proteins. As endonucleases, Cas proteins are highly differentiated as a result of high adaptation speed of defense systems of bacteria. Analyses have shown that approximately 65 different sets of Cas proteins present^{12,13}. Another discovered protein group related to CRISPR-Cas systems are sequences named Repeat Associated Mysterious Proteins (RAMP). They were identified as containing RNA recognition domains but not identified as Cas proteins¹³. All CRISPR-Cas system types work with crRNA that leads Cas protein to locate and bind to targeted foreign nucleic acid sequence. Due to high degree of diversity it is a hard task to classify all known and newly identified Cas proteins. Discrepancies in the classification of CRISPR-Cas systems and cas genes urged researchers to construct a standard classification and nomenclature¹⁴.

Action Mechanism of CRISPR-Cas system

CRISPR-Cas DNA in prokaryotic sequence has two main parts: identical palindromic repeats and unique spacer (originated from invaders) sequences⁴. The prokaryotic cell acquires spacer sequences from invader (mostly

viral) sequences after cutting and integrating them to its own genome, if survives from invasion¹⁵. These sequences provide adaptive immunity to prokaryotic cell for defense against future attacks. When attacked with same virus later, matching of newly attacking viral sequences with spacer sequences from earlier attacks triggers Cas proteins that starts the action of CRISPR-Cas system for cleaving the newly attacking viral genome. In this stage protospacer adjacent motif sequences (PAM) distinguish prokaryote's own genomic sequence from invader's sequence for not to attack its own genome. PAM consists of 2-5 base pairs and can be located either in 5' end or 3' end of spacers¹⁶.

Cas genes are also important components of bacterial immunity based on CRISPR-Cas system. Cas protein group is a huge and varied enzyme group to interact with and cut foreign nucleic acids. And also Cas proteins have a feature of RNA-directed activity which enables them to target foreign nucleic acid with the guidance of RNA sequences (crRNA)¹⁷. A Cas enzyme acts as a pair of 'molecular scissors' that can cut foreign nucleic acids at a specific location. crRNA helps Cas enzyme to recognize a specific sequence of foreign nucleic acid to cut.

Stages of CRISPR-Cas system action are acquisition, expression and interference. In the acquisition stage, which is not a totally explored stage yet, nucleic acid of foreign invader is integrated into the CRISPR-Cas locus of the host genome as new spacers. After integration of new spacer sequences, also new repeat sequences are introduced to both 3' and 5' ends of the spacer sequences. In this acquisition step of new foreign nucleic acid Cas1 and Cas2 take place. In the expression stage, CRISPR-Cas locus is transcribed to a specific crRNA for recognition of targeted nucleic acid and directing Cas enzyme to it. Finally in the interference stage, Cas protein complexes (enzymes) which accompanied by crRNAs interfere with and degrade the targeted foreign genome¹⁸.

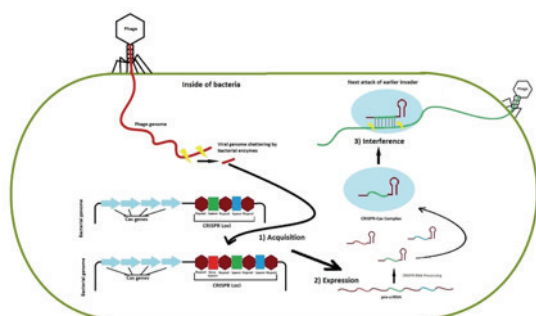


Figure 1 Mechanism of CRISPR-Cas stages

Prospective applications of CRISPR-Cas system

Identification of pathogenic agent is of crucial importance for microbial diagnosis and treatment of infectious diseases. Currently microbiological diagnosis methods may be classified as direct methods, cultured methods, serologic methods, MALDI-TOF MS and genetic based methods. Alternatively, these tests can be grouped as; (1) clinical laboratory tests which are relatively complex and require specialized facility, equipment and personnel, (2) relatively simple tests which don't need specialized facility and equipment and (3) simple tests which patients can do themselves. Microscopy is the most common direct technique for diagnosis that may detect and identify the pathogen. Culture is a specialized media for isolation of infectious agents. There are two different types of culture method; selective and non-selective. Selective media contain inhibitory materials that permit only the growth of specific types of microorganisms. Nonselective (non-inhibitory) media permit the growth of many microorganisms. Hepatitis virus, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections etc. can be detected only serologically, because they cannot be grown any known culture technique. There are some sub-methods of serologic diagnosis such as agglutination, complement fixation and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Recently researches are much focused on preventing the spread of acute pandemic viral infections like Zika Virus

(ZIKV), Ebola Virus (EBOV), Dengue Virus (DENV), etc. With the help of CRISPR-Cas methods discovery of new diagnostic methods and drugs are aimed to prevent mentioned infectious diseases. Also, laboratory experimental work of the biotechnological research is also can be accelerated and simplified by the utilization of CRISPR-Cas methods. Development of novel microbiological diagnosis systems like CRISPR-Cas based ones are belong to area of synthetic biology research and development.

The most well-known and extensively used CRISPR-Cas system is CRISPR-Cas9. In 2013 Sampson et al.¹⁹ demonstrated that Cas9 of *Francisella novicida* (FnCas9) is able to target the mRNA of bacterial lipoprotein (BLP). In host (eukaryotic) innate defense system BLP triggers the inflammatory cascades of the processes which starts with Toll-like receptor 2 (TLR2). Although when Cas9 blocks mRNA of BLP, TLR2 can't start the immune inflammation process thus permits the virulence of *F. novicida*^{19,20}. This study highlights the possible use of CRISPR-Cas system as a post-transcriptional modification system. Also, RNA targeting feature of Cas9 may be used to target viruses which contain RNA.

In eukaryotic RNA interference (RNAi) machinery small RNAs disable mRNA of certain genes to regulate gene expression. Also, RNAi inhibits RNA of the eukaryotic viruses as a eukaryotic defense system. Although some viruses have developed ways to overcome eukaryotic RNAi, Cas9 of CRISPR-Cas system has the potential to inhibit RNA of the eukaryotic viruses apart from RNAi. In another study in 2015 Price et al.²¹ showed that FnCas9 together with RNA-targeting guide RNA (rgRNA) is able to inhibit the expression of viral protein by 50-60% in hepatoma cell lines which infected with HCV. In this example inhibition of HCV viral RNA by Cas9 is done by engineered CRISPR-Cas9 machinery. Similarly, inhibition of human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), human papillomavirus (HPV), Epstein-Barr virus (EBV) and geminiviruses are under research for combat with

them by the usage of engineered CRISPR-Cas system. Taken together, these studies show the promising future applications of CRISPR-Cas systems as an antiviral tool.

Although before using Cas9 as an antiviral human therapeutic agent, how to deliver the Cas9 to human cells must be known. Price et al.⁵ suggest that this issue may be solvable by developing delivery systems which allow transient expression of CRISPR-Cas9 system (especially guide RNA of this system which guides Cas9 to targeted nucleic acids). The other issue which is needed to be overcome is the need for an effective delivery system as expression of Cas9 and related guide RNA must only happen in the targeted tissue and cells. Viral vectors and non-viral delivery systems are in the stage of research currently to overcome these two issues.

CRISPR-Cas system has alternative activities resulting from several different Cas proteins that has different properties as endonucleases. As examples, Cas9 which is most widely used and known endonuclease uses a guided RNA to cut foreign DNA. Cas9 is also most used CRISPR system in laboratory research tool for genome editing²². Cas12a (also known as Cpf1) can be programmed to target and cut foreign double stranded DNA (dsDNA) while Cas13a (also known as C2c2) can be programmed to target and cut RNA. Catalytic activity of Cas12a and Cas13a differs from Cas9 by having unspecific cleavage activity that can cut RNA sequences in either 5' and/or 3' direction of the targeted nucleic acid upon recognition of the target sequence²³. This feature is called collateral cleavage. In 2016, East-Seletsky et al.²⁴ showed that Cas13a is able to cut a reporter RNA that has a fluorophore and a quencher molecule which gives fluorescent signal after cutting, showing that CRISPR maybe used in conjunction with Real-Time PCR. Thus, currently it is proved that CRISPR-Cas adapted Real-Time PCR can be used for diagnosing pathogens by using their genome.

However, pathogen genome detection diagnostic tools are

needed to be very sensitive since sometimes nucleic acids in the specimens taken from patients exist in very small amounts. To overcome this issue and enhance the sensitivity of detection, Gootenberg et al.²⁵ developed SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter UNLOCKing) method. For detection of viral and bacterial nucleic acids in attomolar (10⁻¹⁸ mol/L) level they combined Cas13a activity with isothermal amplification of the targeted nucleic acid. Current PCR based diagnostic systems can detect in femtomolar (10⁻¹⁵ mol/L) level. Isothermal amplification is the amplification of nucleic acids in a constant and low temperature that is possible with a cost-effective and portable diagnostic tool without standard PCR equipment. Maybe one of the most remarkable feature of SHERLOCK, as Gootenberg et al.²⁵ showed, is the ability of detecting and distinguishing specimens with only one nucleotide difference. A potential limitation of CRISPR-Cas systems that uses Cas13a is the unstable molecular structure and susceptibility of RNA to RNases. This makes the usage of RNA either in laboratory or portable equipment difficult. Also in SHERLOCK, collateral cleavage property of Cas13a is used to cleave the sequence which involves fluorescent reporter that is activating when cleaved, indicating the presence of interested sequence.

On the other hand, in an article written by Chen et al²⁶, authors showed the endonuclease cleavage activity of Cas12a on DNA, eliminating the disadvantage of SHERLOCK which comes from utilizing of RNA as a sensitive nucleic acid to work with in diagnostic methods. In their method they used Cas12a together with isothermal amplification and is named as DETECTR (DNA Endonuclease Targeted CRISPR-CAS Trans Reporter). DETECTR system utilizes RNA-guided DNA cleavage activity by Cas12a with isothermal amplification. It was shown that DETECTR can detect human papilloma virus in patient samples rapidly and specifically with a relatively simple method²⁶. HUDSON (Heating Unextracted Diagnostic Samples to Obliterate Nucleases) method was introduced by Myhrvold et al. which is another diagnostic tool for detec-

tion of viral nucleic acids²³. In this method heat and chemicals inactivate ribonucleases (RNases) and other enzymes which may decrease the detection efficiency of nucleic acids to be diagnosed in the patient specimen's working solution. After application of HUDSON method SHERLOCK procedure takes place and diagnose the nucleic acid of interest on the paper strips. In HUDSON method, paper strip application can be done in the field easily, which is the virtue of this method. With combination of HUDSON and SHERLOCK, as small amounts as 1 copy per microliter of Dengue Virus (DENV) and Zika Virus (ZIKV) nucleic acid in patient samples can be detected directly, faster and easier in the field²⁷. In addition, small amount of body fluids such as serum, whole blood, saliva etc. are enough for diagnosis in a duration of < 2 hours with this combined method.

On the other side, CRISPR-Cas systems can be used for gene regulation such as repression or activation of the interested genes which are under investigation in research study laboratories. For example, RuvC and histidine-asparagine-histidine (HNH) are two important endonuclease domains of Cas9 protein that performs cleavage activity of foreign nucleic acids. Mutations at these domains can be used to create inactive Cas9, which can bind to targeted DNA without cleaving. When targeted and bind to interested gene's promoter, inactive Cas9 can act as a repressor for gene expression. This method is called CRISPRi²⁸. Inactive (without cleavage activity) Cas9 (dCas9) represses expression by binding to promoter or open reading frame and blocking transcription of the target gene. Some research groups successfully used this dCas9 method for repression of β -galactosidase expression in *Streptococcus pneumoniae*²⁹ and for identification of basic genes for *Mycobacteria*³⁰. dCas9 can also repress more than one gene at the same time by binding multiple promoters.

At the same time, when needed in research study experiments gene transcription can be activated in cells by the transcription activator (transcription factor) VP16 (Virus

Protein 16 is a transcription factor encoded by the UL48 gene of Herpes simplex virus-1) or by p65 transcription factor of adenovirus p65AD) together with dCas9³¹. These sort of CRISPR-Cas systems that works with transcription factors also have synergistic activation features which enables them for usage simultaneously on the same target. In addition, CRISPR-Cas systems can also be used as a marker through fusing with green fluorescent protein (GFP) to determine localization or co-localization of molecules that is under investigation³².

The main advantages of the all CRISPR-Cas based diagnosis tests are reduced test duration, relatively simple protocol and reduced cost as well as improved sensitivity and ability to perform the test in field with simple instruments when compared to conventional IVD.

Conclusion and Future Perspective of CRISPR-Cas systems

For patients and health professionals more rapid and more early diagnosis is very important especially for infectious diseases. CRISPR-Cas based diagnosis systems are able to provide the needed faster and accurate diagnosis. Also, conventional methods need sophisticated equipment and skilled or experienced personal while CRISPR-Cas based systems need less of these. Another advantage of the CRISPR-Cas over conventional systems is lower cost of the method. In their 2018 dated paper Lokko et al.³³ reported that economic value of in-vitro clinical diagnosis (IVD) will reach to \$75 billion US Dollar by 2020. CRISPR-Cas based systems have the potential to lower this cost. Also, early diagnosis has the potential to reduce death ratio from infectious diseases. Considering all the recent data about conventional diagnostic methods, CRISPR-Cas based diagnostic tests have the potential for save lives from infectious disease patients with early and accurate diagnosis with a reduced cost.

As a conclusion, the CRISPR-Cas technology provides a diagnostic tool for pathogens and diseases. This system

offers low cost, fast laboratory process and high precision. Although CRISPR-Cas system is on the development stage, in the future it has the potential of being one the most used methods in the diagnostic laboratories.

References

1. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Mol Cell*. 24 Nisan 2014;54(2):234-44.
2. Ishino Y, Krupovic M, Forterre P. History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *J Bacteriol*. 01 2018;200(7).
3. Mojica FJ, Juez G, Rodríguez-Valera F. Transcription at different salinities of *Haloflex mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol Microbiol*. Ağustos 1993;9(3):613-21.
4. Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol*. Şubat 2005;60(2):174-82.
5. Price AA, Grakoui A, Weiss DS. Harnessing the Prokaryotic Adaptive Immune System as a Eukaryotic Antiviral Defense. *Trends Microbiol*. Nisan 2016;24(4):294-306.
6. van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, Groenen PM, van Embden JD. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. Ağustos 1993;31(8):1987-95.
7. Savitskaya EE, Musharova OS, Severinov KV. Diversity of CRISPR-Cas-Mediated Mechanisms of Adaptive Immunity in Prokaryotes and Their Application in Biotechnology. *Biotechnology Mosc*. Temmuz 2016;81(7):653-61.
8. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, vd. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(11):722-36.
9. Anders C, Niewoehner O, Duerst A, Jinek M. Structural basis of PAM-dependent target DNA recognition by the Cas9 endonuclease. *Nature*. Eylül 2014;513(7519):569-73.
10. Szczelkun MD, Tikhomirova MS, Sinkunas T, Gasiunas G, Karvelis T, Pschera P, vd. Direct observation of R-loop formation by single RNA-guided Cas9 and Cascade effector complexes. *PNAS*. 08 Temmuz 2014;111(27):9798-803.
11. Sternberg SH, Redding S, Jinek M, Greene EC, Doudna JA. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*. Mart 2014;507(7490):62-7.
12. Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct*. 16 Mart 2006;1:7.
13. Haft DH, Selengut J, Mongodin EF, Nelson KE. A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotic genomes. *PLoS Comput Biol*. Kasım 2005;1(6):e60.
14. Makarova KS, Aravind L, Wolf YI, Koonin EV. Unification of Cas protein families and a simple scenario for the origin and evolution of CRISPR-Cas systems. *Biol Direct*. 14 Temmuz 2011;6:38.
15. Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*. 15 Şubat 2012;482(7385):331-8.
16. Beloglazova N, Petit P, Flick R, Brown G, Savchenko A, Yakunin AF. Structure and activity of the Cas3 HD nuclease MJ0384, an effector enzyme of the CRISPR interference. *EMBO J*. 16 Kasım 2011;30(22):4616-27.
17. Rath D, Amlinger L, Rath A, Lundgren M. The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. *Biochimie*. Ekim 2015;117:119-28.
18. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, vd. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 23 Mart 2007;315(5819):1709-12.
19. Sampson TR, Saroj SD, Llewellyn AC, Tzeng Y-L, Weiss DS. A CRISPR/Cas system mediates bacterial innate immune evasion and virulence. *Nature*. 09 Mayıs 2013;497(7448):254-7.
20. Sampson TR, Napier BA, Schroeder MR, Louwen R, Zhao J, Chin C-Y, vd. A CRISPR-Cas system enhances envelope integrity mediating antibiotic resistance and inflammasome evasion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29 Temmuz 2014;111(30):11163-8.
21. Price AA, Sampson TR, Ratner HK, Grakoui A, Weiss DS. Cas9-mediated targeting of viral RNA in eukaryotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 12 Mayıs 2015;112(19):6164-9.
22. Sashital DG. Pathogen detection in the CRISPR-Cas era. *Genome Med* [Internet]. 24 Nisan 2018 [a.yer 28 Haziran 2019];10. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937823/>
23. Gerald A, Giri-Rachman EA. Synthetic biology-based portable in vitro diagnostic platforms. *Alexandria Journal of Medicine*. 01 Aralık 2018;54(4):423-8.
24. East-Seletsky A, O'Connell MR, Knight SC, Burstein D, Cate JHD, Tjian R, vd. Two Distinct RNase Activities of CRISPR-C2c2 Enable Guide RNA Processing and RNA Detection. *Nature*. 13 Ekim 2016;538(7624):270-3.
25. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, Essletzbichler P, Dy AJ, Joung J, vd. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 28 Nisan 2017;356(6336):438-42.
26. Chen JS, Ma E, Harrington LB, Da Costa M, Tian X, Palefsky JM, vd. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 27 2018;360(6387):436-9.
27. Myhrvold C, Freije CA, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Metsky HC, Durbin AF, vd. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13. *Science*. 27 Nisan 2018;360(6387):444-8.
28. Qi LS, Larson MH, Gilbert LA, Doudna JA, Weissman JS, Arkin AP, vd. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell*. 28 Şubat 2013;152(5):1173-83.
29. Bikard D, Jiang W, Samai P, Hochschild A, Zhang F, Marraffini LA. Programmable repression and activation of bacterial gene expression using an engineered CRISPR-Cas system. *Nucleic Acids Res*. Ağustos 2013;41(15):7429-37.
30. Choudhary E, Thakur P, Pareek M, Agarwal N. Gene silencing by CRISPR interference in mycobacteria. *Nat Commun*. 25 Şubat 2015;6:6267.
31. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, Liu Z, Brar GA, Torres SE, vd. CRISPR-Mediated Modular RNA-Guided Regulation of Transcription in Eukaryotes. *Cell*. 18 Temmuz 2013;154(2):442-51.
32. Sharma A, Toepfer CN, Ward T, Wasson L, Agarwal R, Conner DA, vd. CRISPR/Cas9 Mediated Fluorescent Tagging of Endogenous Proteins in Human Pluripotent Stem Cells. *Curr Protoc Hum Genet*. 24 Ocak 2018;96:21.11.1-21.11.20.
33. Lokko Y, Hejide M, Schebesta K, Scholtès P, Van Montagu M, Giacca M. Biotechnology and the bioeconomy—Towards inclusive and sustainable industrial development. *New Biotechnology*. 25 Ocak 2018;40:5-10.

Hedefe Yönelik Kanser İlaç Dizaynında Isı Şok Proteini 90

Heat Shock Protein 90 in Target Spesific Cancer Drug Design

Aykut Özgür¹, İsa Gökçe²

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Artova Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Tokat

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Tokat

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Aykut ÖZGÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Artova Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Tokat, Türkiye

Tel: +90 505 751 38 46 E-mail: aykut.ozgur@gop.edu.tr

Orcid

Aykut Özgür <https://orcid.org/0000-0002-4457-1249>

İsa Gökçe <https://orcid.org/0000-0002-5023-9947>

Geliş Tarihi / Received : 14-11-2018

Kabul Tarihi / Accepted : 25-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Özgür A., Gökçe İ., Hedefe Yönelik Kanser İlaç Dizaynında Isı Şok Proteini 90,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):161-169 DOI: bshr.647101

Özet

Isı şok proteini 90 (HSP90) korunmuş bir proteindir ve onkogenik proteinlerin katlanması ve stabilizasyonundan görevlidir. Bundan dolayı HSP90'nun şaperon görevinin inhibisyonu hedefe spesifik kanser tedavisinde önemli bir terapötik strateji olmaktadır. Çok sayıda doğal ve sentetik bileşikler klinik öncesi ve klinik çalışmalarda HSP90 inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, HSP90 inhibisyonunun tümöröenezdeki moleküler mekanizmaları ve HSP90 inhibitörlerinin genel özellikleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler Isı şok proteinleri, Kanser, Onkoloji, Hücresel Stres

Abstract

Heat shock protein 90 (HSP90) is conserved chaperone protein which is involved in proper folding and stabilization of oncogenic proteins. Therefore, inhibition of the chaperone function of HSP90 has been significant therapeutic strategy in target specific cancer treatment. Numerous natural and synthetic compounds have been evaluated as potential HSP90 inhibitor in pre-clinical and clinical studies. In this paper, we will discuss the molecular mechanisms of HSP90 inhibition in tumorigenesis and the general properties and structures of the HSP90 inhibitors.

Keywords Heat shock proteins, Cancer, Oncology, Cellular stress

Giriş

Kanser genetik faktörlerin, cinsiyet, yaş ve çevresel etmenlerin (radyasyon, beslenme alışkanlıkları, kimyasal ajanlar, stres, vb) etkisiyle kompleks sinyal yollarının rol oynadığı bir hastalıktır. Dünya genelinde sık görülen ve mortalitesi en yüksek hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütüne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun (IARC) verilerine göre, her yıl dünyada 14 milyon insana kanser teşhisi konmakta ve 2018 yılında 9,6 milyon kişi kanserden dolayı hayatını kaybetmiştir. 2030 yılında dünya genelinde 12 milyon kişinin kanser nedeni ile hayatını kaybedeceği öngörülmektedir¹.

Kanser tedavisinin en önemli ve etkin basamağını kemoterapi oluşturmaktadır. Kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile hedefe yönelik kanser ilaç dizayn çalışmaları son yıllarda hız kazanmış ve günümüzde çok sayıda ilaç rutin olarak kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların klinik başarıları ile hasta sağ kalımı önemli ölçüde artmış olsa da tedavi başarıları istenilen ölçüde değildir². Bundan dolayı kanser oluşumunda ve ilerleyen evrelerinde rol oynayan diğer hedef biyomoleküller araştırılmakta ve son yıllarda ısı şok proteinleri (HSP) hedefe yönelik kanser ilaç dizayn çalışmalarında önemli bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır³⁻⁵.

HSP'ler evrim boyunca korunmuş önemli bir protein ailesidir ve prokaryotlardan ökaryotlara kadar her canlıda eksprese edilmektedir. HSP'ler hücrede yeni sentezlenmiş proteinlerin katlanması, protein agregasyonunun önlenmesi, proteinlerin stabilizasyonu ve yanlış katlanmış proteinlerin eliminasyonu gibi görevler üstlenmiştir. HSP'ler molekül kütlelerine göre beş ana sınıfa ayrılmaktadırlar: küçük HSP'ler (<40 kDa), HSP60 (60 kDa), HSP70 (70 kDa), HSP90 (90 kDa) ve HSP100 (100 kDa). Her bir HSP farklı izoformlara sahiptir ve hücrenin farklı bölümlerinde lokalize olmuştur⁵⁻⁷.

Hücre stres koşullarına (yüksek ateş, oksidatif stres, ağır

metaller, UV ışık, enfeksiyon, radyasyon, tümör oluşumu, vb.) maruz kaldığında, hücrede protein homeostasisinin sağlanması ve hücrenin sağ kalımının desteklenmesi için HSP'lerin ekspresyon seviyelerinin de artış görülmektedir. Özellikle kanser hücrelerinde, HSP'lerin bu hücre koruyucu görevleri kötü prognoz ve tedavide kullanılan kemoterapötiklere karşı direnç mekanizmaları ile bağlantılıdır. Literatürde yer alan sayısız klinik öncesi ve klinik çalışmalarda kanserli hücrelerde HSP'lerin ekspresyon seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı kanser ilaç dizayn çalışmalarında HSP'ler önemli bir çalışma alanı olmuştur⁵.

Kanserli hücrelerin metabolik hızı normal sağlıklı hücrelere göre oldukça yüksektir. Bu bağlamda kanserli hücrelerin sağ kalım sürelerinin artması ve hücre bütünlüğünün korunması için sağlıklı hücrelere kıyasla daha fazla HSP'lere ihtiyacı vardır. Kanser hücrelerinde metastatik ve anti-apoptotik yolların aktivasyonunda ve kemoterapötiklere karşı gelişen ilaç direnç mekanizmalarında HSP27, HSP70 ve HSP90 önemli görevler üstlenmektedirler ve ekspresyon seviyeleri sağlıklı hücrelere göre 4-5 kat oranında artmaktadır. Bundan dolayı kanserli hücrelerde HSP27, HSP70 ve HSP90'nun inhibisyonu son yıllarda önemli bir ilaç geliştirme stratejisi olarak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir^{3,8-10}. Bu çalışmada, HSP90'nun moleküler seviyede tümörögenizde ki biyolojik rolleri ve HSP90'nun inhibisyonu için geliştirilen inhibitörlerin etki mekanizmaları değerlendirilecektir.

HSP90 VE KANSER

HSP90 evrim boyunca korunmuş, 90 kDa ağırlığa sahip HSP ailesinin önemli bir üyesidir. Ökaryotik canlılarda en çok eksprese edilen proteinlerden biridir ve eksprese edilen tüm proteinlerin yaklaşık %1-2'sini HSP90 oluşturmaktadır. Tümör oluşumunda ve diğer stres faktörleri etkin olduğunda HSP90 ekspresyonu %4-6 seviyelerine çıkabilmektedir. Normal sağlıklı hücrelerde HSP90 protein katlanması ve stabilizasyonu, hücre sinyal iletimi ve intraselüler transportta görev almaktadır^{3,10,11}.

HSP90 dört farklı izoforma sahiptir: HSP90α, HSP90β, TRAP1 (TNF receptor-associated protein 1) ve GRP94 (Glucose regulated protein 94). HSP90α ve HSP90β sitozolde, TRAP1 mitokondride ve GRP94 endoplazmik retikulumda lokalize olmuşlardır. Hücrede HSP90α induktif (induced-indüklenebilir) ve HSP90β konstitif (constitutive-devamlı) şekilde eksprese edilmektedir. HSP90α ve HSP90β, 25 kDa N-terminal domain (NTD), 55 kDa middle domain (MD) ve 10 kDa C-terminal domain (CTD) olmak üzere korunmuş üç adet domainden oluşmaktadır. HSP90 NTD ATP bağlanma bölgesine sahiptir ve ATP'nin hidroliz enerjisi HSP90'nun protein katlanma prosesi için gereklidir^{3,10}.

HSP90 dimerik yapıda bir proteindir ve ATP'nin ortamda bulunmadığı durumlarda, NTD açık konformasyondadır (open conformation) ve yapısal olarak "V" harfine benzemektedir. HOP ve CDC37 ko-şaperon proteinleri NTD'nin bu açık konformasyonda kalmasını sağlar ve HSP90'nun ATPaz prosesini inhibe ederler. Katlanması gereken proteinler açık konformasyondaki HSP90'nun hidrofobik bölgeleri ile etkileşime girer ve HSP90 açık konformasyondan kapalı konformasyona geçerek HSP90'nun dimerleşme süreci başlar. Bu konformasyon değişikliğinde NTD'de ATPaz aktivitesi gerçekleşir ve p23 ko-şaperon proteini NTD'ye bağlanarak katlanmış olan proteinlerin olgunlaşmasını ve stabilizasyonu sağlamaktadır. ATP'nin ADP'ye hidrolizi sonrasında NTD'de kapak bölgesi açılır ve HSP90 tekrar açık konformasyona geçiş yapmaktadır. Protein katlanma sürecinde HSP90'daki bu döngü tekrar başlamaktadır^{3,10,12}.

Kanser hücreleri; sınırsız hücre bölünmesi, apoptotik yolların inhibisyonu, yakın/uzak dokulara yayılım gösterme, büyüme faktörlerinin ekspresyon seviyelerinin artması ve kan damarları oluşumunu hızlandırarak oksijen ve beslenme gereksinimi gidermesi gibi bir takım karakteristik özellikleri taşımaktadır. Bu biyolojik süreçlerin gerçekleşmesi için kanserli hücrede transkripsiyonel faktörler, tirozin kinaz reseptörleri, hücre döngüsü düzenleyicileri (cell cycle

regulators), büyüme faktörleri ve diğer bazı önemli sinyal proteinleri önemli görevler üstlenmektedir¹³⁻¹⁵. Bu proteinlerin katlanmasından ve stabilizasyonundan sorumlu şaperon protein HSP90'dır. Bu nedenle kanserli hücrelerde HSP90'nun aktivitesinin inhibisyonu önemli bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmiştir. Özellikle kanser hücrelerinde HSP90'nun ATP hidroliz mekanizmasını inhibe etmek için, ATP ile yarışan moleküllerin dizaynı (NTD inhibitörleri) ve HSP90'nun dimerleşmesinin inhibisyonu için CTD'yi hedef alan moleküllerin dizaynı (CTD inhibitörleri) son yıllarda önemli bir tedavi yaklaşımı olarak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir^{3,10}. Günümüzde FDA'dan onaylı bir HSP90 inhibitörü yoktur. Fakat birçok HSP90 inhibitörünün farklı kanserli hastalar üzerinde klinik çalışmaları devam etmektedir ve geleceğe dair olumlu sonuçlar alınmıştır.

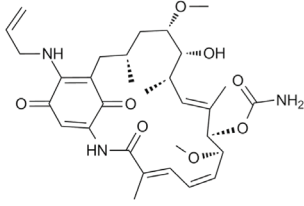
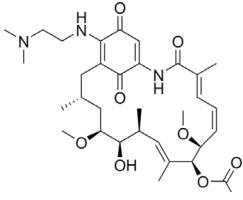
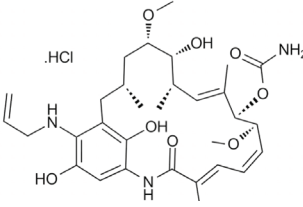
HSP90 NTD İNHİBİTÖRLERİ Geldanamisin Türevi İnhibitörler

Geldanamisin ilk HSP90 inhibitörü olarak literatürdeki yerini almıştır. Geldanamisin *Streptomyces hygroscopicus* dan izole edilen benzokinon ansamisin türevi doğal antibiyotik özellikte bir bileşiktir. Geldanamisin HSP90 NTD'deki ATP bağlanma bölgesine yüksek afinite ile bağlanmakta ve ATPaz prosesini inhibe etmektedir. 1990'lı yılların başında NCI-60 kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda anti-kanser özelliği belirlenmiştir. Nanomolar konsantrasyondaki geldanamisinin mutant B-Raf, Akt, v-Src, p53, CDK4, Met, survivin, Bcr-Abl, telomeraz ve HIF-1'i inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu olumlu biyolojik özelliklerinin yanı sıra suda çözünmemesi, stabilitesinin düşük olması ve karaciğerde yüksek toksite yarattığı için geldanamisin klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir^{16,17}. Bundan dolayı farklı geldanamisin türevleri (17-AAG, 7-DMAG, IPI-504) dizayn edilmiş ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Tablo-1). 17-AAG (17-alil-17-demetoksigeldanamisin) (tanespimycin-KOS-953) ilk sentetik geldanamisin türevi HSP90 inhibitörüdür. 17-AAG kanser hücrelerinde kolaylıkla lokalize olabilmekte ve HSP90'nun ATPaz aktivitesini bloklamaktadır. 17-AAG; HER-2

(meme kanseri), Ras-Raf-MEK-ERK1/2 ve PI3K-Akt/PKB (kolon ve ovaryum kanseri), Akt ve Erk (Hondkin lenfoma), JAK-STAT, MAPK ve PI3K/Akt (Lösemi) yolaklarını inhibe etmektedir¹⁸⁻²¹. Ayrıca multipl miyelomlu hastalar üzerinde klinik Faz-III çalışmaları devam etmektedir²². Geldanamisin ile benzer olarak sudaki çözünürlüğünün az olması ve organik çözücülerde çözünmesinden dolayı intravenöz olarak hastaya verilmesinde ki olumsuzlar ve ilaç taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyulması klinik çalışmalarda 17-AAG'yi zorlayan en önemli noktalar. Geldanamisin ve 17-AAG de saptanan bu olumsuz biyolojik ve kimyasal özellikler sonrasında suda çözünen ilk sentetik HSP90 inhibitörü olan geldanamisin türevi 17-DMAG (17-dimetillaminoetilamino-17-demetoksigeldanamisin) (alvespimycin) dizayn edilmiştir³. 17-DMAG birçok kanser türünde anti-proliferatif etki göstermesine ek olarak

hücrelerde yüksek biyoalım ve dağılım göstermesi, yavaş metabolize olması ve plazma proteinleri ile düşük seviyede ilişkide olması 17-DMAG'yi ön plana çıkaran özellikleridir. 17-DMAG lösemi hücrelerinde IKK ve NF- κ B'yi, lenfoma hücrelerinde ise Akt, c-Myc, c-RAF ve CDK4'yi inhibe ederek kanser hücrelerini apoptoza sürüklemektedir²³⁻²⁶. Bir diğer suda çözünen sentetik geldanamisin türevi HSP90 inhibitörü IPI-504 (17-allylamino-17-demethoxygeldanamisin hydroquinone hydrochloride) (retaspimycin)'dür. IPI-504 lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, multipl miyelom ve melanom da anti-kanser özellik göstermektedir. IPI-504'ün klinik çalışmaları özellikle gastrointestinal sistem tümörleri (GIST) üzerinde gerçekleştirilmektedir. IPI-504 GIST hücrelerinde KIT'i inaktif ederek hücrelerin proliferasyonunu sekteye uğratmaktadır^{3,27,28}.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda kullanılan geldanamisin türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

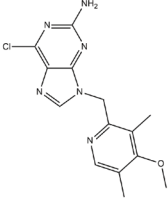
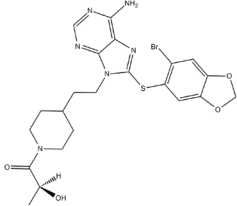
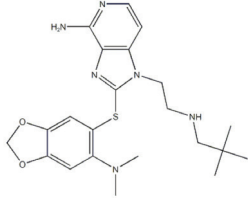
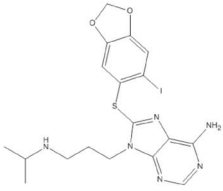
İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
17-AAG		Lösemi Lenfoma Tiroid Kanseri Solid Tümörler Meme Kanseri Melanom Prostat Kanseri Pankreas Kanseri Ovaryum Kanseri Multipl Miyelom	Faz-1/2 Faz-2 Faz-2 Faz-1 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz 2/3
17-DMAG		Lenfoma Lösemi Meme Kanseri	Faz-1 Faz-1 Faz-1/2
IPI-504		Akciğer Kanseri Prostat Kanseri Solid Tümörler Meme Kanseri Liposarkoma Melanom Multipl Miyelom GIST Lösemi	Faz-1/2 Faz-2 Faz-1 Faz-1/2 Faz-2 Faz-2 Faz-1 Faz-1/3 Faz-1

Pürin Türevi İnhibitörler

BIIB021 (CNF 2024), MPC-3100, Debio 0932 ve PU-H71 pürin halkası içeren yeni nesil HSP90 NTD inhibitörleridir (Tablo-2). Bu moleküller yüksek afinite ile HSP90 NTD'ye bağlanarak ATPaz sürecinin inhibisyonuna yol açmaktadır³. BIIB021 oral yolla alınabilen ve sentetik HSP90 NTD inhibitörlerinden ilk klinik çalışmalara giren bileşiktir. BIIB021; HER-2, Akt ve Raf-1'in degradasyonunu sağlayarak nanomolar konsantrasyonlarda meme kanseri, GIST ve lösemi hücrelerinde anti-kanser özellik göstermektedir^{29,30}. Bir diğer oral yolla alınabilen HSP90 NTD inhibitörü Debio 0932'dir. Debio 0932 lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve meme kanserinde PI3K/

AKT ve RAF/MEK/ERK sinyal yollarını inhibe ederek hücreleri apoptoza sürüklemektedir^{3,10}. PU-H71 meme kanseri, B-hücreli lenfoma, karaciğer kanseri ve lösemi tedavisi için Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi tarafından apoptoz indükleyici HSP90 NTD inhibitörü olarak tasarlanmıştır. PU-H71 yüksek afinite ile HSP90α ve GRP94'e bağlanır ve katlanmamış protein cevabı (UPR/unfolded protein response)'ni aktive ederek kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyerek hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca 124I işaretli PU-H71 tümör görüntülenmesi amacıyla pozitron emisyon tomografisi (PET) için dizayn edilmiştir³¹⁻³³.

Tablo 2. Klinik çalışmalarda pürin türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

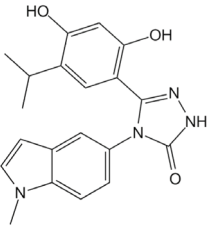
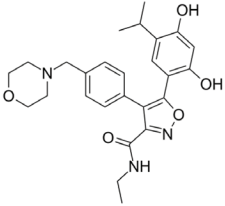
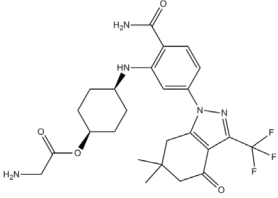
İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
BIIB021		Solid Tümörler Meme Kanseri GIST Lösemi	Faz-1 Faz-1-2 Faz-2 Faz-1
MPC-3100		Solid Tümörler	Faz-1
Debio 0932		Akciğer Kanseri Lenfoma	Faz-1 Faz-1
PU-H71		Meme Kanseri Lenfoma Solid Tümör Lenfoma	Faz-1 Faz-1 Faz-1 Faz-1

Pirazol Türevi İnhibitörler

STA-9090, AUY-922 ve SNX-5422 yapısında pirazol halkası içeren HSP90 NTD inhibitörleridir (Tablo-3). STA-9090 HSP90 NTD'ye yüksek afinite ile bağlanarak ATPaz prosesini inhibe etmesinin yanı sıra p23-HSP90 etkileşiminde ara-yüz inhibitörü olarak görev alarak kanserli hücrelerde c-Kit, EGFR, Akt, ERBB2, IGF-1R, STAT3, STAT5, Jak1, Jak2, HIF-1α, HER2, CDC2 ve c-Met'i inaktif ederek hücre proliferasyonunu bloklamaktadır^{34,35}. AUY-922 suda çözünebilir ve oral olarak uygulanabilen yeni nesil HSP90 inhibitörüdür. AUY-922; HER-2, Akt, timidilat sentaz,

CTD4, ERBB2, CRAF, EGFR, fosfo-AKT/total AKT ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in stabilizasyonunu engelleyerek, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri, GIST ve miyelomlarda anti-kanser özellik göstermektedir³⁶⁻³⁹. Suda çözünen ve oral yolla uygulanabilen bir inhibitör olan SNX-5422 HSP90 ATPaz sürecini inhibe ederek özellikle solid tümörlerde ve lenfomalarda potansiyel anti-kanser özellik göstermektedir^{40,41}. Günümüzde STA-9090, AUY-922 ve SNX-5422'nin birçok kanser türünde klinik çalışmaları devam etmektedir.

Tablo 3. Klinik çalışmalarda pirazol türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
STA-9090		Karaciğer Kanseri Prostat Kanseri Özefagus Kanseri Meme Kanseri Kolon ve Rektal Kanser GIST Akciğer Kanseri Lösemi Multipl Miyelom Over Kanseri	Faz-1 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-1 Faz-1 Faz-1/2
AUY-922		Pankreas Kanseri GIST Akciğer Kanseri Lenfoma Meme Kanseri Kolon Kanseri	Faz-2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-1
SNX-5422		Lösemi Meme Kanseri Akciğer Kanseri Lenfoma Solid Tümörler	Faz-1/2 Faz-1/2 Faz-1 Faz-1 Faz-1

HSP90 CTD İNHİBİTÖRLERİ

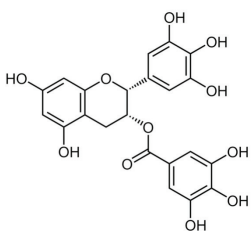
HSP90'nun şaperon aktivitesini yerine getirmek için ATP hidrolizinden sonraki en önemli süreç dimerik bir protein olan HSP90 CTD'nin dimerleşme prosesidir. Bundan dolayı HSP90 CTD'nin dimerleşme bölgesini hedefleyen moleküller dizaynı da son yıllarda HSP90'nun inhibisyonu için diğer bir strateji olarak çalışılmaktadır³.

(-)-EGCG

(-)-EGCG ((-)-Epigallokateşin-3-gallat) yeşil çaydan ekstrakte edilen doğal antioksidan özellikte bir bileşiktir (Tablo-4). HSP90 NTD inhibitörlerinden farklı olarak HSP90 CTD'ye yüksek afinité ile bağlanarak HSP90'nun dimerleşmesini bloke eder ve böylelikle farklı sinyal yollarında görev yapan onkogenik proteinlerin katlanmasını, stabilizasyonu ve maturasyonunu inhibe etmektedir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar (-)-EGCG'nin güçlü antioksidan ve anti-kanser etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Farklı birçok kanser türlerinde in vitro, in vivo modellerde ve klinik faz çalışmaların da anti-kanser etkileri gösterilmiş ve özellikle (-)-EGCG etkisiyle değişik apoptotik yolların aktive olduğu belirlenmiştir⁴²⁻⁴⁴. Prostat kanserli hücrelerde (-)-EGCG'nin EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) aktivitesini inhibe ettiği birçok çalışmada rapor edilmiştir. EGFR'nin fosforillenerek aktivasyonu, MAPK (mitogen activated kinase pathway) ve PI3K/AKT yola-

rının aktivasyonunu sağlamaktadır. MAPK ve PI3K/AKT yolları prostat kanserinde başlıca antiapoptotik ve tümör gelişimini tetikleyici etki yapan mekanizmalarda görev almaktadır. (-)-EGCG prostat kanserli hücrelerde fosforile olmuş PI3K ve AKT seviyelerini düşürerek apoptozu indükler ve kanser hücre proliferasyonunu ciddi oranda azaltmaktadır. Ayrıca (-)-EGCG'nin pro-apoptotik (Bax, Bak) proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL) proteinleri ekspresyonunu azalttığı, NF-kB sinyal yolağını bloke ettiği, IAP (inhibitors of apoptosis proteins) seviyelerini azalttığı ve bunların bir sonucu olarak kaspaz-3 ve kaspaz-6 aktivasyonunu arttırdığı belirlenmiştir.^{45,46} 2012 yılında (-)-EGCG'nin prostat kanserli hastalar üzerinde ki Faz-2 çalışmaları başarıyla sonuçlanmıştır ve Faz-3 çalışmaları devam etmektedir (www.clinicaltrials.gov). (-)-EGCG prostat kanseri ile benzer şekilde EGFR'nin fosforillenerek aktive olmasını ve PI3K/AKT ve MAPK yollarını inhibe ederek apoptozu indüklemekte ve meme kanserli hücrelerin proliferasyon seviyesini ciddi oranda azaltmaktadır⁴⁷. Ayrıca metastatik karakterli meme kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmalarda, (-)-EGCG HGF (hepatocyte growth factor) /MET yolağını sekteye uğratarak meme kanserli hücrelerin proliferasyonunu ve invazyon potansiyelini minimuma düşürmektedir⁴⁸. 2017 yılında EGCG'nin meme kanserli hastalar üzerinde ki Faz-2 çalışmaları başarıyla sonuçlanmıştır.

Tablo 4. Klinik çalışmalardaki HSP90 CTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
(-)-EGCG		Serviks Kanseri Prostat Kanseri Kolon Kanseri Akciğer Kanseri Meme Kanseri	Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2

Tartışma

HSP90 onkogenik proteinlerin katlanması ve stabilizasyonunun sağlanmasında görevli HSP şaperon protein ailesinin en önemli üyelerinden biridir. Bu bağlamda HSP90 şaperon aktivitesinin inhibisyonu, hedefe yönelik kanser ilacı geliştirmesi çalışmalarında önemli bir yaklaşımdır. Farklı kanser türlerinde klinik öncesi ve klinik çalışmalarda çok sayıda ilaç adayı molekülün HSP90 inhibisyon potansiyeli değerlendirilmektedir. Günümüzde FDA'dan onaylı rutin kanser tedavisine giren bir HSP90 inhibitörü ilaç yoktur. Fakat klinik çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar ve kanser hücrelerinde HSP90 inhibitörleri ile yapılan moleküler düzeydeki çalışmalardan elde edilen veriler ışığında yakın zamanda FDA'dan onaylı HSP90 inhibitörlerinin olacağı umut edilmektedir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, et al. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med* 2018; 7:3.
3. Ozgur A, Tutar Y. Heat Shock Protein 90 Inhibition in Cancer Drug Discovery: From Chemistry to Futural Clinical Applications. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16:280-290.
4. Gümus M, Ozgur A, Tutar L, et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Heat Shock Protein 90 Inhibitors in Human Breast Cancer and Its Metastasis. *Curr Pharm Biotechnol* 2016; 17:1231-1245.
5. Tutar L, Tutar Y. Heat shock proteins; an overview. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; 11:216-222.
6. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 200; 10:86-103.
7. Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clin Cancer Res* 2012; 18: 64-76.
8. Wu J, Liu T, Rios S, et al. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38:226-256.
9. Jego G, Hazoumé A, Seigneuric R, et al. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett* 2013; 332:275-285.
10. Ozgur A, Tutar Y. Heat Shock Protein 90 Inhibitors in Oncology. *Curr Proteomics* 2014; 11: 2-16.
11. Usmani SZ, Bona R, Li Z. 17 AAG for HSP90 inhibition in cancer--from bench to bedside. *Curr Mol Med* 2009; 9:654-664.
12. Dixit A, Verkhivker GM. Probing molecular mechanisms of the Hsp90 chaperone: biophysical modeling identifies key regulators of functional dynamics. *PLoS One* 2012;7. 10.1371/journal.pone.0037605.
13. Kim KW, Lee SJ, Kim WY, et al. How Can We Treat Cancer Disease Not Cancer Cells? *Cancer Res Treat* 2017; 49:1-9.
14. Cree IA. *Cancer biology. Methods Mol Biol* 2011;731:1-11.
15. Mazurek S, Grimm H, Wilker S, et al. Metabolic characteristics of different malignant cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998;18:3275-3282.
16. Li YR, Chen JJ, Shen JJ, et al. Synthesis and biological evaluation of geldanamycin analogs against human cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75:773-782.
17. Hadden MK, Lubbers DJ, Blegg BS. Geldanamycin, radicicol, and chimeric inhibitors of the Hsp90 N-terminal ATP binding site. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 1173-1182.
18. Modi S, Stopeck A, Linden H, et al. HSP90 inhibition is effective in breast cancer: a phase II trial of tanespimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5132-5139.
19. Hostein I, Robertson D, DiStefano F, et al. Inhibition of signal transduction by the Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61:4003-4009.
20. Georgakis GV1, Li Y, Rassidakis GZ, et al. Inhibition of heat shock protein 90 function by 17-allylamino-17-demethoxy-geldanamycin in Hodgkin's lymphoma cells down-regulates Akt kinase, dephosphorylates extracellular signal-regulated kinase, and induces cell cycle arrest and cell death. *Clin Cancer Res* 2006; 12:584-590.
21. 2Al Shaer L, Walsby E, Gilkes A, et al. Heat shock protein 90 inhibition is cytotoxic to primary AML cells expressing mutant FLT3 and results in altered downstream signalling. *Br J Haematol* 2008; 141:483-493.
22. Usmani SZ, Bona R, Li Z. 17 AAG for HSP90 inhibition in cancer--from bench to bedside. *Curr Mol Med* 2009; 9:654-664.
23. Holzbeierlein JM, Windsperger A, Vielhauer G. Hsp90: a drug target? *Curr Oncol Rep* 2010; 12:95-101.
24. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Hsp90 inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Breast* 2013; 22:569-578.
25. Hertlein E, Wagner AJ, Jones J, et al. 17-DMAG targets the nuclear factor-kappaB family of proteins to induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia: clinical implications of HSP90 inhibition. *Blood* 2010; 116:45-53.
26. Rao R, Lee P, Fiskus W, et al. Co-treatment with heat shock protein 90 inhibitor 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (DMAG) and vorinostat: a highly active combination against human mantle cell lymphoma (MCL) cells. *Cancer Biol Ther* 2009; 8:1273-1280.
27. Floris G, Debiec-Rychter M, Wozniak A, et al. The heat shock protein 90 inhibitor IPI-504 induces KIT degradation, tumor shrinkage, and cell proliferation arrest in xenograft models of gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther* 2011; 10:1897-1908.
28. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17:3-7.
29. Lundgren K, Zhang H, Brekken J, et al. BIIB021, an orally available, fully synthetic small-molecule inhibitor of the heat shock protein Hsp90. *Mol Cancer Ther* 2009; 8:921-929.
30. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Breast cancer and HSP90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype? *Breast* 2012; 21:604-607.
31. Caldas-Lopes E, Cerchiotti L, Ahn JH, et al. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy, induces complete responses in triple-negative breast cancer models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:8368-8373.
32. Garcia-Carbonero R, Carnero A, Paz-Ares L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic. *Lancet Oncol* 2013; 14:358-369.
33. Gallerne C, Prola A, Lemaire C. Hsp90 inhibition by PU-H71 induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondrial pathway in cancer cells and overcomes the resistance conferred by Bcl-2. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:1356-1366.
34. Wang Y, Trepel JB, Neckers LM, et al. STA-9090, a small-molecule Hsp90 inhibitor for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:1466-1476.
35. Shimamura T, Perera SA, Foley KP, et al. Ganetespib (STA-9090), a nongeldanamycin HSP90 inhibitor, has potent antitumor activity in *in vitro* and *in vivo* models of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4973-4985.
36. Eccles SA, Massey A, Raynaud FI, et al. NVP-AUY922: a novel heat shock protein 90 inhibitor active against xenograft tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res* 2008; 68:2850-2860.
37. Lee KH, Lee JH, Han SW, et al. Antitumor activity of NVP-AUY922, a novel heat shock protein 90 inhibitor, in human gastric cancer cells is mediated through proteasomal degradation of client proteins. *Cancer Sci* 2011; 102:1388-1395.
38. Stingl L, Stühmer T, Chatterjee M, et al. Novel HSP90 inhibitors, NVP-AUY922 and NVP-BEP800, radiosensitize tumour cells through cell-cycle impairment, increased DNA damage and repair protraction. *Br J Cancer* 2010; 102:1578-1591.
39. Garon EB, Finn RS, Hamidi H, et al. The HSP90 inhibitor NVP-AUY922 potently inhibits non-small cell lung cancer growth. *Mol Cancer Ther* 2013; 12:890-900.
40. Rajan A, Kelly RJ, Trepel JB, et al. A phase I study of PF-04929113 (SNX-5422), an orally bioavailable heat shock protein 90 inhibitor, in patients with refractory solid tumor malignancies and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6831-6839.
41. Reddy N, Voorhees PM, Houk BE, et al. Phase I trial of the HSP90 inhibitor PF-04929113 (SNX5422) in adult patients with recurrent, refractory hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:385-391.
42. Hao H, Naomoto Y, Bao X, et al. HSP90 and its inhibitors. *Oncol Rep* 2010; 23:1483-1492.
43. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2011; 82:1807-1821.
44. Yin Z, Henry EC, Gasiewicz TA. (-)-Epigallocatechin-3-gallate is a novel Hsp90 inhibitor. *Biochemistry* 2009; 48:336-345.
45. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010; 17:3-13.
46. Yalcin AS, Yilmaz AM, Altundağ EM, et al. Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri. *Marmara Pharm J* 2017; 21:19-29.
47. Pan X, Zhao B, Song Z, et al. Estrogen receptor- α 36 is involved in epigallocatechin-3-gallate induced growth inhibition of ER-negative breast cancer stem/progenitor cells. *J Pharmacol Sci* 2016; 130:85-93.
48. Bigelow RL, Cardelli JA. The green tea catechins, (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and (-)-Epicatechin-3-gallate (ECG), inhibit HGF/Met signaling in immortalized and tumorigenic breast epithelial cells. *Oncogene* 2006; 25:1922-1930.

Koruyucu Hizmetler Sağlık Harcamalarını Azaltabilir mi?

Can Preventive Services Help To Reduce Health Care Expenditures?

Osman Hayran

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Kavacık-Beykoz İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Osman Hayran

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Kavacık-Beykoz İstanbul

E-mail: ohayran@gmail.com

Orcid

Osman Hayran <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

Geliş Tarihi / Received : **31-10-2018**

Kabul Tarihi / Accepted : **05-11-2019**

Yayın Tarihi / Online Published: **27-12-2019**

**Hayran O., Koruyucu hizmetler sağlık harcamalarını azaltabilir mi?,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):170-175 DOI: bshr.640902**

Özet

Tıp ve sağlık hizmetlerindeki gelişmeler nedeniyle tüm dünyada doğumda yaşam beklentisi artmaktadır. Bunun doğal sonucu olarak demografik açıdan yaşlı nüfus artmakta, epidemiyolojik açıdan da hastalık türleri ve ölüm nedenleri değişmektedir. Bu gelişmelere ek olarak tüm ülkelerde sağlık harcamaları kişi başına düşen milli gelir artışından daha hızlı artmakta ve yöneticileri sağlık harcamalarını kontrol konusunda arayışlara itmektedir. Sağlık harcamalarını azaltmak veya kontrol altına almak için en sık dile getirilen çözüm önerilerinden birisi koruyucu sağlık hizmet sunumuna ağırlık verilmesidir. Bu makalede yaşlı nüfusun sayısal artışının gerçekten sağlık harcamalarında artışa yol açmadığı ve koruyucu hizmet sunumunun neden sağlık harcamalarını azaltıcı değil de tam tersine artırıcı etkisinin olduğu konuları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler Yaşlılık, Koruyucu hizmetler, Sağlık harcamaları

Abstract

Life expectancy at birth is increasing globally due to rapid developments in medicine and health services. As a consequence of this increase geriatric age group is growing and disease profiles are changing. Health care expenditures are also increasing rapidly parallel to these demographic and epidemiologic transformations. Increase of health care expenditures per capita is higher than the increase of GDP per capita in most countries and all decision-makers are struggling to control the increase. Focusing on preventive health services is among the most favorite solutions for controlling the health care expenditures. In this review article the influence of the increase of geriatric age group and the role of preventive health services to reduce health care expenditures are discussed.

Keywords Aged-population, Preventive healthcare, Healthcare expenditures

Giriş

Tıpta ve sağlık hizmetleri sunumundaki gelişmeler sayesinde özellikle bulaşıcı hastalıklarla mücadelede önemli başarılar elde edilmiş, pek çok erken ölüm önlenmiş ve doğumda yaşam beklentisi tüm dünyada önemli şekilde yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre kadın ve erkekler için 2000 yılında ortalama olarak 66.5 yıl olan doğumda yaşam beklentisi, küresel düzeyde toplam 5.5 yıl artarak 2016'da 72.0 yıl olmuştur. Sağlıklı yaşam beklentisi de (HALE) benzer şekilde artmış ve 58.5'den 63.3'e yükselmiştir. Her iki gösterge de kadınlarda erkekler göre daha yüksek değere sahiptir.¹

Ortaya çıkan demografik değişim doğal olarak yeni sağlık sorunlarına, hastalık profillerinde farklılaşmalara yani epidemiyolojik değişimlere yol açmaktadır. Bu demografik ve epidemiyolojik değişimler halk sağlığı açısından iki önemli ezberin tartışmaya açılmasını sağlamıştır. Bunlardan birisi "yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak sağlık harcamalarının hızla artacağı", diğeri ise "koruyucu sağlık hizmetlerine ağırlık verilerek sağlık harcamalarının azaltılabileceği" şeklindeki ezberlerdir.

Yaşlı nüfusun artışı ile sağlık harcamaları hızla artacak mı?

Özellikle gelişmiş ülkelerde sağlık harcamalarının artış hızı uzunca bir zamandır gayri safi milli hasıla artış hızından daha yüksek seyretmektedir ve yakın bir gelecekte sağlık sistemlerinin finansmanı konusunda yaşanacak ciddi krizlerin habercisi niteliğindedir. Sağlık harcamalarındaki artışlar teorik olarak üç nedenden kaynaklanmaktadır. Bunlar, hizmet sunulması gereken nüfustaki artışlar, aynı hizmetlerin sunumundaki kalite ve maliyetlere bağlı fiyat artışları, hizmet konusu olan hastalık ve sağlık sorunlarındaki değişimlere bağlı artışlardır. Bu üç etkenden herhangi birisi ya da birkaçının etkisi sonucu sağlık harcaması artışı olmaktadır.

Artışların kaynağının saptanması alınacak önlemler ve belirlenecek politikalar açısından önemlidir. Örneğin, eğer

artışlar ağırlıklı olarak demografik değişimlerden kaynaklanıyor ise politikaların yaşlı nüfusa hizmet sunumu ve kronik hastalık yönetimi konularına yoğunlaşması gerekecektir. Eğer artışların kaynağı öncelikle kullanılan teknolojinin ve sunulan hizmet türünün niteliği ise bunların daha maliyet-etkin kullanımına odaklanmak önem taşıyacaktır. Yok eğer artışın nedeni hastalıkların, sağlık sorunlarının nitelik ve miktarındaki değişimler ise o zaman bunların denetim altına alınması için koruyucu önlemlere ağırlık vermek ön planda olacaktır. Sağlık harcamalarında etkisi olan değişkenlerin fazlalığı ve bazı değişkenlerden kaynaklanan karıştırıcılık nedeniyle ayrıntılı analizlerin yapılması zor olduğundan genellikle kolaycı yol tercih edilmekte ve yaşlı nüfusun artışının sağlık harcamalarını artıracığı klişesi sık olarak tekrarlanmaktadır.

Yapılan çalışmalara göre bebeklik döneminde çok fazla olan sağlık harcamaları çocuklar ve gençler için azalmakta, yetişkin yaşlarda artmaya başlamakta, özellikle 50 yaşın üzerinde katlanarak artmaktadır.² Yaşlı insanların yıllık sağlık harcamasının adolesan dönem gençlerine kıyasla 4-5 kat daha fazla olduğu hesaplanmaktadır.³

Yaşlılık döneminde de yaşın artışı ile harcamaların artışı arasında da doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bazı hesaplamalara göre 85 yaş üzeri kişilerin sağlık harcaması 65-74 yaştakilerin yaklaşık üç katı, 75-84 yaş grubundakileri ise yaklaşık iki katı daha fazladır.⁴ Yaşam boyu sağlık harcaması yönünden kadınlarla erkekler arasında da farklılık bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kadınlar için yaşam boyu sağlık harcaması erkeklerin %34'ü kadar daha yüksek bulunmuştur. Bu farkın bir kısmı (%40'ı) kadınların erkeklerden daha uzun yaşamasına bağlı olmakla birlikte yarıdan daha fazlasının kadınların daha fazla harcamaya neden olmasına bağlı olduğu anlaşılmaktadır.⁵

ABD'de yapılan bir çalışmada özellikle hastane ve hekim kaynaklı akut bakım harcamalarının ölüm yaşının artması ile birlikte azalma gösterdiği, uzun dönem bakım harcamalarının ise tam tersine hızlı bir artış gösterdiği görül-

müştür.⁶

İsviçre’de yapılan bir çalışmada toplumun yaşlanmasının yıllık sağlık harcamalarında sadece % 0.5’lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır.⁷ Kanada’da yapılan bir çalışmada ise sağlık harcamalarındaki artışta, tıbbi teknolojilerdeki değişim ve kişi başına düşen gelir artışının yaşlı nüfus artışından daha önemli rolü olduğu anlaşılmıştır.⁸

Avusturya’da yapılan bir çalışmada yaşlı nüfustaki harcama artışının ağırlıklı olarak sunulan hizmetin kalitesi ve miktarı ile yani hizmetlerin sunum cephesi ile ilişkili olduğu, yaşlı nüfus artışının veya hastalık türlerindeki değişimin rolünün daha geri planda olduğu sonucuna varılmıştır.⁹

Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi yapılan tüm araştırmalar doğumda yaşam beklentisinin artışı ile birlikte sağlık harcamalarının arttığını göstermekle birlikte, bu artışın toplumdaki yaşlı sayısının artmasından mı, sunulan hizmetlerin niteliğinin değişmesinden mi, yoksa yapılan harcamaların miktarından mı kaynaklandığı konusu tartışmalıdır. Ortaya çıkan karmaşık sonuçlar nedeniyle yaşlı nüfus artışının sağlık harcamalarını arttıracığı tezine “Kandırmaca Teorisi” adı verilmiştir. Kandırmaca teorisine göre harcamaların artışının nedeni gerçekte “ölüme yakınlık” ile ilişkilidir.¹⁰ Yani harcama artışı aslında uzamış yaşam yıllarından değil, ölümün hemen öncesinde gerçekleşen artışlardan kaynaklanmaktadır. Başka bir deyişle, harcamalardaki artışlar hastalıklardaki ve kullanılan teknolojilerdeki değişimlerin yanı sıra, ama bunlardan daha önemli olarak “ölüme yakınlık” sırasında oluşmaktadır. Bu durumu açıklığa kavuşturmak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda mortalite nedenli harcamalar ile morbiditeye bağlı harcamalar birbirinden ayrılarak incelenmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.^{11,12} Yakın zamanda bu çelişkileri aydınlatmak amacıyla yapılan kapsamlı bir çalışmada hem doğum kohortları hem de benzer yaş grupları arasında karşılaştırmalı analizler yapılmış ve yaşlı nüfustaki sağlık harcaması artışını etkileyen en önemli değişkenin “ölüme

yakınlık” olduğu sonucuna varılmıştır.¹³

Özet olarak yaşlı nüfusun artışı ile ortaya çıkan sağlık harcaması artışının öncelikle ölüme yakınlıkla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Başka bir deyişle, sağlıklı geçirilen yaşlılık döneminde sağlık harcamaları artmamakta, sadece ölüme yakınlık anında artış göstermektedir ki bu her yaş grubu için geçerli olan yaşam süresinden bağımsız bir durumdur.¹⁴

Bu yaklaşım dikkate alındığında, ileri yaşlarda ortaya çıkan ve önemli bir hastalık yükü oluşturan kronik/bulaşıcı olmayan hastalıkların ötelenmesi ve ölüm yaşına yakın bir döneme sıkıştırılması halinde sağlık harcamalarının azaltılmasının mümkün olabileceği görülmektedir. Bu sayede hem yaşlılıkta geçirilecek sağlıklı yaşam yıllarının sayısı artacak hem de sağlık harcamaları azaltılabilecektir. Bunu başarmak için de koruyucu ve geliştirici sağlık hizmet sunumuna ağırlık verilmesi gerekmektedir. “Morbidite Sıkıştırma Hipotezi” adı verilen ve 1980’de oluşturulan bu yaklaşımın geçerliliğine ilişkin farklı görüşler olsa da halen yaygın olarak kabul gören bir hipotezdir.^{15,16,17,18,19}

Koruyucu sağlık hizmetleri sayesinde sağlık harcamaları azaltılabilir mi?

Kişi başına sağlık harcamasının çok yüksek olduğu ABD’de sağlık harcamalarının nasıl kontrol altına alınabileceği konusu en azından son 5 seçim döneminde başkan adaylarının öncelikli konuları arasında yer almıştır. Özellikle 2008 yılındaki seçimlerde hem Demokrat Parti hem de Cumhuriyetçi Parti adaylarının sağlık harcamalarındaki artışın kontrol altına almak amacıyla koruyucu sağlık hizmetlerine ağırlık vereceklerini vurgulamaları, “koruyucu sağlık hizmetleri sunumu sayesinde sağlık harcamalarındaki artış azaltılabilir mi” konusundaki eski tartışmayı yeniden gündeme getirmiştir.^{20,21}

Koruyucu sağlık hizmetleri sunumu sayesinde sağlık harcamalarının artışı önenebilir mi ya da harcamaların kontrolü sağlanabilir mi sorularına uzman olmayan kişiler

tarafından bir çırpıda verilebilecek yanıt “tabii ki evet” olacaktır. Ancak, konuya bilimsel yöntemlerle yaklaşıldığında durumun hiç de öyle olmadığı, koruyucu sağlık hizmetlerinin bazı hallerde sağlık harcamalarını azaltmak bir yana ciddi artışlara bile neden olabildiği görülmektedir.²²

İnsanların hastalanmasını önlemek amacıyla güden koruyucu sağlık hizmetlerinin kaliteli ve uzun yaşam için gerekli olduğuna kimsenin itirazı yoktur. Ancak, koruyucu sağlık hizmetleri sayesinde sağlık harcamalarının azalacağı yönündeki ifadeler tartışmalıdır ve 1986 yılında yazılan bir kitabın konusu olan bu tartışmaların hayli uzun bir geçmişi vardır.²³ Özellikle çocukluk döneminde sunulan koruyucu sağlık hizmetlerinin tedaviden daha ucuz olduğu ve yaşam süresine, kalitesine çok katkı sağladığı doğrudur. Ancak, bu sayede uzayan yaşam süresi sonucunda yaşlı nüfus artmakta ve bu nüfusun sağlık harcamaları gündeme gelmektedir. Bu noktada yaşlılık dönemindeki koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlık harcamalarını artırıp artırmayacağı sorusu önem kazanmaktadır.

Aslında koruyucu sağlık hizmetleri ile kastedilenler çok çeşitlidir ve bunlara hangi açıdan bakıldığı önemlidir. Koruyucu sağlık hizmetlerinin bir kısmı gereğinden fazla tanı konulmasına neden olarak pek çok kişinin gereksiz yere ilaç kullanmasına ya da müdahale görmesine neden olabilmektedir. Üstelik bazı koruyucu önlemlerin gerçekte ne kadar koruyucu olduğu konusu tartışmalı olup, bazılarının da örneğin hormon replasman terapisinde olduğu gibi yeni sorunlara (meme kanserine) yol açması mümkün olabilmektedir.

Çok basit bir sınıflama ile koruyucu sağlık hizmetleri primer, sekonder ve tersiyer koruma şeklinde üçe ayrılmaktadır. Primer koruma, hastalık etkeni ile karşılaşmadan önce verilen sağlık eğitimi, bağışıklama gibi hizmetleri; sekonder koruma, hastalıkların erken dönemde saptanması amacıyla yapılan kanser ve bulaşıcı hastalık taramaları gibi erken tanı hizmetlerini; tersiyer koruma ise, hastalıklar

ortaya çıktıktan sonra etkilerinden korunma amacıyla verilen tıbbi ve sosyal rehabilitasyon hizmetlerini kapsamaktadır. Bunların dışında sağlıklı kişilerin yaşam kalitesini ve iyilik halini artırma amaçlı, sigara-alkol bırakma danışmanlığı, fiziksel aktivite, dengeli ve sağlıklı beslenme gibi riskleri azaltıcı, “sağlığı geliştirici hizmetler” de bazı yazarlar tarafından koruyucu hizmet grubuna sokulmaktadır. Bu hizmetlerin bir kısmı toplum içerisinde, günlük yaşam aktiviteleri sırasında sunulabilir iken bir kısmı hastane ortamında, klinik koşullarda sunulmaktadır.

Koruyucu hizmetin türü ve sunulduğu yer ne olursa olsun maliyet-azaltma, maliyet-etkinlik ve maliyet-fayda analizleri yapıldıktan sonra sunulması harcama kontrolü açısından özellikle önem taşımaktadır. Hizmetlerin değerlendirilmesinde kişinin kazanacağı QALY cinsinden bir yılın (QALY-kaliteye ayarlanmış yaşam yılı) kaç mal olduğunun hesaplanması önemlidir. Yaşlılık dönemi ile ilgili çalışmalarda etkisi incelenen koruyucu hizmetler genellikle kronik hastalıklara yönelik olarak hastane-klinik koşullarında sunulan koruyucu ve/ya geliştirici sağlık hizmetleridir. Öte yandan erken tanı amacıyla hastane ortamında sunulan pek çok sekonder koruma yönteminin maliyet-etkin olsalar bile maliyet-azaltıcı etkilerinin bulunmadığı bilinmektedir.²⁴

Maliyet-azaltıcı ve maliyet-etkin kavramları çoğu kez birbirinin yerine kullanılan ama birbirinden farklı anlamlar taşıyan kavramlardır. Çocukluk aşırıları gibi sağlık harcamalarında belirgin şekilde azalma sağlayan uygulamalar maliyet-azaltıcı hizmetler olarak nitelendirilir. Eğer sunulan bir hizmetin sonucunda sağlanan yararlar yapılan harcamalara kıyasla çok fazla ise bu durumda da maliyet-etkinlikten söz edilir. Koruyucu hizmetleri ekonomik açıdan değerlendirirken bu iki kavrama göre incelemek ve “artırımlı maliyet-etkinlik oranı” hesabı yapmak gerekir. Artırımlı maliyet-etkinlik oranı, dolar cinsinden artırımlı maliyetlerin, QALY cinsinden elde edilen artırımlı faydaya bölünmesi ile bulunur. Farklı görüşte olan sağlık ekono-

mistleri olsa da genel olarak kazanılan her QALY için 50-100 bin ABD dolarından daha az bir maliyet hesaplanması iyi bir oran anlamına gelir.

Cohen ve Neumann tarafından hazırlanan kapsamlı bir raporda, ABD'de klinik ve hastanelerde yaygın olarak sunulan çeşitli primer ve sekonder koruyucu sağlık hizmetlerinin ekonomik değerlendirilmesinin yayınlandığı 500'den fazla makale incelenmiş ve yaygın olarak kullanılmakta olan koruyucu hizmetlerin ekonomik değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda "artırımlı maliyet-etkinlik oranı" yönünden sadece iki tür hizmetin maliyet-azaltıcı olduğu görülmüştür. Bunlar, çocukluk dönemi bağışıklama hizmetleri ile yetişkinlerde düşük doz aspirin danışmanlığı hizmetleridir.²⁵

Özellikle klinik, hastane ortamında sunulan pek çok koruyucu hizmetin sağlık harcamalarını azaltmak bir yana gereksiz harcamalara da neden olduğu anlaşılmaktadır. Ancak, bu sonuçlara bakarak koruyucu hizmetleri geri plana itmek doğru değildir. Konuya bu şekilde yaklaşıldığında tedavi amaçlı pek çok uygulamanın da gereksiz harcamalara neden olması söz konusudur.

Koruyucu hizmet karşıtı bir söyleme göre "herkes er ya da geç öleceğine göre yaşamı uzatarak insanı süründürecek hastalıklarla karşı karşıya bırakmanın anlamı yoktur". Bu yaklaşım da doğru değildir. Çünkü, koruyucu sağlık hizmetinin anlamı bir hastalığın yerine başka bir hastalığın konulması, yani, bulaşıcı hastalıklar yerine bulaşıcı olmayan hastalıkların, ya da metabolik hastalıklar yerine dejeneratif hastalıkların konulması demek değildir. Amaç, hastalıklı ve başkalarına bağımlı geçirilen yaşam süresinin kısaltılması, sağlıklı yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin arttırılmasıdır.^{26,27}

Özet olarak koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlık harcamalarını azaltmada rolü olup olmadığı konusunda yapılan pek çok çalışmanın sonucu bilinen ezberin tam tersini göstermektedir. Koruyucu hizmetlere ağırlık vermek sağ-

lık harcamalarını kısa vadede azaltıcı bir etki göstermekle birlikte yaşam beklentisine olan katkısı nedeniyle uzun vadede daha fazla sağlık harcamasına yol açmaktadır. Ancak, koruyucu sağlık hizmetleri sayesinde insanlar daha sağlıklı yaşamakta, yaşam kaliteleri daha iyi olmakta ve bunun maliyeti de düşük olmaktadır. Bu nedenle, toplum düzeyinde yaygın bir biçimde koruyucu sağlık hizmeti sunumuna harcamaları azaltma amacıyla değil toplumun daha sağlıklı olması amacıyla ağırlık verilmelidir. Bu noktada iyi olan şeylerin pahalı olduğu unutulmamalıdır.

Bu tür değerlendirmeler sağlık politikalarını oluştururken, incelerken ve öncelikleri saptarken gerekli olmakla birlikte, sağlık söz konusu olduğunda verilen hizmetlerin maliyetinin ne olduğunun bir önemi olmayacağı akılda tutulmalıdır.

Öte yandan, sağlık harcamalarını inceleyen ve azaltma yollarını arayan çalışmaların çoğunluğunun hizmetlerin arz yönüne odaklandığı dikkati çekmektedir. Oysa talep yönüne odaklanmak belki de daha yararlı olacaktır. Yani, bireylerin kendi sağlık sorunları ve hastalık riskleri konusunda sorumluluk üstlenmeleri, kronik hastalıkları için geliştirecekleri özyönetim becerileri ve sağlıklarını koruma konusundaki öz-yeterlilik algıları gibi hizmet talebini kontrol amaçlı eylemlere odaklanmak harcamaları en az %20 oranında ve daha etkili bir şekilde azaltabilecektir.²⁸ Bu sonuçlar sağlığın geliştirilmesi ve sağlık eğitimi programlarının önem ve gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/DAD/2019.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf?ua=1> erişim:27.Ekim.2019)
2. Meerding W J, Bonneux L, Polder JJ, Koopmanschap MA, van der Maas PJ. 'Demographic and Epidemiological Determinants of Healthcare Costs in Netherlands: Cost of Illness Study' *British Medical Journal* 1998;317 (7151):111-5.
3. Bradford DF, Max DA. *Implicit Budget Deficits: The Case of a Mandated Shift to Community-Rated Health Insurance*. NBER working paper no. 5514. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research, 1996.
4. Fuchs V. *Provide, Provide: The Economics of Aging*. NBER working paper no. 6642. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research, 1998.
5. Alemayehu B, Warner KE. *The Lifetime Distribution of Health Care Costs*. *Health Serv Res*. 2004; 39(3): 627-642. doi: 10.1111/j.1475-6773.2004.00248.x
6. Spillman BC, Lubitz J. *The effect of longevity on spending for acute and long-term care*. *N Engl J Med* 2000;342:1409-15.
7. Breyer F, Costa-Font J, Felder S. *Ageing, Health, and Health Care*. *Oxford Review of Economic Policy* 2010;26(4):674-690.
8. Rossen B, Faroque A. *Diagnosing the Causes of Rising Health-Care Expenditure in Canada: Does Baumol's Cost Disease Loom Large?* *American Journal of Health Economics* 2016;2:184-212.
9. Harris A, Sharma A. *Estimating the future health and aged care expenditure in Australia with changes in morbidity*. *PLoS ONE* 2018;13(8):e0201697.
10. Zweifel B, Felder S, Meiers M. *Ageing of population and health care expenditure: a red herring?* *Health Econ*. 1999;8(6):485-496.
11. Colombier C, Weber W. *Projecting health-care expenditure for Switzerland: further evidence against the 'red-herring' hypothesis*. *Int J Health Plann Manag*. 2011;26(3):246-63.
12. von Wyl V, Beck K. *Risk adjustment in aging societies*. *Heal Econ Rev*. 2014;4(1):7.
13. von Wyl V. *Proximity to death and health care expenditure increase revisited: A 15-year panel analysis of elderly persons*. *Heal Econ Rev*. 2019;9. <https://doi.org/10.1186/s13561-019-0224-z>
14. Yang Z, Norton EC, Stearns SC. *Longevity and Health Care Expenditures: The Real Reasons Older People Spend More*. *Journal of Gerontology* 2003; 58B(1): S2-S10.
15. Fries JF. *Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity*. *New England Journal of Medicine* 1980;303(3): 130-135.
16. Fries JF. *Compression of Morbidity, 1993: Life Span, Disability, and Health Care Costs*. *Facts and Research in Gerontology* 1993;7: 183-190.
17. Fries JF, Bruce B, Chakravarty E. *Compression of Morbidity 1980-2011: A Focused Review of Paradigms and Progress*. *J Aging Res*. 2011; 2011: 261702. doi:10.4061/2011/261702.
18. Walter S, Beltran-Sanchez H, Regidor E, Gomez-Martin C, Del-Barrio JL, Gil-de-Miguel A, Subramanian SV, Gil-Prieto R. *No evidence of morbidity compression in Spain: a time series study based on national hospitalization records*. *Int J Public Health* 2016;61:729-738. doi:10.1007/s00038-016-0829-5.
19. Geyer S. *Morbidity compression: a promising and well-established concept?* *Int J Public Health* 2016;61:727-728. doi:10.1007/s00038-016-0853-5
20. Brown D. "In the balance: some candidates disagree, but studies show it's often cheaper to let people get sick." *Washington Post*, p. HE01, April 8, 2008. (http://www.washingtonpost.com/wpdyn/content/article/2008/04/04/AR2008040403803_pf.html. Erişim:28 Ekim.2019)
21. Welch HG. "Campaign myth: prevention as cure-all." *New York Times*, October 6, 2008. (http://www.nytimes.com/2008/10/07/health/views/07essa.html?_r=1&ei=5070&emc=eta1&oref=slogin. Erişim:28.Ekim.2019)
22. Welch HG, Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC. "Does Preventive Care Save Money? Health Economics and the Presidential Candidates." *New England Journal of Medicine* 2008;358(7): 661-663.
23. Russell LB. *Is Prevention Better than Cure?* Washington, DC: Brookings Institution, 1986.
24. Goetzel RZ. *Do Prevention Or Treatment Services Save Money? The Wrong Debate*. *Health Affairs* 2009;28(1): 37-41.
25. Cohen JT, Neumann PJ. *The cost savings and cost-effectiveness of clinical preventive care*. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Research Synthesis Report No. 18. 2009. (<https://www.rwjf.org/en/library/research/2009/09/cost-savings-and-cost-effectiveness-of-clinical-preventive-care.html> erişim:26.Ekim.2019)
26. Fries JF. *The Compression of Morbidity*, 1983. *Milbank Quarterly*, 2005;83(4): 801-823.
27. Goetzel RZ, Reynolds K, Breslow L, Roper WL, Shechter D, Stapleton DC, Lapin PJ, McGinnis JM. *Health Promotion in Later Life: It's Never Too Late*. *American Journal of Health Promotion* 2007;21(4): 1-5.
28. Fries JF, Koop CE, Sokolov J, Beadle CE, Wright D. *Beyond Health Promotion: Reducing Need And Demand For Medical Care*. *Health Affairs*, 1998;17(2):70-84.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Prevention and Protection of Common Health Care Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit

Handan Alay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D, Erzurum

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Handan Alay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D, Erzurum

T: +90 442 344 7453

E-mail: alayhandan@gmail.com

Orcid

Handan Alay <https://orcid.org/0000-0002-4406-014X>

Geliş Tarihi / Received : 26-11-2018

Kabul Tarihi / Accepted : 26-09-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Alay H., Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarının Önlenmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):176-182 DOI: bshr.487845

Özet

Sağlık bakım hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde morbidite, mortalite ve maliyet artışına neden olmaktadır. Yenidoğanların daha geçirgen ve olgunlaşmamış cilt ve mukozaları, bozuk konak savunma mekanizmaları, tedavi veya monitörizasyon amacıyla kullanılan invaziv işlemler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların görülmesine zemin hazırlamaktadır. Bu derleme ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaştığımız sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan korunma ve önlem stratejilerine rehberler doğrultusunda bakış sunmak istedim.

Anahtar Kelimeler

Yenidoğan, yoğun bakım ünitesi, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, korunma

Abstract

Health care associated infections in the neonatal intensive care unit cause increased morbidity, mortality and increased cost. More permeable and immature skin and mucous membranes of the newborns, impaired host defense mechanisms, invasive procedures used for treatment or monitoring, and the use of broad-spectrum antibiotics provide the basis for the presence of health care associated infections. In this composition, I aimed to present an overview of prevention strategies from health care associated often encountered infections in the neonatal intensive care units in line with guidelines.

Keywords

Neonatal, intensive care unit, healthcare associated infections, prevention

Giriş

Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon (SHİE), hastaya bir sağlık kurumunda bakım yada sağlık hizmeti sunulması sırasında gelişen ve o kuruma başvuru sırasında var olmayan ya da inkübasyon döneminde olmayan enfeksiyonlardır.¹ Yeni doğan bakımındaki ilerlemeler prematür yeni doğanların hayatta kalma şansını artırırken diğer yandan da ciddi bir problem olmaya devam eden SHİE'lerin da artmasına neden olmaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar yeni doğan yoğun bakım ünite (YDYBÜ)'lerinde mortalite, morbidite ve tedavi maliyetini artıran sorunlardır.^{2,3}

Prematürite sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar için en önemli risk faktörüdür. Gelişmemiş immün sistemleri, daha ince ve geçirgen olan ciltleri, olgunlaşmamış mukozalarının yanında altta yatan hastalıkları ve monitörizasyon nedeniyle uygulanan invaziv işlemler SHİE'lar için risk faktörü oluşturmaktadırlar.^{4,5}

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar multifaktöriyeldir ve önlemek için çoklu müdahaleleri veya sinerjistik olarak çalışan bir dizi adımları içermektedir. Bu adımlardan herhangi birinin eksik yapılması etkinliği azaltabilmektedir.⁶ Yenidoğanlarda spesifik enfeksiyon kontrol önlemlerini destekleyen veriler eksik olmasına rağmen YDYBÜ'lerinde SHİE'ları önlemek için geliştirilmiş stratejiler mevcuttur.⁷⁻¹¹

Perinatal bakım rehberi 2014'te yayınladığı rehberde, enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesinde el hijyeni, çevre temizlik ve dekontaminasyonu, titiz hasta bakım teknikleri, emzirmeyi teşvik etmek (kontrendikasyon yoksa), invaziv işlem sayısını sınırlamak, ziyaretçi sayısını sınırlandırmak, benzer patojenle kolonize infantları kohortlamayı önermektedir.¹²

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sorun olan ve zaman zaman medyada da gündem konusu olan YDYBÜ'lerindeki SHİE'lar oldukça önem arz etmektedir. Güncel bilgiler ve rehberler doğrultusunda YDYBÜ'lerinde

SHİE'lardan korunmada nelere dikkat edilmesi gerektiğine ışık tutmak amaçlandı. Bununla birlikte oldukça hassas olan yenidoğanların her geçen gün karşılaştıkları benzersiz sorunlar yeni çalışmaları ve önerileri beraberinde ihtiyaç haline getirmektedir.

El Hijyeni

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde en etkili metod el hijyenidir.¹³ Normal insan derisi bakterilerle kolonizedir. Vücudun farklı bölgelerinde aerobik bakteri sayıları 104-106 arasında değişmektedir.¹⁴ Sağlık çalışanlarının ellerindeki bakteri sayıları ise 3.9×10^4 ila 4.6×10^6 koloni oluşturan birim / cm² arasında değişmektedir.¹³ Ellerimizde bulunan bakteriler geçici ve kalıcı olarak ikiye ayrılmaktadır. Cildin yüzeysel katmanlarını kolonize eden "geçici flora", rutin el yıkamasıyla uzaklaştırılmaya daha uygundur. Geçici flora doğrudan hastayla veya çevresiyle temas edilmesi durumunda sağlık çalışanları tarafından SHİE'ların taşınmasından sorumludur. "Kalıcı flora" ise cildin daha derin tabakalarına yerleşir ve el yıkamayla uzaklaştırılması zordur. Ayrıca kalıcı floranın SHİE'larla ilişkili olması daha az olasıdır.^{15,16}

El hijyeni uyumunun daha yüksek olduğu hastanelerde kan dolaşımı enfeksiyonlarının daha az olduğu bildirilmektedir.¹⁷ El hijyenine uyumun artırılması adına sağlık çalışanlarının eğitimi, performans geri bildirimleri, hatırlatmalar, otomatik muslukların kullanımı, alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanımı gibi çoklu çabalar gerekmektedir.¹⁸ Yapılan bir meta analiz çalışmada eğitim programları ve kalite geliştirme ekiplerinin el hijyenine uyumu artırmada etkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁹

Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) Mayıs 2009'da el hijyeni için yeni konsensus önerileri yayınladı. Konsensus önerileri CDC/HICPAC derecelendirme sistemine göre kategorize edilmektedir (Tablo1). CDC/HICPAC sağlık bakımında el hijyenine kapsamlı bir bakış sunmaktadır (Tablo2).¹⁹ Sağlık çalışanlarının yanı sıra, ebeveynler de enfeksiyonun bulaşmasından sorumlu olabileceğinden YYBÜ'deki tüm

ziyaretçiler / bakıcılara el hijyeni eğitimi verilmeli ve önemli vurgulanmalıdır.

Kategori IA:	Uygulamanın şiddetle tavsiye edildiği, iyi tasarlanmış deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalar tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir.
Kategori IB:	Uygulamanın şiddetle tavsiye edildiği ve bazı deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalar tarafından ve güçlü bir teorik gerekçe ile desteklenir.
Kategori IC:	Federal ve / veya eyalet yönetmeliği veya standardı tarafından zorunlu kılınan uygulama için gereklidir.
Kategori II:	Uygulamanın önerildiği ve klinik veya epidemiyolojik çalışmalar veya uzmanlar paneli tarafından teorik bir gerekçe veya bir mutabakat ile desteklenmektedir

1. El hijyeni endikasyonları	
A	Elleri gözle görülür kirlenme veya kan veya diğer vücut sıvılarıyla kirlendiğinde veya tuvaletten sonra su ve sabunla yıkayın (II).
B	Potansiyel spor oluşturucu patojenlere maruziyetinden şüphelenildiği veya kanıtlandığı durumlarda, Clostridium difficile salgınları da dahil olmak üzere, sabun ve su ile el yıkama tercih edilir (IB).
C	Ellerde gözle görülür kirlenme olmadığında D bölümünde listelenen (a-f) klinik durumlarda alkol bazlı antiseptiklerle el ovalama tercih edilir (IA). Alkol bazlı el ovucu yoksa su ve sabunla eller yıkanır (IB).
D	El hijyeni yapın <ul style="list-style-type: none">a. Hastaya dokunmadan önce ve sonra (IB);b. Ha sta için bir invaziv cihaz kullanmadan önce (eldiven kullanılmış olsun ya da olmasın) (IB);c. Vücut sıvıları veya atıkları, mukoza zarları, sağlam olmayan deri veya yara pansumanları ile temas ettikten sonra (IA);d. Aynı hastanın bakımı sırasında kirlenmiş bir vücut bölgesinden başka bir vücut bölgesine geçerken (IB);e. Hastanın yakın çevresindeki cansız yüzeyler ve nesnelere (tıbbi ekipman dahil) temastan sonra (IB);f. Steril (II) veya steril olmayan (IB) eldivenler çıkartıldıktan sonra.
E	İlacı kullanmadan veya yiyecek hazırlamadan önce alkol bazlı bir el ovucu kullanarak el hijyeni yapın ya da sade veya antimikrobiyal sabun ve suyla ellerinizi yıkayın (IB).

F	Sabun ve alkol bazlı el ovucular eş zamanlı kullanılmamalıdır (II).
2. El hijyeni ajanlarının seçimi	
A	Sağlık çalışanlarına düşük iritasyon potansiyeline sahip etkili el hijyeni ürünleri sağlamak (IB).
B	Sağlık çalışanlarının el hijyeni ürünlerinin kabulünü en üst seviyeye çıkarmak için, göz önünde bulundurulmuş tüm ürünlerin cilt toleransı, hissi ve kokusu ile ilgili girişlerini talep etmek (IB).
C	El hijyeni ürünlerini seçerken; <ul style="list-style-type: none">a. Elleri temizlemek için kullanılan ürünler, cilt bakım ürünleri ve kurumda kullanılan eldiven türleri arasında bilinen herhangi bir etkileşimi belirlemek (II),b. Üreticilerden ürün kontaminasyonu hakkında bilgi talep etmek (IB),c. Dağıtıcıların bakım noktasında erişilebilir olduğundan emin olun (IB),d. Dağıtıcıların yeterli ve güvenilir bir şekilde çalışmasını ve ürünün uygun bir hacmini sağladığından emin olun (II),e. Alkol bazlı el ovucuların dağıtıcı firma tarafından yanıcı maddeler olarak onaylandığından emin olun (IC),f. El losyonları, kremler veya alkol bazlı el ovucularının, kurumda kullanılan antimikrobiyal sabunların etkileri konusunda üreticilerden bilgi talep etmek ve değerlendirmek (IB),g. Etkinlik, cilt toleransı ve kabul edilebilirlik şartlarını karşılayan ürünler için maliyet karşılaştırmaları yapılmalıdır (II),
D	Kısmen boş sabunluklara sabun (IA) veya alkol bazlı formülasyonlar (II) eklemeyin. Sabunluklar tekrar kullanılıyorsa, temizlik için önerilen prosedürleri uygulayın.
3. Eldiven kullanımı	
A	Eldivenlerin kullanılması, el yıkama veya el ovalama ile yapılan el hijyeninin yerini alamaz (IB),
B	Kan veya diğer olası enfeksiyöz maddelerle, mukozal membranlarla veya sağlam olmayan deri ile temasın olabileceği durumlarda eldiven giyin (IC),
C	Bir hastaya bakım yaptıktan sonra eldivenleri çıkarın. Birden fazla hastanın bakımı için aynı eldivenleri kullanmayın (IB),
D	Eldiven giyerken, aynı hastada veya çevresinde kirlenmiş bir vücut bölgesinden başka bir vücut bölgesine (sağlam olmayan deri, mukoza veya tıbbi cihaz dahil) taşınırken, hasta bakımı sırasında eldivenleri değiştirin veya çıkartın (II).
4. El hijyeninin diğer yönleri	
A	Hastalarla doğrudan temas halinde suni tırnaklar veya uzatıcılar kullanmayın (IA),
B	Doğal tırnakları kısa tutun (tırnak uçları yaklaşık 0.5 cm uzunluğunda veya yaklaşık 1/4 inçten az) (II).

Anne Sütü

Çeşitli çalışmalarda anne sütü ile beslenmenin preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis ve nekrotizan enterokolit oranlarını azalttığı gösterilmiştir.²¹⁻²³ Yaşamın 2 ile 3. günü içerisinde yapılan erken enteral beslenme düşük SHİE'lerle da ilişkilidir.²⁴ Ayrıca anne sütü diğer formula mamalara göre daha iyi tolere edilmekte ve tam enteral beslenmeye geçilmesiyle santral kateter ihtiyacını da azaltmaktadır.²⁵

Anne sütünün mucizevi yanının dışında YDYBÜ'lerinde süt pompaları, süt biriktirme kapları gibi ekipmanların paylaşımı yada kontaminasyonu sonucu salgınlara neden olabileceğini unutmamak gerekir. Yapılan bir çalışmada süt pompalarından kaynaklı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* salgını bildirilmektedir.²⁶

Santral Kateter Bakımı

Santral kateterler hasta veya çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Uzun süreli nutrisyon ihtiyacı olan ve medikal tedavi için ayrıca kan örneklemeleri ve düzenli kan basıncı takibi amacıyla da kullanımları kolaylıklar sağlamaktadır. Kateter kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları, YDYBÜ'lerinde en yaygın SHİE'lardır.¹²

Santral kateterler cildin koruyucu bariyerini bozarak ve birçok mikroorganizmanın biyofilm tabakası oluşturmasına neden olarak enfeksiyon riskini artırır.²⁷ Ulusal Sağlık Sürveyans Ağı'na göre kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, kateter takıldıktan en az 2 gün sonra yada kateter çıkarıldıktan 2 gün sonraya kadar ortaya çıkan ve kan kültürü pozitifliğinin vücudun başka bir yerindeki enfeksiyona atfedilmediği enfeksiyonlardır.²⁸

Santral kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde çeşitli "bundle" uygulamaları önerilmektedir (Tablo 3).²⁸ Bu "bundle" uygulamalarında süreklilik sağlandığında ve uygun eğitimler verildiğinde santral kateter ilişkili enfeksiyonlarda azalma kaydedilmiştir.²⁹

Tablo 3. İntravasküler Kateter İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi²⁸

1. Eğitim ve öğretim
<ul style="list-style-type: none">• Sağlık personeli intravasküler kateterlerin yerleştirilmesi, kullanımı ve bakımı konusunda uygun enfeksiyon kontrol önlemleri açısından eğitim.• İntravasküler kateterlerin yerleştirilmesinde ve bakımında yer alan tüm personelin rehberlere uyumluluklarını ve bilgi düzeylerini düzenli olarak yeniden gözden geçirin.• Merkezi intravasküler kateterlerin yerleştirilmesi ve bakımı için yeterlilik gösteren sadece eğitimli personel belirleyin.
2. Kateter yerleştirilmesi ve kullanım süresi
<ul style="list-style-type: none">• Santral venöz kateter yerleştirmenin risklerini ve faydalarını önceden belirleyin.• Günlük olarak kateterin gerekliliğini değerlendirin.• Gerekli olmayan kateteri hemen çıkarın.• Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu belirtileri varsa, alt ekstremiteelerde vasküler yetmezlik bulgusu veya tromboz varsa umbilikal arter kateterlerini çıkarın ve değiştirin. Optimal olarak umbilikal kateterler >5 gün yerinde bırakılmamalıdır.• Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu belirtileri veya tromboz bulguları varsa umbilikal venöz kateterleri çıkarın ve değiştirin. Aseptik tekniğe uyulduğu takdirde umbilikal venöz kateterler 14 güne kadar kullanılabilir.
3. Kateter yerleştirilmesi
<ul style="list-style-type: none">• El hijyeni kateter alanının palpasyonundan önce ve sonra, kateterin yerleştirilmesi, değişiminden ve pansumanından önce ve sonra yapılmalıdır.• İntravasküler kateterlerin yerleştirilmesinde ve bakımında aseptik teknik korunmalıdır.• Bone, maske, steril önlük, steril eldiven ve steril büyük bir örtü kullanımı da dahil olmak üzere maksimum steril bariyer önlemleri santral venöz kateterin yerleştirilmesi için gereklidir.• Periferik arter kateter yerleştirilmesi sırasında en az bir bone, maske, steril eldiven ve küçük steril delikli örtü kullanılmalıdır.• Uygulama bölgesini povidon iyodin / klorheksidin içeren antiseptik bir solüsyon ile hazırlayın (2 aydan küçük bebeklerde klorheksidin güvenli kullanımı ile ilgili öneri olmayabilir).• Kateter bölgesinin pansumanı için steril gazlı bez veya steril, şeffaf, yarı geçirgen sarı kullanın.• Antimikrobiyal direnç ve mantar enfeksiyonlarının oluşmasına neden olmasından dolayı kateter yerleşim bölgelerinde topikal antibiyotik merhem veya kremler kullanmayın.• Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu veya kateter kolonizasyonunu önlemek için kateter kullanımı sırasında yada uygulamadan önce rutin olarak sistemik antimikrobiyal profilaksi uygulamayın (IB).
4. Pansuman
<ul style="list-style-type: none">• Pansumanı değiştirirken steril eldiven kullanın.• Pansuman nemli,
5. Kateter Bakımı
<ul style="list-style-type: none">• Hastanın takibi için gerekli minimum port veya lümen sayısını kullanın.• Kateter veya kateter bölgesini suyla temastan kaçının.• Erişim portunu uygun bir antiseptik (klorheksidin, povidon iyot, iyodoform veya % 70 alkol) ile yıkayarak kirlenme riskini en aza indirin ve porta sadece steril cihazlarla erişim sağlayın.• İnfüzyonun 24 saati içinde kan, kan ürünleri veya yağ emülsiyonları (amino asitler ve glikoz ile kombine veya ayrı ayrı infüzyon) için kullanılan seti değiştirin.

Flukonazol profilaksisi

Kandida türleri yenidoğan bebeklerin %60'ının deri ve mukozalarında kolonizedir. Bu kolonizasyon risk faktörleri olan bebeklerde hızla invaziv enfeksiyona ilerleyebi-

lir.^{30,31} Prematürite, düşük doğum ağırlığı, sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanımı, 2'den fazla antibiyotik kullanımı, H2 bloker kullanımı, gastrointestinal cerrahi, >5 gün parenteral nütrisyon kullanımı, > 7 gün lipit emülsiyonların kullanımı, enteral beslenmenin olmaması ve santral kateter kullanımının artmış invaziv kandidiazis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³²

Profilaktik antifungal kullanımının cilt, gastrointestinal ve solunum yollarındaki kandida kolonizasyonunu azalttığı ve yüksek riskli preterm bebeklerde invaziv kandida enfeksiyonunu önlediği gösterilmiştir.³⁰⁻³² Haftada iki kez 3 mg / kg intravenöz flukonazol profilaksisi doğum ağırlığı <1000 g veya gestasyonel yaşı ≤ 27 hafta olan prematüre bebekler için doğumdan sonraki 2 gün içinde başlanarak santral ve periferik kateter ihtiyacı olmayana kadar devam etmesi önerilmektedir.³⁰ Aynı zamanda profilakside oral nistatin kullanımının da etkili olduğu gösterilmiştir.³³

1997'den beri ABD'de YDYBÜ'lerinde invaziv kandidiazis vakalarının azaldığı bildirilmektedir. Bunun da muhtemel nedenleri arasında flukonazolün antifungal profilakside kullanımı ve geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanımının azalması olarak gösterilmiştir.³⁴ 1997-2010 yılları arasında 709.325 bebekte yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 750-999 g olan bebeklerde yıllık invaziv kandidiazis insidansı, 1000 hasta başına 24.2'den 11.6'ya; doğum ağırlığı <750 g olan bebeklerde ise 1000 hasta için 82.7'den 23.8'e düşmüştür. Çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yıllar içinde flukonazol profilaksi kullanımının arttığı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaldığı bildirilmektedir.³⁴

Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada flukonazol profilaksisi alan doğum ağırlığı <750 g olan bebeklerde plasebo grubuna göre daha az sıklıkta invaziv kandidiazis tespit edilmesine rağmen invaziv kandidiazis, ölüm veya nörogelişimsel bozukluk oranlarında fark olmadığı gösterilmiştir.³⁵

Ventilatör İlişkili Pnömoni

CDC ve HICPAC 2003 yılında sağlık bakım ilişkili pnömonileri önlemek için bir rehber yayınladı. Bu rehberdeki öneriler YDYBÜ'indeki mekanik ventilasyondaki hastalara spesifik olmayıp tüm hasta popülasyonunu kapsamaktadır. CDC önerilerinde yer alan genel başlıklar aşağıda yer almaktadır:³⁶

1. Personel eğitimi ve enfeksiyon önlenmesine katılım: Sağlık çalışanlarını, sorumluluk düzeylerine göre sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyel pnömoniye önleme ve enfeksiyon kontrolü prosedürleri konusunda eğitmek ve performans iyileştirici teknikler kullanarak uygulanmalarını sağlamak (IA).
2. Enfeksiyon ve mikrobiyolojik sürveyans: Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni sürveyansı eğilimleri, salgınları veya diğer enfeksiyon kontrol problemlerini belirlemek için yapılmalıdır. Spesifik klinik, epidemiyolojik veya enfeksiyon kontrol hedeflerinin yokluğunda, hastalardan veya hastalara ait ekipmanlardan rutin kültür almayı (II).
3. Mikroorganizmaların geçişinin önlenmesi: Ekipman ve cihazların bakımı ve uygun sterilizasyon ve dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Kişiden kişiye bakteri geçişinin önlenmesi için standart önlemler (el hijyeni, eldiven, önlük) alınmalı, aseptik koşullarda trakeostomi bakımı sağlanmalıdır (IA).
4. Risk faktörlerinin düzenlenmesi: Mümkün olduğunca kısa sürede hastanın endotrakeal, trakeostomi ve enteral tüpleri uzaklaştırılmalıdır (IB). Kontrendikasyon yoksa mekanik ventilasyonlu hastaların yatak başı 30-45 derecelik açıda tutulmalıdır (II). Ağız bakımı yapılmalıdır (II).

Kateter ilişkili kan dolaşımı önleme demetlerine benzer şekilde ventilatör ilişkili pnömoni önleme "bundle"ları, erişkin yoğun bakım ünitelerinde başarı ile kullanılmıştır, ancak bu önlemlerin birçoğu yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanmamaktadır.¹⁰ Kesin veya muhtemel yararı olan önlemler arasında; el hijyeni, vücut sekresyon-

larıyla temas durumunda eldiven kullanılması, ventilasyon gününü en aza indirmek, planlanmamış extübasyonu önlemek veya re-entübasyondan kaçınmak, orofarenks sekresyonları aspire etmek, gastrik distansiyonu önlemek, ventilatör devresini sadece gözle görülür kirlenme olduğunda yada arızalandığında değiştirmek, kondansatörü ventilatör devresinden sık sık çıkarmak yer almaktadır. Antiseptik veya kolostrum ile ağız bakımı, yatak başının yükseltilmesi ve kapalı devre aspirasyonu ise yararlarının açık olmayan öneriler arasında yer almaktadır.¹⁰ Yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoni oranlarının azaltılmasında enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır.^{37,38}

Antibiyotik yönetimi

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ampirik antibiyotik kullanımı yaygındır. Preterm bebeklerde uzun süreli ampirik antibiyotik tedavisi artmış geç başlangıçlı sepsis, nekrotizan enterekolit ve ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur.^{39,40} Perinatal ve erken ampirik antibiyotik kullanımı, yenidoğanın gelişen mikrobiyomunda daha düşük bakteriyel çeşitliliğe ve potansiyel patojenik Enterobacteriaceae'lar ile artmış kolonizasyona neden olduğu gösterilmiştir.⁴¹⁻⁴⁴ Ayrıca yaygın antibiyotik kullanımı, özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler kandidaların kolonizasyonunu ve invazyonunu da artırmaktadır.⁴⁵ Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği antimikrobiyal direnci azaltmak için "Antimikrobiyal Yönetim" rehberi yayınladı. Bu rehberde antimikrobiyal direncin kontrolünü sağlamak adına çeşitli öneriler yer almaktadır (Tablo 4).⁴⁶

Tablo 4: Antimikrobiyal Yönetim Önerileri⁴⁶

1. Antimikrobiyal kullanımın denetlenmesi ve geri bildirim sağlanması (IA)
2. Seçili antimikrobiyal ajanlar için sınırlamalar getirmek (IB).
3. Antimikrobiyal kullanımı ve direnç gelişimi hakkında eğitim vermek (IB).
4. Klinik olarak rehberler oluşturmak (IB)
5. Antibiyotik order formları oluşturmak (IB)
6. Antimikrobiyal kullanan hastaları de-eskalasyon yönüyle değerlendirmek (IB).
7. Bireysel özelliklere göre antibiyotik dozunu düzenlemek (kilo, böbrek fonksiyonları, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi) (IB)
8. Uygun zamanda parenteral formdan oral forma geçmek (IB)

Diğer Uygulamalar

Yeni doğan bebeklerin özellikle prematürelere cildi kolaylıkla hasarlanabilir ve kan dolaşımı enfeksiyonları için giriş kapısı olabilir. Bitkisel yağlar ve topikal yumuşatıcıların cilt bütünlüğünü ve bariyer fonksiyonunu sağlayarak invaziv enfeksiyonları önlediği kabul edilmektedir. Üç bin seksen dokuz bebek içeren ve 18 primer yayının değerlendirildiği bir meta analiz çalışmada, yumuşatıcı kremlerin kullanımının, prematüre bebeklerde invaziv enfeksiyonu veya ölümü önlemediği tespit edilmiştir.⁴⁷

Bebek kuvözlerinin temizliği günlük olarak içi ve dışı 50 ppm veya %70 isopropil alkol ile ıslatılmış yumuşak bir bezle yapılmalıdır. Kuvözün içi ve dışı her gün temizlenmelidir. Temizlik sırasında bebek kuvözden geçici olarak dışarı alınır, kuvözden çıkartılmadığı durumlarda ise kuvöz havalandırılması sağlanarak temizliği yapılabilir. Kuvöz temizliğinde fenol türevi ve diğer kimyasal germisidler toksikasyon nedeniyle kullanılmaz. Uzun süre yatan bebek kuvözü en az haftada bir dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon işlemi esnasında bebek kuvözden çıkarılır ve YDYBÜ'lerinde temizlik için ayrılmış ayrı bir alanda yapılmalıdır. Haftalık temizlik için 50 ppm sodyum hipoklorit kullanılır. Kuvözün ayrılabilen tüm parçaları sökülüp, tek tek dezenfekte edilir, kurulanır ve yerleştirilir. Kuvöz havalandırıldıktan sonra yerine yerleştirilip, ısıtıldıktan sonra bebek konulur.⁴⁸

Sonuç

Yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde SHİE'lar sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıca dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar da bu sorunla mücadele etmemizi karmaşık hale getirmektedir. SHİE'ları önlenmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmiş olmasına rağmen bir ekip halinde çalışıldığı takdirde başarılı olunmaktadır. Gelişen teknolojik ilerlemenin yanında el hijyeni gibi basit önleyici tedbirler, yenidoğan yoğun bakım ünitesi personelinin davranış değişiklikleri, sürekli eğitim verilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı bir şekilde bağlılıkla çok şey başarılabilir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi. Ankara. 2017;2-3.
2. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):348-55.
3. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple gestation births. *J Pediatr*. 2013;162:1120-4.
4. Polin RA, Denson S, Brady MT. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129(4):1085-93.
5. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):4-6.
6. Fisher D, Cochran KM, Provost LP, et al. Reducing central line – associated blood stream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics*. 2013;132:e1664-71.
7. Bizzarro MJ, Sabo B, Noonan M, Bonfiglio MP, Northrup V, Diefenbach K; Central Venous Catheter Initiative Committee. A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):241-248.
8. Cimiotti JP, Haas J, Saiman L, Larson EL. Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(8):832-836.
9. Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):1-13.
10. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):629-643.
11. Payne NR, Finkelstein MJ, Liu M, Kaempf JW, Sharek PJ, Olsen S. NICU practices and outcomes associated with 9 years of quality improvement collaboratives. *Pediatrics*. 2010;125(3):437-446.
12. Riley EL, Stark RA. Guidelines for perinatal care. Seventh edition. *American Academy of Pediatrics; The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2014.
13. Bolon MK. Hand hygiene: an update. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;310:591-607.
14. Selwyn S. Microbiology and ecology of human skin. *Practitioner* 1980;224:1059-62.
15. Price PB. Bacteriology of normal skin: a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleansing. *J Infect Dis* 1938;63:301-18.
16. Sprunt K, Redman W, Leidy G. Antibacterial effectiveness of routine hand washing. *Pediatrics* 1973;52:264-71.
17. Harbarth S, Pittet D, Grady L, et al. Interventional study to evaluate the impact of an alcohol-based hand gel in improving hand hygiene compliance. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):489-495.
18. Luangsanatip N, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, et al. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h3728. doi:10.1136/bmj.h3728.
19. Aboelela SW, Stone PW, Larson EL. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2007;66(2):101-108.
20. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J; World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):611-622.
21. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116:400-6.
22. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:66-71.
23. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, et al. Impact of early human milk on sepsis and health care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2013;33:514-9.
24. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, et al. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F289-292.
25. Ronnestad A, Abrahamson TG, Medbo S, et al. Late – onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*. 2005;115:e269-76.
26. Engur D, Cakmak BC, Turkmen MK, Telli M, Eyigor M, Guzunier M. A milk pump as a source for spreading *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. *Breastfeed Med*. 2014;9:551-4.
27. Wilkins M, Hall-Stoodley L, Allan RN, Faust SN. New approaches to the treatment of biofilm – related infections. *J Infect*. 2014;69(11):47-52.
28. Marshall J, Mermel LA, Fakih M, et al. Strategies to prevent central line associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Cont Hosp Epidemiol*. 2014;35:753-71.
29. Patrick SW, Kawai AT, Kleinman K, et al. Health-care associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. *Pediatrics*. 2014;134:705-12.
30. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against antifungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med*. 2001;345:1660-6.
31. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356:2483-95.
32. Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117: 84-92.
33. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, et al. Randomized controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F164-8.
34. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133:236-242.
35. Benjamin Jr DK, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1742-9.
36. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-3):1-36.
37. Azab SF, Sherbiny HS, Saleh SH, et al. Reducing ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit using "VAP prevention Bundle": a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:314.
38. Rosenthal VD, Rodriguez-Calderon ME, Rodriguez-Ferrer M, et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part II: impact of a multidimensional strategy to reduce ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care units in 10 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:704-10.
39. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
40. Kuppala V, Meinen-Derr J, Morrow A, Schibler KR. Prolonged initial antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-5.
41. Smith A, Saiman L, Zhou J, et al. Concordance of gastrointestinal tract colonization and subsequent bloodstream infections with gram-negative bacilli in very low birth weight infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:831-5.
42. Madan JC, Slari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonization in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F456-62.
43. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014;165:23-9.
44. Arboleya S, Sanchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166:538-44.
45. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstman DR. Empirical use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117:67-74.
46. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.
47. Cleminson J, McGuire W. Topical emollient for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD 001150.
48. William A. Rutala, David J. Weber, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*, 2008.

Stress Analysis Of Fixed Dental Prostheses Produced With Different Materials According To The All-On-Four Concept

All-On-Four Konseptine Göre Farklı Materyaller İle Üretilmiş Sabit Dental Protezlerin Stres Analizleri

Ahmet Çalışkan¹, İsa Yöndem²

¹ Eskişehir Diş Hastanesi, Eskişehir

² Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, University of Selçuk, Konya

ORCID

Ahmet Çalışkan <https://orcid.org/0000-0002-8424-5886>

İsa Yöndem <https://orcid.org/0000-0001-9608-7830>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dt. Ahmet Çalışkan

Eskişehir Diş Hastanesi, Eskişehir

E-mail: dt.ahmetcaliskan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17-11-2018

Kabul Tarihi / Accepted : 28-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Çalışkan A., Yöndem İ., Stress Analysis Of Fixed Dental Prostheses Produced With Different Materials According To The All-On-Four Concept, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):183-191 DOI:10.34084/bshr.647860

Abstract

- Objective** The most important factor affecting the long-term success of implant supported systems is biomechanics after prosthesis delivery. The aim of this study was to investigate the prosthetic restorations designed by using different substructure materials on the implants placed according to All-On-4 technique in atrophic mandible with different stress analysis methods and compare the methods each other.
- Materials and Methods** For this purpose, a photo-elastic resin model, according to All-On-4 concept was prepared. After taking impression, fiber-reinforced resin, PEEK, zirconia and metal substructures were manufactured with Cad/Cam. Photo elastic stress analysis was performed. On the other hand 3D virtual models of the same substructures were formed with the .stl data of the CAD. Then finite element stress analysis was applied at the same circumstances.
- Results** In the photoelastic and finite element stress analysis, rigid substructures such as metal and zirconia showed lower stress values than elastic materials such as PEEK and fiber. As a facility of the finite element analysis internal stresses of the substructures were evaluated. Lower stresses were observed in fiber and PEEK infrastructures with low elastic modulus.
- Conclusion** Increased modulus of elasticity of the infrastructure, reduced stresses transmitted to the implants When the internal stresses of the materials were evaluated, lower stresses were seen in infrastructures such as fiber and PEEK with low elastic modulus. Photoelastic and finite element stress analyzes gave similar stress results to the implant and surrounding tissues. Therefore, the results supported each other.
- Keywords** All-On-Four, Dental Implant, Stress Analysis, Substructures.

Özet

- Amaç** İmplant destekli sistemlerin protez tesliminden sonra uzun vadeli başarısını etkileyen en önemli faktör biyomekaniktir. Bu çalışmanın amacı, atrofik mandibulada All-On-4 tekniğine göre yerleştirilen implantlarla farklı alt yapı materyalleri kullanılarak tasarlanan protez restorasyonlarını farklı stres analiz yöntemleri ile incelemek ve yöntemleri karşılaştırmaktır.
- Materyal ve Metod** Bu amaçla, All-On-4 konseptine göre foto-elastik bir rezin model hazırlandı. Ölçü alındıktan sonra, fiberle güçlendirilmiş rezin, PEEK, zirkonya ve metal alt yapılar Cad / Cam ile üretildi. Foto elastik stres analizi yapıldı. Öte yandan, aynı alt yapıların 3 boyutlu sanal modelleri, CAD'in .stl verileriyle oluşturuldu. Daha sonra aynı koşullar altında sonlu elemanlar stres analizi uygulanmıştır.
- Bulgular** Fotoelastik ve sonlu elemanlar stres analizinde metal ve zirkonya gibi sert alt yapılar PEEK ve fiber gibi elastik materyallere göre daha düşük stres değerleri göstermiştir. Sonlu elemanlar analizi imkanlarıyla alt yapıların iç gerilmeleri değerlendirildi. Düşük elastik modüllü fiber ve PEEK alt yapılarında düşük gerilmeler gözlemlendi.
- Sonuç** Altyapının elastikiyet modülü arttığında implantlara iletilen stresler azalmaktadır. Malzemelerin iç gerilmeleri değerlendirildiğinde, düşük elastik modüllü, fiber ve PEEK gibi altyapılarda düşük gerilmeler görülmektedir. Fotoelastik ve sonlu elemanlar stres analizleri implant ve çevre dokularda benzer stres sonuçları vermiştir. Yani sonuçlar birbirini desteklemiştir.
- Anahtar Kelimeler** All-On-4, Alt Yapı Dental İmplant, Stres Analizi

INTRODUCTION

Dental implants are recognized as a breakthrough in functional and aesthetic rehabilitation. Treatment of the edentulous jaws with implants is often complicated by problems such as poor bone quality in the posterior region, lack of bone volume due to prolonged edentulism, and anatomical limitations of the alveolar bone. In order to overcome such restrictions, 'All-On-4' technique has been developed. This treatment technique includes a complete arc fixed prosthesis supported by a total of 4 implants including 2 anteriors and 2 posteriors in the lower jaw and upper jaw¹.

Considering implant complications, the vast majority of problems are related to implant science². However, unlike natural teeth, the biological aspects of implant dentistry have relatively few complications. For example, the formation of a direct bone-implant contact is substantially biological. The latest reports show that the surgical phase of the implants produces more than 95% successful contact, regardless of the implant system used. Thus, the biological aspect of implantology is highly predictable¹.

The most important factor affecting the long-term success of implant supported systems is biomechanics. Long-term implant failures after prosthesis delivery are generally based on biomechanical complications^{3,4}.

The success of restorative materials depends on their resistance to occlusal forces and their ability to successfully support the remaining oral structure. Studies examining the biomechanical behavior of oral structures require complex simulations on the foundations of the stomatognathic system⁵.

The aim of this study was to investigate stress distribution of the prosthetic restorations designed by using different substructure materials around the implants with different stress analysis methods and compare the methods each other. The hypothesis claimed in the study; elastic substructure materials such as PEEK and fiber are less likely to

transmit stress to surrounding tissues of the implants than rigid substructures such as cr/co and zirconia.

Method

Study was carried out in Selçuk University Faculty of Dentistry Research Center, Set Dental Laboratory (Kayseri, Turkey) and Ay Tasarım (Ankara, Turkey).

Photoelastic Stress Analysis

Placing the implants

A wax model in the form of the lower jaw arch was prepared and took impression. Cold acrylic was poured into the resulting negative space. In the acrylic model, four implants (Nucleoss T6, İzmir - Türkiye) were placed in the space prepared with the help of surgical guide (Fix-On-4) (Figure 1). 30° angled multi-unit abutments screwed on posterior implants and straight multi-unit abutment screwed on anterior implants.



Figure 1: Placing the implants according to Fix-On-4 protocol

Making photoelastic model

Impression was taken from the acrylic model with polyvinylsiloxane-based silicone impression material placing the impression posts of the manufacturer. Then the impression posts were removed from the acrylic model and placed in the impression with same position.

An epoxy resin and hardener (PL-2 ve PLH-2, Measurements Group Inc., North Carolina) was used for the pho-

toelastic analysis. They were weighed with 1: 1 proportion according to manufacturer's instructions. The oven was heated to 52° C to reach sufficient viscosity. It was mixed homogeneously with a glass rod. The mixture, which reached 55° C at the start of polymerization, was poured. Air bubbles were removed on the vibration device while pouring to the impression thus a photoelastic model was obtained (Figure 2).



Figure 2: Photoelastic model

Fabricating the prosthesis

Obtained photoelastic model was transferred to computer with optical scanner (DOF Inc. Seoul, 04790 Korea) by attaching multiunit CAD-CAM scanning parts in the laboratory. Prosthesis was designed with a design program (Exocad GmbH Darmstadt Germany). With this design, substructures from fiber reinforced resin (TRINIA Arborway Boston, MA 02130 USA) , PEEK (JUVORA™, Thornton Cleveleys, Lancashire, United Kingdom), zirconia discs (Shenzhen Upcera Dental Co., Ltd.Guangdong, China) were grinded in the milling machine (vhf camfa-cture AG, Ammerbuch, Germany). Cr-Co substructures manufactured on laser sinter device (EOSINT M 270, Munich, Germany). Fabricated prosthesis are shown at figure 3.

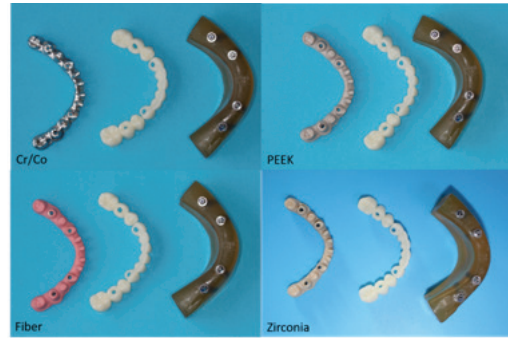


Figure 3: Fabricated substructures

Force loading in the polariscope

Photoelastic stress analysis was performed in Selcuk University Faculty of Dentistry Research Laboratory. Following the fabrication of the prostheses, the photoelastic model was lubricated with machine oil to take images clearly and the 250N force was applied to the central fossa of the mandible right first molar tooth with the Universal tester.

A polariscope was used to monitor the isochromatic fringes and a digital camera was connected to the polariscope to photograph the load sequences. For each model loaded, images were obtained when the tester reached 250 N. A chart expressing quantitative properties of the colors formed were used to evaluate of stress levels.

In order to evaluate the models, a scheme including implant parts was prepared. In this diagram, the implant root surface is divided into five sections and each section has a separate number (Figure 4).

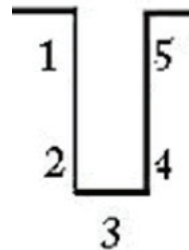


Figure 4: The diagram including implant parts

Finite Elemental Stres Analysis

One model and 4 different substructure materials (Cr / Co, zirconia, PEEK and fiber) was used in the study. Physical properties of the materials used shown in the Table 1. 250 N vertical force to 1st molar tooth's central fossa region was applied and a total of 4 analyzes were performed in three dimensional static linear form.

Intel Xeon ® R CPU with 3.30 GHz processor, 500gb Hard disk, 14GB RAM and Windows 7 Ultimate Version Service Pack 1 operating system computer, optical scanner (Activity 880 (smart optics Sensortechnik GmbH,Sinterstrasse 8, D-44795 Bochum, Germany) and 3D scanning (Rhino-ceros 4.0 3670 Woodland Park Ave N, Seattle, WA 98103 USA), 3D modeling software (VRMesh Studio, VirtualGrid Inc, Bellevue City, WA, USA) and analysis program (Algor Fempro, ALGOR, Inc. 150 Beta Drive Pittsburgh, PA 15238-2932 USA) were used to arrange of 3-D mesh structure, make it more homogeneous, and create 3-D solid model.

Table 1. Physical properties of the materials		
Materials		
	Young Modulus (Mpa)	Poisson's Ratio
Cortical bone	13700	0,30
Spongiuous bone	1370	0,30
Titanyum (implant, abutment, vida)	110000	0,30
Zirconia	205000	0,30
Peek	4000	0,36
Cr/co	218000	0,33
Fiber (Trinia)	18800	0,22
Porcelain	82800	0,35

Properties of solid objects have been considered linear elastic, homogeneous and isotropic in the program.

The models were converted into solid models in the form of Bricks and Tetrahedra elements. In the Bricks and Tetrahedra solid modeling system, 8-nodes elements were

used as much as they could in the Fempro model. 7-nodes, 6-nodes, 5-nodes and 4-nodes elements were used when 8-nodes elements could not reach the required detail.

In this way, cortical bone, spongiuous bone, prosthetic substructure parts and implants were transferred to the model to reflect the true morphology. The models were placed to the correct coordinates in 3-D in the Rhinoceros software and the modeling process was completed.

The model is fixed at the bottom of the jawbone to have 0 movements per DOF (Degree of freedom).

As in the photoelastic analysis, 250 N vertical force was applied from the central fossa of the right first molar tooth.

Results

Photoelastic Stress Analysis Results

The findings were interpreted on the color photographs obtained by the photoelastic stress analysis method, the findings of the photoelastic modeling method were compared separately for each sample and the similarities and / or differences between them were revealed.

Fringes that occur when 250 N force is applied from the central fossa of the right 1st molar tooth extended as a cantilever is shown in Figure 5. Stress lines were formed around the implant closest to the point where the force was applied, while there were no visible changes around the other implants.

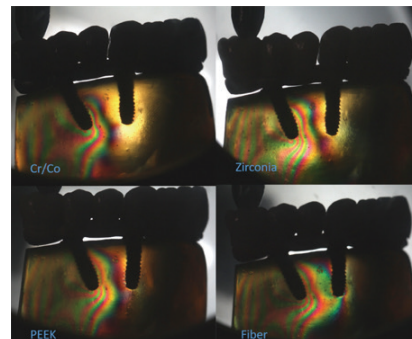


Figure 5: Isochromatic fringes

The distribution of isochromatic fringe lines occurring when loading from the central fossa of right 1st molar tooth is examined, the stress values are as high to low;

Zone 5; fiber infrastructure (2 N)> PEEK infrastructure (1.22 N)> zirconia infrastructure (1.08 N)> Cr / Co (0 N).
 Zone 4; fiber infrastructure (3.65 N)> PEEK infrastructure (3 N)> zirconia infrastructure (2.65 N)> Cr / Co (2.35 N).
 Zone 3; fiber infrastructure (4 N)> PEEK infrastructure (3.1 N)> zirconia infrastructure (3 N)> Cr / Co (2.65 N).
 Zones 2 and 1 stress values are higher than 4.15N in all groups but high-low fiber infrastructure> PEEK infrastructure> zirconia infrastructure> Cr / Co.

Finite Element Stress Analysis Results

Von Mises Stresses Around Implants

When the stresses around the implant were examined, all models showed the highest values at the selected nodes in zone 1 (1, 2, 4 and 3, respectively) closest to the force-applied region. Stress values were from high to low; fiber (128.76 MPa)> PEEK (126.88 MPa)> zirconia (104.04 MPa)> Cr / Co (103.37 MPa).

Stresses of Von Mises Around Abutments

When the stresses around the abutment were examined, the highest values were observed at the selected nodes in the zone 1 closest to the force applied region in all models (1, 2, 4 and 3, respectively). Stress values from high to low fiber (272.35 MPa)> PEEK (261.67 MPa)> zirconia (216,80 MPa)> Cr / Co (215,42 MPa) is in the form.

Von Mises Stresses in the substructures

In all substructures, stresses at the selected nodes were highest in implant zone 2 (2, 1, 3 and 4, respectively). Stress values are Cr / Co (543.98 Mpa)> zirconia (548.89 Mpa)> PEEK (428.78 Mpa)> fiber (441,17 Mpa) respectively from high to low (Figure 6).

Compression stresses in cortical bone

In all models of cortical bone, the highest compression stress values were seen around implant # 1 (1, 2, 4 and 3

respectively), while the stress values at the selected nodes were high to low PEEK (-43.38 Mpa)> fiber (-41.37 Mpa)> zirconia (-36.35 MPa)> Cr / Co (-36.22 MPa).

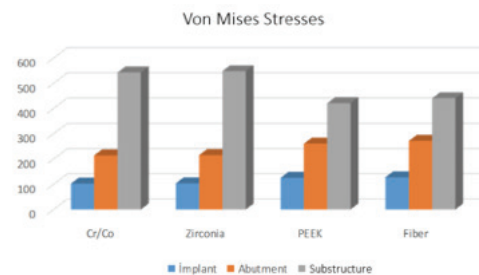


Figure 6: Comparison of von mises stresses in implants, abutments and substructures

Tensile Stresses in Cortical Bone

The highest tensile stress values were observed around implant number 2 (2, 1, 3 and 4 respectively) in all models in cortical bone while the stress values at the selected nodes were high to low fiber (15,31 MPa) > PEEK (14,90 MPa)> zirconia (14.35 MPa)> Cr / Co (14.27 MPa)

Compression stresses in spongy bone

In spongy bone, the highest compressive stress values were seen around implant number 1 (1, 2, 3 and 4, respectively) in all models, while the values seen at selected nodes were quite similar to each other from high to low PEEK (2.63 MPa)> fiber (2, 50 Mpa) zirconia (2.30 Mpa)> Cr / Co (2.29 Mpa).

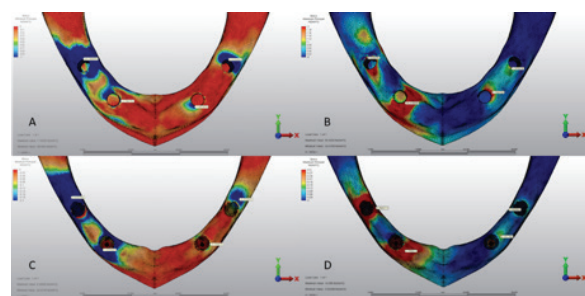


Figure 7: A: Compression stresses on cortical bone PEEK substructures, B: Tensile stresses on cortical bone fiber substructures, C: Compression stresses on spongy bone PEEK substructures, D: Tensile stresses on spongy bone fiber substructures

Tensile Stresses in spongious Bone

The highest stress values were seen around implant # 1 (1, 2, 3 and 4, respectively) in all models in the spongious bone, while the values seen at the selected nodes in the models were high to low fiber (6.28 MPa) > zirconia (6.19 MPa). > Cr / Co (6.18 MPa) > PEEK (5.96 MPa).

Discussion

The All-On-4 treatment concept has proven to be a successful rehabilitation of edentulous jaws with high survival rates since the beginning of the last century. However, there is a seeking for the superstructure and continues to develop new materials.

The use of dental implants in the rehabilitation of partial and complete edentulous patients has a long history. Long-term clinical success has been achieved, especially in fully edentulous jaws, which largely eliminates the need for removable dentures⁶. Treatment of edentulous patients with implant-supported fixed prostheses has been shown to improve chewing function and strength as well as increase self-confidence when compared to implant-tissue supported removable overdentures⁷.

However, there are some limitations in implant rehabilitation of edentulous jaws. Inadequate bone volume, poor bone quality, and anatomical limitations of the alveolar bone (such as the mental foramen and mandibular nerve) are some of them. In order to overcome such problems, Maló introduced the concept of 'All-on-4'⁸. The All-On-4 treatment technique allows the construction of a fixed full-arch prosthesis with 2 axially placed implants in the anterior and 2 tilted posterior implants 30-45° just in front of the mental foramen⁹. This facilitates the preservation of important anatomical structures and patients can be rehabilitated quickly with early loading procedures¹⁰. Studies have reported a high success rate (92.2% - 100%) in implants supported by fixed full arch prostheses made with this concept¹¹⁻¹³.

As accepted in many clinical studies, osseointegrated implants may fail mainly due to weakening or loss of bone around the implant¹⁴. Concentrated stress in the alveolar crestal bone is thought to cause bone resorption leading to aesthetic and functional defects¹⁵. The bone resorption process mostly affects the implant neck region and begins with an overload at the implant bone interface¹⁶. In view of these complications, it is aimed to evaluate the effect of various substructure materials on the stress distribution around the implant with different stress analyzes and to compare them with different studies in the literature in order to obtain results in choosing suitable materials that transmit stress to implant and surrounding tissues in full jaw implant supported prosthesis.

Frocht¹⁷ reported that photoelastic analysis is indicated in cases where finite element analysis is not possible. Today, advances in technology have changed this situation. The results of the presented study are consistent with other authors on some technical limitations¹⁸⁻²¹. In addition to the disadvantage of overlapping results in photoelastic stress analysis, photoelasticity has no physical resolution to distinguish the stress gradient around the teeth and heterogeneous materials cannot be produced¹⁹. For this reason, we aimed to increase accuracy by using two different stress analysis methods

Stress analysis results cannot be compared numerically with each other due to different model geometries and different boundary conditions²². However, the results obtained can be compared in terms of the areas where stresses occur and their intensity.

Duyck et al. showed that the highest stresses value is around closest implants to cantilever in any situation²³. Also, studies have reported that marginal bone loss is often around the implant closest to the cantilever^{24,25}. This assessments shows that high stress in the implant-supporting support bone may have negative consequences at the marginal bone level.

Likewise in our study, it was observed that stresses intensified around the implant and abutment closest to the molar tooth in the position of the cantilever where force was applied in all models. According to the abutment material used, when the stresses around the abutment and implant were compared, the highest von mises stress values were seen in the fiber infrastructure and the lowest von mises stress values were observed in the Cr / Co substructure. So the hypothesis that claimed in the present study is rejected. Zaporolli et al., examined the stress distribution in fiber, titanium, Cr-Co infrastructures produced with CAD / CAM and Cr-Co produced with conventional casting technique and they reported that fiber reinforced resin infrastructure had better stress distribution than other metals and less stress transmission in the implant cervical region.²⁶ This contradicts the results of the presented study; Zaporolli applied 150 N force to be considerably lower than the force of 250 N applied in our study. It is stated in the literature too that this force value for the first molar tooth is lower than average²⁷⁻²⁹. This difference may affect to the results.

The results of our study are consistent with many studies that showed low-elasticity modulus materials to transmit stresses to implants and surrounding bone more³⁰⁻³².

Lee et al. performed stress analysis on titanium, zirconia and PEEK infrastructures on implants placed according to All-On-4 technique. They reported the highest values in tensile and compression stresses in the bone around the implant in the PEEK substructure³³. Von Mises stresses within the substructures were less common in PEEK material. In our study, stress transmission in PEEK material was consistent with the study of Lee et al.

Akca et al. compared strain gauge stress analysis method and finite element stress analysis methods. They obtained similar stress values; however, it is emphasized that finite element stress analysis method gives more accurate and detailed results³⁴.

Inan et al. stated that both finite element and photoelastic stress analyzes provide information about stress distribution in the support bone, but finite element analysis provides more detailed information about the location, shape and mathematical value of stress³⁵.

In our study, it was seen that more accurate and realistic models can be provided with finite element analysis when compared with photoelastic analysis. Photoelastic stress analysis method also provides the location and intensity of stress concentrations, but with advanced computer programs, finite element analysis to determine the stress locations clearly and has the advantages of seeing these values separately in implant, abutment, bone and substructures. Forces applied only vertically in the present study differently intraoral structures are subject of oblique and lateral forces too 36. This is one of the limitation of this study. Applying this complex forces in the stress analysis could make them more reliable. Also mandible is supported various muscles from different points. The model is fixed at the bottom of the jawbone to have 0 movements per DOF (Degree of freedom) in our study. These difference may effect the results.

Conclusions

Lower stress values were measured in rigid infrastructures such as metal and zirconia in the implant and surrounding tissues compared to elastic materials such as fiber and Peek.

As the modulus of elasticity of the material used as the infrastructure increases, stresses transmitted to the implants were reduced.

When the internal stresses of the materials were evaluated, lower stresses were seen in infrastructures such as fiber and PEEK with low elastic modulus.

As the elasticity modulus of the material used in the inf-

rastructure increases, the stresses within the infrastructure were increasing. It showed stresses remained more, inside the rigid substructures and transmitted less to the implants and surrounding tissues.

Photoelastic and finite element stress analyzes showed similar stress results to the implant and surrounding tissues. Therefore, the results supported each other.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Financial Disclosure: This study supported by Selcuk University (Project number: 18202053)

Kaynaklar

1. Maló P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 Immediate-Function Concept with Brånemark System® Implants for Completely Edentulous Maxillae: A 1-Year Retrospective Clinical Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2005;7(s1):88-s94.
2. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY. Clinical complications with implants and implant prostheses. *J Prosthet Dent*. 2003;90(2):121-132.
3. Oh TJ, Yoon J, Misch CE, Wang HL. The causes of early implant bone loss: myth or science? *J Periodontol*. 2002;73(3):322-333.
4. Bragger U, Aeschlimann S, Burgin W, Hammerle CH, Lang NP. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(1):26-34.
5. Silva NR, Castro CG, Santos-Filho PC, et al. Influence of different post design and composition on stress distribution in maxillary central incisor: Finite element analysis. *Indian J Dent Res*. 2009;20(2):153-158.
6. Ayna M, Gulses A, Acil Y. Comprehensive Comparison of the 5-Year Results of All-on-4 Mandibular Implant Systems With Acrylic and Ceramic Suprastructures. *J Oral Implantol*. 2015;41(6):675-683.
7. Bellini CM, Romeo D, Galbusera F, et al. Comparison of tilted versus nontilted implant-supported prosthetic designs for the restoration of the edentulous mandible: a biomechanical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(3):511-517.
8. Malo P, Rangert B, Nobre M. "All-on-Four" immediate-function concept with Branemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5 Suppl 1:2-9.
9. Babbush CA, Kutsko GT, Brokloff J. The all-on-four immediate function treatment concept with NobelActive implants: a retrospective study. *J Oral Implantol*. 2011;37(4):431-445.
10. Crespi R, Vinci R, Cappare P, Romanos GE, Gherlone E. A clinical study of edentulous patients rehabilitated according to the "all on four" immediate function protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(2):428-434.
11. Agliardi E, Panigatti S, Clerico M, Villa C, Malo P. Immediate rehabilitation of the edentulous jaws with full fixed prostheses supported by four implants: interim results of a single cohort prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(5):459-465.
12. Browaeys H, Dierens M, Ruyffelaert C, Matthijs C, De Bruyn H, Vandeweghe S. Ongoing Crestal Bone Loss around Implants Subjected to Computer-Guided Flapless Surgery and Immediate Loading Using the All-on-4(R) Concept. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(5):831-843.
13. Heydecke G, Zwahlen M, Nicol A, et al. What is the optimal number of implants for fixed reconstructions: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:217-228.
14. Holmes DC, Loftus JT. Influence of bone quality on stress distribution for endosseous implants. *J Oral Implantol*. 1997;23(3):104-111.
15. Çiftçi Y, Canay Ş. Stress Distribution on the Metal Framework of the Implant-Supported Fixed Prosthesis Using Different Veneering Materials. *International Journal of Prosthodontics*. 2001;14(5):406-411.
16. Carter DR, Van Der Meulen MC, Beaupre GS. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*. 1996;18(1 Suppl):5S-10S.
17. Leven MM, Procht MM. Photoelastic studies in stress concentration: fillets, holes, and grooves in tension, compression, and bending. In: eds. *Photoelasticity*. Pergamon; 1969:65-75.
18. Cehreli M, Duyck J, De Cooman M, Puers R, Naert I. Implant design and interface force transfer. A photoelastic and strain-gauge analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(2):249-257.
19. Caputo AA, J.P. *Biomechanics in clinical dentistry*. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, . 1987:123-149.
20. Viecilli AF, Freitas MPM. The T-loop in details. *Dental press journal of orthodontics*. 2018;23(1):108-117.
21. Mahler DB, Peyton FA. Photoelasticity as a research technique for analyzing stresses in dental structures. *J Dent Res*. 1955;34(6):831-838.
22. Menicucci G, Lorenzetti M, Pera P, Preti G. Mandibular implant-retained overdenture: finite element analysis of two anchorage systems. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13(3):369-376.
23. Duyck J, Ronold HJ, Van Oosterwyck H, Naert I, Vander Sloten J, Ellingsen JE. The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions around osseointegrated implants: an animal experimental study. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(3):207-218.
24. Wyatt CC, Zarb GA. Bone level changes proximal to oral implants supporting fixed partial prostheses. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(2):162-168.
25. Baron M, Haas R, Baron W, Mailath-Pokorny G. Peri-implant bone loss as a function of tooth-implant distance. *Int J Prosthodont*. 2005;18(5):427-433.
26. Zapparoli D, Peixoto RF, Pupim D, Macedo AP, Toniollo MB, Mattos M. Photoelastic analysis of mandibular full-arch implant-supported fixed dentures made with different bar materials and manufacturing techniques. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;81:144-147.
27. Morneburg TR, Proschel PA. Measurement of masticatory forces and implant loads: a methodologic clinical study. *Int J Prosthodont*. 2002;15(1):20-27.
28. Cosme DC, Baldisserotto SM, Canabarro Sde A, Shinkai BR. Bruxism and voluntary maximal bite force in young dentate adults. *Int J Prosthodont*. 2005;18(4):328-332.
29. Muller F, Hernandez M, Grutter L, Aracil-Kessler L, Weingart D, Schimmel M. Masseter muscle thickness, chewing efficiency and bite force in edentulous patients with fixed and removable implant-supported prostheses: a cross-sectional multicenter study. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(2):144-150.
30. Rubo JH, Souza EA. Finite element analysis of stress in bone adjacent to dental implants. *J Oral Implantol*. 2008;34(5):248-255.
31. Williams KR, Watson CJ, Murphy WM, Scott J, Gregory M, Sinobad D. Finite element analysis of fixed prostheses attached to osseointegrated implants. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 1990;21(7):563-570.
32. Cibirka RM, Razzoog ME, Lang BR, Stohler CS. Determining the force absorption quotient for restorative materials used in implant occlusal surfaces. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1992;67(3):361-364.
33. Lee KS, Shin SW, Lee SP, Kim JE, Kim JH, Lee JY. Comparative Evaluation of a Four-Implant-Supported Polyetherketoneketone Framework Prosthesis: A Three-Dimensional Finite Element Analysis Based on Cone Beam Computed Tomography and Computer-Aided Design. *Int J Prosthodont*. 2017;30(6):581-585.
34. Akca K, Cehreli MC, Iplikcioglu H. A comparison of three-dimensional finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on dental implants. *Int J Prosthodont*. 2002;15(2):115-121.
35. Inan Ö, Sevimay, M., Eraslan, O., Eskitaçoğlu, G. Comparison of Finite Element and Photoelastic Stress Analysis Methods. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2009;15(2):93-101.
36. Mericske-stern R, Assal P, Buegrin W. Simultaneous force measurements in 3 dimensions on oral endosseous implants in vitro and in vivo. A methodological study. *Clinical Oral Implants Research*. 1996;7(4):378-386.

Evaluation of Occupational Burnout Levels of Dental Nurses

Dental Hemşirelerin Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Seçil Çalışkan¹, Ebru Delikan², Sena Kızılaslan¹

¹ Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Eskisehir Osmangazi, Eskisehir

² Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Nuh Naci Yazgan, Kayseri

ORCID

Seçil Çalışkan <https://orcid.org/000-0002-8059-584X>

Ebru Delikan <https://orcid.org/0000-0003-1624-3392>

Sena Kızılaslan <https://orcid.org/0000-0003-3067-3452>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Assist. Prof. Seçil ÇALIŞKAN

Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turkey

E-mail: scctn@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25-10-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 28-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Çalışkan S., Delikan E., Kızılaslan S., Evaluation of Occupational Burnout Levels Of Dental Nurses, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):192-196 DOI:10.34084/bshr.611956

Abstract

Objective	To investigate of occupational burnout levels of in dental nurses who working in dental institutions.
Materials and Methods	100 dental nurses working at various institutions and who agreed to participate this study were included. The questionnaire was used to determine the vocational burnout levels of dental assistants. The questionnaires were sent by e-mail. All statistical analyses were performed using SPSS version 22.0.
Results	75% of the individuals participating in the survey are female and 25% are male. Average age was 32 years-old, working time was average of 40 hours per week. It was determined that 6.6% of the participants had 0-1 years, 40.8% 1-4 years, 26.3% 4-9 years 26.3% 9 and more years of professional experience. 40.8% of the dental nurses observed burn out.
Conclusion	Dental nurses involved in this study constitute the occupational group at risk for burnout.
Keywords	Burnout, Chronic fatigue, Dental Nurse

Özet

Amaç	Diş hekimliği kurumlarında çalışan dental hemşirelerin mesleki tükenmişlik seviyelerinin değerlendirilmesidir
Materyal ve Metod	Çeşitli kurumlarda çalışan ve bu çalışmaya katılmayı kabul eden 100 dental hemşire çalışma grubuna dahil edildi. Dental hemşirelerin mesleki tükenmişlik düzeylerini belirlemek için anket kullanıldı. Anketler mail yoluyla uygulanarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS version 22.0 programı ile yapıldı.
Bulgular	Ankete katılanların % 75'i kadın, % 25'i erkektir. Ortalama yaş 32, çalışma süresi haftada ortalama 40 saat idi. Katılımcıların %6.6'sının 0-1 yıl, %40.8'inin 1-4 yıl, % 26.3'inin 4-9 yıl arasında ve % 26.3'ünün 9 yıldan fazla mesleki tecrübeye sahip olduğu belirlenmiştir. Dental hemşirelerin % 40.8'inde tükenmişlik gözlenmiştir.
Sonuç	Bu araştırmaya konu olan dental hemşireler tükenmişlik için risk altında olan meslek grubunu oluşturmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Dental Hemşire, Kronik yorgunluk, Tükenmişlik

INTRODUCTION

The concept of burnout is first described by the psychiatrist Freudenberg in 1974 as an occupational disease and failing, starting to wear out and exhaustion due to excessive demand for energy, power or resources ¹.

The most accepted definition of burnout was the definition of Christina Maslach, who developed the Maslach Burnout Inventory (MBI). This concept, which is very common in individuals who have to keep in contact with people because of their profession, defines in three stages as emotional exhaustion, depersonalization and low personal success feeling ². Emotional exhaustion is often the first finding of burnout. Individuals feel physically and mentally exhausted, tired, and overwhelmed. In depersonalization, the individual acts like an object to the person who serves. The individual exhibits sloppy attitudes and keeps one's distance from colleagues. In the personal feeling of low success, the person feels inadequate because of comparing with colleagues and also feels as a mediocre employee ³.

Studies about the occupational burnout level of health staff showed that the highest rates group is nursing^{4,5}. Nurses encounter many stress factors in their professional lives because they have to communicate with a lot of people, are working on human health so their mistakes cannot be easily countered. Nursing profession not has enough status and prestige on the other hand the versatility of the job, the uncertainty of the role, the conflicts and tensions with the team members, obligation to work in chaotic environments are some of the problems of profession ⁶.

In dentistry, the importance of dental nurses in team work is quite high. For the success of clinical trials, as much as the level of knowledge and skill of the people in the team; they have to speak the same language with each other, and they should be able to move in harmony with one another⁶. Dental nurses are individuals who have duties and responsibilities in many different fields, from secretarial

to financial matters, from sterilization to surgical assistants especially in countries where they are not recognized a profession by legal regulation. In addition to being an integral part of the dentist's clinical program which has a high-stress factor, the dental nurses also support patients psychologically thus they help dentists⁷. Dental nurses have been reported that they feel themselves worthless and dissatisfied because of high responsibilities and the requirement of working environment ⁶.

The purpose of this study was to investigate of occupational burnout a level of dental nurses who working in dental institutions.

Methods

The study was approved by the Ethics Review Board of the Medical Faculty of Mersin University (Turkey-2018-174). In the survey, 100 dental assistants between 20 and 60 years old, who served as dental assistant in the different faculties of dentistry, were included on a voluntary basis.

The questionnaire was used to determine the vocational burnout levels of dental assistants. The first part of the questionnaire consists of descriptive information including professional experience periods of the nurses also it is the participant approval part. In the second section, MBI which consisting of 22 questions was used. The original MBI has 7 options. This inventory has been adapted to Turkish culture and used a questionnaire form with 5 options (0 = Never, 1 = Very rare, 2 = Sometimes, 3 = Most of the time, 4 = Always)

The survey which including Turkish version of the MBI was delivered by emails to dental nurses who work in the dentistry faculty for determine the level of vocational burnout.

For the emotional exhaustion (EE) at work subscale, low was defined as 0–20, moderate as 21–30, and high as 31 and above. For the depersonalization (DP) subscale, low

was defined as 0–5, moderate as 6–10, and high as 11 and above. For personal accomplishment (PA), low was defined as 42 and above, moderate as 36–41 and high as 35 and below. Since the 5 options subscale was used to interpret the scores, the values were reduced by 2/7. A combination of high scores on EE and DP, and a low score on PA, correspond to a high level of burnout.

Data obtained from the questionnaires were statistically evaluated using the Chi-square test in the Statistical Package for the Social Science 2.0 (SPSS 22.0) program. The statistical significance level was accepted as $p < 0,05$ in the analyzes.

Results

75% of the individuals participating in the survey were female and 25% were male. Mean age was 32, working time was 40 hours per week. It was determined that 6.6% of the participants had 0-1 years, 40.8% 1-4 years, 26.3% 4-9 years 26.3% 9 and more years of professional experience. 40.8% of the dental nurses observed burnout. Additionally, 53.9% high level EE at work, 96.1% low PA and 69.7% high level DP were observed in nurses. When the distribution of MBI subscale scores according to the professional years of nurses was examined, PA subscale score distributions were found to be statistically significant. The highest EE, PA and DP were observed in individuals with 1-4 professional years.

Statistically significant difference was not found between the burnout status of participants and years of professional experience (Table 1.). Burnout was significantly higher in females than males. Also statistically significant difference was found between + burnout and participant's experimental years (Table 2.).

Table 1. Comparison of participants the burnout status and professional years

		Burn out Status		Total	p
		-	+		
Professional years	0-1 year	Count	2	3	0.66
		%	40,0%	60,0%	
	1-4 year	Count	17	14	
		%	54,8%	45,2%	
	4-9 year	Count	13	7	
		%	65,0%	35,0%	
	9 <	Count	13	7	
		%	65,0%	35,0%	
Total	Count	45	31	76	
	%	59,2%	40,8%		

Table 2. Comparison of participants the +burn out and gender-professional years

		+ burn out	p
Gender	Female	28,6%	<0.00
	Male	16,7%	
Professional years	0-1 year	9,7%	0.011
	1-4 year	22,6%	
	4-9 year	22,6%	
	9 <	38%	

Discussion

Nurses have various degrees of burnout depending on the institutional, personal, and professional reasons for where they work. Reasons which the necessity of communicating with a large number of patients and / or healthy persons, the encounter with death, the shift in physical and psychosocial issues associated with it, the scarcity of wages and the difficulties associated with career planning, the conflict with colleagues make it easier for people working in this field to show their burnout ⁸.

In the literature, it was found that nurses caring for the more acute patients showed higher levels of burnout ⁹. Cicchitti et al. showed that 50% of the nurses experienced the highest rate of burnout, moderate depersonalization and emotional exhaustion in half ¹⁰. The results of Denizoğlu et al. showed that 33.4% of the nurses had high EE

and 80% had low PA 11. The data of recent study are in parallel with similar researches.

When studies investigating the relationship between burnout and professional experience are examined, it was seen that as the professional experience increases, the burnout rate decreases^{7,12}. According to the results of a meta-analysis by Brewer and Shapard published in 2004, burnout is more frequent and heavier between inexperienced people¹³. Also among nurses when experience increased, burnout decreased. Because nurses should gain experience in dealing with difficulties to see themselves more proficiently and more successfully in the professional sense with the increasing experience and the advancing age^{5,8}. In this study, almost half of the dental nurses had less than 4 years of professional experience and also under the age of³⁰.

When the relationship between burnout and gender is examined, it can be generally concluded that burnout is seen more in female than male^{8,14-16}. Similar results were obtained in this study, but the distribution of male and female nurses included in the study was not equal.

Excessive working hours, increased workload, dissatisfaction with working environment and co-workers are the factors leading to burnout. All of these adversely affect daily life and disrupt biological health.

Conclusions

Dental nurses constitute the occupational group at risk for burnout. It is also important to have an individual relationship with human health for the occupation in question, as a mistake can lead to irreversible consequences. It is possible to prevent the burnout syndrome in the individuals who work in this profession by recruiting new staff and wages for the units where the workload and stress are more frequent in order to overcome the possible causes of exhaustion and reorganizing the working hours and seizure numbers. In addition, the conditions affecting burnout in dental nurses should be evaluated in detail and supported

by new studies.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interest.

Financial Disclosure

There are no financial supports.

Kaynaklar

1. Freudenberger HJ. Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues*. 1974;30(1):159-165.
2. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *Journal of Organizational Behavior*. 1981;2(2):99-113.
3. Jackson SE, Schuler RS. Preventing employee burnout. *Personnel*. 1983;60(2):58-68.
4. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(12):1600-1613.
5. Taycan O, Kutlu L, Çimen S, Aydın N. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7(2):100-108.
6. Gibson B, Freeman R, Ekins R. The role of the dental nurse in general practice. Vol 1861999.
7. Te Brake H, Bouman AM, Gorter R, Hoogstraten J, Eijkman M. Professional burnout and work engagement among dentists. *European journal of oral sciences*. 2007;115(3):180-185.
8. Kaya N, Kaya H, Ayık SE, Uygur E. Bir devlet hastanesinde çalışan hemşirelerde tükenmişlik. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*. 2010;7(1):401-419.
9. Oehler J, Davidson M. Job stress and burnout in acute and nonacute pediatric nurses. *American Journal of Critical Care*. 1992;1(2):81-90.
10. Cicchitti C, Cannizzaro G, Rosi F, Maccaroni R, Menditto V. Burnout syndrome in pre-hospital and hospital emergency. Cognitive study in two cohorts of nurses. *Recenti progressi in medicina*. 2014;105(7-8):275-280.
11. Denizoğlu S, Yılmaz B, Akyıl R, Akyıl MŞ. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde Çalışan Diş Hekimleri ve Hemşirelerinin Mesleki Durum Değerlendirmesi, BÖLÜM II: Tükenmişlik. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2005;2005(2):43-53.
12. Taycan O, Kutlu L, Aydın N. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. 2018;6(2):279-286
13. Brewer EW, Shapard L. Employee burnout: A meta-analysis of the relationship between age or years of experience. *Human resource development review*. 2004;3(2):102-123.
14. Erol A, Saricicek A, Gülseren S. Asistan hekimlerde tükenmişlik: İş doyumu ve depresyonla ilişkisi/Burnout in residents: association with job satisfaction and depression. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8(4):241.
15. McMurray JE, Linzer M, Konrad TR, et al. The work lives of women physicians. *Journal of General Internal Medicine*. 2000;15(6):372-380.
16. Gautam M. Topics in Review: Women in medicine: stresses and solutions. *Western Journal of Medicine*. 2001;174(1):37.

Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması

Quinolone Resistant *Escherichia coli* Isolates Investigation of Resistance Rates to Other Antibiotics

Kazım Şahin¹, Gülşah Altan²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Rize

ORCID

Kazım Şahin <https://orcid.org/0000-0002-6459-1853>

Gülşah Altan <https://orcid.org/00000-0002-0298-5216>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Kazım Şahin

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rize

T: +90 532 545 11 50

E-mail: kazim.sahin@erdogan.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27-08-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 20-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Şahin K., Altan G., Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):197-202 DOI:10.34084/bshr.611956

Özet

İnsanların normal bağırsak florasında bulunan *Escherichia coli* birçok doku ve organda enfeksiyona sebep olan fırsatçı bir patojendir. *E. coli*, daha çok toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olmakla birlikte, en sık karşılaşılan hastane enfeksiyonu etkenlerindedir. Son yıllarda kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması bu antibiyotiklere karşı da direnç oranlarını giderek arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kinolon dirençli *E. coli* klinik izolatlarının diğer antibiyotik gruplarına karşı direnç oranını araştırmaktır.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında 82'si polikliniklerden, 38'i servislerden ve 33'ü de yoğun bakım ünitelerinden gelen örnekler olmak üzere toplam 153 kinolon dirençli *E. coli* suşu çalışmaya alındı. Suşların identifikasyonları, konvansiyonel yöntemler kullanılarak doğrulandı. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (2015) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak değerlendirildi. 18-20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri 0.5 McFarland standardına göre hazırlanarak, 150 mm'lik Müller Hinton agar plaklarına steril eküvyonla yayıldı. Antibiyotik diskleri, plaklara en fazla 12 disk ve diskler arasında en az 24 mm olacak şekilde yerleştirilerek 35-37 °C etüvde 18- 24 saat arasında inkübe edildi. Sonuçlar; CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edilmiştir.

153 kinolon dirençli *E. coli* izolatının antibiyotik direnç yüzdeleri aşağıdaki gibidir: siprofloksasin ve norfloksasin %100, levofloksasin ve ofloksasin %97.4, amikasin %3.3, gentamisin %37.2, seftazidim %58.2, seftriakson %62.7, imipenem ve meropenem %1.3, amoksisilin/klavulanikasin %41.2, sulbaktam/ampisilin %62.1, piperasilin/tazobaktam %17.6, kolistin ve tigeciklin %2.6 olarak bulundu.

Bu çalışmada, incelenen kinolon dirençli *E. coli* suşlarında diğer antibiyotikler içerisinde en yüksek direnç oranı piperasilin/tazobaktam hariç β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına ve en düşük direnç oranı ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Akılcı antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmeli, ampirik antibiyotik kullanımında kinolonlar birinci tercih olmamalı ve antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre tedavi planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler *Escherichia coli*, kinolon direnci, antibiyotik duyarlılığı

Abstract

Escherichia coli, found in the normal intestinal flora of humans, is an opportunistic pathogen that causes infection in many tissues and organs. Although *E. coli* is mainly responsible for community-acquired urinary tract infections, it may also be a causative agent of nosocomial infections in patients with underlying severe disease. The widespread use of quinolone antibiotics in recent years increases the resistance rates to these antibiotics. The aim of this study was to investigate the resistance rate of quinolone resistant *E. coli* clinical isolates to other antibiotic groups. A total of 153 quinolone resistant *E. coli* strains were isolated between June 2016 and July 2017 in the Microbiology Laboratory. These, clinical specimens came from outpatient clinics (n=82), clinics (n=38), and intensive care units (n=33) of Recep Tayyip Erdoğan University (RTEÜ) Training and Research Hospital. The identification of strains was confirmed by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests were evaluated by the Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI (2015) criteria. Bacterial colonies obtained from 18-20 hours of fresh culture passages were dried on a commercially obtained 4 mm thick Müller Hinton agar surface and the bacterial suspension prepared according to 0.5 MacFarland scales was spread to the plate surface with sterile swab. The discs were placed at least 24 mm apart with a maximum of 12 discs per 150 mm diameter plate and the antibiotic discs were incubated in a 35-37 °C oven for 18-24 hours. After incubation, zone diameters were measured according to CLSI standards and reported as susceptible, moderately sensitive and resistant.

Antibiotic resistance percentages of 153 quinolone resistant *E. coli* isolates were as follows: Ciprofloxacin and norfloxacin 100%, levofloxacin and ofloxacin 97.4%, amikacin 3.3%, gentamicin 37.2%, ceftazidime 58.2%, ceftriaxone 62.7%, imipenem and meropenem 1.3%, amoxicillin/clavulanic acid 41.2%, sulbactam/ampicillin 62.1%, piperacillin/tazobactam 17.6%, and colistin and tigecycline 2.61%.

In this study, in quinolone resistant *E. coli*, the highest antibiotic resistance rate was against the combination of β -lactam/ β -lactamase inhibitors, except for piperacillin/tazobactam, while the lowest was against carbapenems. Rational antibiotic usage guidelines must be drawn. Quinolone use should not be the first choice in empirical antibiotic use. Therapeutic interventions with antibiotics should be planned in accordance with antibiotic sensitivity tests.

Keywords *Escherichia coli*, quinolone resistance, antibiotic susceptibility

INTRODUCTION

E. coli'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı dirençte son yıllarda ülkemizde ve dünyada artış gözlenmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hastane kaynaklı enfeksiyonların başında gelmektedir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin başında da *E. coli*, özellikle üropatojen *E. coli* (UPEC) gelmektedir. Oluşan direnç nedeniyle tedavide yetersizlik ve ampirik tedavinin değiştirilme ihtiyacı, tedavi maliyetlerinde artış, hastanede yatış süresinde uzama, morbidite ve mortalitede artış olarak karşımıza çıkmaktadır¹.

E. coli insanların normal gastrointestinal sistem florasında bulunan ve birçok doku ve organda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri arasında ön sıralarda yer alan *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direnç gelişimi bizi farklı antibiyotiklerle tedaviye yönlendirmiştir. Özellikle son yıllarda üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* tedavilerinde kinolonlarla tedavi ön plana çıkmış ancak bu süreçte kinolonların da sıklıkla kullanımı, bu antibiyotiğe karşı da direnç artışına neden olmuştur².

Japonya ve Belçika'da *Escherichia coli* suşlarında tanımlanan bir direnç geni olan *qepA* 14 transmembran geri atım pompasıyla ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlar ve norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanması yoluyla atılmasına neden olarak, bu antibiyotiklerin MİK'lerini arttırır³. İn-vitro çalışmalarla saflaştırılmış *Qnr* proteininin *E. coli* DNA girazını siprofloksasinin inhibisyonundan koruduğu gösterilmiştir^{4,5,6}. Kinolon dirençli *E. coli*'lerde diğer antibiyotiklere de direncin önemine binaen çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda kliniğe yol göstererek, tedavi yaklaşımının nasıl olması gerektiği amaçlanmıştır.

Bakteriler, değişen koşullara uyum sağlayabildiğinden her yeni antibiyotiklerle baş edebilme yeteneğine sahiptir. Bu durum da enfeksiyonlarla mücadelenin en büyük enge-

li olan antibiyotiklerde direnç problemine neden olur⁷. Özellikle idrar yolu enfeksiyonuyla beraber diğer enfeksiyonlar için uygulanan ampirik antimikrobiyal tedavi komplikasyon gelişme olasılığını azaltmak amacıyla tercih edilse de antibiyogram sonucu ve etken bilinmeden başlanırsa hem gereksiz ve uygunsuz kullanıma hem de antimikrobiallerdeki direnç oranının artmasına neden olur⁸. Direnç artışı da tedavi seçeneklerini azaltmakta, tedavi maliyetini de arttırmaktadır.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektruma sahip olduğu için son yılların en popüler antibiyotik grubu olmuştur. Gram-negatif etkinliklerine ek olarak yeni kuşak kinolonlar Gram-pozitif ve anaerob bakteri enfeksiyonlarında da etki gösterirler. Günde bir veya iki doz kullanılması hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Kinolonlar, mükemmel farmakokinetiğe sahiptir. Antibakteriyel alanda beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline gelen kinolonlar güvenilir yan etki profiline sahiptir⁹. Geniş antibakteriyel spektrumları, oral alım ile gastrointestinal sistemden yüksek absorpsiyonu, düşük yan etki insidansına sahip olmalarından dolayı kinolon türevi antibiyotiklerin kullanımları her geçen gün artmaktadır¹⁰. Fakat, kinolonların uygunsuz ve aşırı kullanımı direnç problemini ortaya çıkarmaktadır¹¹.

Hem hastane, hem de toplum kökenli enfeksiyonlara sebep olan *E. coli* laboratuvarlarda en sık izole edilen bakterilerin başında gelmektedir¹². Üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) dünyada görülme oranı; %2-3'tür. ÜSE'dan kaynaklanan yaklaşık 100 milyon vaka oldukça yüksek sağlık harcamalarının neden olmaktadır¹³. ÜSE'nun %75-95'inde *E. coli* etkindir. *E. coli*, idrar yolu enfeksiyonu dışında çeşitli sistemik ve lokal enfeksiyonlara da sebep olabilir. Hastane kökenli sepsislerin %15 nedeni olan *E. coli* ayrıca cerrahi alan enfeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni ile bu enfeksiyonlardan türeyen sekonder bakteriyemi ve nöroşirürji sonrası menenjitlere yol açabilirler¹⁴.

Bu çalışmada, kinolon dirençli *E. coli* izolatlarının diğer

antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi ve elde edilen veriler doğrultusunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçiminde kliniğe yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yoğun bakım, servis ve poliklinik hastalarına ait çeşitli klinik örneklerden (idrar, kan, balgam, lavaj, abse, yara vb.) izole edilen, siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin ve ofloksasine dirençli toplam 153 *E. coli* suşu çalışmaya dahil edildi. Hastaların aynı örneğinden izole edilen birer suş çalışmaya alındı. Gram negatif çomak olarak belirlenen bakterilerden; tek koloni olarak alınıp, karbonhidratlara etkileri, hidrojen sülfür yapımı, sitrat kullanımı, üreaz aktivitesi, indol üretme, hareket ve fermentasyon sonucu gaz oluşturma yeteneklerine göre tür identifikasyonları yapıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (2015)¹⁵ kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak değerlendirildi. 18-20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri ticari olarak elde edilen 4 mm'lik kalınlıkta Müller Hinton agar besiyerine (RTA, Türkiye) yüzeyi kurutulduktan sonra 0,5 McFarland standardına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu steril eküvyonla plak yüzeyine yayıldı. Antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere), aralarında en az 24 mm olacak şekilde ve 150 mm'lik çaptaki plaklara en fazla 12 disk olacak şekilde yerleştirildi ve yerleştirilen antibiyotik diskleri 35-37°C Nüve marka etüvde 18-24 saat arasında inkübe edildi. Antibiyogram sonuçları, 18-24 saatlik inkübasyonu sonunda zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edildi.

Bulgular

Çalışmamızda; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında 82'si polik-

liniklerden, 38'i servislerden ve 33'ü de yoğun bakım ünitelerinden gelen örnekler olmak üzere toplam izole edilen kinolonlara dirençli 153 *E. coli* suşunda, CLSI (2015) tarafından önerilen ve tedavide kullanılan antimikrobiyal direnç oranları; siprofloksasine %100, norfloksasine %100, levofloksasine %97.4, ofloksosine %97.4, amikasine %3.3, gentamisine %37.2, ceftazidime %58.2, seftriaksona %62.7, imipenem %1.3, meropenem %1.3, amoksisilin/klavulanik asite %41.2, ampisilin/sulbaktama %62.1, piperacilin/tazobaktama % 17.6, kolistine %2.6 ve tigesikline %2.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen *Escherichia coli* suşlarının izole edildikleri numunelere göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *Escherichia coli* suşlarının izole edildikleri numunelere göre dağılımı

Klinik Örnekler	Sayı	%
İdrar	126	82.3
Kan	13	8.5
Trakeal Aspirat	7	4.6
Lavaj	2	1.3
Balgam	2	1.3
Katater	1	0.7
Abse	1	0.7
Yara	1	0.7

Çalışılan *Escherichia coli* suşlarının kinolon ve diğer antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

	Dirençli		Orta duyarlı		Duyarlı	
	n	%	n	%	n	%
Siprofloksasin	153	100.0	0	0.0	0	0.0
Norfloksasin	153	100.0	0	0.0	0	0.0
Levofloksasin	149	97.4	0	0.0	4	2.6
Ofloksasin	149	97.4	0	0.0	4	2.6
Amikasin	5	3.3	0	0.0	148	96.7
Gentamisin	57	37.2	2	1.3	94	61.4
Seftazidim	89	58.2	1	0.6	63	41.2
Seftriakson	96	62.7	2	1.3	55	35.9
İmipenem	2	1.3	1	0.6	150	98.0
Meropenem	2	1.3	0	0.0	151	98.7
Amoksisilin/klavulanik asit	63	41.2	18	11.8	72	47.1
Sulbaktam/ampisilin	95	62.1	10	6.5	48	31.4
Piperasilin/tazobaktam	27	17.6	20	13.1	106	69.3
Kolistin	4	2.6	2	1.3	147	96.1
Tigesiklin	4	2.6	0	0.0	149	97.4

Tartışma ve Sonuç

1995-1997 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada kinolonlara direnç %10 gibi çok düşük bir oranda tespit edilmiştir¹⁶. Çin'de 2010-2014 yıllarını kapsayan yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmalarında E.coli %10.9 ile ikinci sıklıkla izole edilen etken olmuştur¹⁷. Güney Afrika'da 2012-2013 yılları arasında yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmada E.coli'yi %14.8 ile ikinci sırada etken olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada idrar yolu enfeksiyonunda %41.7, ETEC %1.4, EPEC %7.6, EAEC %7.6 oranlarında izole edilen bakteri olmuştur¹⁸. Japonya'da 2010-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada pnömoni etkeni olarak E. coli %10.3 oranında tespit edilmiştir¹⁹. Bulgaristan'da 45 hastane ve 6 özel laboratuvarın katıldığı ve 98.928 etkenin değerlendirildiği bir süveyans çalışmasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenini %28.9 ile E.coli olarak saptamışlardır²⁰.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yatan hastalardan izole edilen E.coli suşlarının %49.6'sının idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğu saptanmıştır²¹. Sakarya'da

2008-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada toplumsal kökenli idrar yolu enfeksiyonuna sebep olan E. coli %84.7 oranında tespit edilmiştir²².

Tüm dünyada E.coli'nin direnç oranlarını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Nepal'de 2011-2012 yılları arasında toplum kökenli 60 hastadan ÜSE'dan etken olarak izole ettikleri E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmalarında sırasıyla direnç oranlarını amikasinine %6.66, gentamisine %23.3, seftazidime %100, seftriaksona %100, ofloksasine %81.66, norfloksasine %90 olarak saptamışlardır²³. Romanya'da çocukların idrar, gaita, boğaz kültürlerinden izole edilen E.coli suşlarıyla yapılan çalışmalarında direnç oranları amikasinine %5.4, gentamisine %34.8, seftazidime %12.5, seftriaksona %14.3, meropeneme %2.7, kolistine %21.4, piperacilin/tazobaktama %18.7, siprofloksasine %8.9, norfloksasine %9.8 olarak tespit edilmiştir²⁴. Fırat Üniversitesi'nde 2014 yılında toplum kökenli 222 hastadan İYE'dan etken olarak izole ettikleri E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmada amikasinine %5.4, gentamisine %16.7, seftriaksona %27.1, ampisilin/sulbaktama %19.4, siprofloksasine %24.8 olarak saptamışlardır²⁵.

Ankara'da 2011-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada; 308 E.coli izolatının colistine duyarlı olduğu, seftazidime %87.8, seftriaksona %71.7, amikasinine %10.2, gentamisine %42.3, imipeneme %10.7, meropeneme %6.9, tigesikline %8.8, piperacilin/tazobaktama %35.2, levofloksasine %62.4 oranında direnç gözlendiğini bildirmişlerdir²⁶. Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2015-2016 yılları arasında trekeal aspirat kültürlerinden izole edilen E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmada, seftazidime %57.1, seftriaksona %57.1, amikasinine %28.5, gentamisine %38, amoksisilin/klavulanik aside %78.5, piperacilin/tazobaktama %21.4, siprofloksasine %42.8, levofloksasine %35.7 oranında direnç tespit edilmiştir. İmipenem ve meropeneme direnç gözlenmemiştir²⁷.

Erciyes Üniversitesi'nde 2009 yılında yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen toplam 95 E.coli suşunun

37'sinin GSBL oluşturduğu, amikasinine %11, amoksisilin/klavulanikasite %89, gentamisine %46, siprofloksasine %70 ve piperasilin/tazobaktama %59 dirençli olduğu saptanmıştır. İmepenem ve meropeneme direnç gözlenmemiştir²⁸.

İzmir'de 2007 yılında yapılan çalışmada nozokomiyal ve toplum kaynaklı yara yeri örneklerinden izole edilen 302 *E. coli* suşunun amikasinine %11, gentamisine %51, seftazidime %56, seftiriaksona %61, imipenem %3, ampisilin/sulbaktama %72, siprofloksasine %52 oranında dirençli olduğu tespit edilmiştir²⁹.

Dünyada ve Türkiye'de izole edilen *E.coli* suşlarının kinolon direnç oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Brezilya'da 2007-2010 yılları arasında yaptıkları araştırmada 653 *E.coli* suşunun siprofloksasin direnci %24.4, norfloksasin direnci %20.4 olarak tespit edilmiştir³⁰.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada kan kültürü örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 67 ve levofloksasin %69, GSBL negatif *E.coli* suşlarında ise %24 siprofloksasin ve %27 levofloksasin direnci saptanmıştır³¹.

Antibiyotiklerin yoğun kullanımı sonucu, günümüzde çoklu direnç gösteren bakteri enfeksiyonları büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır³². Kinolon direnci ülkemizde bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların antibiyotik kullanım politikaları, epidemiyolojik faktörler ve enfeksiyon kontrol uygulamalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçlara baktığımızda antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini, ampirik tedavinin başarısı için sürveyansın önemli olduğunu söyleyebiliriz. Kinolon grubu antibiyotiklere dirençli *E.coli* izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç oranının her yıl hastanelerde saptanması oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, incelenen kinolon dirençli *E.coli* suşların-

da diğer antibiyotikler içerisinde en yüksek direnç oranı piperasilin/tazobaktam hariç β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına ve en düşük direnç oranı ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Düzensiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bu direnç oranlarında giderek artışa neden olmaktadır. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmeli, ampirik antibiyotik kullanımında kinolonlar birinci tercih olmamalı ve antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre tedavi planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Deveci Ö, Yula, E, Toka Özer T, Tekin A. Üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin invitro etkinliği. *Dicle Tıp Dergisi*, 2011; 38(3): 298-300. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2011.03.0035
2. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF. *Enterobacteriaceae*. *Medizinische Microbiologie*, 1998; 9 th edition: 274-280.
3. Nazik H, Öngen B. Türkiye'de Plazmid Aracılı Kinolon Direnci. *Ankem Dergisi*, 2010; 24(1): 46-54.
4. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid, *Lancet*, 1998; 351(9105): 797-799.
5. Martinez-Martinez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodriguez-Martinez J, et al. Plasmid mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2008; 6(5): 685-711.
6. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*, 2006; 12(1): 83-88.
7. Vahaboğlu H. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi*, 2004; 2(2): 92-96.
8. İstanbullu Tosun A, Demirci M, Yılmaz M, ve ark. İdrar Yolu Enfeksiyonlarından İzole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranları. *Ankem Dergisi*, 2016; 30(1): 1-6.
9. Günel E, Erdem H. *Kinolonlar*. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2014; 21: 69-85.
10. Hooper DC. Mechanisms of antibiotic resistance of older and newer quinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 31(2): 24-28.
11. Yılmaz E. Kinolonlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*, 2017; 10(1): 99-105.
12. İnan D. Genel kavramlar. *Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi*. Bilimsel Tıp yayınları, 1. baskı, Arman D, Leblebicioğlu, H. (Ç. Ed.), 2003; 9-14.
13. Chambers S. Cystitis and urethral syndromes. In: Cohan C, Povverly G(eds). *Infectious Diseases*, 2004; 2nd ed. ElsevierLmt, 737-744.
14. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF. Genel bakteriyoloji. *Tıbbi Mikrobiyoloji*, Nobel yayınları, 2002a; 9. baskı, 138-220.
15. *Clinical and Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Twenty Informational Supplement. (CLSI-2015), Wayne, Pennsylvania, USA. <http://clsi.org>
16. Şahin K, Tekereköğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. *Turkish Journal of Infection*, 1998; 12(3): 375-379.
17. Guo L, Wang Z, Zhang P, et al. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016; 50: 38-43.
18. Adefisoye MA, I Okoh A. Identification and antimicrobial resistance prevalence of pathogenic *Escherichia coli* strains from treated wastewater effluents in Eastern Cape, South Africa. *Microbiology Open*, 2016; 5(1): 143-51.
19. Yatera K, Noguchi S, Yamasaki K, et al. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2017; 242(1): 9-17.
20. Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov T, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria a synopsis form. *Eurosurveillance*, 2005; 10(6): 548.
21. Rıfaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK, ve ark. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. *Türk Üroloji Dergisi*, 2009; 35(3): 201-209.
22. Sağlam H, Öğütlü A, Demiray V, Karabay O. Üriner sistem enfeksiyonlarında toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Medicus*, 2012; 8(1): 67-71. doi: 10.12991/201216406.
23. Chander A, Shresta CD. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu. *BMC Research Notes*, 2013; 6: 487.
24. Cambrea SC. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated in a pediatric population from South Eastern Romania. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 2014; 9: 157-162.
25. Denk A, Tartar A. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 2015; 29(2): 51-55.
26. Hazırolan G, Kanyılmaz D, Mumcuoğlu İ, ve ark. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sürveyans Verisi (2011-15). *Ankem Dergisi*, 2016; 30(1): 24-30.
27. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Altındış M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrekeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2016; 1(4): 1-8.
28. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *Ankem Dergisi*, 2011; 25(4): 250-255.
29. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N, ve ark. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi*, 2009; 23(1): 34-38.
30. Cunha MA, Assunção GLM, Medeiros LM, Freitas MR. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a Brazilian capital. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2016; 58: 2.
31. Yuvank MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 2010; 24(2): 86-91.
32. Aktepe OC, Tunç N, Altındış M. *Escherichia coli* Suşlarında Plazmide Bağlı Kinolon Direncinin Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2012; 46(1): 9-16.

The Comparative Analysis of Cone Beam Computed Tomography and Orthopantomography in the Radiological Evaluation of Spontaneous Bone Regeneration in Jaw Cysts After Enucleation

Kist Enükleasyonu Sonrası Oluşan Kemik Rejenerasyonunun Radyolojik Değerlendirmesinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Panoramik Radyografinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Yasin Çağlar Koşar, Nesrin Saruhan, Ömür Dereci

Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Turkey

ORCID

Yasin Çağlar Koşar <https://orcid.org/0000-0002-7673-0347>

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

Ömür Dereci <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Associate Prof. Dr. Ömür Dereci

Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Meşelik Campus, 26480, Eskişehir

Tel: +90 505 772 09 50 E-mail: odereci@ogu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 11-11-2018

Kabul Tarihi / Accepted : 22-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Koşar Y.Ç., Saruhan N., Dereci Ö., The Comparative Analysis of Cone Beam Computed Tomography and Orthopantomography in the Radiological Evaluation of Spontaneous Bone Regeneration in Jaw Cysts After Enucleation, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):203-207 DOI:10.34084/bshr.645263

Abstract

Objective	The aim of this study is to compare the panoramic radiography and cone-beam computed tomography (CBCT) in the evaluation of bone healing after the enucleation of odontogenic cysts.
Materials and Methods	Pre-operative and post-operative clinical and radiological data of patients who were successfully treated with enucleation between 01/01/2013 and 01/03/2017 with 1-year follow-up were retrieved from the archives and evaluated retrospectively. The panoramic radiographs and CBCT sections were transferred into a computer program and pre-operative and post-operative measurements were performed on the computer program. The manual segmentation method was used in the volume measurement in CBCT sections. An area index was calculated by multiplying the highest vertical and widest horizontal dimension of the cystic lesion on the panoramic radiography.
Results	Twelve patients included in the study. Eight patients were male and 4 of them were female. The mean age was 45. The volume of the defect at post-operative 1-year control decreased by 83.05% on average. The area measurement showed a decrease of 38.79% at postoperative 1-year control. The volume of the cystic cavities in tomographic sections and cystic area on panoramic radiographs were significantly reduced at the end of 1-year follow-up ($p<0.05$). There was a significant and moderate positive relationship between the post-operative measurement values of CBCT and OPG ($p=0.021$, $r=0.655$).
Conclusion	Panoramic radiography can be used as effective as CBCT to monitor spontaneous bone regeneration after the enucleation of jaw cysts.
Keywords	Cone beam computed tomography, bone defect, odontogenic cyst, panoramic radiography

Özet

Amaç	Bu çalışmanın amacı odontojenik kistlerin enükleasyonundan sonra oluşan kemik defektindeki iyileşmenin radyografik incelemesinde panoramik radyografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografiyi (KIBT) karşılaştırmaktır.
Materyal ve Metod	01/01/2013 ve 01/03/2017 tarihleri arasında başarılı bir şekilde cerrahi enükleasyon ile tedavi edilmiş ve 1 sene boyunca takip edilmiş hastaların klinik ve radyolojik verileri arşivlerden çıkarılıp incelenmiştir. Pre-operatif ve post-operatif alınmış panoramik radyografiler ve KIBT kesitleri bir bilgisayar programına aktarılarak ölçümler gerçekleştirildi. KIBT kesitlerinde defekt hacminin ölçümü için manüel segmentasyon metodu kullanıldı. Panoramik radyografilerde ise lezyonun sınırları dahilinde en geniş horizontal ve vertikal boyutu bir işaretçi yardımı ile ölçüldü. Horizontal ve vertikal ölçümler birbiri ile çarpılıp bir panoramik indeks elde edildi.
Bulgular	On iki hasta çalışmaya dahil edildi. Sekiz hasta erkek, 4 hasta kadındı. Ortalama yaş 45 olarak hesaplandı. Post-operatif 1 yılda defektlerin hacmindeki azalma KIBT incelemesinde ortalama %83.05 ve ölçülen panoramik indeksteki azalma panoramik radyografi incelemesinde ortalama %38.79 olarak bulundu. KIBT ve Panoramik değerlendirmelerinde pre-operatif ve post-operatif ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). KIBT ve panoramik radyografi post-operatif ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta dereceli korelasyon tespit edildi ($p=0.021$, $r=0.655$).
Sonuç	Panoramik radyografi kist enükleasyonu sonrası kemik iyileşmesini göstermede altın standart olan KIBT'ye benzer etkinlik göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	Kemik defekti, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, odontojenik kist, panoramik radyografi

INTRODUCTION

One of the most common pathologies in the oral and maxillofacial region is cysts with or without dental origin.¹ Cysts in the jaws are classified as odontogenic and non-odontogenic according to their epithelial origin.² Odontogenic cysts are more common and originate from epithelial tissues forming dental structures while non-odontogenic cysts originate from epithelial cell residues.³ Clinical, radiological and histopathological examination is needed for the definitive diagnosis of odontogenic cysts in the jaws.

A variety of 2D imaging methods such as periapical radiographs, orthopantomography (OPG), and cephalometric radiographs are used for diagnosis of medical conditions in oral and maxillofacial surgery.⁴ However, several advanced imaging methods are needed when evaluating oral and maxillofacial pathologies in detail or before complex surgical operations. Cone-beam computed tomography (CBCT) is the preferred advanced imaging method in the radiological evaluation of maxillofacial hard structures today because it is cost-effective with high rendering quality and emits low levels of radiation compared to the Multislice Computed Tomography which is the basic tomography method that is used for many years in medicine.⁵

The aim of this study is to analyze the reduction in lesion size with the use of OPG and CBCT after surgical enucleation of odontogenic cysts and to compare these two imaging methods in the evaluation of spontaneous bone regeneration after odontogenic cyst enucleation.

Methods

Patient Selection

Ethics committee approval was obtained before the initiation of this study, which was planned as a retrospective clinical follow-up study on volunteer participants. (ESOGÜ Non-invasive Clinical Research Ethics Committee, Issue No: 80558721 / G-105) Pre-operative and post-operative clinical, histopathological and radiological data of patients

who were surgically enucleated and histopathologically diagnosed as odontogenic cyst between 01/01/2013-01/03/2017 were retrieved from archives and evaluated. The type and location of cysts were recorded. Inclusion criteria were designed as;

1. Patients whose pre-operative and post-operative panoramic radiographs and CBCT data are available in the archives without any damage.
2. Individuals with class I occlusal relationship.
3. Individuals older than 18 years
4. Patients with 1-year follow-up radiographs.

Radiographs and tomography data that was damaged or contained artifacts that prevented digital measurement and patients whose radiographic and clinical data are not available were not included in the study.

Radiographic Measurements

Panoramic images were obtained by a stationary orthopantomography device (Planmeca ProMax X-RAY UNIT, Helsinki, Finland) with d 90kV, 10mA, 1s parameters. Volumetric tomography images were obtained by using a volumetric tomography device (Planmeca ProMax 3D Mid X-RAY UNIT, Helsinki, Finland) with 90kV, 8mA, 13.5s parameters.

The volumetric tomography images obtained from the patients were transferred into a computer software (Synapse®, FujiFilm medical systems, USA) and measurements were performed under appropriate lighting on the computer screen. Volumetric measurements were made by the manual segmentation method with the computer software.⁶ Pre-operative (Figure 1-A, B) and post-operative (Figure 1-C, D) measurements were performed for all patients.

OPGs were examined by a single observer on the computer screen under the appropriate lighting using an imaging software (Planmeca Romexis Viewer 5.2.R, Helsinki, Finland). Measurements were made by marking the longest vertical distance drawn perpendicular to the cavity and

the widest horizontal distance drawn between the furthest horizontal lining of the cystic cavity. The obtained measurements were multiplied by each other to obtain a pre-operative (Figure 2-A) and post-operative (Figure 2-B) field index for each lesion.

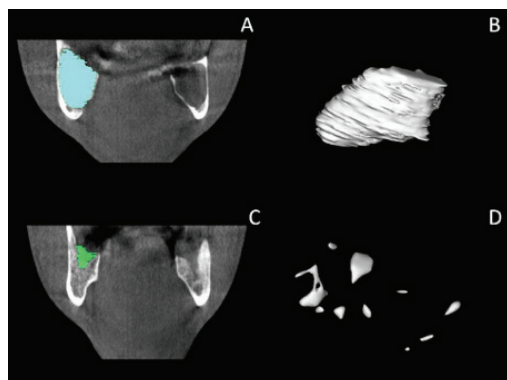


Figure 1. A- Cyst margins were marked in horizontal sections segment by segment pre-operatively and volume value measured with manual segmentation was shown in frontal section of CBCT image. B- The volume of mandibular cyst that was measured by manual segmentation was demonstrated in three dimension C- Same process was repeated at the end of 1 year follow-up period on frontal CBCT section. D- Three dimension reconstruction showed diminished volume of the mandibular cystic lesion.

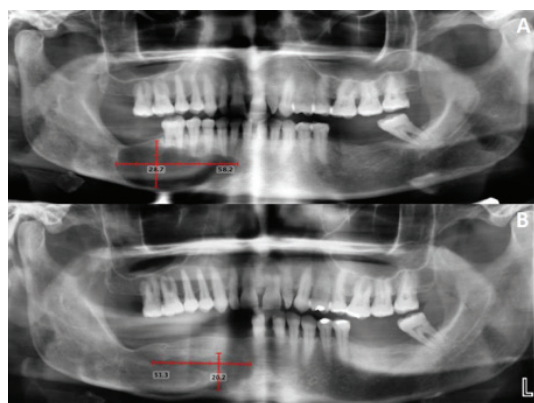


Figure 2. A- The longest mesio-distal and cranio-caudal distances of the mandibular cystic lesion were measured on panoramic radiography pre-operatively B- Post-operative panoramic radiography was taken at the end of 1 year follow-up period with same measurements.

In order to maximize the standardization and minimize error, the measurements were repeated 3 times at 15-day intervals and these measurements were averaged.

Statistical Analysis

Shapiro Wilks test was used to determine whether the data was normally distributed. Tests of changes over time of dependent samples that conform to normal distribution were analyzed by paired t-test. Pearson correlation coefficients were calculated for the variables to determine the direction and magnitude of the correlation between post-operative measurements evaluated with CBCT and OPG. IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for the analysis. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

Twelve patients were included in the study. The mean age of the patients was 45. Eight patients were male and 4 of them were female. Seven patients, 2 patients, and 3 patients were diagnosed as radicular cyst, residual cyst and odontogenic keratocyst, respectively. Volumetric tomography and panoramic radiography measurement values were shown in Tables 1 and 2. The mean pre-operative and post-operative volume values in CBCT evaluation were $4,463 \pm 3,514$ and 0.775 ± 0.422 ml, respectively. An average decrease of 83.05% was observed in the volumetric tomographic examination. Panoramic radiography pre-operative and post-operative field index measurements were found to be $758,445 \pm 519,727$ and $464,2183 \pm 409,623$ mm², respectively. An average decrease of 38.79% was observed in panoramic radiography measurements.

There were statistically significant differences between pre-operative and post-operative measurements in both CBCT and OPG evaluation of bone defects after the enucleation of jaw cysts ($p < 0.05$) (Table 3). A significant and moderate positive relationship between the post-operative measurement values of CBCT and OPG was observed

($p=0.021$, $r=0.655$).

Discussion

OPG is an easy and affordable method that is readily used in the evaluation of jaw cysts in the clinical setting of oral surgery. However, it is a uniplanar radiography that shows the anatomical structures in 2D dimension with several radiological disadvantages such as ghost images and superposition artifacts.^{5,7} In advanced oral and maxillary surgery, there is a need for detailed monitoring of jaw bone structures in order to analyze the extension of maxillofacial pathology or perform a delicate evaluation of bony structures for minor or major surgical operations.⁸ CBCT is the recommended radiological method in the evaluation of extensive and complicated jaw pathologies.⁹ Axial, coronal and sagittal CBCT sections provides a multiplanar view that facilitates better visualization of pathological borders of jaw lesions and the surgical approach to the cystic or tumoral pathology without any disruption to the anatomical structures.¹⁰

The most common treatment method for jaw cysts is enucleation with or without bone graft application in the residual cavity. Residual cystic cavity undergoes morphometric changes and spontaneous bone regeneration occurs in time even if the cavity is not filled with synthetic or allogenic bone grafts. Spontaneous bone regeneration occurs in post-surgical bone defects of jaw cysts regardless of the dimension of the cystic cavity.¹¹ Chiapasco et al.¹², reported that there was a reduction rate of 43.46% on the panoramic radiography in size of residual cystic cavities that were left for spontaneous regeneration after 1-year follow-up. Rubiu and Mombro¹⁴ reported an average bone defect reduction ratio of 88.47 % after cyst enucleation in their retrospective case series with 18 patients. Similarly, Chacko et al.¹⁴ reported that there was a size reduction of 81.03% in cystectomy defects of 44 consecutive patients. In the current study, the residual cystic cavities showed an average reduction of 38.79% in size and it is consistent with the literature findings

CBCT imaging was defined as a minimal invasive and conservative imaging method that provides precise pre-surgical planning in the evaluation of maxillofacial cystic pathologies.¹⁰ Deana et al.⁹ reported that CBCT is a very useful tool in surgical planning in cases of dentigerous cysts. On the other hand, Lim et al.¹⁵ reported that CBCT did not improve diagnostic accuracy when compared to panoramic radiography even it yields better visualization of pathological features. The prominent disadvantage of CBCT is the emittance of 3 to 7 times higher radiation dose compared to panoramic radiography.⁹ However, using the CBCT with basic principles of optimization and justification reduces the risk of high radiation-related complications.¹⁶ CBCT sections display borders and content of cystic lesions of the jaws very close to actual dimensions of the lesions with minimal error. This property makes the CBCT the golden standard to monitor the spontaneous regeneration in a cystic lesion after surgical enucleation. In the current study, a significant correlation between OPG and CBCT was found in the evaluation of the defect reduction in jaw cysts after surgery. This finding accounts for OPG usage in monitoring the spontaneous bone regeneration in residual cystic cavities shows similar results compared to the golden standard radiological technique of CBCT.

Panoramic radiography can be used as effective as CBCT to monitor spontaneous bone regeneration after the enucleation of jaw cysts. Despite the high imaging quality of CBCT, it is more appropriate to use it in limited and necessary cases because of the high radiation dose to which patients are exposed.

Source of Funding: None declared

Conflict of Interest: None declared

Kaynaklar

1. Jones A, Craig G, Franklin C. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30 year period. *Journal of Oral Pathology Medicine (Baltimore)*. 2006; 35 :500-7.
2. Shear M, Speight P. *Classification and Frequency of Cysts of the Oral and Maxillofacial Tissues. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions. (4. Edition)*. John Wiley & Sons, New Jersey, 2008; p.1-123
3. Reichart P, Philipsen H. *Classification of Odontogenic Tumors and Allied Lesions. (1.Edition)*. Quintessence Publishing Co Ltd, London, 2000; p.1-90
4. Boeddinghaus R, Whyte A. *Current Concepts in Maxillofacial Imaging*. *Eur J Radiol*. 2008; 66: 396-418.
5. Suomalainen A, Esmaili EP, Robinson S. *Dentomaxillofacial imaging with panoramic views and cone beam CT. J Insights into imaging*. 2015; 6 :1-16.
6. Vallaeys K, Kacem A, Legoux H, et al. 3D dento-maxillary osteolytic lesion and active contour segmentation pilot study in CBCT: semi-automatic vs manual methods. *The British Institute of Radiology*. 2015; 44 :20150079.
7. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. *Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice*. *J Can Dent Assoc*. 2006; 72 :75-80.
8. Shin H, Nam K, Park H, et al. *Effective doses from panoramic radiography and CBCT (cone beam CT) using dose area product (DAP) in dentistry*. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014; 43 :20130439.
9. Deana NF, Alves N. *Cone Beam CT in Diagnosis and Surgical Planning of Dentigerous Cyst*. *Case Rep Dent*. 2017; 2017: 7956041.
10. Prabhusankar K, Yuvaraj A, Prakash CA, et al. *CBCT Cyst Lesions Diagnosis Imaging Mandible Maxilla*. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8: ZD03-5.
11. Hren NI, Miljavec M. *Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible*. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37: 1111-16.
12. Chiapasco M, Rossi A, Motta JJ, et al. *Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: a radiographic computed analysis of 27 consecutive cases*. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 942-48.
13. Rubio ED, Mombriú CM. *Spontaneous Bone Healing after Cysts Enucleation without Bone Grafting Materials: A Randomized Clinical Study*. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*. 2015; 8(1): 14-22.
14. Chacko R, Kumar S, Paul A, et al. *Spontaneous Bone Regeneration After Enucleation of Large Jaw Cysts: A Digital Radiographic Analysis of 44 Consecutive Cases*. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: ZC84-9.
15. Lim LZ, Padilla RJ, Reside GJ, et al. *Comparing panoramic radiographs and cone beam computed tomography: Impact on radiographic features and differential diagnoses*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 126: 63-71.
16. Horner K. *"Cone-beam computed tomography for oral surgical applications: where is the evidence?" Oral Surgery*. 2013; 6 : 112-128.

Maternal Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Gebelik ve Fetal Riskleri Artırıyor Mu?

Does Maternal Chronic Hepatitis B Virus Infection Increase Pregnancy and Fetal Risks?

Handan Alay¹, Melek Şahiner², Emine Parlak¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D, Erzurum

² Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Birimi, Erzurum

ORCID

Handan Alay <https://orcid.org/0000-0002-4406-014X>

Melek Şahiner <https://orcid.org/0000-0002-1124-708X>

Emine Parlak <https://orcid.org/0000-0001-8912-6360>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Handan Alay

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

E-mail: alayhandan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18-10-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 05-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Alay H., Şahiner M., Parlak E., Maternal Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Gebelik ve Fetal Riskleri Artırıyor Mu?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):208-212 DOI:10.34084/bshr.634572

Öz

Amaç	Dünyada 400 milyondan fazla kişi Hepatit B virüsü (HBV) ile enfektedir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun gebeler üzerindeki etkisi açık değildir. Gebelikte kronik HBV varlığının gestasyonel diyabet, antepartum hemoraji, erken doğum tehdidi, yenidoğan sarılığı, düşük doğum ağırlığı gibi maternal ve fetal riskleri artırdığı belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı HBV'nin gebelik ve fetal riskler üzerine etkilerini araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	2014-2017 yılları arasında hastanemizde canlı doğum yapan HBV ile enfekte 301 gebe ve bebeği vaka grubu; aynı yıllarda rastgele seçilen, hastanemizde canlı doğum yapan HBV ile enfekte olmayan gebeler ve bebekleri kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Retrospektif olarak hasta dosyalarından doğum şekli, abortus, preeklampsi, gestasyonel diyabet, antepartum hemoraji, fetal distres, gebelik haftası, doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi maternal ve fetal sonuçları analiz edildi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 301 HBsAg pozitif gebe kadının 189 (%62,8)'ünün doğum şekli normal vajinal doğum, 4 (%1,3)'ü diyabetes mellitus, 2 (%0,7)'i preeklampsi, 82 (%27,2)'inde abortus öyküsü ve 5 (%1,7)'inde plasenta dekolmanı mevcuttu. HBsAg pozitif ve HBsAg negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). HBsAg (+) annenin 6 (%2) bebeğinde IUGR ve 12 (%40)'ında fetal distres vardı. HBsAg (+) anne bebeklerinde fetal distres varlığı açısından anlamlı fark vardı ($p:0,036$).
Sonuç	Yapılmış bir çok çalışmada HBV enfeksiyonunun maternal ve fetal komplikasyonları artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen çalışmamızda yalnızca fetal distres riskini anlamlı olarak bulduk. Çalışmamızda dikkat çeken nokta HBV varlığının hekimin doğum şekline karar vermesini etkilemediğini gördük.
Anahtar Kelimeler	gebelik, fetal, risk, hepatit B enfeksiyonu

Abstract

Objective	More than 400 million people worldwide are infected with the hepatitis B virus (HBV). The effect of HBV infection on pregnant women is unclear. The presence of chronic HBV in pregnancy has been reported to increase such maternal and fetal risks as gestational diabetes, antepartum hemorrhage, prematurity, neonatal jaundice, and low birth weight. The purpose of this study was to investigate the effects of HBV on pregnancy and fetal risks.
Materials and Methods	Three hundred and one pregnant women infected with HBV and giving live birth in our hospital in 2014-2017, and their babies, were enrolled as the case group, while randomly selected pregnant women giving live birth in our hospital and not infected with HBV, and their babies, were included as the control group. Maternal and fetal outcomes such as type of delivery, miscarriage, re-eclampsia, gestational diabetes, antepartum hemorrhage, fetal distress, gestational weeks, and intrauterine growth restriction (IUGR) were analyzed retrospectively from patients' records.
Results	Delivery was by the normal vaginal route in 189 (62.8%) of the 301 HBsAg-positive women in the study, while diabetes was present in 4 (1.3%), pre-eclampsia in 2 (0.7%), a history of miscarriage in 82 (27.2%), and placental detachment in 5 (1.7%). No statistically significant difference was determined between these and the HBsAg-negative women ($p>0.05$). IUGR was present in the babies of 6 (2%) of HBsAg(+) mothers, and fetal distress in 12 (40%). The presence of fetal distress was significantly higher in the babies of HBsAg(+) mothers ($p:0.036$).
Conclusion	Although several studies have shown that HBV infection increases maternal and fetal risks, only the risk of fetal distress was significant in our study. The noteworthy finding of our study is that the presence of HBV did not affect the physician's decision regarding type of delivery.
Keywords	pregnancy, fetal, risk, hepatitis B infection

GİRİŞ

Dünyada 400 milyondan fazla kişi Hepatit B virüs (HBV)'ü ile enfektir^{1,2}. Avrupada gebe kadınlardaki HBV sıklığı %1 olarak tahmin edilmektedir³. Gebeliğin kronik HBV'ye etkisi ve kronik HBV enfeksiyonunun gebelik üzerindeki etkisi çok iyi bilinmemektedir⁴. Gebelikte kronik HBV varlığının maternal ve perinatal komplikasyonları artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olmasına karşın, bazı çalışmalarda HBV varlığının perinatal komplikasyonları açısından HBV'si olmayan gebelere göre farklılık olmadığı bildirilmektedir^{5,6,7}. Bu çalışmada gebelerde HBV enfeksiyonunun maternal ve fetal riskler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza 2014-2017 yılları arasında hastanemizde doğum yapan, yaşları 26-35 yaş arasında olan 301 HBsAg pozitif gebe ve bebeklerini hasta grubu olarak aldık. Aynı yıllarda rastgele seçilen, hastanemizde canlı doğum yapan, HBV ile enfekte olmayan gebeler ve bebeklerini ise kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil ettik. Hastaların doğum şekli, abortus, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), antepartum hemoraji bilgileri ile bebeklerin fetal distres varlığı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) sonuçlarını hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taradık. Veri girişi ve analizi SPSS 20 paket program kullanılarak yapıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

HBsAg pozitif gebelerin 189 (%62.8)'u normal vajinal doğum, 112 (%37.2)'si sezaryen doğum idi. HBsAg negatif gebelerin 195 (%64.8)'i vajinal doğum, 106 (%35.2)'si sezaryen ile doğum idi. HBsAg pozitif ve negatif gebelerde normal vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç yoktu (p>0.05). HBsAg pozitif gebelerin 82 (%27.2)'inde abortus öyküsü varken, 219 (%72.8)'unda abortus öyküsü yoktu. HBsAg negatif gebelerin 70 (%23.3)'inde abortus öyküsü mevcutken, 231

(%76.7)'inde abortus öyküsü yoktu. HBsAg pozitif ve negatif gebeler arasında abortus öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). HBsAg pozitif gebelerin 5 (%1.7)'inde plesanta dekolman öyküsü, 1 (%0.3)'inde plesanta previa öyküsü mevcuttu. Plesanta dekolmanı ve plesanta previa öyküsü açısından HBsAg pozitif ve negatif gebeler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (p>0.05). HBsAg pozitif gebelerin 2 (%0.7)'inde, HBsAg negatif gebelerin ise 6 (%2)'inde preeklampsi öyküsü mevcuttu. HBsAg pozitif gebelerin 4 (%1.3)'ünde GDM öyküsü mevcutken, HBsAg negatif gebelerde GDM öyküsü yoktu. Preeklampsi ve GDM açısından HBsAg pozitif ve negatif gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p>0.05). HBsAg pozitif ve negatif gebelere ait özellikler tablo 1'de verildi (Tablo1).

		HBsAg Pozitif (N/%)	HBsAg Negatif (N/%)	p
Doğum Şekli	Normal Vajinal Doğum	189 (%62,8)	195 (%64,8)	>0,05
	Sezaryen	112 (%37,2)	106 (%35,2)	
Abortus öyküsü	Evet	82 (%27,2)	70 (%23,3)	>0,05
	Hayır	219 (%72,8)	231 (%76,7)	
Plesanta Dekolmanı	Evet	5 (%1,7)	1 (%0,3)	>0,05
	Hayır	296 (%98,3)	300 (%99,7)	
Plesanta Previa	Evet	1 (%0,3)	0	>0,05
	Hayır	300 (%99,7)	301 (%100)	
Preeklampsi	Evet	2 (%0,7)	6 (%2)	>0,05
	Hayır	299 (%99,3)	295 (%98)	
Gestasyonel Diabetes Mellitus	Evet	4 (%1,3)	0	>0,05
	Hayır	297 (%98,7)	301 (%100)	

HBsAg pozitif gebelerin bebeklerinin doğum kiloları 2900-3392 gr arasında olup, ortalama 3110 gr'dı. HBsAg negatif anne bebeklerinin doğum kiloları 2757-3435gr (ort.3085gr) arasında idi. HBsAg pozitif ve negatif anne bebeklerinin doğum kiloları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). HBsAg pozitif anne bebeklerinin 6 (%2)'inde ve HBsAg negatif anne bebeklerinin de 6 (%)'inde IUGR vardı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). HBsAg pozitif annelerin bebeklerinin 12

(%4)'inde, HBsAg negatif anne bebeklerinin 4 (%1.3)'ünde fetal distres mevcuttu. HBsAg pozitif ve negatif annelerin bebekleri fetal distres açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bebeklere ait fetal özellikler tablo2'de verildi (Tablo2).

Tablo2. Bebeklere Ait Fetal Özellikler				
		HBsAg(+) Anne Bebekleri N(%)	HBsAg(-)Anne Bebekleri N(%)	p
Cinsiyet	Erkek	157 (%52,2)	152 (%50,2)	>0,05
	Kız	144 (%47,8)	149 (%49,8)	
Doğum Kilosu	Ort.	3110 (2900-3392)	3085 (2757-3435)	>0,05
İUGG*	Evet	6 (%2)	6 (%2)	>0,05
	Hayır	295 (%98)	295 (%98)	
Fetal Distres	Evet	12 (%4)	4 (%1,3)	0,036
		289 (%96)	297 (%98,7)	

*İUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

Tartışma

Gebelikte HBV enfeksiyonunun seyri ve gebelik üzerine etkisi üzerine yapılmış çalışmalar kesinlik kazanmamıştır. Kimi çalışmalar maternal fetal riskleri artırdığı yönündeyken bazı çalışmalar ise herhangi bir risk artışı olmadığını belirtmektedir.

HBsAg taşıyıcılığının gebeliğe etkisi üzerine yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında HBsAg taşıyıcısı olan gebelerde erken doğum tehdidi, GDM ve antepartum hemorajide artmış risk tespit edilmiştir. Bu durumun gebelerde HBV enfeksiyonundaki kronik inflamatuvar sürece bağlı olabileceği belirtilmiştir⁵. Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HBV enfeksiyonunun gebelik üzerine ek bir risk getirmediği bildirilmektedir⁸. Retrospektif yapılmış bir çalışmada HBsAg pozitif gebe kadınlarda GDM, postpartum hemoraji, intrahepatik kolestaz ve sezaryen oranları daha yüksek olduğu; preeklampsi ve plasenta previa riskinde istatistiksel anlam olmadığı bildirilmiştir⁹. Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonunun maternal riskleri artırmadığını tespit ettik

Hepatit B virüsü ile enfekte gebelerde artmış düzeyde olan IL-2, 6, 10, MİF ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin, fetal riskleri artırmasının yanında gebelerde erken doğum riskine neden olabileceği belirtilmektedir⁵. Çalışmamızda abortus ile sonuçlanan gebe sayısı 82 (%27,2) idi. Diğer taraftan sağlıklı kontrollerde bu sayı 70 (%23,3)'di. Yapılan bir çalışmada kronik hepatit B'li annelerde abortus oranları sağlıklı gebelerle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir¹⁰. Hepatit B'li annelerin bebeklerinin doğum kiloları ortalama 3110 (2900-3392)g ve IUGG olan bebek sayısı 6 (%2) idi. Çalışmamızın sonuçlarından da anlaşıldığı üzere kronik HBV enfeksiyonunun varlığı hasta ve sağlıklı kontroller arasında komplikasyon gelişimi açısından bir farklılık oluşturmamaktadır.

Gebelik döneminde yüksek viral yük (107 IU/ml) ve HBeAg pozitifliği özellikle normal vajinal yolla doğan yenidoğanda enfeksiyona neden olabileceği belirtilmektedir¹¹. Çalışmamızda yalnızca 53 annenin HBeAg/HBeAb durumuna ve yalnızca beş annenin de viral yük sonuçlarına ulaşabildik. İki annenin HBeAg pozitif, beş annenin viral yükü ise ≥ 2000 IU/ml idi. HBeAg pozitif ve viral yükü 19874497 IU/ml olan anne bebeğinde yaptığımız takipte, aşı ve HBIG uygulanmasına rağmen antikor yanıtının gelişmediğini kaydettik. Sonuçlarına ulaşabildiğimiz hasta sayısının az olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Ülkemiz gerçeğinde farkettiğimiz durum ise kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerin ilgili uzmanlarla konsültasyonlarının ve takiplerinin yapılmamış olmasıdır. Bu bağlamda hastalara, hastalıkları hakkında bilgilendirmeler yapılmalı, takiplerinin daha düzenli olması ve enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanlarına yönlendirilmeleri açısından kadın doğum uzmanlarına eğitim verilmelidir.

Gebeliğin 3. trimestrında HBV DNA düzeyi >107 kopya/ml olan gebelere perinatal bulaşı önlemek adına antiviral tedaviler önerilmektedir^{12,13}. Çalışmamızdaki hastalar kronik hepatit B enfeksiyonu yönüyle hepsi eksik takipli yada takipsiz olduklarından hiçbirinde antiviral tedavi başlan-

mamıştı. Gebelikte yüksek viral yükü olan hastalara uygun antiviral tedavi ile viral yük negatifleşmekte ve fetal geçiş riski de azalmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada gebelik döneminde antiviral tedavi başlanan hastaların 6. ayında viral yükün negatifleştiği görülmüştür¹⁴.

HBsAg pozitif gebelerdeki sezaryen öykülerine bakıldığında, hepatit B'si olmayan hastalarla neredeyse aynı oranlarda olduğunu gördük. Bunu hepatit B enfeksiyonun gebelikteki riskleri artırmadığı ve doktorun sezaryen veya normal doğum kararını etkilemediği sonucunu çıkarabiliriz. Sezaryen veya normal vajinal yol ile doğum yapan HBsAg pozitif gebelerin iletişim bilgilerinin eksik olması nedeniyle ileriye dönük perinatal geçiş riskini de değerlendiremedik. Viral yükü yüksek ve HBeAg pozitifliği olan tek olgumuzun doğum eylemi normal vajinal yol ile gerçekleşmişti. Yapılan bazı çalışmalar elektif sezaryenle doğumun vajinal doğuma göre HBV enfeksiyonu geçiş oranını azalttığını^{15,16} belirtirken bazı çalışmalar ise birbiriyile çelişen sonuçlar sunmaktadır^{17,18}.

Hepatit B virüs enfeksiyonu olan gebelerin bebeklerindeki fetal riskler, HBV enfeksiyonu olmayan gebelerin bebekleriyle benzer olduğu bildirilmektedir⁸. Farklı çalışmalarda gebelikte HBV enfeksiyonu erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi fetal riskleri artırdığı yönündeyken bazı çalışmalarda ise erken doğum, düşük doğum ağırlığı, prematürite ve konjenital anomali gibi fetal risklerde HBV enfeksiyonu olmayan gebelerin bebeklerine göre bir farklılık olmadığı bildirilmektedir^{5,6,7}. Çalışmamızda HBV ile enfekte annelerin bebeklerinde fetal distres (0,036) haricinde fetal risk parametrelerinde artış tespit etmedik.

Sonuç

Tüm gebelerin hepatit B yönüyle taranması zorunlu hale getirilmelidir. Maternal HBV enfeksiyonu varlığının maternal riskleri artırmadığı sonucunu çıkarabilmemiz için çok daha fazla sayıda vakanın bir arada olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hem fetal sağlığı korumak hem de HBV enfeksiyonuna bağlı maternal komplikasyonlardan

korunmak amacıyla gebelerin gebelikleri sırasında ilgili uzmanlık alanlarınca yakın takibi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. McMahon BJ (2005) *Epidemiology and natural history of hepatitis B*. *Semin Liver Dis* 25 Suppl 1: 3-8.
2. Sarin SK, Kumar M (2010) *Epidemiology, Screening, and Natural History of Chronic Hepatitis B Infection*. In: Shetty K, Wu GY, editors. *Chronic Viral Hepatitis 2nd ed*. Lippincott, Williams, and Wilkins (Philadelphia): Humana Press. pp. 185-241.
3. Jonas MM. *Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue*. *Liver International* 2009; 29 Suppl 1: 133-139.
4. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. *Management of chronic hepatitis B in pregnancy*. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4517-21.
5. Tse KY, Ho LF, Lao T. *The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study*. *J Hepatol*. 2005;43:771-5.
6. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. *Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis*. *J Viral Hepat*. 2011;18:e394-8.
7. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner E. *Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome*. *Liver Int*. 2010;30:765-70.
8. Wong S, Chan LY, Yu V, Ho L. *Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy*. *Am J Perinatol* 1999; 16: 485- 488.
9. Tan J, Liu X, Mao X, Yu J, Chen M, Li Y, Sun X. *HBsAg positivity during pregnancy and adverse maternal outcomes: a retrospective cohort analysis*. *J Viral Hepat*. 2016 Oct;23(10):812-9.
10. Lapinski TW, Stepaniuk J, Tomasiewicz K, Lebenstejn D, Kulikowski M, Flisiak R. *Effect of hepatitis B virus infection on the course of pregnancy and newborns' health status*. *Clinical and Experimental Hepatology* 2015;3:112-116.
11. Dwedi M, Misra SP, Misra V, et al. *Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission*. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:66-71.
12. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. *Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg positive mothers*. *J Viral Hepat*. 2012;13(2):18-25.
13. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. *Management of chronic hepatitis B in pregnancy*. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4517-21.
14. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. *Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus a systematic review*. *Virology*. 2008;5:100.
15. B.Baysal, Ş.Kaya, S. Aksoz, Ş. Comoğlu, M. Cabalak, E.Arslan, H.Colak, N.Akmirza, R. Tekin, P. TanteKin. *Efficacy and Safety of Telbivudine in Chronic Hepatitis B Treatment Throughout the Entire Pregnancy Period*. *Viral Hepatitis Journal* 2016;22(1):10-13.
16. Pan JO, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, Duan Z. *Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1349-55.
17. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L, Tang H. *Factors associated with mother to child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis*. *Intern Med*. 2015;54:711-6.
18. Hu Y, Chen Y, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, Zhou YH. *Effect of elective cesarean section on the risk of mother to child transmission of hepatitis B virus*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:119.

Nullipar Gebelerde İnkontinans Prevalansı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Incontinence Prevalence and Risk Factors in Nulliparous Pregnant Women

Hilal Uslu Yuvacı¹, Mehmet Musa Aslan², Nimet Yerli², Arif Serhan Cevrioğlu¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

² Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ORCID

Hilal Uslu Yuvacı <https://orcid.org/0000-0001-8067-3165>

Mehmet Musa Aslan <https://orcid.org/0000-0002-7830-5002>

Nimet Yerli <https://orcid.org/0000-0003-4796-0909>

Arif Serhan Cevrioğlu <https://orcid.org/0000-0002-3810-6519>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Hilal Uslu Yuvacı

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Ormanpark yanı, Merkez kampüs, 3. Kat, 54100, Sakarya

E-mail: hilaly@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 10-10-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 25-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Yuvacı H., Aslan M.M., Yerli N., Cevrioğlu A.S., Nullipar Gebelerde İnkontinans Prevalansı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):213-218 DOI:10.34084/bshr.631162

Öz

Amaç	Üriner inkontinans (Üİ) kadınları fiziksel, sosyal ve ekonomik yönden etkileyen; yaşam kalitelerini bozan yaygın bir sağlık sorunudur. Gebelik ve doğuma ek olarak anneye yaş, parite, önceki doğum öyküsü, beden kitle indeksi ve gebelik öncesi Üİ varlığı gebelikte Üİ için risk faktörleridir. Bu çalışmada nullipar gebelerde Üİ prevalansı ve risk faktörleri araştırıldı.
Gereç ve Yöntemler	1 Mart-30 Aralık 2017 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize başvuran 18-45 yaş arası nullipar gebeler çalışmaya dahil edildi. Olgulara Uluslararası İdrar Kaçırma Konsültasyon Sorgulaması-Kısa Form ICIQ-SF(International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form) yüz yüze görüşme ile doldurtuldu. Olguların demografik bilgileri ve ICIQ-SF puanları değerlendirildi.
Bulgular	Bu çalışmada nullipar gebelerde Üİ prevalansı % 15,9 olarak bulundu. >30 yaş olanlarda ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05). Çocukluk çağı enürezisi ve inkontinans öyküsü olanların olmayanlara göre ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu(p<0,05). Gebelik dönemi ile ICIQ-SF toplam puanları karşılaştırıldığında, gebelik dönemi 3.trimester olanların 1.trimester olanlara göre ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu(p<0,05).
Sonuç	Bu çalışmada nullipar gebelerde Üİ prevalansı % 15,9 olarak bulundu. Üriner inkontinans prevalansı gebelik haftası ile artmaktadır. Çocukluk çağı enürezis ve üriner inkontinans öyküsü üriner inkontinans için risk faktörüdür.
Anahtar Kelimeler	Üriner inkontinans, risk faktörü, gebelik, nullipar, ICIQ-SF

Abstract

Objective	Urinary incontinence (UI) affects women physically, socially and economically; is a common health problem that deteriorates quality of life. Apart from pregnancy and delivery itself, maternal age, parity, previous birth history, body mass index and presence of pre-pregnancy UI are risk factors for UI during pregnancy. In this study, the prevalence and risk factors of UI in nulliparous pregnant women were investigated.
Materials and Methods	Nulliparous pregnant women aged between 18-45 years who were admitted to the Gynecology and Obstetrics outpatient clinics of between March 1 and December 30, 2017 were included in the study. ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form) was filled with face-to-face interview. Demographic data and ICIQ-SF scores were evaluated.
Results	In this study, the prevalence of UI in nulliparous pregnant women was found to be 15.9%. ICIQ-SF total scores were significantly higher in patients > 30 years (p < 0.05). The ICIQ-SF total scores of the patients with a history of childhood enuresis and incontinence were significantly higher than those without a history of incontinence (p < 0.05). When ICIQ-SF total scores were compared with the gestational period, ICIQ-SF total scores of the third trimester and the first trimester were found to be statistically significant (p < 0.05).
Conclusion	In this study, the prevalence of UI in nulliparous pregnant women was found to be 15.9%. The prevalence of urinary incontinence increases with gestational week. Childhood enuresis and history of urinary incontinence are risk factors for urinary incontinence.
Keywords	Urinary incontinence, risk factor, pregnancy, nullipar, ICIQ-SF

GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ), çoğu zaman hafife alınan, ancak bir kadını fiziksel, sosyal, ekonomik yönden etkileyen; yaşam kalitesini bozan, yaygın bir sağlık sorunudur.^{1,2} Gebelikte Üİ prevalansı % 25 – 64 arasında değişmektedir.^{3,4} Farklı çalışmalarda nullipar gebelerde Üİ prevalansı % 10.8 – 15.4 olarak bildirilmiştir.^{5,6} Üİ prevalansı özellikle gebeliğin 20. haftasından sonra artmaktadır.⁷

Gebelik ve doğum Üİ gelişmesi için risk faktörüdür.⁸ Gebelik ve doğumun fasya, ligamanlar, pelvik taban kasları ve bu kasları inerve eden, mesane boynu ve üretrayı kontrol eden sinirlerde hasara neden olarak Üİ oluşmasına katkı sağladığı düşünülmektedir.⁹ Ayrıca hormonal değişiklikler ve ilerleyen haftalarda genişleyen uterustan mesaneye uygulanan baskı nedeniyle geliştiği düşünülmektedir.¹⁰ Gebeliğin kendisi dışında anne yaşı, parite, önceki doğum öyküsü, beden kitle indeksi (BMI) ve gebelik öncesi Üİ varlığı da gebelikte Üİ için risk faktörleridir.¹¹⁻¹⁵

İstem dışı idrar kaçırma sorunu kadınlarda anksiyete, depresyon, utanma duygusu, özgüven kaybı ve cinsel fonksiyonların olumsuz etkilenmesine yol açarak yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki göstermektedir.¹⁶⁻¹⁸

Bu çalışmada, primigravid gebeler arasında idrar kaçırma prevalansının, potansiyel risk faktörlerinin ve inkontinansın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

1 Mart–30 Aralık 2017 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran 18-45 yaş arası nullipar gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. (proje numarası:71522473/050.01.04/30) Bir veya daha fazla sayıda doğum yapmış, herhangi bir obstetrik risk faktörü taşıyan ve çoğul gebeliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebelere araştırmacılar tarafından hazırlanan demografik özellikleri ve risk faktörlerini sor-

gulayan anket formu ile birlikte Uluslararası İdrar Kaçırma Konsültasyon Sorgulaması-Kısa Form ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form) yüz yüze görüşme ile doldurtuldu. ICIQ-SF Avery ve ark. tarafından idrar kaçırma sorununu tanımlama, sıklığı, niteliği ve ve idrar kaçırmanın yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.¹⁹ Çetinel ve ark. tarafından Türkçe geçerlik-güvenirliliği yapılmış olan bu form 6 soruluk, kısa, kolay anlaşılabilir ve uygulanabilir bir sorgulama formudur.²⁰ Toplam ölçek puanı 0-21 arasındadır. İdrar kaçırmanın ciddiyetine göre sınıflandırıldığında, 0 puan (hiç kaçırıyor), 1-5 puan (hafif derece), 6-12 puan (orta derece), 13-18 puan (ciddi derece) ve 19-21 puan (çok ciddi derece) olarak değerlendirilir. İdrar kaçıran kadınların yaşadıkları rahatsızlığın derecesini ayırmada kullanılan kesme değeri Türk kadınları için ICIQ-SF toplam ölçek puanına göre 8 olarak bildirilmiştir (<8 puan rahatsızlık düzeyi az ve ≥ 8 puan rahatsızlık düzeyi fazla).

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktararak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ort, std sapma, medyan, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir. İki bağımsız grup arasında fark olup olmadığına değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumuna göre Mann Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi ile, ikiden fazla bağımsız grup arasında fark olup olmadığına Kruskal Wallis testi veya One Way ANOVA testi ile bakıldı. Ölçek güvenilirlikleri için ise ölçek güvenilirliğinin değerlendirilmesi sırasında en sık kullanılan kriterlerden biri içsel tutarlılık ölçüsü olan Cronbach's alfa'dır. ICIQ-SF ölçeği için hesaplama yapılmış, Cronbach's alfa değeri 0,86 olarak bulundu.

Bulgular

Çalışma 271 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan gebelerin yaş ortalaması 26,02±5,05 idi. Bu çalışmada nullipar gebelerde Üİ prevalansı % 15.9 olarak

bulundu. Katılımcıların %68,6'sı 20-30 yaş aralığında, %39,5'inin eğitim düzeyi ortaokul-lise seviyesinde, %70,8'i ev hanımı, %42,1'i normal kiloda, %72,3'ü hiç sigara içmemiş, %31'i haftada birkaç kez kafein tüketiyor, %90'ı çocukluk çağında enürezis geçirmemiş ve %84,1'inin inkontinans öyküsü bulunmamakta idi. Katılımcıların obstetrik özellikleri incelendiğinde, %39,1'i gebeliğin II. Trimesterinde, %83,8'inin düşük veya kürtaj öyküsü bulunmamakta, ve %78,9'unun gebelikte idrar kaçırma şikayeti bulunmamakta idi (Tablo 1).

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)	16-41	26,02±5,05
	n	%
Yaş	<20	32 11,8
	20-30	186 68,6
	>30	53 19,6
Eğitim	İlköğretim	105 38,7
	Ortaokul-Lise	107 39,5
	Üniversite	59 21,8
Çalışma durumu	Ev Hanımı	192 70,8
	Çalışıyor	79 29,2
Sigara İçme Öyküsü	Gebelik öncesi içiyordum	42 15,5
	İçmeye devam ediyorum	33 12,2
	Hiç içmedim	196 72,3
Kafeinli İçecek Tüketme Öyküsü	Hiç tüketmiyorum	69 25,5
	Yılda birkaç kez tüketiyorum	70 25,8
	Haftada birkaç kez tüketiyorum	84 31,0
	Hergün tüketiyorum	48 17,7
Çocukluk Çağı Enürezis Öyküsü	Var	27 10,0
	Yok	244 90,0
İnkontinans Öyküsü	Var	43 15,9
	Yok	228 84,1
BKİ	18.5 ve altı	3 1,1
	18.6-24.9 Normal kilo	114 42,1
	25.0-29.9 preobez	100 36,9
	30 ve üzeri obez	54 19,9
Gebelik Haftası	1. Trimester	62 22,9
	2.Trimester	106 39,1
	3.Trimester	103 38,0

Düşük/Kürtaj Öyküsü	Var	44	16,2
	Yok	227	83,8
Gebelikte İdrar Kaçırma	Var	56	21,1
	Yok	209	78,9

Katılımcıların ICIQ-SF toplam puanları incelendiğinde 1,58±3,46 ile kesme puanın altında kaldıkları saptandı. Katılımcıların sosyodemografik ve obstetrik özellikleri ile ICIQ-SF toplam puanları karşılaştırıldığında, eğitim düzeyi, çalışma durumu sigara/ kafeinli içecek tüketme öyküsü, BKİ ve düşük/kürtaj öyküleri ile ICIQ-SF toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Yaş aralığı 20-30 ile >30 yaş olan katılımcılarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre >30 yaş olanlarda ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Çocukluk çağı enürezisi ve inkontinans öyküsü olanların olmayanlara göre ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Gebelik dönemi ile ICIQ-SF toplam puanları karşılaştırıldığında, gebelik dönemi 3. trimester olanların 1. trimester olanlara göre ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Aynı şekilde gebelikte idrar kaçırmanın ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0.05) (Tablo 2).

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)	16-41	26,02±5,05
	n	%
Yaş	<20 (1)	1,06±2,08
	20-30 (2)	1,33±3,28
	>30 (3)	2,79±4,43
Eğitim	İlköğretim	1,77±3,69
	Ortaokul-Lise	1,35±3,14
	Üniversite	1,64±3,63
Çalışma durumu	Ev Hanımı	1,63±3,39
	Çalışıyor	1,45±3,65
Sigara İçme Öyküsü	Gebelik öncesi içiyordum	1,22±2,98
	İçmeye devam ediyorum	2,85±4,80
	Hiç içmedim	1,44±3,26

Kafeinli İçecek Tüketme Öyküsü	Hiç tüketmiyorum	0,72±2,02	X ² :6,436 p:0,92
	Yılda birkaç kez tüketiyorum	1,38±3,29	
	Haftada birkaç kez tüketiyorum	1,98±3,99	
	Hergün tüketiyorum	2,39±4,09	
Çocukluk Çağı Enürezis Öyküsü	Var	3,04±4,34	Z: -2,881 p:0,004
	Yok	1,42±3,32	
İnkontinans Öyküsü	Var	7,49±3,94	Z: -12,973 p:0,000**
	Yok	,46±1,87	
BKİ	18.5 ve altı	1,67±2,89	2,496 p:476
	18.6–24.9 Normal kilo	1,23±3,02	
	25.0–29.9 preobez	1,90±3,83	
	30 ve üzeri obez	1,70±3,66	
Gebelik Dönemi	1. Trimester (1)	,87±3,14	X ² :7,076 p:0,029**
	2.Trimester (2)	1,59±3,39	
	3.Trimester (3)	1,99±3,67	
Düşük/Kürtaj Öyküsü	Var	2,43±4,38	Z: -1,522 p:128
	Yok	1,41±3,24	
Gebelikte İdrar Kaçırma	Var	7,39±3,68	Z: -15,404 p:0,000**
	Yok	,05±,69	

X²: Kruskal Wallis H Test, Z: Mann Whitney U Test,
*p<0.05 **p<0.001, a: 2-3, b: 1-3

Tartışma

Bu çalışmada nullipar gebelerde Üİ prevelansı % 15.9 olarak bulundu. Literatürde, primigraviderde idrar kaçırma insidansını % 19.9, % 34 ve % 39.1 olarak bildiren yayınlar mevcuttur.^{14,21,22} Çalışmalarda Üİ tanısı ve sıklığı değerlendirme yöntemleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar anket ile inkontinans sıklığını ve miktarını sorgularken diğerleri yalnızca hasta beyanı ile inkontinansın varlığı yada yokluğunu değerlendirmektedir. Bu nedenle prevelans rakamları arasında ciddi farklılıklar olmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda Üİ insidansı gebelik öncesi zaten yüksek ise gebelikte Üİ prevelansının yüksek olması beklenen bir durumdur.

Gebelik haftası ilerledikçe Üİ görülme olasılığının arttığı bilinmektedir.²³ Wesnes ve ark. çalışmasında nullipar gebelerde; gebelik öncesinde % 26 olan Üİ prevelansının, gebeliğin 30. haftasında % 48'e çıktığını rapor etmişlerdir.⁶ Sharma ve ark. Üİ prevelansını gebeliğin ilk trimesterinde

% 24.1, ikinci trimesterde % 23.6 ve üçüncü trimesterde % 27.9 olarak bulmuşlardır.⁴ Kocaöz ve ark. çalışmasında Üİ prevelansını ilk trimesterde % 2.8, ikinci trimesterde % 8.5 ve üçüncü trimesterde % 87.7 olarak bildirmişlerdir.²⁴ Bu çalışmada gebelik dönemi ile ICIQ-SF toplam puanları karşılaştırıldığında, gebelik dönemi 3. trimester olanların 1. trimester olanlara göre ICIQ-SF toplam puanları yüksek bulundu(p<0,05).

Gebelikte Üİ prevelansının kadın yaşı ile arttığı bildirilmiştir.^{6,25,26} Rortveit ve ark. EPINCONT çalışmasında, ilk doğum anındaki maternal yaşın, ilk doğum sırasındaki genç kadınlara kıyasla, 25 yaş ve üzerindeki kadınlarda UI prevelansının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.²⁷ Bu çalışmada da literatürle uyumlu olacak şekilde 30 yaşın üzerinde olanlarda ICIQ-SF toplam puanları yüksek bulundu.

Brown ve ark. nullipar gebelerde Üİ risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında gebelik kaybı öyküsü, gebelik öncesi yüksek BKİ (BKİ ≥30 kg/m²), çocukluk çağında enürezis öyküsünün nullipar gebelerde Üİ gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.^{28,29} Bizim çalışmamızda ise BKİ ve düşük/kürtaj öyküleri ile ICIQ-SF toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken (p>0.05), çocukluk çağı enürezisi ve inkontinans öyküsü olanların olmayanlara göre ICIQ-SF toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05).

Fazla miktarda kafeinli içecek tüketiminin Üİ için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak düşük miktarda tüketimin etkisi olmadığı düşünülmektedir.³⁰ Yapılan metaanalizde kafein tüketiminin Üİ gelişimi için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.³¹ Bu çalışmada metaanalizle uyumlu olarak kafein tüketiminin Üİ için risk faktörü olmadığı bulundu(p>0,05).

Gebelikte idrar kaçırmanın kadınların yaşam kalitesini azalttığı bilinmektedir. Koçak ve ark. Türkiye'de yaptıkları çalışmada Üİ şikayeti olan kadınların % 87.2' si idrar ka-

çırmanın yaşam kalitelerini düşürdüğünü belirtmişlerdir.² Dolan ve ark. primigravid gebeleri kapsayan çalışmalarıda gebelikte % 71.1 kadının yaşam kalitesi ölçek puanı düşük bulunmuştur.³² Kocaöz ve ark. gebelikte Üİ'nin kadınların yaşam kalitelerini etkilemediğini ya da çok az etkilediğini bildirmişlerdir.²⁴ Bu çalışmada hastaların yaşam kaliteleri ayrı bir ölçek ile değerlendirilmedi. Ancak, idrar kaçırmanın yaşamlarını ne kadar etkilediği konusunda bilgi veren ICIQ-SF formu dolduruldu. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak gebelikte idrar kaçırmanın ICIQ-SF toplam puanları yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç

Üriner inkontinans gebelikte sık görülen, gebelik haftası ile artan yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur. İleri yaş, çocukluk çağı enüresis ve üriner inkontinans öyküsü risk faktörlerindedir. Antenatal bakım hizmeti veren sağlık personelinin sıklıkla görülen bu durum ile ilgili olarak farkındalığının artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67. Review.
2. Kocak I, Okyay P, Dundar M, et al. Female urinary incontinence in the west of Turkey: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *Eur Urol*. 2005;48(4):634-41
3. Bo K, A H Haakstad L, Voldner N. Do pregnant women exercise their pelvic floor muscles? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(7):733-6.
4. Sharma JB, Aggarwal S, Singhal S, et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological problems during pregnancy: a questionnaire based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(6):845-51. doi: 10.1007/s00404-008-0831-0.
5. Brown S, Donath S, MacArthur C, et al. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Int Urogynecol J*. 2010;21(2):193-202.
6. Wesnes SL, Rortveit G, Bo K, et al. Urinary incontinence during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):922-8.
7. Højberg KE, Salvig JD, Winsløw NA, et al. Urinary incontinence: prevalence and risk factors at 16 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):842-50.
8. Gyhagen M, Åkervall S, Molin M, et al. The effect of childbirth on urinary incontinence: a matched cohort study in women aged 40-64 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(4):322.e1-322.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.022.
9. Mason L, Glenn S, Walton I, et al. The prevalence of stress incontinence during pregnancy and following delivery. *Midwifery*. 1999;15(2):120-8.
10. Wijma J, Weis Potters AE, de Wolf BT, et al. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy. *BJOG* 2001;108(7):726-32
11. Martins G, Soler ZASG, Cordeiro JA, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in healthy pregnant Brazilian women. *Int Urogynecology J*. 2010;21(10):1271-7.
12. Tas N, Uysal M. Urinary incontinence among pregnant Turkish women. *Pak J Med Sci*. 2011;27(3):586-590.
13. Dinç A. Prevalence of Urinary Incontinence During Pregnancy and Associated Risk Factors. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(3):303-307. doi: 10.1111/luts.12182.
14. Hvidman L, Foldspang A, Bugge Nielsen J. Correlates of urinary incontinence in pregnancy. *Int Urogynecology J*. 2002;13(5):278-83.
15. Almousa S, Bandin van Loon A. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: A systematic review. *Maturitas*. 2018;107:78-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.003.
16. Lin YH, Chang SD, Hsieh WC, et al. Persistent stress urinary incontinence during pregnancy and one year after delivery: its prevalence, risk factors and impact on quality of life in Taiwanese women: An observational cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(3):340-345.
17. Rogers RG, Niniavaggio C, Gallagher K, et al. Pelvic floor symptoms and quality of life changes during first pregnancy: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2017;28(11):1701-1707. doi:10.1007/s00192-017-3330-7.
18. O'Donnell M, Lose G, Sykes D, et al. Help-seeking behaviour and associated factors among women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the United Kingdom. *Eur Urol*. 2005;47(3):385-92; discussion 392.
19. Avery K, Donovan J, Peters JT, et al. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2004;23(4):322-30. https://doi.org/10.1002/nau.20041.
20. Çetinel B, Demirkesen O, Yalçın O, et al. Hidden female urinary incontinence in urology and obstetrics and gynecology outpatient clinics in Turkey: What are the determinants of bothersome urinary incontinence and help seeking behavior? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(6):659-64. https://doi.org/10.1007/s00192-006-0223-6.
21. Abdullah B, Ayub SH, Mohd Zahid AZ, et al. Urinary incontinence in primigravida: the neglected pregnancy predicament. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;198:110-115. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.006.
22. Solans-Domènech M, Sánchez E, Espuña-Pons M; Pelvic Floor Research Group (Grup de Recerca del Sòl Pelvià; GRESP). Urinary and anal incontinence during pregnancy and postpartum: incidence, severity, and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):618-28. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d04dff.
23. Martínez Franco E, Parés D, Lorente Colomé N, et al. Urinary incontinence during pregnancy. Is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:86-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.035.
24. Kocaöz S, Talas MS, Atabekoğlu CS. Urinary incontinence in pregnant women and their quality of life. *J Clin Nurs*. 2010;19(23-24):3314-23.
25. Balik G, Güven ES, Tekin YB, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Incontinence During Pregnancy. *Low Urin Tract Symptoms*. 2016;8(2):120-4. doi: 10.1111/luts.12082.
26. Samuelsson EC, Victor FT, Svärdsudd KF. Five-year incidence and remission rates of female urinary incontinence in a Swedish population less than 65 years old. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):568-74.
27. Rortveit G, Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(2):433-8.
28. Brown SJ, Donath S, MacArthur C, et al. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Int Urogynecol J*. 2010;21(2):193-202.
29. Daly D, Clarke M, Begley C. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, type, and risk factors. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):353-362.
30. Baek JM, Song JY, Lee SJ, et al. Caffeine Intake Is Associated with Urinary Incontinence in Korean Postmenopausal Women: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2016. 22;11(2):e0149311.
31. Sun S, Liu D, Jiao Z. Coffee and caffeine intake and risk of urinary incontinence: a meta-analysis of observational studies. *BMC Urol*. 2016;16(1):61.
32. Dolan LM, Walsh D, Hamilton S, et al. A study of quality of life in primigravidae with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004;15(3):160-4.

Sağlık Eğitimi Alan Üniversite Öğrencilerine Verilen El Hijyeni Eğitimi Etkinliği

Hand Hygiene Training Activity Given To University Students Receiving Health Education

Gülsüm Kaya¹, Şeyma Trabzon², Songül Doğanay³, Ertuğrul Güçlü⁴,
Oğuz Karabay⁴, Selma Altındış⁵

¹ SB Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Sakarya

² SAU Sağlık Hizmetleri MYO, Sakarya

³ SAU Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Sakarya

⁴ SAU Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD. Sakarya

⁵ SAU İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi AD Sakarya

ORCID

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

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

Songül Doğanay <https://orcid.org/0000-0002-1730-1331>

Ertuğrul Güçlü <https://orcid.org/0000-0003-2860-2831>

Oğuz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1415-1685>

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

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gülsüm KAYA, MSc

SB Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Sakarya

Tel: +90 537 028 95 75 E-mail: gulsum_5441@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20-11-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 01-12-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Kaya G., Trabzon Ş., Doğanay S., Güçlü E., Karabay O., Altındış S., Sağlık Eğitimi Alan Üniversite Öğrencilerine Verilen El Hijyeni Eğitimi Etkinliği, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):219-224 DOI:10.34084/bshr.649305

Öz

Amaç	El hijyeni, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların (SBIE) önlenmesinde en etkili, en kolay ve en ucuz yöntemdir. Bu çalışmada amaç; Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda (SHMYO) öğrenim gören üniversite öğrencilerine verilen el hijyeni eğitiminin etkinliğini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Çalışma, gerekli izinler sonrasında, Nisan 2017'de Sakarya Üniversitesi SHMYO'da yapıldı. Eğitimler, enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından verildi. Görüşme Eğitim öncesi (EÖ) ve eğitim sonrası (ES) öğrencilerden görüşme formunu doldurmaları istendi. Görüşme formu sosyodemografik bilgileri içeren dokuz soru, el yıkama alışkanlığı bilgilerini içeren iki soru ve el hijyeni bilgi düzeyini ölçmeye yönelik oluşturulan on soru olmak üzere toplam 21 sorudan oluştu. Her soruya 10 puan verildi, testten alınabilecek maksimum puan 100'dü. Elde edilen veriler SPSS 21 programında değerlendirildi, p<0.05 anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Çalışmaya 103 öğrenci katıldı. Öğrencilerin 24'ü erkek ve 79'u kadındı. Öğrencilerin 85'i 17-20 yaş arasında ve 18'i >21 yaş ve üzeriydi. Öğrencilerin 43'si tıbbi dökümantasyon ve sekreterlik, 37'si ilk ve acil yardım, 15'i yaşlı bakım, 5'i tıbbi laboratuvar ve 3'ü çocuk gelişimi bölümü öğrencisiydi. El yıkama alışkanlıkları değerlendirildiğinde; öğrencilerin %70,8'i sık sık el yıkadığını, %17,4'ü kirli temas sonrası ellerini yıkadığını, %9,7'si her tuvalet sonrası ellerini yıkadığını ve %2'si el yıkamadığını belirtti. EÖ el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 70,0 [50,0-80,0] iken ES el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 80,0 [65,0-90,0] olarak hesaplandı (p=0.018).
Sonuç	Eğitimle beraber öğrencilerin el hijyeni bilgi düzeyi arttı. Öğrencilere düzenli olarak verilecek olan teorik ve uygulamalı eğitimler sağlık personeli adaylarının uyumunu arttıracığı düşünüldü.
Anahtar Kelimeler	El Hijyeni, El Yıkama, Bilgi, Eğitim, Sağlık Teknikeri Öğrencileri

Abstract

Objective	Hand hygiene is the most effective, easiest and cheapest method in the prevention of nosocomial infections. In this study; the aim of this study is to evaluate the effectiveness of hand hygiene education given to university students studying at Vocational Health High School.
Materials and Methods	The study was carried out in Sakarya University Vocational Health High School in April 2017 after the necessary permissions. Educations were given by infection control nurse. Before and after the training (BT-AT); the students were asked to complete the interview form. The interview form consisted of 21 questions; nine questions including sociodemographic information, two questions including hand washing habits and ten questions for measuring hand hygiene knowledge level. Each question is 10 points and the maximum score is 100. The data were analyzed in SPSS 21 program and p < 0.05 was considered significant.
Results	In total, 103 students participated in the study. Of these, 24 of them were male and 79 were female. 85 of the students were between the ages of 17-20 and 18 were > 21 years and older. 43 of the students were medical documentation and secretarial, 37 were first and emergency aid, 15 were aged care, 5 were medical laboratory and 3 were child development department students. When hand washing habits are evaluated; 70.8% of the students wash their hands frequently; 17.4% wash their hands after dirty contact, 9.7% wash their hands after each sink and 2% said they did not wash their hands. The median level of hand hygiene knowledge level was 70.0 [50.0-80.0] whereas the median level of knowledge of AT hand hygiene was 80.0 [65.0-90.0] (p = 0.018).
Conclusion	The knowledge of hand hygiene increased with the education. The theoretical and practical trainings that will be given regularly to all students will increase the harmony among the health personnel candidates.
Keywords	Hand Hygiene, Hand Washing, Knowledge, Education, Health Technician Students.

GİRİŞ

El hijyeni, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların (SBİE) önlenmesinde en önemli ve en kolay ancak uyumun da olduğu bir uygulamadır. El hijyeni olarak da adlandırılan el yıkama evde, işyerinde, hastanelerde her türlü enfeksiyon hastalığını önlemenin en etkili ve ucuz yolları arasındadır¹. El hijyeni özellikle ishal ve solunum yolu hastalıklarının yayılmasını azaltmaktadır. Hastadan hastaya mikroorganizmaların yayılımı el hijyeni ile en aza indirilebilir². SBİE dışında, genel halk sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından da el yıkama son derece önemlidir³.

Son çalışmalar geliştirilmiş el hijyeni uygulamalarının SBİE ve aynı zamanda çoklu ilaç direnci (ÇİD) gösteren organizma bulaşımını azaltılmasında en fazla etkiye sahip olduğunu göstermiştir⁴.

Tüm dünyada SBİE'nin insidansı ortalama % 7-10 civarındadır ve bu enfeksiyonların tedavi maliyeti oldukça yüksektir. Hastane içerisinde yüksek virulans ve çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmaların hastalar arasında taşınması ve yayılmasında % 20-40'ında kaynak, sağlık çalışanlarının kirli elleridir. Bu sorunun en az yarısı el hijyeni gibi basit bir işlemle engellenebilir⁵. El hijyeninde temel hedef çapraz kontaminasyonun önlenmesidir. Bunun için uygun ürünle uygun sürede yapılacak uygulama ile el antisepsisinin sağlanması yanı sıra gerekli durumlarda eldiven kullanımı önem taşır. El hijyeni için son derece kapsamlı ve kanıt dereceleri ile ifade edilen CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri yol göstericidir. Bu kılavuzlar rehberliğinde sağlık personeli eğitime önem verilmiştir⁶.

Hastane tabanlı araştırmalar, el hijyeni önerilerine uyulmamasının, SBİE ve ÇİD mikroorganizmaların yayılması ile ilişkili olduğunu ve salgınlara büyük oranda katkıda bulunduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca, SBİE prevalansının, el hijyeni önlemleri arttıkça azaldığını göstermiştir⁷. Ne kadar pahalı ve sıkı önlemler alınırsa alınsın el hijyenine uyum arttırılmadığı sürece para ve emek boşa

gidecektir. Dolayısıyla SBİE'nin kontrolünün olmazsa olmazı el hijyenine uyumdur.

Hastalara birebir hizmet veren sağlık personeli hastanelerde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada amaç, sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu (SHMYO) öğrencilerine verilen el hijyeni eğitiminin etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem

Yer ve Zaman

Çalışma, 27 Nisan 2017'de Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO'da öğrenim gören öğrencilerle yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce gerekli kurum izinleri alındı.

Evren ve örneklem

Araştırmanın evrenini Sakarya Üniversitesi SHMYO'da öğrenim gören öğrenciler oluşturdu. Çalışmaya SHMYO'da öğrenim gören ilk ve acil yardım teknikerliği, tıbbi laboratuvar, yaşlı bakımı, tıbbi dokümantasyon ve sekreterlik ve çocuk gelişimi bölümlerinde öğrenim gören 103 öğrenci katıldı. Ders uygulaması amacıyla okul dışında olan öğrenciler çalışma kapsamı dışına alındı.



Şekil-1: 5 Mayıs Dünya El hijyeni Günü Etkinliği

Verilerin toplanması ve el hijyeni eğitimi

5 Mayıs Dünya El Hijyeni Etkinliği kapsamında farkındalık oluşturmak amacıyla Sakarya Üniversitesi SHMYO el

hijyeni etkinliği gerçekleştirildi (Şekil-1). El Hijyeni eğitimi bir oturum olarak enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından verildi. El hijyeni eğitimi, SBİE önlemede el hijyeninin önemi, el hijyeni sağlama yöntemleri, hijyenik el yıkama, beş endikasyon kuralına göre el hijyeni, antisepsisi ile alkollü el antiseptiği kullanımında dikkat edilmesi uygulamalar ve alınması gereken güvenlik önlemleri ve eldiven kullanımında el hijyeni konu başlıklarını içermekteydi. Eğitime katılan öğrencilere çalışma hakkında bilgi verilerek ön test uygulandı. Eğitimin sonunda son test uygulanarak çalışma sonlandırıldı.

Veri toplama aracı

Araştırmacı tarafından literatür taranarak oluşturulan görüşme formu, sosyodemografik bilgileri içeren 9 soru, el yıkama alışkanlığı bilgilerini içeren 2 soru ve el hijyeni ile ilgili bilgi düzeyini ölçmeye yönelik oluşturulan 10 soru olmak üzere 21 sorudan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilerden eğitim öncesi (EÖ) ve eğitim sonrası (ES) görüşme formunu doldurmaları istendi.

Verilerin değerlendirilmesi

Her soru 10 puan olup testten alınabilecek maksimum puan 100'dü. EÖ ve ES'de öğrencilerden görüşme formu doldurulması istendi. Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 21.0 programında analiz edildi. Elde edilen verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; ortalama, standart sapma, frekans ortanca, çeyreklikler arası genişlik, Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, Mc Nemar Testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

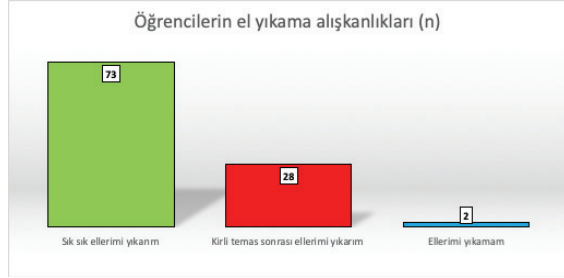
Bulgular

El hijyeni eğitimine 103 öğrenci katılmış olup, öğrencilerin 79 (%76,6)'u kadın, 85 (%82,5)'i 17-20 yaş arasında, 70 (%67,9)'i 1.sınıf öğrencisi ve 75 (%72,8)'i genel lise mezunuydu. Sosyodemografik verilere ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo-1'de verildi.

Tablo-1: Eğitime katılan öğrencilerin sosyodemografik özellikleri	
Sosyodemografik veriler	n %
Cinsiyet	
Kadın	79 (76,6)
Erkek	24 (23,3)
Yaş	
17-20 yaş	85 (82,5)
21 ve üstü yaşı	18 (17,4)
Mezun olunan lise	
Sağlık Meslek Lisesi	28 (27,1)
Genel lise ve diğer	75 (72,8)
Şuan öğrenim gördüğü eğitim programı	
İlk ve acil yardım programı	37 (35,9)
Tıbbi dökümantasyon ve sekreterlik	43 (41,7)
Yaşlı bakımı programı	15 (14,5)
Tıbbi laboratuvar teknikleri programı	5 (4,8)
Çocuk gelişimi programı	3 (2,9)
Şuan öğrenim gördüğü sınıf	
1.sınıf	70 (67,9)
2.sınıf	33 (32,0)
Ailenin yaşadığı yer	
Köy-kasaba	21 (20,3)
İlçe	40 (38,8)
İl	20 (19,4)
Büyükşehir	22 (21,3)
Ailenin aylık geliri	
<1000 tl	12 (11,6)
1000-3000 tl	56 (54,3)
3000-5000 tl	31 (30,0)
5000-10 000 tl	4 (3,8)
Anne eğitim durumu	
Okuryazar değil	3 (2,9)
İlköğretim	60 (58,2)
Ortaöğretim	30 (29,1)
Yüksekokul	10 (9,7)
Baba eğitim durumu	
Okuryazar değil	1 (0,9)
İlköğretim	47 (45,6)
Ortaöğretim	41 (39,8)
Yüksekokul	14 (13,5)

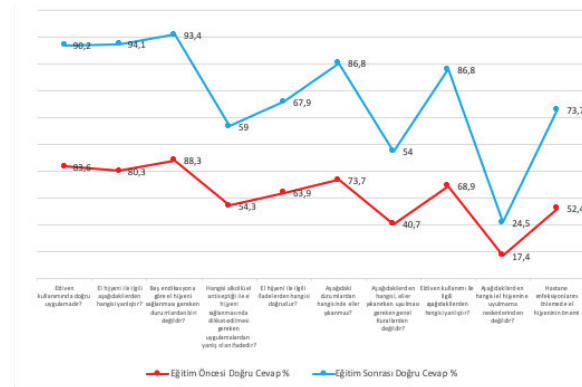
Öğrencilerin el yıkama alışkanlıkları değerlendirildiğinde; öğrencilerin 73 (%70,8)'ü sık sık el yıkadığını, 28 (%27,1)'i kirli temas sonrası ellerini yıkadığını ve 2 (%2)'si elleri-

ni yıkamadığını belirtti (Şekil-2). Öğrencilerin tamamı (n:103) el hijyeni sağlarken sabun kullanmaktaydı.



Şekil-2: Öğrencilerin el yıkama alışkanlıkları (n).

Öğrencilerin el hijyeni eğitimi öncesi ve sonrası el hijyeniyle ilgili sorulara verdikleri cevaplar Şekil-3'de gösterilmiştir. EÖ ve ES'de el hijyeni bilgi düzeyleri değerlendirildiğinde; EÖ el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 70,0 [50,0-80,0], ES el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 80,0 [65,0-90,0] idi ve EÖ ve ES bilgi düzeyleri arasında anlamlı fark vardı (p=0.018). Yaş, cinsiyet, bölüm ve diğer bilgilere göre el hijyeni EÖ ve ES bilgi düzeyleri Tablo-2'de gösterildi.



Şekil 3: Öğrencilerin el hijyeni eğitimi öncesi ve sonrası sorulara verdikleri doğru cevaplar (%).

		Eğitim Öncesi Bilgi Düzeyi (n:103)	Eğitim Sonrası Bilgi Düzeyi (n:103)	p değeri
Yaş	17-20 Yaş	70,0 [50,0-80,0]	80,0 [62,5-90,0]	0.024
	>21 Yaş?	70,0 [50,0-80,0]	80,0 [62,5-90,0]	0.414
Cinsiyet	Erkek	60,0 [32,5-70,0]	80,0 [75,0-85,0]	0.010
	Kadın	70,0 [50,0-80,0]	70,0 [60,0-90,0]	0.215
Mezun Olunan Lise	Sağlık Meslek Lisesi Mezunu	70,0 [52,5-80,0]	75,0 [60,0-90,0]	0.531
	Diğer Lise Mezunu	70,0 [50,0-80,0]	80,0 [70,0-80,0]	0.021
Öğrenim gördüğü program	İlk ve acil yardım programı	70,0 [60,0-80,0]	80,0 [60,0-90,0]	0.593
	Tıbbi dökümantasyon ve sekreterlik	60,0 [50,0-70,0]	80,0 [70,0-87,5]	0.001
	Yaşlı bakımı programı	60,0 [60,0-60,0]	80,0 [70,0-80,0]	0,001
	Tıbbi laboratuvar teknikleri programı	70,0 [50,0-75,0]	80,0 [80,0-80,0]	0.157
	Çocuk gelişimi programı	50,0 [50,0-50,0]	70,0 [70,0-90,0]	0.027
Şuan öğrenim gördüğü sınıf	1.Sınıf Öğrencisi	60,0 [50,0-72,5]	80,0 [70,0-90,0]	0.001
	2.Sınıf Öğrencisi	70,0 [70,0-80,0]	70,0 [37,5-80,0]	0.267
Ailenin yaşadığı yer	Köy-kasaba	70,0 [60,0-80,9]	80,0 [62,5-80,0]	0.366
	İlçe	70,0 [52,5-80,0]	70,0 [62,5-80,0]	0.127
	İl	60,0 [50,0-80,0]	80,0 [60,0-90,0]	0.248
	Büyükşehir	65,0 [50,0-80,0]	80,0 [67,5-92,5]	0.157

Tartışma

El hijyeni, SBİE'nin önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış standart önlemlerin başında gelir. SBİE etkenlerinin hastalar arasında çapraz kontaminasyonu, çoğunlukla sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile olmaktadır. Bu sayede hastane ortamında virülansı yüksek ve ÇİD gösteren mikroorganizmalar kolaylıkla yayılmakta ve yüksek oranlarda HE'ye neden olmaktadır. El yıkamadaki amaç, ellerdeki gözle görülür kiri uzaklaştırmanın yanı sıra geçici floranın tamamını uzaklaştırmak, kalıcı floranın da sayıca azaltmasını sağlamaktır⁷. Sağlık çalışanlarında ellerin yıkanması ya da dezenfeksiyonu geçici flora ile bakteriyel kontami-

nasyonu engelleyerek, gelişmesi olası enfeksiyonların önüne geçecektir⁹. Literatürde bu temel bilgileri destekleyen çalışmalar bulunmasına rağmen, sağlık çalışanlarının el hijyeni uygulamalarına uyumu yeterli düzeyde değildir¹⁰. DSÖ'nün yürüttüğü bir araştırmada Kosta Rika, İtalya, Mali, Pakistan ve Suudi Arabistan'da 43 hastanede doktorların % 40'ının, hemşirelerin % 29'unun, bütün sağlık çalışanlarının ise ortalama % 49'unun el hijyenine dikkat etmediğini ortaya koymuştur. Program çerçevesinde verilen eğitim sonrasında ise sağlık personelinin el hijyenine dikkat etme oranının % 51'den 67'ye yükseldiği belirlenmiştir¹.

Çalışmamızda öğrencilerin EÖ el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 70,0; ES el hijyeni bilgi düzeyi ortancası 80,0 olarak saptandı ve EÖ ve ES bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.018$). Gözlenen bu farkın eğitim sonu beceri puanı lehine olduğu ve yapılan eğitimin öğrencilerin bilgi düzeyini olumlu yönde geliştirdiğini göstermektedir. Sağlık çalışanı adaylarının el hijyeni ile ilgili bilgi, davranış ve tutumların değerlendirildiği başka bir çalışmada katılımcıların %50,8'i ellerini sık sık yıkadığını belirtmişlerdir⁴. Çopur Çiçek ve arkadaşları tarafından tıp fakültesi öğrencilerine yönelik düzenlenen el hijyeni eğitim programının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, katılımcıların %60'ı el hijyeninin kendileri için yeni bir konu olduğunu ifade etmişlerdir³.

Çalışmamızın sonuçları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadın cinsiyette EÖ ve ES'de anlamlı fark olmazken ($p=0.215$) erkek cinsiyette EÖ ve ES'de arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.010$). Turan ve ark.¹³'ün yapmış olduğu çalışmada, erkek öğrencilerin el hijyeni bilgi düzeyi puan ortalaması $65,96 \pm 15,62$ ve kadın öğrencilerin el hijyeni bilgi düzeyi puan ortalamasını $71,66 \pm 13,87$ olarak saptanmıştı ve cinsiyete göre el hijyeni düzeyi bilgi puanı arasında anlamlı fark olduğu bildirilmişti ($p=0,000$). Kalıncı (2006), yapmış olduğu çalışmada, el hijyeni davranış puanı ortalamasını erkeklerde ($55,6 \pm 7,8$) kadınlarda ($52,2 \pm 8,4$) göre daha yüksek olarak saptamıştı.¹⁴ Şimşek

ve ark.¹⁵'nin yapmış oldukları çalışmada ise, toplam hijyen puanının kızlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada toplam hijyen puanının kızlarda erkeklere göre daha yüksek olması, kızlarda toplumsal cinsiyet rollerine bağlı olarak ortaya çıkmış davranış biçimlerinin kişisel alışkanlıklara yansımalarının bir sonucu olarak değerlendirilmiş ve erkek öğrencilerin hijyen yetersizlikleri neden ile ortaya çıkacak hastalıklar için risk grubu olarak nitelendirilmesine yol açabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda erkek öğrencilerin verilen eğitimi daha dikkatli dinlediği ve buna bağlı ES'de anlamlı farkın olduğu düşünülmüştür.

Mezun olunan lise türüne göre EÖ ve ES puan ortancaları değerlendirildiğinde; ES'de diğer lise mezunlarında anlamlı bir fark varken ($p=0.021$) sağlık meslek lisesi (SML) mezunu öğrencilerde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.531$). Şimşek ve ark.¹⁵'nin yapmış olduğu çalışmada, öğrencilerin öğrenim gördükleri lise türüne göre toplam hijyen puanı ortalamaları değerlendirilmiştir. Çalışmada genel lise eğitimi veren özel lise öğrencilerinin puan ortalaması 18,15, endüstri meslek lisesi öğrencilerinin puan ortalaması 15,46 ve SML öğrencilerinin ise puan ortalaması 16,89 idi ve öğrenim görülen lise türüne göre hijyen puanı ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Çalışmamızda SML mezunu öğrenciler lisede almış oldukları eğitimden dolayı kendilerini daha güvende hissettikleri için el hijyeni eğitimine fazla önem vermemiş olabilir. Düz lise mezunu öğrenciler bu konuda eğitim almadıkları için eğitimi daha dikkatli dinlemiş ve buna bağlı anlamlı bir farkın olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda birinci sınıf öğrencilerde EÖ ve ES'de puan ortancaları arasında anlamlı bir fark varken ($p=0.001$); ikinci sınıf öğrencilerde anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.267$). İkinci sınıf öğrencileri birinci sınıftayken sağlık ve hijyen eğitimi aldıkları için eğitim düzeyi aynı kalmıştır. Birinci sınıf öğrencileri ise el hijyeni eğitimini daha dikkatli dinlemiş ve buna bağlı bilgi düzeyinin arttığı düşünülmüştür. Tüm sağlık çalışanlarının rutin olarak yapması gereken bir

işlem olmasına rağmen, bu konuda yapılan tüm çalışmalarda, sağlık personelinin el yıkama sıklığının olması gerekenin altında olduğu gözlenmiştir¹¹. Ancak son zamanlarda yapılan teşvik programları ile oranlarda artış olduğu görülse de bu yeterli değildir. Ülkemizde bir üniversite hastanesinde yapılan, asistan doktor ve hemşirelerin katıldığı çalışmada günlük el yıkama sayıları hemşirelerde ortalama 34,5±24,5, asistan doktorlarda ise 16,5±10,5 olarak daha düşük bulunmuştur. Sosyal el yıkamada ideal olarak kabul edilen süreyi (10-30 sn) hemşireler % 51 asistanlar ise % 48 oranında doğru olarak yanıtlamışlardır ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Ellerin yıkandıktan sonra kurulanması gerektiğini hemşireler % 83 asistan doktorlar ise % 67 oranında doğru olarak yanıtlamışlardır. El yıkama sıklığını azaltan sebepleri hemşireler iş yükünün fazlalığı %58,7, ellerin zarar görmesi %22,7, lavabo yetersizliği %12, el yıkanan ortama ve malzemeye güvensizlik %5,3 olarak yanıtlamışlardır¹.

Çalışmamızda, el hijyeni önemine ilişkin tüm seçenekler potansiyel sağlık yararlarını göstermekte olup literatürlerle uyumludur. Ellerdeki gözle görünür kirlerin giderilmesinde sabun ve su ile el yıkama halen altın standarttır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan diğer çalışmalarda da⁴ katılımcıların tamamı el hijyeni sağlarken sabun kullan-

dıklarını ifade etmişlerdir. Farklı ülkelerde su ve sabun kullanım oranları farklılık göstermektedir¹².

SBİE önlenmesi ve kontrolünde sorumluluğu olan sağlık eğitimi alan üniversite öğrencilerinin el hijyeni uygulamalarına ilişkin bilgi düzeyleri eğitim sonrası anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (p=0.018). El hijyeni hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde en basit en kolay ve en etkili yöntemdir. Enfeksiyon zincirinin kırılabilmesi, HE'nin önlenmesi ancak bu konuda yeterli teorik ve teknik bilgiye sahip sağlık çalışanlarının farkındalığı ile mümkündür. Sağlık eğitimi alan öğrencilerin hijyen konusundaki farkındalıklarının artırılması ve bu sürecin el hijyeniyle birlikte, temizlik, sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi de dahil olmak üzere çok yönlü bileşenlerle ele alınabilir. Sonuç olarak bahsedilen tüm bu çalışmalardan ve kendi gözlemlerimizden el hijyenine yönelik eğitim ve uygulamaların sağlık çalışanı adaylarına zorunlu ders olarak verilmesi, en azından enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik ortak bir müfredatın oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz. Eğitim çalışmaları devamlı olmalı, kurumsal şartlara uygun öneriler içermelidir. Eğitimi kolaylaştırıcı, bireyler arası uygulama farklılıklarını en aza indirecek, uyumu artıracak çok yönlü stratejiler geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Demirdal T, Uyar S, Demirtürk N. Bir üniversite hastanesinde çalışanlarda el yıkama uygulamalarının ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *The Med J of Kocatepe*. 2007; 8(3): 39-43.
2. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, et al. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *American journal of infection control*. 2010; 38(5): 25-33.
3. Çiçek ÇA, Atasoy A, Ertürk A. Tıp fakültesi öğrencilerine yönelik düzenlenen el hijyeni eğitim programının etkinliğinin değerlendirilmesi. *Ankem Derg*. 2013; 27(4): 184-195.
4. Türkmen L, Bakar B. Sağlık Teknikeri Adaylarının El Hijyeni (Rutin/El Yıkama) ile İlgili Bilgi, Davranış ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 6(3): 122-127.
5. Günaydin M, Hastane Enfeksiyonları ve El Hijyeni <http://www.das.org.tr/dosya/mg/24seminer.pdf> Erişim Tarihi: 20.11.2019
6. Toraman AR, Battal F, Caskurlu H, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde sağlık personelinin el yıkama alışkanlıkları. *Yeni Tıp Dergisi*. 2009; 26(2): 85.
7. Arda B, Şenol Ş, Taşbakan MI, ve ark. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitelerinde el temizliği kurallarına uyumun değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2005; 5(3): 182-186.
8. Esen S. Hand hygiene and antiseptics. *Sterilization and Disinfection Congress Book*. 2003; (2-4 October/ Ankara) <http://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2003/09.htm> Erişim Tarihi: 26.11.2019
9. Ogeer-Gyles JS, Mathews KA, Boerlin P. Nosocomial infections and antimicrobial resistance in critical care medicine. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2006; 16(1): 1-18.
10. Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-acquired infections in the NICU: epidemiology for the new millennium. *Clinics in perinatology*. 2008; 35(1): 223-249.
11. Bischoff WE, Reynolds TM, Sessler CN. Handwashing compliance by health care workers: the impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Archives of internal medicine*. 2000; 160(7): 1017-1021.
12. Togan T, Işık B, Turan H, ve ark. Aksaray il merkezinde sağlık meslek lisesi öğrencilerinin el hijyeni ve iş kazaları ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 2015; 2(1): 8-15.
13. Turan BG, Mankan T, Polat HT. Hemşirelik öğrencilerinin el hijyenine ilişkin bilgi düzeyleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 6(3): 65-70
14. Kalıncı N. Zonguldak İl Merkezi İlköğretim 5.Sınıf Öğrencilerinin El Hijyenine Yönelik Davranışlarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karaelmas Üniversitesi, Zonguldak. 2006.
15. Şimşek Ç, Piyal B, Tüzün H, Çakmak D. Ankara İl Merkezindeki Bazı Lise Öğrencilerinde Kişisel Hijyen Davranışları. *TAF Prev Med Bull*, 2010;9:433-40

Situation, Challenges and Potential Reforms for Healthcare Systems of Malaysia and Bangladesh: Overview of Dental Counterpart

Malezya ve Bangladeş Sağlık Sistemlerinde Mevcut Durum, Zorluklar ve Potansiyel Reformlara Dış Hekimliği Cephesinden Genel Bakış

Muhd Firdaus Che Musa¹, Yang Rafidah Hassan², Syarifah Haizan Binti Sayed Kamar¹,
Zurainie Abllah¹, Salwana Supaat¹, Farina Rahman³, Fatiha Tasmin Jeenia⁴

¹ Kulliyah of Dentistry, International Islamic University Malaysia, Unit of Dental Public Health, Pahang, Malaysia

² Ministry of Health Malaysia, Specialist Clinic of Orthodontics, Sungai Petani Dental Clinic, Kedah, Malaysia

³ Chattagram International Dental College, Department of Dental Public Health, Chittagong, Bangladesh

⁴ Chattagram International Medical College, Department of Pharmacology, Chittagong, Bangladesh

ORCID

Muhd Firdaus Che Musa <https://orcid.org/0000-0003-0208-5207>
Yang Rafidah Hassan <https://orcid.org/0000-0001-6972-3379>
Syarifah Haizan Sayed Kamar <https://orcid.org/0000-0002-3826-5712>
Zurainie Abllah <https://orcid.org/0000-0002-1098-6876>

Salwana Supaat <https://orcid.org/0000-0003-1489-9419>
Farina Rahman <https://orcid.org/0000-0002-2028-0690>
Fatiha Tasmin Jeenia <https://orcid.org/0000-0003-2312-9133>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Muhd Firdaus bin Che Musa

Unit of Dental Public Health, Kulliyah of Dentistry, International Islamic University Malaysia, 25200 Kuantan, Pahang, Malaysia

T: +609 570 5489/ +6013 331 5479

E-mail: muhdfirdaus@iiu.edu.my

Geliş Tarihi / Received : 29-01-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 14-10-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Che Musa M.F., Hassan Y.R., Kamar S.H.S., Abllah Z., Supaat S., Rahman F., Jeenia F.T., Situation, Challenges and Potential Reforms for Healthcare Systems of Malaysia and Bangladesh: Overview of Dental Counterpart, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):225-236 DOI:10.34084/bshr.519186

Abstract

Objective The purpose of this research paper is to concisely discuss the health care systems of two middle-income countries, Malaysia (upper middle-income) and Bangladesh (lower middle income) using published government documents as observed by dental counterparts. These international appraisals of health systems allow a reflection on and evaluate health care performance of these two countries which could influence policy makers to promote accountability. Whilst most international comparisons seek to identify high performers with the best outcomes, these cross-national comparisons provide empirical bases to drive reform for better health policy. The first part of the research paper will focus on the overview of both organisations that includes description, structure and governance of health care systems, includes dentistry across above-mentioned countries. The second part of this paper will analyse, evaluate and compare financial support, workforce and health delivery concerning equity and efficiency of services. Finally, a summary of the healthcare systems, including an overview of recent changes and proposed future reforms in these countries will be provided.

Keywords healthcare, challenges, Malaysia, Bangladesh and dental counterparts

Özet

Amaç Bu araştırmanın amacı, iki orta gelirli ülkenin, Malezya (üst orta gelirli) ve Bangladeş'in (düşük orta gelirli) sağlık sistemlerini dışhekimliği tarafından gözlemlenen yayınlanmış devlet belgelerini kullanarak tartışmaktır. Sağlık sistemlerinin bu uluslararası değerlendirmeleri, politika üreticilerini hesap verebilirliği teşvik etmeyi etkileyebilecek olan bu iki ülkenin sağlık hizmetleri performansına bir yansımaları ve değerlendirmesi sağlar. Uluslararası karşılaştırmaların çoğu, en iyi sonuçları elde eden yüksek performans gösteren kişileri belirlemeye çalışsa da, bu ülkeler arası karşılaştırmalar, daha iyi sağlık politikası için reformu teşvik etmek için ampirik temeller sağlar. Araştırma raporunun ilk kısmı, sağlık hizmetleri sistemlerinin tanımı, yapısı ve yönetişimini içeren her iki kuruluşun genel bakışına odaklanacak ve yukarıda belirtilen ülkeler arasında dış hekimliği konularına odaklanacaktır. Bu yazının ikinci kısmı, hizmetlerin eşitliği ve etkinliği ile ilgili finansal destek, işgücü ve sağlık dağıtımını analiz edecek, değerlendirecek ve karşılaştıracaktır. Son olarak, bu ülkelerde yapılacak son değişikliklere ve önerilen gelecekteki reformlara genel bir bakış içeren sağlık sistemlerinin bir özeti sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler : Sağlık, zorluklar, Malezya, Bangladeş ve dış hekimliği

INTRODUCTION

Upper Middle-Income Country of Malaysia

Malaysia is a country in South-East Asia. It is composed of two different regions, Peninsular Malaysia and East Malaysia^{1,2}. The country has three federal territories and thirteen states. The country practices parliamentary democracy and the Prime Minister leads the government along with a constitutional monarch. Malaysia is an upper middle-income country that enjoyed political and financial strength. While Islam is the official religion of the country, it is a predominantly secular country where a multicultural society lives harmoniously. The country had an average annual growth rate of 1.1 per cent and the estimated population in Malaysia is 32.4 million in 2018^{3,4}. Furthermore, as indicated by national statistics, three-quarter of Malaysians live in Peninsular Malaysia while the rest reside in East Malaysia⁵. The surface area of Malaysia is approximately 330,800 square kilometres with a population density as of 2018 of 98 individuals per square kilometre⁶. On the other hand, based on the 2017 Salaries and Wages Survey Report, the average monthly income of employees has increased 8 by 1% to Malaysian Ringgit (MYR) 2, 880 compared to the previous year⁷.

The Malaysian population is maturing. Even though the statistics reported that only 6.5% of the population are aged 65 years and above in 2018³, it is estimated that the volume of senior citizens will increase by double digits by 2040⁴. This mirrors the maturing population trend experienced by numerous different countries⁸⁻¹⁰. In recent years, the life expectancy at birth for Malaysia in 2016 is 75 years¹¹. Meanwhile, the male to female ration is at 107 males per 100 females. Approximately 89.7 % of the population are Malaysian citizens originated from a range of ethnic groups, specifically the Bumiputera (69.1%), Chinese (23.0%), Indians (6.9%) and others (1.0%) recorded in 2018³. In this way, the past and current patterns of the local contexts can be utilised to determine whether the Malaysian population is young, growing or maturing.

Malaysia has cultivated various affiliations and collaborates with various international associations, such as the World Health Organizations (WHO) and Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) in its effort to enhance general wellbeing^{12,13}. Consequently, Malaysians have profited from a well-developed health care system, better access to clean water and sanitation which has reduced contagious disease illnesses. Nevertheless, the transferrable contagious diseases still remain a concern¹⁴.

Bangladesh (Lower Middle-Income Country)

The People's Republic of Bangladesh (Bangladesh) is a South Asian nation situated by the glimmering Bay of Bengal. Bangladeshi land area is only 147570 square kilometre, which is smaller than Malaysia. However, in spite of having a smaller land area, the country has a significant larger population with around 163 million, s^{15,16}. Furthermore, over 725,000 Rohingya refugees are residing in the country. Bangladesh was reported as the twelfth most densely populated in the world and eighth most populous in South Asia region¹⁷⁻¹⁹.

Bangladesh is a perfect example of a secular country and freedom of religion. This is demonstrated by its population where 88.4% or a majority of its citizens practice Islam, 9.5% Hinduism, 0.3% Buddhism and 0.2% Christianity²⁰. In view of recent financial development, Bangladesh has made more prominent gains in a number of indicators than some of its neighbouring countries with higher per capita income. Over the last few years, the country has achieved drastic advancement in its gross domestic product (GDP) which increased from 1,236 US \$ in 2014-15 to 1,677 US \$ in 2017-18²¹. As it is projected that Bangladesh is going to accomplish the middle-income country status²², Bangladesh is qualified to upgrade its status from a least developed country (LDC) to a developing country²³.

Meanwhile, poverty in Bangladesh is widespread and has always been a concern for Government of Bangladesh. To overcome this, the government has put forward legislation

that have had remarkable progress such as an increasing life expectancy during childbirth (71.7%), and increasing literacy (71.0%)²⁰. The Bangladesh government has also been involved in various collaboration and affiliations with non-government organisations (NGO) such as WHO, United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF), and United States Agency for International Development (USAID) to ensure that the people of Bangladesh enjoy sustainable well-being.

Malaysia's Ministry of Health (MOH) and The Oral Health Program (OHP) Malaysia –Description, Structure and Governance

The Malaysian health care system is divided into two segments, the tax-funded, government-run universal services and the fast-growing private sector¹⁴. The public sector health services are organised under a civil service structure and are managed by the Ministry of Health [MOH]. Every health care professional in Malaysia is regulated by several certified statutory bodies²⁴.

The fast-growing private services are nevertheless predominantly situated in the urban areas while the MOH designs and directs most public sector health services, so far, it exerts little regulatory power over the private sector^{24,25}. At the same time, MOH constantly administers the expansion of health facilities and promotional activities which are fortified by a trade liberalisation policy recently introduced in the country. This is believed to increase population health awareness^{26,27} and could enhance their level of service uptake²⁶. Meanwhile, the ongoing policy that permits the freedom of movement of foreign specialists, including dentists into the country is believed to increase the number of foreign medical professionals in Malaysia. The oral healthcare system in Malaysia involves many different public and private-agencies and organisations. In this light, regardless on whether they act directly or indirectly related to health, dental care facilities including private dental clinics and dental schools are regulated either by the Ministry of Higher Education (MOHE) and

the Ministry of Defence (MINDEF)²⁸. The Oral Health Program (OHP), previously known as Oral Health Division (OHD) in the MOH is the leading public agency which plays an important role in provide oral care to the Malaysian population. The division conducts various activities under its primary, specialist, and community oral healthcare programmes targeted towards toddlers, preschool children, primary and secondary school students, antenatal mothers, adults and the elderly, as well as special care groups who are mentally, physically or economically disadvantaged^{28,29}. Fundamentally, Malaysian healthcare providers provides primary healthcare to the local community; where there is a referral system from primary to secondary or tertiary care in districts and urban hospitals³⁰.

Ministry of Health and Family Welfare (MOHFW) – Description, Structure and Governance

Initially, the health care system in Bangladesh was predominantly centred on providing remedial care, especially to women, child and newborn babies. A couple of decades later, the emphasis on the provision of healthcare has moved to health promotion and preventative services. Bangladesh has a well-structured health system which comprises of three pyramids of primary health care – Upazila Health Complexes (UHC) at the upazila level; Union Health and Family Welfare Centers (UHFWC), Union Sub-center and Rural Health Center at the union (collection of few villages) level and Community Clinics (CC) at the village level. These clinics provide secondary level care and are sponsored by district hospitals. Secondary level care is also given by General Hospitals, Medical College Hospitals, Nursing Institute, and a number of specialised hospitals such as Tuberculosis and Leprosy Hospital. Tertiary care is provided by a number of specialised institutes and facilities in divisional and national level. Therefore, in a nutshell, the health system in Bangladesh is based on sound standards enveloping a whole range of services and care ranging from health education to treatment, care and recovery. The framework also covers all divisions, districts,

sub-districts and rural communities in the country. In short, Bangladesh has a strong infrastructure for providing primary health care services³¹. The health sector is under the jurisdiction of the Ministry of Health and Family Welfare (MOHFW). The Government has divided by the Ministry into two parts- the Health Service Division; and Medical Education plus Family Welfare Division to ensure proper supervision, organisation and monitoring³¹. In this regard, the governance in the Bangladesh health system is pluralistic with four sectors working in various competitive and collaborative unification that allows each sector to perform its respective roles. These stakeholders include the government sector, the private sector, the NGO sector and the donor community. In this light, the government sector is responsible in enforcing and regulating policy as well as to provide comprehensive health services. Meanwhile, the private sector comprises of different private institutions and the NGO sector focuses on resource allocation to ease the government's effort in providing healthcare for the under-privileged and is part of a broad array of development interventions³². In the government sector, primary dental health care can be accessed until the upazila level. On the other hand, the private sector plays a crucial role at all levels.

Malaysia's Health Financing

The Malaysian public health system is financed by the federal government, mainly through general revenue and taxation collected, while the private sector is funded through out-of-pocket payments from consumers and private health insurance³³. The spending on health (at 4.4% of GDP in 2013) remains less than average for upper middle-income countries³⁴. Future studies predict similar expenditures until 2030³³. The lack of government spending on oral healthcare has caused concern with respect to the government's ability to meet the increasing needs of the population. As a result, the government constantly provides a relatively low allocation for the MOH in the national budget since the 1970s²⁹.

Malaysians of all age groups are eligible to receive publicly-funded dental services, but the range of services is limited in certain areas. In this regard, adults and the elderly enjoy highly subsidised treatments for tooth fillings, extractions, low-cost dentures and emergency treatments. The provision of highly subsidised treatments is costly and this creates a financial burden to the MOH as care providers. Thus, such treatments are only given on an appointment basis with limited slots available. There is a long waiting list for such services, suggesting a low uptake rate for dental services. On the other hand, schoolchildren up to age 18 enjoy dental treatment provided by dental therapists under the school dental programme, which offers totally free dental check-ups and treatments under parents' consent^{29,35,36}.

Meanwhile, adults and the elderly who choose private dental care in need to pay with their own money, since Malaysia has no dental health insurance systems. Furthermore, only a limited number of private organisations (employers) provide dental insurance with subsidised dental care as part of their employee benefits^{29, 33}. This suggests that there is some impediment for dental care due to financial costs. This pattern of spending calls for debates on providing financing options, including the establishment of a social health insurance scheme.

Bangladesh's Health Financing

Health financing in Bangladesh is mainly tax-based, and receive financing from development partners. In Bangladesh, the Total Health Expenditure (THE) is about 3.4% of GDP, where the government contribution is almost 30% of it³⁷. In this manner, the country's THE is about US\$ 12 per capita while public health expenditure is only around US\$ 4³⁸. 63% of the total expenditure on health is privately financed through Out-Of-Pocket (OOP) payments and the remaining 23% (public financing) is financed by the government. More precisely, the government finances 26% of THE in the rural area and 17% of THE in the urban area. On the other hand, the OOP health expenditure is

61% of the THE in the rural area and 68% of the urban THE, respectively³⁷. Similarly, the public dental health sector in Bangladesh is funded by the government while there is a larger private medical industry comprising of private hospitals; clinics as well as private chambers which are funded by out-of-pocket expenditures. In this regard, unlike in other countries where health insurance is used as a mechanism for financing private health care, it has not yet been utilised fully in Bangladesh. Despite the various employer-operated scheme offered by public and private sector, these schemes only cover limited additional cost of charged by public facilities or charges in private facilities. These health insurance schemes are often included in the health allowance benefits offered to employees.

Medical and Dental: Facilities and Workforce Government of Malaysia

The number of private and public primary care providers, including dental clinics, has increased along with the quantity of hospital beds³⁹⁻⁴¹. Moreover, the supply of health professionals has expanded over the years, as the result of the government's effort to increase medical training facilities. However, it is yet to reach the required number³⁰. The largest group of dental professionals comprise of registered nurses, including community and dental nurses. The majority of doctors are working in the public sector, particularly in district hospitals, compared to the private sector in 2016⁴¹. On the other hand, the present dental workforce in Malaysia comprises dental health professionals, namely general dentists and specialists, and dental auxiliaries. Dental auxiliaries consist of dental therapist, dental technicians and dental surgery assistants (DSAs) which are also known as Dental Care Professionals (DCPs) in the United Kingdom (UK)²⁹. In Malaysia, both the dental therapist and dental health professionals are considered as operating clinicians but their job scopes are varied based on the complexity of dental treatment and the age groups of the patients³⁴. According to the Dental Act 1971, previously, dental nurses (therapists) trained by the health ministry are only allowed to work in the public sector and

they mainly deliver oral health care to schoolchildren under the supervision of dentists⁴². In the meantime, with the provision of the newly established Dental Act 2018, dental therapists are now allowed to work at private sector and legislated to register with the Malaysia Dental Council (MDC) and the minimum age for them to start practising has been increased by one year to 18⁴³. This may suggest potential market changes of the future Malaysian dental profession^{35,43}.

Government of Bangladesh

Bangladesh has an extensive public sector health infrastructure across the country, which are provided through primary, secondary and tertiary health care facilities. The secondary and tertiary facilities are often more advanced than primary healthcare facilities. Bangladesh has been ranked at the top position of countries that provide free medical services at the community level through various public health facilities⁴⁴. However, the increased numbers of migration to the urban area has moved people to squat in urban slums in large cities and the rapid influx of migrants are creating continuous pressure on urban health care service delivery. In order to overcome this situation, the Government of Bangladesh has increased the number of public and private hospitals, including dental clinics and hospital beds. In all, there are 607 public hospitals under the administration of the Directorate General of Health Services (DGHS), which are still insufficient³¹.

It was reported that the Bangladeshi health workforce is plagued "shortage, skill mix and inequitable distribution". While number of the professional health workforce has increased over time, the number is still inadequate. The health workforce (doctors, dentists, nurses) is mostly concentrated in the urban areas. At present, there are 85633 registered physicians with a Bachelor of Medicine, Bachelor of Surgery or equivalent, and 8130 registered dental surgeons with a Bachelor of Dental Surgery and Equivalent 20. Meanwhile, low retention and absenteeism among health workers are two major problems in rural areas⁴⁵.

In a similar vein, dental service providers are concentrated in urban areas and dental services are provided by both the public and private sector. The positions for dental surgeons (dentists) are available at upazila-level but most of the positions remain vacant and at the same time, it is difficult to retain dental practitioners in rural areas. Meanwhile, dental auxiliaries are registered by Bangladesh Medical & Dental Council (BM&DC), and are referred as “dental technologists” in Bangladesh. As reported in 2012, the number of registered dental technologists were 1886⁴⁶, while according to the DGHS health and education survey, this figure has raised to 11216 in 2017²⁰.

In Bangladesh, dentists work as clinicians while dental technologists provide assistance to dentists. Foreign dentists are welcomed to practice dentistry in Bangladesh, since there are a lot of vacant positions in both the public and private sector. Prospective dentists need to pass the license exam conducted by BM&DC in order for them to practice in the country⁴⁷.

Medical and Dental Healthcare Services: Malaysia

Malaysians of all age groups are eligible for publicly-funded health services, however, these subsidised services are certain aspects, and the range of available services differs across the country. Furthermore, public primary care services are under considerable strain. Patients in public hospitals and health clinics often face staff shortages, hence, patients with non-emergencies might encounter long waits. The national health policies are mainly focussed on public health and health promotion²⁴. Hospital policies are created with two main objectives, empowering speciality care in large hospitals and enhancing the number of ambulatory centres¹⁴. In regard to dentistry, adults and the elderly are eligible for subsidised tooth fillings, extractions, dentures and emergency treatments. These treatments are available only on an appointment basis. This leads to a low uptake rate for dental service with limited slots available and long waiting list to obtain such services. In the meantime, schoolchildren up to age¹⁷, with their parents' con-

sents, have access to free dental check-ups and treatments which are provided by dental therapists under the school dental programme^{29,35,36}.

Malaysia is constantly experiencing demographic and epidemiological transitions as the country approaches the developed nation status. The advent of new technology also expands the possibilities for intervention as the population's demand for health care continues to rise. Undoubtedly, this will increase the expectation for more high quality health care. Hence, the government will need to address the growing concerns of equity and efficiency while balancing the policy-politic influence in such financial constraints for a better health reform for Malaysia in the year 2020 and beyond⁴⁸.

Medical and Dental Healthcare Services: Bangladesh

The health services in Bangladesh are provided by two main providers, the public and private sectors. Public health services, including health promotion and preventive services are provided by Ministry of Health and Family Welfare. The Government of Bangladesh is constitutionally committed to “supply the basic medical requirements to all segments of the people in the society” and the “improvement of the nutritional and the public health status of the people”⁴⁹. Primary and ambulatory cares are delivered through a vast network of public facilities, particularly community-based health care programme delivered by the community clinics⁵⁰. Patients tend to visit outpatient departments of major urban hospitals to receive ambulatory care. Meanwhile, secondary and inpatient cares are provided through public facilities at the upazila, district health clinics, medical colleges and specialist urban hospitals, as well as private hospitals which are mainly located in the urban areas⁵⁰.

Referral system plays a major role in the health care delivery system in Bangladesh. This ensures that minimal cost is spent. Community clinics are responsible to treat minor conditions while patients with more severe condi-

tions will be referred to bigger district hospitals or specialist hospitals. At present, there are 35 dental colleges and dental hospitals; 9 are public hospitals, and 26 are private. Both public and private hospitals have sufficient outdoor facilities and the fees for dental treatment are expensive at the private dental hospitals²⁰. In contrast, public dental hospitals offer lower fees for dental treatment. Therefore, they attract more patients and there is a long waiting list, since the fees are cheaper at public hospitals. Manpower shortage at the public dental hospitals has worsened the long waiting issue. Consequently private dental hospitals have more sophisticated treatment facilities based on appointment. The government of Bangladesh however does not provide any school oral health program and no NGOs have provided primary and secondary care for dental health services been reported elsewhere.

Bangladesh has set a good example of low cost provision of public healthcare and it has been proposed as a role model for other developing countries in the region. Yet, it is going through a transition period where the health system is facing enormous challenges in catering for the health needs of more than 163.0 million people, along with influx of forcibly displaced Burmese nationals. The sheer number of new arrivals has overwhelmed the existing health services and this caused significant gaps in the overall provision of essential lifesaving health services to affected populations and surrounding communities. In 1961, Dhaka Dental College, the first dental college was established at Bangladesh as part of the Dhaka Medical College. At that time, people's knowledge about dental treatment was very low. It took around 20 years for the dentists to achieve dental awareness among the people in the city. In 1980s, many dentists were given the opportunities to further their studies in various specialties area in Japan and other countries. However, despite the arrival of new technologies and new dental facilities in this country, the number of qualified dentists is still inadequate and the overall public oral health awareness is still low⁵¹.

The government will need to focus on this daunting emergency by for example, primary healthcare provision, reproductive, maternal and child healthcare as well as planning for outbreak preparedness and active responses. The Bangladeshi health system is at a crossroad and investment in health will contribute to the further improvement of the health of the population, and fulfil the government's mission to provide universal health coverage within the foreseeable future and attain its Sustainable Development Goals (SDG)⁵².

Recent Situation and Challenges: Malaysia

The Malaysia government has constantly adopted a balanced development approach that gives equal emphasis to both economic growth and the wellbeing of the Malaysians⁵³. While there is no standard definition of wellbeing, the term is generally associated with a standard of living and quality of life that encompasses economic, social, physical and psychological aspects, and is beneficial for society^{54,55}. Since 1957, the public has recognised the importance of health care services and the government has worked to provide equitable health care and health care financing^{25,33,48}. The ministry has reorganised public primary health care services and accelerated their growth^{25,56}, particularly after the Alma Ata Declaration in 1978⁵⁷.

As stated earlier, the Malaysian government finances the public health services through the Consolidated Revenue Fund under the Ministry of Finance, while the sources from the private sector are essentially from the consumers. The system of financing is inclined towards the public sector and the public only has to pay a nominal fee of RM1 for each outpatient visit⁵⁸ in accordance to the Fees (Medical) Order 1976⁴⁸. Government employees and their family members are given free public healthcare and they benefit from these services even after their retirement. Meanwhile, private employees and those under Social Security Organization (SOCSO) and Employees Provident Fund (EPF) scheme do not receive any health benefits after retirement⁵⁸. The health care service in Malaysia is chang-

ing towards wellness service as opposed to illness service and as mentioned earlier, Malaysian Ministry of Health (MOH), being the main provider of health services, may need to manage and mobilise better health care services by providing better health care financing mechanisms⁵⁶. There are also ongoing changes in the country policy following newly introduced trade liberalisation, which also affects health services, including the medical and dental profession, due to tighter the regulation and legislation for the profession^{42,59}. Trade liberalisation in the dental sector has also been widely debated, as it shifts the economic factors from the public sector to the private sector⁶⁰. It also supports the extensive liberalisation policies on privatisation, fiscal austerity, deregulation, free trade, and reductions of government spending to enhance the role of the private sector in the country's economy^{61,62}. One of the impacts of this policy is the rapid growth in dental education, specifically in developing countries⁶³⁻⁶⁵ like Malaysia. This might also result in uncertainties in the future system, level of care, volume needed, market changes and production of future health workforce^{35, 66}. In this light, strong qualified health workforce is essential for countries to so that they can progress towards the goal of universal health coverage UHC to promote equity and social justice^{12,67}.

The recently announced Eleventh Malaysia Plan (11MP) 2016-2020 has presented a health plan that moving towards achieving universal access to quality healthcare⁵³. In the previous Tenth Malaysia Plan 2011-2015, the government invested significant resources to enhance the wellbeing of the Malaysian people. Improvements in the healthcare sector has led to an increase in life expectancy, decrease in infant and maternal mortality rates, and improvements in access to healthcare services²⁴. In the 11MP, wellbeing remains a priority for realising Vision 2020. Improvements in healthcare will focus on addressing underserved populations, improving health system delivery to enhance efficiency and effectiveness, and intensifying collaboration with the private sector and NGOs⁵³. This is line with WHO recommendation on universal health coverage

approach^{68,69}. Furthermore, the appointment of a new ruling party in the country has led to a growing expectation amongst public and health professionals on whether the healthcare and services in the country will be governed more effectively⁷⁰. The 11 MP is geared up as part of the Malaysian Budget 2019 tabled recently⁷¹, indicating there might be potential transformation and revolution in the Malaysian healthcare system^{48, 58}.

Potential Reform for Malaysia

As clarified earlier, expectation is rising following the appointment of a new ruling party in the country. This necessitates the new government to tremendously improve the level of healthcare in the country. Multidisciplinary involvements are required to promote health financing, health care and disease prevention. Thus, it is recommended for public and private sectors to work collaboratively. Furthermore, the role of traditional medicine should be increased to complement western medicine in medical therapy to support in the delivery of quality health care. Community involvement is also necessary to ensure this that large scale target could be reached. Moreover, the issue of universal health coverage should be addressed through efficiently delivering a wider range of care. This could be done through increase by promoting preventive, curative, rehabilitative, and palliative cares to all individuals, so that they have access to quality services they need at an affordable rate, based on the principles^{67,68}.

Another potential reform is to extend the health insurance coverage to dental services. The health insurance scheme, which requires compulsory contribution from employers and employees, is the main funding source for both private and public health care sectors. The traditional support systems in the country only permit medical counterpart to be covered while some private insurance schemes only covered certain types of basic dental treatments, limiting public access to optimum dental care. Therefore, governments need to mobilise these economic-social networks to overcome these problems.

Recent Situation and Challenges: Bangladesh

Bangladesh is a country with a large population, which is around 163 million¹⁵. Despite having a huge amount of Bangladeshi people, 725,000 Rohingya refugees had fled to Bangladesh since 2017, causing overwhelmed population living in this country¹⁷. Meanwhile, in order to overcome this matter, the size of the professional health workforce has been increased over time, but it still yet to fulfil the requirements. As a result, Bangladesh continues to suffer from a critical lack of human resource for health (HRH). The WHO recommends the ratio of 3 nurses for 1 physician, with more than 2 doctors in practice for every 1 nurse. However, in 2007, there were only around 5 physicians and 2 nurses per 10,000 population, particularly in hard-to-reach areas⁷² despite the density per 10,000 population of physicians and nurses had increased over the previous decade from 1.9 physicians to 5.4 physicians, and 1.1 nurses to 2.1 nurses. Similarly, density of dentists has increased, but remains very low from 0.01 in 1998 to 0.30 in 2007⁷².

On the other hand, most public and private dental clinics were situated in the urban areas⁵¹. Doctors posted to rural areas have low retention as they prefer to practice in private clinics in big cities. Thus, both pull and push factors are at work. There is a higher concentration of facilities in the urban areas; prospects of good private practice and better opportunities for higher education and training as well as a higher standard of living and more modern lifestyle. All of these have driven the professionals (doctors) out of the rural areas. Similarly, there are other factors such as the lack of infrastructure, supporting staff, and supplies in rural facilities; political interference, the lack of clear rules for “reward and punishment”, the absence of rules for rural postings and lesser promotion and education opportunities. Doctors in the rural areas also have lower standard of living, which all push professionals (doctors) towards working the urban areas⁷². In addition, the shortage of qualified doctors in the country is compounded by the fact that the “brain drain” (migration of skilled work-

force abroad) is relentless. In the meantime, most people living in the rural areas, especially schoolchildren, do not practice good oral hygiene care. Only one-third of primary schoolchildren in rural Bangladesh use toothbrush, causing a high number of gingivitis, caries and halitosis cases⁷³.

Potential Reform for Bangladesh

Even though Bangladesh has a well-structured healthcare system from to grass root level through the provision of primary health care, the provision of dental care is not yet optimum. There is still lack of dentists and dental facilities in the community level due to a human resource for health (HRH) crisis. Currently, there are 35 public and private dental college hospitals in Bangladesh which supply a qualified licensed dentists to practice in the urban and rural areas. Consequently, this study suggests that post-graduation courses and dentistry training should decentralized in order to train more dentists to serve in hard-to-reach areas⁷⁴.

To increase retention, currently the Bangladesh government has taken an initiative of recruiting a handful of doctors both MBBS and BDS approximately 10,000 through Bangladesh Civil Service (BCS) examination by the year of 2019., the number of recruitment through BCS for government job of BDS doctors (dentists) is quite limited in comparison to the MBBS doctors (physicians). Therefore, it is suggested to open up more facilities and posts for dentists in order to provide better dental care at community and grass root level. School dental care service therefore should be introduced in Bangladesh, in order to improve the oral healthcare awareness among schoolchildren.

Budget allocated to the health sector for the fiscal year 2017-18 was 5.4%, which was decreased to 5% for the 2018-19 fiscal year. This is far below WHO recommendation of 15% of the total budget needs. As Bangladesh has a much lower allocation, it is recommended for the government to offer higher allocation to the health sector in order to ensure universal provision of quality and affordable

health care to everyone ⁷⁵.

These cross-country appraisals of health systems allows a reflection of the respective country's effort to promote greater accountability among policy-makers in order to drive reform for a better health policy. Hence, it is apt to perform comparisons between high performing countries with the best outcomes if it could provide empirical bases for better governance .

Kaynaklar

1. Ministry of Tourism. Malaysia Truly Asia. Putrajaya: Ministry of Tourism Malaysia 2013.
2. Department of Survey and Mapping Malaysia. Malaysia Report Map. In: Map M, ed: The Department of Survey and Mapping Malaysia, 2013: A coloured political (administrative) map that covers Peninsular Malaysia, Sabah and Sarawak.
3. Department of Statistics Malaysia. Current Population Estimates, Malaysia, 2017-2018. Putrajaya: Department of Statistics, Malaysia, 2018.
4. Department of Statistics Malaysia. Report of the Population Projections of Malaysia 2010-2040. Putrajaya: Department of Statistics, 2012.
5. Department of Statistics Malaysia. Population Distribution and Basic Demographic Characteristics Report 2010. Putrajaya: Department of Statistics of Malaysia, 2011.
6. Worldmeter. Malaysia Population (LIVE). 2018.
7. Department of Statistics Malaysia. SALARIES & WAGES SURVEY REPORT, MALAYSIA, 2017. Putrajaya: Department of Statistics, 2018.
8. Calache H, Hopcraft M. Evaluation of a pilot bridging program to enable Australian dental therapists to treat adult patients. *Journal of Dental Education* 2011;75(9):1208.
9. Abi Nahed J. Legislative review of Oral Health in Canada: In Particular Long-Term Care Facilities. Ottawa: Health Canada, Office of the Chief Dental Officer, 2006.
10. Arnett MR, Forde R. Increasing student diversity and cultural competence as part of Loma Linda University School of Dentistry's service mission. *J Dent Educ* 2012;76(6):721-7.
11. The World Bank. Life expectancy at birth, total (years). US: World Bank Group, 2018.
12. WHO. World health report 2013: Research for universal health coverage. Geneva: World Health Organization, 2013.
13. Malaysian Dental Council. Malaysian Dental Council Bulletin. Putrajaya: MDC, 2013.
14. WHO. Malaysia Health System Review: Asia Pacific Observatory on Health Systems and Policies, World Health Organization, 2013.
15. CIA. The World Factbook: South Asia- Bangladesh. Washington, D.C: Central Intelligence Agency, 2018.
16. The World Bank. Bangladesh: Data. US: World Bank Group, 2018.
17. Wee RY. Which Country Is The World's Most Densely Populated?: World Atlas, 2018.
18. Statistics Times. List of Countries by Population Density. 2018.
19. UNICEF. Bangladesh humanitarian situation report no. 38 (Rohingya influx). Bangladesh: UNICEF, 2018.
20. Health Bulletin. Bangladesh: Country profile with health indicators. Dhaka, Bangladesh: Management Information System (MIS), Directorate General of Health Services (DGHS), 2017:18-24.
21. Bangladesh Bureau of Statistics. Gross Domestic Product (GDP). Dhaka, Bangladesh: Bangladesh Bureau of Statistics, 2018.
22. The World Bank. Helping Bangladesh Reach Middle Income Country Status. US: World Bank Group, 2016.
23. United Nations. Leaving the LDCs category: Booming Bangladesh prepares to graduate. Main Office: Bangkok, Thailand: Department of Economic and Social Affairs., 2018.
24. Ministry of Health Malaysia. Country Health Plan-10th Malaysia Plan 2011-2015. Putrajaya: Ministry of Health Malaysia, 2010.
25. Aljunid SM. Health Policy in Malaysia: Three Central Policy Issues. Faculty of Medicine, UKM, 2014.
26. Petersen PE. World Health Organization global policy for improvement of oral health--World Health Assembly 2007. *Int Dent J* 2008;58(3):115-21.
27. WHO. Ottawa Charter for Health Promotion. Ottawa, Canada: World Health Organization, 1986.
28. Oral Health Division Malaysia. Malaysia's National Oral Health Plan 2010. A lifetime of Healthy Smiles. Putrajaya: OHD, Ministry of Health Malaysia, 2006.
29. Oral Health Division Malaysia. Oral Health Care in Malaysia. Putrajaya: OHD, Ministry of Health Malaysia, 2005.
30. Institute for Health System Research. Malaysia Healthcare Demand Analysis: Inequalities in Healthcare Demand & Simulation of Trends and Impact of Potential Changes in Healthcare Spending. Malaysia: Health Policy Research Associates (HPRA) and Institute for Health Systems Research (IHSR), Ministry of Health Malaysia, 2013.
31. Health Bulletin. Healthcare network in Bangladesh. Dhaka, Bangladesh: Management Information System (MIS), Directorate General of Health Services (DGHS), 2017:25-32.
32. Ahmed SM, Evans TG, Standing H, Mahmud S. Harnessing pluralism for better health in Bangladesh. *Lancet* 2013;382:1746-55.
33. Ministry of Health Malaysia. Malaysia Health Care Demand Analysis: Inequalities in Healthcare Demand & Simulation of Trends and Impact of Potential Changes in Healthcare Spending: Health Policy Research Associates (HPRA) and Institute for Health Systems Research (IHSR), 2013.
34. Ministry of Health Malaysia. Health Facts 2013. Putrajaya: Health Informatics Centre, Planning and Development Division, MOH Malaysia, 2014.
35. Malaysian Dental Association. Malaysian Dental Association- President Message. Kuala Lumpur: MDA, 2014.
36. Malaysian Dental Council. Malaysian Dental Council Bulletin. Putrajaya: MDC, 2014.
37. USAID. Tracking Urban Health Expenditures - Preliminary Results from Secondary Analysis of Bangladesh National Health Account: Bangladesh Ministry of Health Health Finance and Governance, 2015.
38. WHO Bangladesh. Health System Financing. World Health Organization Bangladesh, 2018.
39. Ministry of Health Malaysia. Health Facts 2012. Putrajaya: Health Informatics Centre, Planning and Development Division, MOH Malaysia, 2013.
40. Ministry of Health Malaysia. Health Facts 2010. Putrajaya: Health Informatics Centre, Planning and Development Division, MOH Malaysia, 2011.
41. Ministry of Health Malaysia. Health Facts 2015. Putrajaya: Health Informatics Centre, Planning and Development Division, MOH Malaysia, 2016.
42. The Commissioner of Law Revision Malaysia. Dental Act 1971: online version of updated text of reprint. Putrajaya: Malaysian Law Journal SDN BHD, 2014.
43. Malaysian Dental Council. Dental Act 2018: Laws of Malaysia. Putrajaya: MDC, 2018.
44. Center for Research and Information. Health Services for All: the Bangladesh Story. Dhaka, Bangladesh: Center for Research and Information, 2014.
45. Joarder T, Rawal LB, Ahmed SM, Uddin A, Evans TG. Retaining Doctors in Rural Bangladesh: A Policy Analysis. *Int J Health Policy Manag* 2018;7(9):847-58.
46. Ministry of Health and Family Welfare. Human Resources Development (HRD) Data Sheet-2011 of MOHFW. Dhaka, Bangladesh: Human Resources Development (HRD) Unit, 2011.
47. The Daily Star. 46% teaching posts vacant at medical and dental colleges. 2019.
48. Chai PY, Whynes DK, Sach TH. Equity in health care financing: the case of Malaysia. *International Journal for Equity in Health* 2008;7:1-14.
49. Islam A, Biswas T. Health system in Bangladesh: Challenges and opportunities. *American Journal of Health Research* 2014;2:366-74.
50. Ahmed SM, Alam BB, Anwar I, Begum T, Huque R, Khan JAM, Nababan H, Osman FA. Bangladesh health system review. Manila: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, 2015.
51. Polan AMA, Saito T. A Short Review of Bangladesh Dentistry. *The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido* 2011;30:23-8.
52. DGHS. Universal health coverage (UHC); Bangladesh on path to UHC. In: Journey to SDGs 2030 for health. Dhaka, Bangladesh: Directorate General of Health Services, 2017.
53. Ministry of Economic Affairs Malaysia. The Eleventh Malaysia Plan (11MP) 2016-2020: Anchoring Growth on People. In: Unit EP, ed. Putrajaya: Ministry of Economic Affairs, 2018.
54. Acheson RM. The definition and identification of need for health care. *J Epidemiol Community Health* 1978;32(1):10-5.
55. Saracci R. The World Health Organisation needs to reconsider its definition of health. *British Medical Journal* 1997;314(7091):1409-10.
56. Ministry of Health Malaysia. Malaysia Health System Review. Putrajaya: Asia Pacific Observatory on Health Systems and Policies, WHO, 2013.
57. WHO. UNICEF Primary Health Care. Alma Ata 1978. Geneva: World Health Organization, 1978.
58. Kananatu K. Healthcare financing in Malaysia. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2002;14:23-8.
59. Malaysian Dental Council. Dental Bill 2012: Laws of Malaysia. Putrajaya: MDC, 2012.
60. Torres CA. Education and Neoliberal Globalization. New York and London: Routledge, 2009.
61. Saad-Filho A, Johnston D. Neoliberalism: a critical reader. University of Michigan: Pluto Press, 2005.
62. Thorsen DE. The neoliberal challenge: what is neoliberalism? *Contemporary Readings in Law and Social Justice* 2010;2(2):188-214.
63. Enwonwu CO, Falkler WA, Jr., Phillips RS. Noma (cancrum oris). *Lancet* 2006;368(9530):147-56.
64. WHO. Human resources for health country profile. Indonesia. Geneva: World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2010.
65. WHO. Human resources for health country profile. Thailand. Geneva: World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2010.
66. Malaysian Dental Council. Malaysian Dental Council Bulletin. Putrajaya: MDC, 2010.
67. WHO and World Bank Group. Tracking universal health coverage: First global monitoring report. France: World Health Organization, 2015.

68. Campbell J, Buchan J, Cometto G, David B, Dussault G, Fogstad H, Fronteira I, Lozano R, Nyonator F, Pablos-Mendez A, Quain EE, Starrs A, Tangcharoensathien V. Human resources for health and universal health coverage: fostering equity and effective coverage. *Bull World Health Organ* 2013;91(11):853-63.
69. WHO. Universal health coverage (UHC)-fact sheets. Geneva: World Health Organization, 2015.
70. Fong LH. How new Health Minister wants everyone to get good healthcare. *The Star Online*. Petaling Jaya, Selangor: *The Star*, 2018.
71. Ministry of Finance Malaysia. Budget 2019. Putrajaya: Ministry of Finance, 2018.
72. World Bank. *The Path of Universal Coverage in Bangladesh*. World Bank Group, 2015.
73. Sarwar AFM, Kabir MH, Rahman AFMM, Haque A, Kasem MA, Ahmad SA, Debnath PK, Mallick PC, Hoque MM, Hossain KA, Khan SI, Ahmed AHHU, Parveen S. Oral hygiene practice among the primary school children in selected rural areas of Bangladesh. *Journal of Dhaka National Medical College & Hospital* 2012;18(1).
74. WHO. *Mapping of health professional education institutions in Bangladesh*. World Health Organization, 2018.
75. IRBD. CPD 2019: An analysis of the national budget for FY2019-20. . *Independent Review of Bangladesh's Development*, 2019.
76. Irani B. Doctors demand 12% budget be allocated for health sector. *Dhaka Tribune*, 2019.

Subklinik Hipotiroiditli Çocuklarda Ağız Sağlığı Durumunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Oral Health Status of Children with Subclinical Hypothyroidism

Nuray Tüloğlu¹, Tuğçe Kaliçoğlu², Birgül Kirel³

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir

² Serbest Çocuk Diş Hekimi, Çanakkale

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

ORCID

Nuray Tüloğlu <https://orcid.org/0000-0001-6410-9126>

Tuğçe Kaliçoğlu <https://orcid.org/0000-0002-4784-2884>

Birgül Kirel <https://orcid.org/0000-0002-8313-5677>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Nuray TÜLOĞLU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Meşelik Kampüsü/ESKİŞEHİR

Tel: +90 222 239 37 50 / 4407 E-mail: nuraytuloglu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 30-10-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 05-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Tüloğlu N., Kaliçoğlu T., Kirel B., Subklinik Hipotiroiditli Çocuklarda Ağız Sağlığı Durumunun Değerlendirilmesi,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):219-224 DOI:10.34084/bshr.640291

Öz

Amaç	Bu çalışmada, subklinik hipotiroiditli çocuk hastaların ağız sağlığı durumunun değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Araştırmaya 4-18 yaş aralığındaki 36'sı subklinik hipotiroiditli (deney grubu), 36'sı sağlıklı (kontrol grubu) toplam 72 çocuk dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen çocukların ağız sağlığı durumunu belirlemek için DMFT/dft indeksi, gingival indeks, plak indeksi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde 2 yönlü varyans analizi (two-way ANOVA) ve Bonferroni testi kullanıldı.
Bulgular	Deney grubunun DMFT değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın sadece 13-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Plak indeksi ve gingival indeks skorları açısından kontrol ve deney grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (p>0.05).
Sonuç	Subklinik hipotiroiditli çocuk hastalarda diş çürüğü görülme sıklığının sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek olduğu ancak periodontal sağlığın etkilenmediği belirlendi. Bununla birlikte, bulgularımızın desteklenmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.
Anahtar Kelimeler	Çocuk, Diş çürüğü, Subklinik hipotiroidi, Periodontal sağlık.

Abstract

Objective	To assess and compare the oral health status of children suffering from subclinical hypothyroidism and healthy children.
Materials and Methods	A total of 72 children, 36 with subclinical hypothyroiditis (experimental group) and 36 healthy controls (control group) were included in the study. DMFT/dft index, gingival index, and plaque index were used to determine the oral health status of the children included in the study. Two-way ANOVA and Bonferroni test were used for statistical analysis of the obtained data.
Results	It was determined that DMFT values of the experimental group were higher than the control group but the statistically significant difference was only observed in the 13-18 age group (p<0.05). It was detected that there was no significant difference between the control and experimental groups in terms of plaque index, and gingival index scores.
Conclusion	: It was determined that the prevalence of dental caries in children with subclinical hypothyroidism was higher than in healthy children, but periodontal health was not affected. However, we believe that larger population studies should be carried out to support our findings.
Keywords	Child, Dental caries, Subclinical hypothyroidism, Periodontal health.

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi, serum serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) hormon seviyelerinin normal olmasına karşın, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesinin yüksek olması ile karakterize tiroid fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır^{1,2}. Aşikar hipotiroidi ile aynı etiyojyeye sahip olan subklinik hipotiroidinin en sık nedenini kronik otoimmün tiroidit (Haşimato tiroiditi) oluşturmaktadır^{3,4}. Bunun yanı sıra, boyun bölgesine alınan radyoterapi, tiroid cerrahisi, sigara kullanımı, yaş, cinsiyet, iyot metabolizması ve ilaç kullanımı (lityum, amiodaron) gibi faktörler de subklinik hipotiroidi nedenleri arasında yer almaktadır^{3,5,6}.

Subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı popülasyon, ırk, bölge, yaş, cinsiyet ve TSH ölçüm metoduna göre farklılık gösterebilmektedir⁵. Yetişkin popülasyonunda görülme sıklığının %1-10 arasında değiştiği, kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözleendiği ve yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir⁷⁻⁹. Çocukluk çağı ve ergenlik döneminde görülme sıklığı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yetersiz olmasına rağmen, çocuklarda görülme sıklığının %2'den az olduğu rapor edilmektedir⁹.

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik olmasına rağmen, hastaların bazılarında cilt kuruluğu, halsizlik, soğuk intoleransı, uyku ve hafıza bozukluğu, kilo alımı, ses kalınlaşması, gözlerde şişlik ve kas krampları gibi hipotiroid belirtileri gözlenebilmektedir^{3,9-11}.

Hipotiroiditli hastalarda ağız bulgularının değerlendirildiği sınırlı sayıdaki çalışmalarda tükürük fonksiyonlarının etkilendiği, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların görülme sıklığının arttığı ve liken plenus lezyonları görüldüğü rapor edilmiştir¹²⁻¹⁶. Yapılan literatür araştırmasında, hipotiroiditli hastaların ağız sağlığının değerlendirilmesi ile ilgili az sayıda çalışma olduğu ve bu çalışmaların çoğunlukla yetişkin bireyler üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir^{12-14,16}. Bu nedenle bu çalışmada, subklinik hipotiroiditli çocuk hastaların ağız sağlığı durumunun

değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 4-18 yaş aralığında Subklinik Hipotiroidit tanısı konan ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na başvuran aynı yaş grubundan rastgele seçilmiş herhangi bir sistemik hastalığı olmayan çocuk hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Araştırma başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar Tarihi: 02.01.2018; Sayı No: 80558721/32) onay alındı. Aydınlatılmış onam formu ebeveynler ve çocuk yaş grubu için ayrı olarak hazırlandı ve 16 yaş ve üzeri çocuklardan yazılı onam alındı. Diğer yaş grubu için anlayabilecekleri dilde hazırlanan onam formu ile çocuklardan sözlü izin, ebeveynlerinden ise yazılı onam alındı.

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Araştırma başlangıcında, PASS 11 paket programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Kullanılan veriler "Evaluation of xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis" isimli makaleden alındı. Odds oranları göz önünde bulundurularak yapılan güç analizinde %81 güç ile her bir grupta en az 36 kişi ile çalışılmasının uygun olduğu saptandı.

Deney Grubu

Araştırmamızın deney grubuna, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 4-18 yaş arası çocuklardan subklinik hipotiroidi tanısı konan çocuklar dahil edildi. Çocukların TSH ve serum sT4 düzeyleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda modüler hormon cihazı (Roche Cobas8000r, North America) kullanılarak immunoassay yöntemiyle belirlenmiştir. Buna göre sT4 değerleri normal iken TSH değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal referans aralığının üst sınırı

rından daha yüksek olan hastalara subklinik hipotiroidi tanısı konmuştur. Aynı zamanda TSH değeri yaşa ve cinsiyete göre normal referans aralığının üst sınırından daha yüksek olan hastalarda tiroid palpabl ise haşimato tiroiditi şüphesi göz önünde bulundurularak anti Tg ve antiTPO antikollarına da bakılmıştır. Subklinik hipotiroidinden başka herhangi bir sistemik hastalığı bulunan ve son üç ayda herhangi bir ilaç kullanmış olan çocuklar ise araştırmaya dahil edilmedi.

Kontrol Grubu

Araştırmamızın kontrol grubuna Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, son üç ayda herhangi bir ilaç kullanmamış olan ve subklinik hipotiroidi tanısı olan çocuklar ile aynı yaşta olan çocuklar arasında rastgele seçilen çocuklar dahil edildi. Ayrıca araştırmamızın kontrol grubu oluşturulurken sağlıklı çocukların da subklinik hipotiroidi olabileceği göz önünde bulundurularak sT4 ve TSH kan değerleri çalışılarak subklinik hipotiroidi olmadığı onaylandı.

Araştırma dahil edilen çocuklar yaşlarına göre 0-6, 7-12, 13-18 olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Ağız ve Diş Sağlığının Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen tüm çocukların ağız içi muayenesi klinik ortamında ayna ve sond yardımı ile tek bir diş hekimi (T.K.) tarafından gerçekleştirildi. Araştırmaya dahil edilen çocukların ağız ve diş sağlığı değerlendirilirken dental anomali varlığı, çürük, dolgulu ve kayıp dişlerin tayini ve periodontal durumu incelendi.

DMFT/dft Değerlendirmesi

Diş çürüğünün değerlendirilmesinde, süt ve daimi dişlerde dft/DMFT indeksi kullanıldı. Araştırma gruplarının dft/DMFT değerlerinin belirlenmesinde; çürük (d-D), çürük nedeniyle çekilmiş (M) ve çürük nedeniyle dolgu yapılmış (f-F) dişlerin toplamının, grupta toplam muayene

edilen kişi sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Periodontal Durumun Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen çocukların periodontal dokularının değerlendirilmesinde Silness-Löe Plak İndeksi ve Löe-Silness Gingival İndeksi kullanıldı.

Silness-Löe Plak İndeksi

Ağız içerisinde var olan tüm dişler hava spreyi ile kurutulup rulo pamuk tamponlar ile izole edildi. Dişlerin mezial, distal, labial ve lingual yüzeyleri olmak üzere toplam dört yüzeyinde göz ve periodontal sond yardımı ile plak varlığı değerlendirildi. Her bir dişin her bir yüzeyine verilen 0-3 arası değerler toplanıp 4'e bölünerek dişin skoru, dişlerin skor toplamı toplam incelenen diş sayısına bölünerek her bir birey için plak indeks skoru saptandı¹⁷. Silness-Löe Plak İndeksi değerleri Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo 1. Silness-Löe plak indeksi değerleri¹⁷

0	Göz ve sonda ile değerlendirildiğinde gingival alanda plak olmaması
1	Çıplak gözle gözlenmeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı
2	Diş eti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenen, aproksimal bölgeyi içine almayan plak varlığı
3	Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur, interdental bölgeyi tamamen dolduran yoğun plak varlığı

Löe-Silness Gingival İndeksi

Ağız içerisinde var olan tüm dişler hava spreyi ile kurutulup rulo pamuk tamponlar ile izole edildi. Dişlerin mezial, distal, labial ve lingual yüzeyleri olmak üzere toplam dört yüzeyinde göz ve periodontal sond yardımı ile diş eti değerlendirildi. Her bir dişin her bir yüzeyine verilen 0-3 arası değerler toplanıp 4'e bölünerek dişin skoru, dişlerin skor toplamı toplam incelenen diş sayısına bölünerek her bir birey için gingival indeks skoru saptandı¹⁸. Löe-Silness Gingival İndeksi değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

0	Normal dişeti, iltihap, renk değişimi ve kanama yok
1	Hafif inflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem varlığı, sondlamada kanama yok
2	Orta dereceli inflamasyon varlığı, diş etinin parlak, kırmızı ve ödemli olması, sonlamada kanama varlığı
3	Şiddetli inflamasyon, diş etinde belirgin kırmızılık ve ödem varlığı, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon varlığı

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 22 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. DMFT/dft, plak, gingival indeks değerlerinin kontrol ve deney grupları ile yaş grupları dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada 2 yönlü varyans analizi (two-way ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

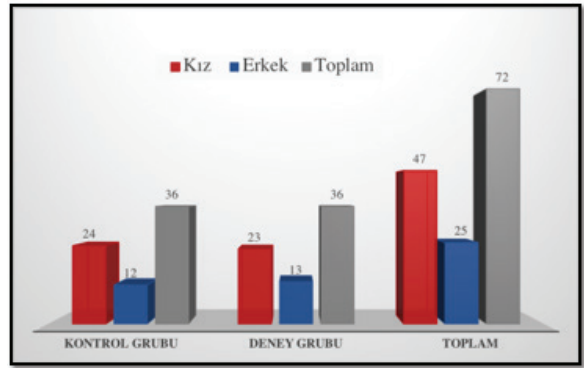
BULGULAR

Araştırmaya Katılan Çocukların Demografik Bulguları
Araştırmamıza 4-18 yaş aralığındaki (ortalama 10.36 ± 3.93 yaş) 36'sı subklinik hipotiroiditi (deney grubu), 36'sı sağlıklı (kontrol grubu) toplam 72 çocuk dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen 36 subklinik hipotiroidit hastasından beş tanesinin anti Tg ve antiTPO antikorlarının pozitif olduğu tespit edildi ve Hashimoto tiroiditi tanısı koyuldu.

Araştırmaya katılan çocukların cinsiyete göre dağılımı Şekil 1'de, yaş ortalamaları ise Tablo 3'de gösterilmektedir. Cinsiyet* ve yaş** göre, kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p^* = 1.00$, Yates's Ki Kare Testi; $p^{**} = 0.919$, İki örneklem t testi).

Çalışma Grupları	n	Yaş (Ortalama \pm Standart Sapma)
Kontrol	36	10.31 ± 3.91
Deney	36	10.41 ± 4.00
Toplam	72	10.36 ± 3.93

$p^{**} = 0.919$, İki örneklem t testi



Şekil 1. Araştırmaya katılan çocukların cinsiyete göre dağılımı

Ağız ve Diş Sağlığının Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen çocuklarda dental anomali varlığı değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidit grubundaki bir çocukta sürnumerer diş, iki çocukta biçim anomalisi, iki çocukta durum anomalisi, bir çocukta infraokluzalde diş ve bir çocukta da hipoplazi varlığı olmak üzere toplam yedi çocukta dental anomali varlığı saptandı. Kontrol grubunda ise iki çocukta durum anomalisi, bir çocukta polidistastema ve iki çocukta anterior çapraz kapanış olmak üzere toplam beş çocukta dental anomali varlığı tespit edildi.

DMFT/dft Değerlendirmesi

Diş çürüğü açısından (dft/DMFT) deney ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, deney grubunun DMFT değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın sadece 13-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p = 0.009$) (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve deney grubunun dft/DMFT değerlerinin karşılaştırılması

Çürük Durumu	Yaş Grubu	Çalışma Grupları (Ortalama±Standart Sapma)		p*
		Kontrol	Deney	
dft	0-6	5.29 ± 3.55	3.67 ± 4.12	0.305
	7-12	3.10 ± 3.58	2.37 ± 3.18	0.465
	13-18	0	0.13±0.35	0.934
DMFT	0-6	0	0	1
	7-12	3.55 ± 1.50	4.63 ± 2.69	0.132
	13-18	6.11 ± 2.61	9 ± 3.7	0.009

p*=İki yönlü varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi

Periodontal Durumun Değerlendirmesi

Hem plak hem de gingival indeks skorları açısından kontrol ve deney grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve deney grubunun periodontal durumlarının karşılaştırılması

Periodontal Durum	Yaş Grubu	Çalışma Grupları (Ortalama±Standart Sapma)		p*
		Kontrol	Deney	
Plak İndeksi	0-6	0.85 ± 0.61	1.38 ± 0.81	0.179
	7-12	1.58 ± 0.80	1.69 ± 0.68	0.668
	13-18	1.40 ± 0.94	1.57 ± 0.79	0.660
Gingival İndeks	0-6	0.11 ± 0.19	0.42 ± 0.49	0.255
	7-12	0.83 ± 0.58	0.69 ± 0.46	0.442
	13-18	0.67 ± 0.80	1.04 ± 0.49	0.169

p*=İki yönlü varyans analizi, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi

TARTIŞMA

Ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır^{19,20}. Sistemik hastalıkların ağız içi bulgularının bilinmesi, hastalığın erken tanısına yardımcı olabildiği gibi ağız hastalıklarına yanlış tanı konmasını önleyip uygun tedavi planlamasının geliştirilmesine de imkân sağlamaktadır.

Endokrin sistem çeşitli hormonların salgılanmasından sorumludur ve homeostazın sağlanması ve devam ettirilmesiyle yakından ilişkilidir²¹. Çocuklarda çeşitli endokrin

bozuklukları arasında en sık gözlenen tiroid bozuklukları olup, tiroid bozuklukları arasında da en yaygın olarak gözlenen hipotiroidittir^{22,23}. Hormonal ve metabolik değişiklikler, genel sağlıkta değişikliklere yol açtığı gibi tükürük bezi fonksiyonlarını da etkilemektedir²⁴. Hipotiroiditi hastalarda ağız bulgularının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmada tükürük fonksiyonlarının etkilendiği, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların görülme sıklığının arttığı ve liken plenus lezyonlarının görüldüğü rapor edilmiştir¹²⁻¹⁶. Yapılan literatür araştırmasında, hipotiroiditi hastaların ağız sağlığının değerlendirilmesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğu ve bu çalışmaların çoğunlukla yetişkin bireyler üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir^{12-14,16}. Ayrıca subklinik hipotiroiditi hastaların ağız sağlığı hakkında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, subklinik hipotiroiditi çocuk hastaların, çürük, dolgulu ve kayıp dişleri ve periodontal durumu incelenerek ağız sağlığı durumunun değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.

Araştırmamızın deney grubu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran subklinik hipotiroiditi gönüllü çocuklardan oluşturuldu. Hastaların kesin tanısının tespit edilebilmesi nedeniyle gönüllü çocuklar Tıp Fakültesine başvuran ve tiroid hormonları ve klinik değerlendirmeler sonucunda subklinik hipotiroidi tanısı konan ve başka herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayanlar arasından seçildi.

Kontrol grubu ise Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'na ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Kontrol grubuna dahil edilen çocukların subklinik hipotiroidi olmadığını desteklemek için sT4 ve TSH kan değerleri çalışılarak subklinik hipotiroidi olmadığı onaylandı.

Diş çürüğü ve periodontal hastalık görülme sıklığını değerlendiren çalışmalarda farklı yaş gruplarında farklı DMFT değerlerinin ve periodontal hastalık prevalansının rapor edildiği görülmektedir²⁵⁻²⁹. Bu nedenle subklinik hipotiroiditli hastaların ağız ve diş sağlığı hakkında elde edilecek verilerin kontrol grubuyla güvenle karşılaştırılabilmesi için oluşturulan kontrol grubunun da benzer yaş aralığına sahip olması gerektiğinden araştırmamızda önce subklinik hipotiroiditli hastalardan oluşan deney grubu, ardından da deney grubuna benzer yaş aralığındaki sağlıklı çocuklarından oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

Hipotiroiditli hastaların ağız bulgularının değerlendirildiği sınırlı sayıdaki çalışmada genellikle tükürük fonksiyonları değerlendirilmiş^{12,14,16,30-32} ve hipotiroiditli hastaların düşük tükürük fonksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir.^{12,14,16,30-32} Tükürük fonksiyonunun azalması diş çürüğü ve periodontal hastalık riskini artırıcı faktörler arasında yer almaktadır³³⁻³⁵. Bu nedenle bu araştırmada, subklinik hipotiroiditli çocuk hastaların çürük ve periodontal durumu değerlendirildi.

Araştırmamıza dahil edilen kızların sayısının erkeklerden daha fazla olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözleendiği bildirilmektedir⁷⁻⁹. Araştırmamıza dahil edilen çocuklar arasında kızların daha fazla olmasının subklinik hipotiroidinin kadınlarda daha sık gözlenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca istatistiksel değerlendirme sonucu yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında (deney ve kontrol) anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Venkatesh Babu ve Patel¹⁵ 2-16 yaş aralığındaki tiroid bozukluğuna sahip (%95 hipotiroiditli, %5 diğer) çocuklarda DMFT ve dft skorlarının sağlıklı çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Al-Rubbaey ve El-Samarrai³⁶ de yetişkinlerde yaptıkları çalışmada tiroid difonksiyonuna sahip grubun DMFS değerinin sağlıklı gruptan istatistiksel ola-

rak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde araştırmamızda da deney grubunun DMFT değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın sadece 13-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Bu bulgular ışığında tiroid disfonksiyonun diş sağlığını olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

İnterlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α tiroid disfonksiyonunu da içeren farklı patolojik durumlarda farklı dokularda üretilen iki ana proinflatuar sitokinlerdir^{37,38}. Bu sitokinler sistemik dolaşıma katılır ve periodontal dokular da dahil olmak üzere tüm vücuda yayılır³⁵. Monea ve ark.³⁵ proinflatuar sitokinlerinin (interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α) serum ve tükürükteki seviyesinin tiroid hormonu ile ilişkili periodontitiste önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Scardina ve Messina³³ da serum tiroid hormonlarının seviyesindeki azalmanın düşük derecede inflamasyona neden olduğunu ve serumda prostoglandin, sitokin ve metalomatriksproteinazların seviyesinin artmasının periodontal sağlık durumunu kötü yönde etkilediğini, alveoler kemik rezorbsiyonuna neden olduğunu ifade etmişlerdir. De Toledo ve ark.³⁹ 1979 yılında yaptıkları çalışmada, hipotiroidizmlilerde periodontal ligamentte dejenerasyon ve alveoler kemik rezorbsiyonunu içeren periodontal değişiklikler gözlemlemişlerdir. Tiroid disfonksiyonlu hastalarda periodontal hastalığın ilerleme nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak Feitosa ve ark.⁴⁰ ratlarda kemik kaybı ile ilişkili periodontitiste tiroid hormonlarının etkisini değerlendirdikleri çalışma sonucunda tiroid hormonlarının serum seviyesinin azalmasının periodontal hastalığa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Venkatesh Babu ve Patel¹⁵ plak ve gingival indeks skorlarının tiroid bozukluğuna sahip çocuklarda (%95 hipotiroiditli, %5 diğer) sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Beriashvili ve ark.³⁰ da sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında tiroid bozukluğuna sahip çocuklarda periodontal hastalık görülme sıklığının arttığını rapor etmişlerdir. Yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada ise orta

seviyedeki gingival inflamasyonun tiroid disfonksiyonlu hastalar arasında yaygın olduğu saptanmıştır³⁶. Hanau ve ark.⁴¹ da yine yetişkinlerde yaptıkları çalışma sonucunda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında tiroid bozukluğuna sahip hastaların zayıf periodontal sağlığa ve daha fazla klinik ataşman kaybına sahip olduğunu bulmuşlardır. Buna karşın araştırmamızda plak ve gingival indeks skorları açısından sağlıklı ve subklinik hipotiroiditi hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Bulgularımızın diğer çalışmalardan farklı olmasının, araştırmamıza sadece subklinik hipotiroiditi hastaların dahil edilmesinden ve çalışma popülasyonunun küçük olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu araştırmaların sınırlamaları dahilinde, subklinik hipotiroiditi çocuk hastalarda diş çürüğü görülme sıklığının sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek olduğu ancak periodontal sağlığın etkilenmediği belirlendi. Bununla birlikte, araştırmamızın bulgularının desteklenmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

Açıklamalar

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2017-45A233 proje numarası ile desteklenmiştir.

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001; 345(4): 260-265.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291(2): 228-238.
3. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician*. 1998; 57(4): 776-780.
4. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. In: Leslie J De Groot, ed. *Thyroid Manager*. Online books. 2013. Published in <http://www.thyroidmanager.org/>
5. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014; 29(1): 20-29.
6. Yüreklı BŞ, Kabalak T, Altın S. Subklinik hipotiroidi meselesi: tedavi edilmeli mi edilmemeli mi?. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*. 2016; 11(2): 55-64.
7. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22(9): 693-697.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(4): 526-534.
9. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(Suppl 1): 23-28.
10. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997; 21(6): 925-935.
11. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36(3): 595-615.
12. Chang CP, Shiau YC, Wang JJ, et al. Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis. *Head Neck*. 2003; 25(2): 132-137.
13. Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, et al. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig*. 2013; 17(1): 333-336.
14. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21(1): e1-5.
15. Venkatesh Babu NS, Patel PB. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2016; 34(2): 139-144.
16. Syed YA, Reddy BS, Ramamurthy TK, et al. Estimation of salivary parameters among autoimmune thyroiditis patients. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(7): ZC01-ZC04.
17. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22(1): 121-135.
18. Løe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967; 38(6): 610-616.
19. Genderson MW, Sischo L, Markowitz K, et al. An overview of children's oral health-related quality of life assessment: from scale development to measuring outcomes. *Caries Res*. 2013 ;47(Suppl 1): 13-21.
20. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Gladowski PA, et al. Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *Am J Prev Med*. 2014; 47(2): 166-174.
21. Carlos Fabue L, Jiménez Soriano Y, Sarrión Pérez MG. Dental management of patients with endocrine disorders. *J Clin Exp Dent*. 2010; 2(4): e196-203.
22. Desai MP. Disorders of thyroid gland in India. *Indian J Pediatr*. 1997; 64(1): 11-20.
23. Desai MP. Thyroid function in children. *J Assoc Physicians India*. 2011; 59(Suppl): 35-42.
24. Szanto A, Csipo I, Horvath I, et al. Autoantibodies to alfa-fodrin in patients with Hashimoto thyroiditis and Sjögren's syndrome: possible markers for a common secretory disorder. *Rheumatol Int*. 2008; 28(11): 1169-1172.
25. Yılmaz AB, Orbak R, Çanakçı N, ve ark. Erzurum ve Düzcéde 6- 12 yaş grubu bireylerde CPITN, df, dmf indekslerini kullanarak periodontal hastalıklar ile diş çürüğüünün değerlendirilmesi ve iki bölgenin karşılaştırılması. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 1997; 7(1): 5-11.
26. Bodur H, Bodur A, Yücesoy V, ve ark. İki farklı yaş grubunda diş çürüğüü prevalansı ve periodontal durumun değerlendirilmesi. *Gazi Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2004; 21(5): 35-39.
27. Kambek Taşveren S, Yalçın Yeler D, Sözen A, ve ark. 12 yaş grubu çocukların diş fırçalama sıklığı-dmf-t ilişkisi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2005; 15(3): 11-14.
28. Gökalp S, Güçüz Doğan B, Tekçiçek M, ve ark. Beş, on iki ve on beş yaş çocukların ağız diş sağlığı profili, Türkiye-2004. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg*. 2007; 31(4): 3-10.
29. Koksall E, Tekciçek M, Yalçın SS, ve ark. Association between anthropometric measurements and dental caries in Turkish school children. *Cent Eur J Public Health*. 2011; 19(3): 147-151.
30. Beriashvili S, Nikolaishvili M, Mantskava M, et al. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction. *Georgian Med News*. 2016; (Issue): 28-34.
31. Persson RE, Persson GR, Kiyak HA, et al. Oral health and medical status in dentate low-income older persons. *Spec Care Dentist*. 1998; 18(2): 70-77.
32. Muralidharan D, Fareed N, Pradeep PV, et al. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 115(5): 617-623.
33. Scardina GA, Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Ann Anat*. 2008; 190(3): 258-63.
34. Siqueira WL, Bermejo PR, Mustacchi Z, et al. Buffer capacity, pH and flow rate in saliva of children aged 2-60 months with down's syndrome. *Clin Oral Investig*. 2005; 9(1): 26-29.
35. Monea A, Elod N, Sitaru A, et al. Can thyroid dysfunction induce periodontal disease? *Eur Sci J*. 2014; 10(15): 74-83.
36. Al-Rubbaey YA, El-Samarrai SK. Oral health status and dental treatment needs in relation to salivary constituents and parameters among a group of patients with thyroid dysfunction. *J Bagh College Dentistry*. 2010; 22(1): 105-108.
37. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, et al. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2): 423-427.
38. Sekeroglu MR, Altun ZB, Algin E, ve ark. Serum cytokines and bone metabolism in patients with thyroid dysfunction. *Adv Ther*. 2006; 23(3): 475-480.
39. De Toledo S, Bozo L, Do Nascimento A, et al. Changes of thyroid gland and periodontal tissues of marmosets related to experimental hypothyroidism. *Rev Bras Pesqui Med Biol*. 1979; 12(2-3): 141-146.
40. Feitosa DS, Marques MR, Casati MZ, et al. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth supporting alveolar bone: A histological study in rats. *J Periodontol Res*. 2009; 44(4): 472-478.
41. Hanau KJ, Naom E, Mahammed HO. CPITN in Iraqi females with thyroid dysfunction. *Mustansiriyia Dent J*. 2018; 9(1): 99-106.

Evaluation of Percutaneous Tracheostomy Cases at An Tertiary Care Center Intensive Care Unit

Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde Perkutan Trakeostomi Olgularının Değerlendirilmesi

Cem Ece

Tinaztepe Galen Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir/TURKEY

ORCID

Cwm Ece <https://orcid.org/0000-0002-5786-0525>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Cem Ece

Tinaztepe Galen Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir/TURKEY

E-mail: cemece.dr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18-11-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 28-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Ece C., Evaluation of Percutaneous Tracheostomy Cases at An Tertiary Care Center Intensive Care Unit, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):245-249 DOI:10.34084/bshr.647658

Abstract

Aim	Percutaneous tracheostomy is frequently performed in intensive care units, especially in patients requiring long-term mechanical ventilatory support. It has advantages such as providing safe airway, facilitating the aspiration of the airways and reducing the length of stay in the intensive care unit. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the percutaneous tracheostomy cases that we opened with the seldinger method at a tertiary care center intensive care unit.
Materials and Methods	Our study was performed retrospectively. The records of 78 patients who underwent percutaneous tracheostomy between June 15, 2016 and August 30, 2018 were included. Patients with surgical and local infection at the intervention site, short neck and large thyroid tissue, cervical vertebra fracture or neck extension restriction, morbid obese and patients under 18 years of age were excluded from the study.
Results	78 patients were included in our study, the mean length of stay in the ICU was 39 days; mean duration of tracheostomy was 16.3 days. Most of the patients were admitted to intensive care unit due to serbrovascular and cardiovascular diseases. Hypotension was detected in four patients after tracheostomy, while wound infection and subcutaneous emphysema were found in one patient.
Conclusion	Percutaneous tracheostomy is an easy method that can be applied to bedside in a short time in patients who need mechanical ventilation for a long time. Intubation and prolonged mechanical ventilator is a useful method that is frequently used in intensive care patients because it reduces side effects, improves patient comfort and facilitates patient care. Complications can be minimized if appropriate patient selection is performed by an experienced physician.
Keywords	tracheostomy, ICU

Özet

Amaç	Perkütan trakeostomi, işlemi yoğun bakım ünitelerinde, özellikle uzun süreli mekanik ventilatör desteği gerektiren hastalarda sıklıkla uygulanmaktadır. Güvenli havayolunun sağlanması, hava yollarının aspirasyonunun kolaylaştırılması ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresinin azaltılması gibi avantajlara sahiptir. Çalışmamızda üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde seldinger yöntemiyle açtığımız perkütan trakeostomi olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	Çalışmamız retrospektif olarak yapıldı. 15 Haziran 2016 - 30 Ağustos 2018 tarihleri arasında perkütan trakeostomi uygulanan 78 hastanın kayıtları incelendi. Girişim bölgesinde cerrahi işlem uygulanmış, lokal enfeksiyonu olan, kısa boyunlu ve büyük tiroid dokusuna sahip hastalar, morbid obez ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya alınmadı.
Bulgular	Çalışmamızda 78 hasta dahil edildi. YBÜ'de ortalama kalış süresi 39 gün; ortalama trakeostomi süresi 16.3 gün saptandı. Hastaların yoğun bakım ünitesine en sık serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yatırıldığı görüldü. Dört hastada trakeostomi sonrası hipotansiyon saptanırken, bir hastada yara enfeksiyonu ve deri altı amfizemi tespit edildi.
Sonuç	Perkütan trakeostomi, uzun süre mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda kısa sürede ve yatak başında uygulanabilen kolay bir yöntemdir. Uzun süreli entübasyon ve mekanik ventilatör desteği gereken yoğun bakım hastalarında sıklıkla kullanılan, yan etkileri azaltan, hasta konforunu artıran ve hasta bakımını kolaylaştıran bir yöntemdir. Uygun hasta seçimi ve tecrübeli uzman hekim tarafından uygulanması ile komplikasyonlar en aza indirilebilir.
Anahtar kelimeler	: trakeostomi, YBÜ

INTRODUCTION

Percutaneous tracheostomy is frequently performed in intensive care units, especially in patients requiring long-term mechanical ventilatory support. It has advantages such as providing safe airway, facilitating the aspiration of the airways and reducing the length of stay in the intensive care unit. It also reduces tracheal complications with prolonged endotracheal intubation. Tracheostomy is most commonly performed in patients with respiratory failure and mechanical ventilator support. Other indications include impaired consciousness, loss of airway protective reflexes, and traumas that endanger the safe airway¹.

Percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) technique is preferred more frequently in intensive care units because of its shorter application time and less complication rate. Percutaneous tracheostomy contraindications are controversial. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the percutaneous tracheostomy cases that we opened with the seldinger method at a tertiary care center intensive care unit.

Materials And Methods

Our study was performed retrospectively. The records of 78 patients who underwent percutaneous tracheostomy between June 15, 2016 and August 30, 2018 were included. Patients with surgical and local infection at the intervention site, short neck and large thyroid tissue, cervical vertebra fracture or neck extension restriction, morbid obese and patients under 18 years of age were excluded from the study.

In our intensive care unit, fentanyl 2µg kg-1, midazolam 0.2 mg kg-1, rocuronium 0.6 mg kg-1 intravenously are administered as percutaneous tracheostomy protocol for analgesia and sedation.

After sedation and muscle relaxation were provided to the patients, they were brought to the head extension with a pillow placed under the shoulders and 100% O₂ support

is obtained. After the second and third intervals of the tracheal cartilage are palpated, a 14 G needle is inserted into the tracheal lumen. After inserting the guide wire into the tracheal lumen, the needle is retracted and dilated with dilator. After enlarging the skin, subcutaneous and trachea with forceps, the appropriate number of tracheostomy tubes are inserted into the trachea.

Finally, after the cuff of the tracheostomy cannula is inflated and the location of the cannula is confirmed, the endotracheal tube is removed. After physical examination, chest x-ray is taken in bed.

Coagulation values, platelet count, trachea and neck structure of the patients included in our study were within normal range. If the patients have any enteral nutrition, they are terminated at least 6 hours before the procedure. Age, gender, primary diagnoses requiring mechanical ventilation, APACHE II score, duration of intubation, length of stay in intensive care unit, duration of total mechanical ventilation, discharge status (healthy, sequelae, mechanical ventilator), postoperative complications (bleeding, subcutaneous emphysema), pneumothorax incorrect passage, hypotension, hypoxia and mortality) intervention times were recorded.

Systolic, diastolic blood pressures, heart rate, and peripheral oxygen saturation values were recorded during the procedure. Hemorrhage in administration site, redness in the application site, the pulmonary X-ray findings were evaluated with patient information system, files and observation notes.

Results

A total of 78 patients were included in the study. The mean length of stay in the ICU was 39 days. The mean duration of tracheostomy was 16.3 days. Demographic data of the patients are shown in Table-1. Serbrovascular, cardiovascular diseases and pneumonia were the most frequent indications for intensive care unit admission. Indications for

intensive care unit admission are shown in Table-2. Hypotension was detected in four patients after tracheostomy, while wound infection and subcutaneous emphysema were found in one patient. Complications of tracheostomy procedure are shown in Table-3.

Gender (Female/Male)	34/44
Mean of age (year)	71,21
Mean of ICU duration (Day)	39
Mean of tracheostomy opening duration (Day)	16,3
APACHE II	18,96
Prognosis(Dismissed/Ex)	26/52

Cerebrovascular disease	22; 28,2
Cardiac failure	14; 17,9
Pneumoniae	16; 20,5
Metabolic Disorder	6; 7,7
Septicemia	12; 15,3
Other	8; 10,2

Hypotension	4; 5,1
Minor Bleeding	2; 2,5
Major Bleeding	0
Wound infection	1; 1,2
Subcutaneous amphysema	1; 1,2
Pneumothorax	0

Discussion

Tracheostomy was first performed by the Egyptians. It is among the oldest known surgical procedures. Although it was used for emergency opening of the airways in the first days of application, it has many indications and it is applied with different methods. Tracheostomy reduces dead space volume and airway resistance. It provides a safe airway and increases patient comfort. In addition, laryngeal damage, vocal cord paralysis, glottic and subglottic stenosis, infection and tracheal stenosis, dilatation, such as dilatation provides the reduction in late-period disadvantages.

Respiratory tract aspiration and nursing care are easier. It may enable the patient to return to speech earlier².

Tracheostomy can be performed by surgical and percutaneous methods. Percutaneous tracheostomy has been increasingly used in intensive care patients because it is less invasive, does not require operating room conditions, and less tissue trauma.

In a study comparing surgical and percutaneous techniques, the procedure time was shorter and the procedure-related bleeding was less³.

Percutaneous tracheostomy was first reported in 1957 by Shelden et al. There have been different applications in the process. In 1990, Griggs et al. developed the technique of Howard guide wire dilating forceps (GWDF, Griggs) using the tool they modified from Howard Kelly forceps⁴.

Although contraindicated percutaneous tracheostomy is controversial, it is not recommended for anatomical causes and coagulation disorders. Children, due to the small and mobile airway, emergency opening of the airway, obesity, short neck or thyroid-induced anatomical defect, where the procedure can not be palpated, coagulation defects are among the cases where PDT is contraindicated.

In addition, it is reported that the complication rate increases in cases where the trainee is inexperienced and in patients who have undergone tracheostomy previously^{5,6}. There are various opinions on when to perform tracheostomy in the ICU. According to many studies, percutaneous tracheostomy is an easy method that can be performed in a short time and has a lower rate of early and late complications. According to these studies, the most influential factor in complication rates is the practitioner's experience⁷.

Today, tracheostomy should be opened between the 2nd and 10th day of mechanical ventilation⁸.

In a prospective study of intensive care patients, patients receiving prolonged mechanical ventilation were evaluated and the patients were divided into early (3rd day) and late (15th day) tracheostomy groups. In the early tracheostomy group, the time to leave mechanical ventilator and exit from intensive care unit was shorter than the other group; The incidence of ventilator-associated pneumonia was lower.

The study showed that the need for sedation was lower in the group that had an early tracheotomy⁹.

In a retrospective study, tracheostomies opened up to ten days were grouped as early group and those opened after 10 days were grouped as late group. In early tracheostomy group, mortality rates were found to be low at 90 days and at the end of the first year¹⁰.

In another study, the early tracheostomy group was grouped as tracheostomy for 6-8 days and the late tracheostomy group was grouped for 13-15 days. In the early tracheostomy group, the duration of ventilator stay and intensive care unit stay were short compared to the other group. however, no significant difference was found in the length of hospital stay and mortality rates¹¹.

Percutaneous tracheostomy procedure of the patients included in our study was performed by experienced anesthesiologists. In our study, mean opening time of tracheostomy was found to be 16.3 days.

Although bleeding, infection, emphysema, trachea and esophageal injuries are the most commonly reported complications of percutaneous tracheostomy, failure to provide airway and cardiac arrest due to this are reported as the most important and mortal complications.

No peroperative complication was observed in the patients included in our study. Minor bleeding was observed in two (2.5%) patients. Culture specimens are taken in case

of redness and discharge at the stoma site in patients who underwent tracheostomy in our intensive care unit. One patient had Methicillin sensitive S.aureus (MSSA) in culture and was sensitive to glycopeptides.

Percutaneous tracheostomy is an easy method that can be applied to bedside in a short time in patients who need mechanical ventilation for a long time. Intubation and prolonged mechanical ventilator is a useful method that is frequently used in intensive care patients because it reduces side effects, improves patient comfort and facilitates patient care. Complications can be minimized if appropriate patient selection is performed by an experienced physician.

Kaynaklar

1. Friedman Y. Percutaneous versus surgical tracheostomy: The continuing saga. *Crit Care Med* 2006; 34(8): 2250-1
2. Kost KM. Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: a prospective evaluation of 500 consecutive cases. *Laryngoscope* 2005; 115: 1-30.
3. Sağroğlu AE, Ağkoç E, Doğan Y, et al. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomy in ICU [Article in Turkish]. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25:67-70
4. Al-Ansari MA, Hijazi MH. Clinical review: percutaneous dilatational tracheostomy. *Crit Care* 2006; 10: 202.
5. Cabrini L, Bergonzi PC, Mamo D, et al. Dilatative percutaneous tracheostomy during double antiplatelet therapy: two consecutive cases. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 565-7.
6. Friedman Y. Percutaneous versus surgical tracheostomy: The continuing saga. *Crit Care Med* 2006; 34(8): 2250-1
7. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilatational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1689-94.
8. Yıldırım F, Güllü YT, Demirel CB. Yoğun Bakımda Perkütan Trakeostomi. *Eurasian J Pulmonol* 2015 DOI: 10.5152/ejp.2014.27247.
9. Zheng Y, Sui F, Chen XK, Zhang GC, et al. Early versus late percutaneous dilatational tracheostomy in critically ill patients anticipated requiring prolonged mechanical ventilation. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1925-30
10. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, et al. The effect of tracheostomy timing during critical illness on long-term survival. *Crit Care Med* 2008; 36: 2547-57.
11. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1483-9.

The Use of the Electronic Cross-Matching in Transfusion Center

Transfüzyon Merkezinde Elektronik Çapraz Karşılaştırma Uygulaması

Melda Özdamar¹, Fuat Çetinkaya², İsmail Vardar¹, Ömer Bugra Ergene¹, Salih Türkoğlu¹

¹ Department of Clinical Microbiology Lab. and Transfusion Center, Anadolu Medical Center, Gebze, Kocaeli, Turkey

² Invitro Laboratories, Kadıköy İstanbul, Turkey

ORCID

Melda Özdamar <https://orcid.org/0000-0003-3532-9255>

Fuat Çetinkaya <https://orcid.org/0000-0002-7787-3200>

İsmail Vardar <https://orcid.org/0000-0002-1197-4455>

Ömer Bugra Ergene <https://orcid.org/0000-0002-5683-4667>

Salih Türkoğlu <https://orcid.org/0000-0001-9761-0451>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Melda Özdamar, M.D.

Department of Clinical Microbiology Laboratory and Transfusion Center,
Anadolu Medical Center, Cumhuriyet Mahallesi, 2255 sokak, no:3, 41400, Gebze, Kocaeli, Turkey

E-mail: melda.ozdamar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15-12-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 23-12-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Özdamar M., Çetinkaya F., Vardar İ., Ergene Ö.B., Türkoğlu S., The Use of the Electronic Cross-Matching in Transfusion Center, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):250-254 DOI:10.34084/bshr.659736

Abstract

Purpose	To demonstrate the results obtained as an outcome of using electronic cross-match (ECM) procedure which shortens the last phase of the preparation of one or more blood components output only by checking the ABO compliance that the patient does not have an alloantibody in life and confirmed by antibody screening with in the last 72 hours through inquiring the database and might reduce the costs.
Materials and Methods	The patients transfused in whom ABO compatibility of the blood and blood component was investigated using ECM procedure in the hospital between the years 2014 and 2015 were included in the study. The prerequisites stipulated by American Association of Blood Banks, and indicated in its 2003 guideline were provided. The blood-typing and indirect Coombs (IC) tests have been analyzed by gel colon agglutination system.
Results	During the study period, 25989 units packed red blood cells (RBCs) and 16 units whole blood were ordered from the clinics, and reserved for them. But 11254 units RBCs and 15 units whole blood were used. Crossmatch transfusion rate would be 2,3 if serologic crossmatch was performed to all of the blood components instead of ECM in transfusion laboratory. The costs of both procedures differed 2.07 times. During two years incompatible or mismatched blood transfusion and acute hemolytic transfusion reaction were not observed.
Conclusion	The most important problem that can be experienced in the absence of blood component is the loss of human life which is beyond the limits of cost calculation. For this reason, it is thought that the advantages of the ECM model cannot be measured. It is thought that it will be beneficial to spread the usage of ECM in transfusion center laboratories without compromising quality standards and blood transfusion safety.
Keywords	packed red blood cells (RBCs), cross-match, electronic cross-match

Özet

Amaç	Elektronik çapraz karşılaştırma (ECM) uygulaması, alıcının yaşamında bilgisayar kayıtlarına göre saptanmış alloantikorunun bulunmaması ve son 72 saat içerisinde yapılan antikor tarama testinin negatif olması durumunda bir veya daha fazla sayıda kan ürünü çıkışının sadece ABO uyumluluğu kontrol edilerek yapılabilmesini sağlar. Kan ürünlerinin hazırlanmasının son aşamasını kısaltan ve maliyeti düşürebilen bu uygulama hastane veri tabanından elde edilen sonuçlar ile sunuldu.
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya hastanemizde 2014-2015 yıllarında yatarak tedavi gören ve ECM uygulaması kullanılarak kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar dâhil edildi. ECM uygulaması yapılan hastaların, Amerikan Kan Bankaları Birliği tarafından belirlenen ve 2003 kılavuzunda belirtilen önkoşullara uygunluğu sağlandı. Kan grubu tespiti ve indirekt coombs (IC) testleri jel kolon aglutinasyon sistemi ile çalışıldı.
Bulgular	Transfüzyon merkezinden hastaları için 25989 eritrosit süspansiyonu (ES) ve 16 tam kan istemi yapılmasına rağmen, 11254 adet ES ve 15 adet tam kan kullanıldı. Çapraz karşılaştırma transfüzyon oranı 2,3 olacaktı ECM sayesinde tüm istemlere serolojik çapraz karşılaştırma testleri yapılmamıştır. Testlerin maliyeti 2,07 kat azalmıştır. İki yıl boyunca hatalı / yanlış kan transfüzyonu ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gözlenmemiştir. Standartlardan ve kan transfüzyonu güvenliğinden taviz vermeden transfüzyon merkezi laboratuvarlarında yapılacak ECM uygulamasının yaygınlaşmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.
Anahtar kelimeler	eritrosit süspansiyonu (ES), çapraz karşılaştırma, elektronik çapraz karşılaştırma

INTRODUCTION

In Turkey all the blood banks and transfusion centers' activities are managed according to the "National guidelines for blood and blood components" (Ankara, 2016). In this guideline electronic cross-match (ECM) is defined as "a procedure where the blood typing is made using at least two different blood samples with results stored in an electronic environment. If antibody screening test performed with the blood sample of the recipient within the last 72 hours is negative, then electronic cross-match is performed, and blood is donated based on only ABO compatibility¹. ECM is applied using specially designed computer software program which uses prior immunohematological records of the patient, and the donor².

Electronic cross-matching is the identification of correct ABO/D type blood using electronic information systems of the hospital or laboratory without performing serologic cross-matching (CM)³. Economical advantages gained thanks to the development and widespread use of software, and information processing systems, ECM has been used to a great extent in the USA, and Europe⁴. When the patient needs transfusion, the delivery or recall of the blood components reserved for the patient can be realized^{4,5}. To use this system, antibody screening methods, information processing system, currently implemented guidelines, and national standards should be in accordance as a whole.

Effective and safe blood transfusion by using ECM procedure is being performed in our hospital by trained personnel, established Standard Operating Procedures, Quality Management Policies and a well-established computer software program since 2014. In Turkey, as far as we know, only two transfusion centers continue this practice, so we aimed to perform a proper assessment of the actual situation in Turkey. In the present study, instead of cross-matching where compatibility of patient's blood, and blood component is tested, we aimed to demonstrate the results obtained as an outcome of using ECM procedure which shortens the last phase of the preparation of the

component through inquiring the database.

Materials and Methods

Study design: The approval of the local institutional review board was provided before the study (ASM-EK-17/70).

The patients in whom ABO compatibility of the blood component was investigated using ECM procedure in our hospital between the years 2014, and 2015 were included in the study.

To identify ABO incompatibility in patients who will be subjected to ECM the prerequisites stipulated by American Association of Blood Banks, and indicated in its 2003 guideline were provided (Table 1).

Table 1. The prerequisites in the 2003 guideline of American Association of Blood Banks for application of electronic cross-match.

1	The computer system should be evaluated in situ to guarantee its capability to select blood, and blood product components compatible with the ABO type of the patient for transfusion.
2	ABO group typing of the recipient should be performed using the presently valid sample, and one of the following methods: 1) Retesting of the same sample, 2) Testing of the second sample, 3) Comparison with the previously valid records.
3	The system should include the code number of the blood unit, the name of the component, ABO grouping, Rh typing of the component, confirmed ABO grouping of the blood unit, two unique identifiers of the recipient, ABO grouping, Rh typing, and antibody screening test results.
4	A method which will evaluate and verify correct entry of data into computerized system related to blood, and blood products before their delivery should be determined.
5	The system should have the logical structure to perceive and warn the user about the incompatibility between ABO blood group of the donor indicated on the label, Rh blood typing, confirmatory tests of blood groups, and ABO incompatibility between the recipient, and the donor.
6	ABO grouping should be defined by testing erythrocytes with anti-A, and anti-B reactive agents or testing serum or plasma with A, and B erythrocytes against possible antigens. If incompatibility is detected, and transfusion is required without solving the problem, only group O erythrocytes can be transfused.
7	The patient and the blood sample should be positively identified at the time of bloodletting.

Before the year 2014, serologic cross-matching (CM) was the primary testing method and, blood typing and indirect Coombs (IC) tests have been analyzed using gel colon ag-

glutination test system (Across Gel® Gel Centrifugal Cards, Dia Pro Medical Products Inc., Istanbul, Turkey).

Results

Starting from the beginning of 2014 up to the end of the year 2015, a total of 11269 components were processed. The number of ordered and used components are shown in Table 2. During the study period, 25989 units packed red blood cells (RBCs) and 16 units whole blood were ordered from our blood center, and reserved for the use of the requesting unit. Of the 25989 units RBCs, 8663 units were for elective surgeries. When we analyzed total use according to components of the product, a total 11254 units RBCs, and 15 units whole blood were used.

Blood product	Ordered (n)	Used (n)
Packed red blood cells (RBCs)	25989 (8663 were for elective surgery)	11254
Whole blood	16	15

We first calculated the total cost by considering the use of serologic CM procedure performed before the year 2014. Based on RBCs ordered from our transfusion center for non-elective surgeries (25989 – 8663 = 17326 units), 17326 CM would have been performed and each would have costed 1.9 USD (Total cost = 17326 * 1.9 = 32919 USD). Secondly, we calculated the total cost by considering the used RBCs which were subjected to ECM after the year 2014. As seen in Table 2, 11254 units RBCs were used from our blood center. For these RBCs, 9574 IC test were performed and each costed 0.6 USD (total cost = 5739 USD). As a transfusion center, we get RBCs from the Red Cross and compulsorily perform a donor blood group test for each RBCs (Total cost = 11254 * 0.9 USD = 10129 USD). The total cost for the ECM procedure was 5739 + 10129 = 15868 USD. The costs of both procedures differed 2.07 times. We get RBCs from the Red Cross and compulsorily perform a donor blood group test for each RBCs. Crossmatch/Transfusion rate (C/T) ratio was calculated as 1/1. During two

years erroneous /mismatched blood transfusion and acute hemolytic transfusion reaction were not observed.

Discussion

In simulation modelings performed to manage inventories in blood centers of hospitals, harmful effects of the absence of blood components could not be measured, however, since costs of expired components can be measured, and it was detected that the highest costs occurred as a result of wastage of expired components. The period of reservation (crossmatch release period), and C/T were detected to be the most effective factors on these costs. C/T Herein, uncertainty, i.e. the variance in the number of a daily number of use rather than the average number of the daily use was found to be the most effective factor⁶.

It has been reported that ECM caused 65 % decrease in processing load, and also decreased the amount of expired blood, and blood components from 90% down to 1 percent⁷. In an application in Hong Kong a 60% drop in the amount of blood supply reserved for surgical patients was detected, and also the amount of blood delivered to the services but returned from them without using decreased from 36% to 3 percent⁸. As a result of 12-years of a study performed in Sweden, a 65% decrease in workload in the test laboratory was reported⁹. In another study, a 25 % decrease in the ordered units of blood, and a 30 % drop in expired packed red blood cells (RBCs) with resultant 100 hours of reduction in the workload of the transfusion center were reported. Besides, as indicated in these studies, implementation of ECM decreased the stress on transfusion center personnel⁷.

The financial burden of blood centers occupies 2-3 % in hospital budget. However, each of infection tests added in recent years has increased financial burden an extra 30-40 USD, thus cost of each blood unit doubled from 100 to 200 USD¹⁰. Adjustment of transfusion thresholds, decrease in C/T rates, and increase in organizational quality are recommended¹¹. In studies where the factors effective on total

expenditures of blood centers have been investigated, it has been found that C/T ratios differed among hospitals, and various clinics in the same hospital or even physicians, while young physicians, and those who did not want to take risks ordered excess amounts of blood and/or blood components so as to stock them discretely as a reserve in case of need¹². Clinicians who ordered “fresh blood “for emergency rooms disrupt the FIFO (First In, First Out) regimen recommended for rational management of stocks, and instead necessitate LIFO (Last In, First Out) regimen which leads to increase in the amount of discarded blood supplies. In our study, application of ECM decreased the cost of packed red blood cells (RBCs) ordered from our center at a rate of 2.7-fold.

The process of preparing the blood unit for the patient and evaluation of its appropriateness takes nearly one hour even if under emergency conditions appropriate blood component is found in the stock. Clinics’ blood and blood products reservation habits significantly affect the transfusion centers’ stock management. On the other hand, it is important for clinicians and especially surgeons to know that there will always be a sufficient PRBC stock in the transfusion center and will be ready within a very short time when necessary. In cases of emergency, if information about antigenic characteristics of the blood, and blood components in the stock is at hand, then the time consumed during antibody screening, and antigenic analysis, and subjecting patient’s relevant information to ECM procedure with the blood and/or blood components in the stock drops down to seconds as an advantage of information processing, thus all blood and/or blood components suitable for the patient become usable. The advantage gained by ECM is clear, without compromising the safety of transfusion in emergency department and before the

major surgical procedures. The most favorable feedback came from cardiovascular clinic of our hospital while using ECM.

Conclusion

The most important problem that can be experienced in the absence of blood components is the loss of human life which is beyond the limits of cost calculation. For this reason, it is thought that the advantages of the ECM model cannot be measured. It is thought that it will be beneficial to spread the usage of ECM in transfusion center laboratories without compromising quality standards and blood transfusion safety with the validated computer software programs.

Funding

No funding of any kind has been received. The data were generated as part of routine work.

Compliance with ethical standards

Ethical approval: This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. Anadolu Medical Center IRB approved the study.

Informed consent: Not applicable

This study “The use of the electronic crossmatch in a private hospital, Kocaeli, Turkey “ were presented as an oral presentation in XIIth Annual Conference of Asian Association of Transfusion Medicine & IXth National Congress of Blood Banking & Transfusion Centers of Turkey, 02 – 06 April 2016 in Antalya, Turkey. Melda Özdamar, Fuat Çetinkaya, İsmail Vardar, Ömer Buğra Ergene, Salih Türkoğlu

References

1. TR0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016; p-273
2. Lin DM, Goldfinger D, Lu Q, Wallace B, Kosaka-Nguyen D, Wood A, Porter B, Bumerts B, Jeffery R, Fang A, Stalcup I, Penaflorida T, Ziman A. Measuring trade-offs that matter: assessing the impact of a new electronic cross-match policy on the turnaround time and the cross-match workload efficiency. *Transfusion*. 2014; 54:3075-9.
3. Arslan O. Electronic crossmatching. *Transfus Med Rev*. 2006; 20:75-9.
4. Reesink HW, Davis K, Wong J, Schwartz DW, Mayr WR, Devine DV, et al. The use of the electronic (computer) cross-match. *Vox Sang*. 2013; 104:350-64.
5. Judd WJ. Requirements for the electronic crossmatch. *Vox Sang*. 1998; 74 Suppl 2:409-17.
6. Pereira A. Blood inventory management in the type and screen era. *Vox Sang*. 2005; 89:245-50.
7. Chapman JF, Milkins C, Voak D. The computer crossmatch: a safe alternative to the serological crossmatch. *Transfus Med*. 2000; 10:251-6.
8. Chan AH, Chan JC, Wong LY, Cheng G. From maximum surgical blood ordering schedule to unlimited computer crossmatching: evolution of blood transfusion for surgical patients at a tertiary hospital in Hong Kong. *Transfus Med*. 1996; 6:121-4.
9. Säfwenberg J, Högman CF, Cassemar B. Computerized delivery control--a useful and safe complement to the type and screen compatibility testing. *Vox Sang*. 1997; 72:162-8.
10. Johannes L. Red Cross Guidelines to Safeguard U.S. Blood Supply Draw Criticism. *The Wall Street Journal*. 2001;Jul 30:B.4.
11. Aubuchon JP. How I minimize mistransfusion risk in my hospital. *Transfusion*. 2006;46:1085-9.
12. Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network computer-assisted transfusion-management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside. *Transfusion*. 2004;44:364-72.

Adölesan Bir Annede Mortal Seyreden H1N1 Pnömoni Vakası

A Mortal H1N1 Pneumonia Case in an Adolescent Mother

Bahri Elmas¹, Onur Bircan¹, Mehmet Fatih Orhan², Öner Özdemir³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Pediatrik Allerji-İmmünoloji BD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Onur Bircan

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği, Adapazarı/Sakarya

T: +90 505 246 51 12 E-mail: dronurbircan@gmail.com

Orcid

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

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

Mehmet Fatih Orhan <https://orcid.org/0000-0001-8081-6760>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Geliş Tarihi / Received : 26-11-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 08-12-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

**Elmas B., Bircan O., Orhan M.F., Özdemir Ö., Adölesan Bir Annede Mortal Seyreden H1N1 Pnömoni Vakası,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):255-259 DOI: 10.34084/bshr.650966**

Özet

Üst ve alt solunum yollarını tutabilen influenza A (H1N1) virüsü, viral pnömoni başta olmak üzere ağır solunum yolu hastalıkları ve akut solunum yetmezliği sendromuna yol açabilir. İnfluenza A virus enfeksiyonu sağlam çocuklarla birlikte komorbid hastalığı bulunan çocuklar, gebelik ve lohusalık gibi immünitinin baskılandığı durumlarda da ağır enfeksiyona neden olabilmektedir. On yedi yaşında lohusalık döneminde influenza pnömonisi nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastamız, akut solunum yetmezliği ve pulmoner kanama nedeni ile kaybedilmiştir. Ciddi influenza enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve buna bağlı ölümlerin engellenmesi için risk faktörleri iyi analiz edilip erken dönemde koruyucu önlemler alınmalıdır.

Anahtar
Kelimeler

İnfluenza A (H1N1), Lohusa, Pnömoni

Abstract

The influenza A (H1N1) virus, which may involve the upper and lower respiratory tracts, can lead to severe respiratory diseases, especially viral pneumonia, and acute respiratory failure syndrome. Influenza A virus infection can cause severe infection in healthy children, as well as children with comorbid disease and immunosuppressed conditions such as pregnancy and puerperium. A seventeen years old patient who was followed up in pediatric intensive care unit due to influenza pneumonia during postpartum period died due to acute respiratory failure and pulmonary hemorrhage. In order to control severe influenza infections and prevent deaths, risk factors should be analyzed well and preventive measures should be taken in the early period.

Keywords

Influenza A (H1N1), Pneumonia, Puerperium

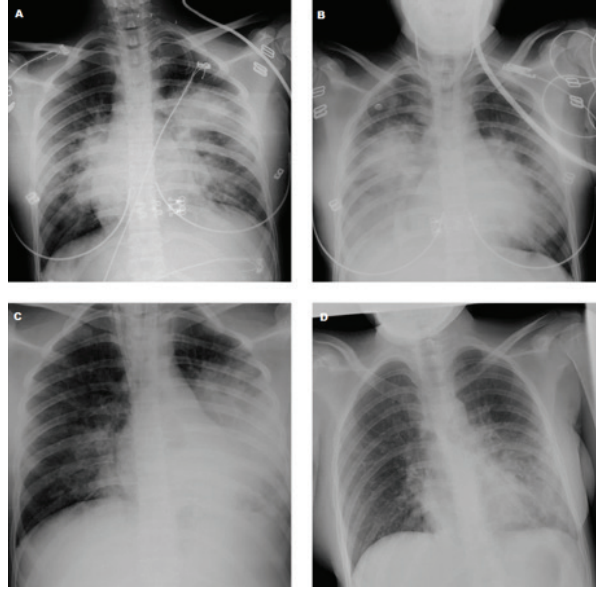
GİRİŞ

İnfluenza A virus (İAV) H1N1 enfeksiyonu mevsimsel gripteki ateş, öksürük, burun akıntısı, halsizlik, yaygın eklem ve kas ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı gibi klasik semptomların yanında bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlarla da seyredilebilen bir solunum yolu enfeksiyonudur¹. Üst ve alt solunum yollarını tutabilen H1N1 virüsü viral pnömoni başta olmak üzere ağır solunum yolu hastalıklarına yol açarak akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) ile sonuçlanabilir². Ağır İAV enfeksiyonuna bağlı en sık ölüm nedeni ARDS'dir³. İAV gebe, lohusa veya komorbid hastalığı bulunan çocuk ve erişkinlerin yanında genç erişkin, çocuk ve risk faktörü olmayan kişilerde de ağır enfeksiyona neden olabilmektedir⁴. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip, adölesan dönemde gebe kalan ve lohusalık döneminde İAV pnömonisine bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedilen bir vaka, hastalığın morbidite ve mortalitesine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

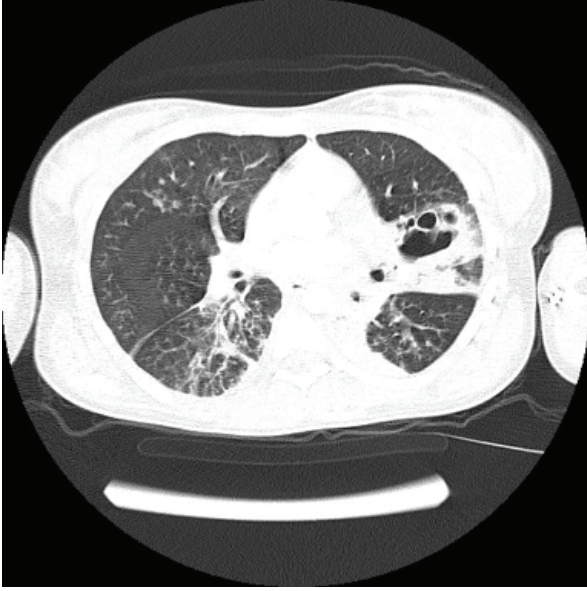
Olgu

Üç ay önce normal vajinal yol ile doğum yapan ve sağlıklı bir kız bebeğe sahip, öncesinde herhangi bir hastalığı olmayan 17 yaşındaki hasta 1 hafta önce başlayan hafif üst solunum yolu semptomlarına bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı şikayetlerinin eklenmesi ve ateş yüksekliğinin olması üzerine acil servise başvurdu. Fizik muayenede genel durumu kötü, bilinci bulanık, akciğerlerde bilateral kreptan ralleri mevcuttu. Vücut sıcaklığı 38,7 °C, kalp tepesi 110/dk, sPO2 %92, tansiyon arteriyel 90/40 mm/Hg, solunum sayısı 36/dk, kapiller dolma zamanı >2 sn idi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 11,3 g/dL, lökosit sayısı 9,82 k/uL, nötrofil sayısı 1,32 k/uL, platelet sayısı 61700 /uL, C-reaktif protein (CRP) 354 mg/L, prokalsitonin (Pct) 146,73 ng/dL, üre 137,32 mg/dL, kreatinin 2 mg/dL, pH 7,25, pCO2 43,9 mm/Hg, HCO3 18,1 mmol/L ve gaitada adenovirüs serolojisi menfi bulundu. Akciğer grafisinde bilateral pnömonik infiltrasyonlar gözlemlendi (Resim 1). Yoğun bakım ihtiyacı gösteren komplike pnömoni nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi ve oseltamivir başlan-

dı. Hasta ilerleyen solunum sıkıntısı ve bilincinin bulanık olması nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre alındı. Yatışının 2. gününde ARDS tablosu gelişen hasta uygun ventilatör modlarında ve aralıklı prone pozisyonunda takip edildi. Nazofarengeal sürüntü örneğinde PCR ile H1N1 pozitif saptandı. Kan, idrar, boğaz ve trakeal aspirat kültürlerinde üreme olmadı. Yatışının 20. gününde mekanik ventilatörden ayrılan hasta, yüksek akışlı nazal kanül oksijen tedavisine alındı. Sol akciğerde solunum seslerinin düzelmemesi ve direkt grafide konsolidasyon alanlarının devam etmesi üzerine yapılan toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sol akciğer lingular segment ve alt lob posterobazal segmentte bronşiektazik alanlar izlendi ve nekrotizan pnömoni lehine değerlendirildi (Resim 2). Yatışının 30. gününde masif pulmoner kanama gelişen hasta ex oldu.



Resim 1: Hastanın 1. (Grafik A), 4. (Grafik B), 17. (Grafik C) ve 30. günündeki (Grafik D) direkt grafi görüntüleri.



Resim 2: Sol akciğerde kistik ve tübüler bronşiektazi alanları, her iki akciğerde hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları izlenmektedir.

Tartışma

İnfluenza A virus enfeksiyonlarında ani başlayan yüksek ateş, burun akıntısı, baş ağrısı, kuru öksürük, farenjit, konjonktivit, bulantı, kusma, ishal ve miyalji sıklıkla gözlenir. Semptomlar genellikle etkene maruziyetten 1-2 gün sonra başlayıp 7-14 gün içerisinde sonlanır. Ateş semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde hızla yükselir. Hastalık başlangıcındaki toksik görünüm nedeniyle bakteriyel sepsis ile karıştırılabilir⁵. Her ne kadar İAV enfeksiyonlarının birçoğu akut, kendini sınırlayan hafif solunum yolu bulguları ile prezente olsa da ciddi ve ölümcül sekonder bakteriyel pnömoni, hemorajik bronşit, bronşiolit, pulmoner ödem ve hemoraji ile seyreden alveolit tablolarına da yol açabilir⁶. Dispne, takipne, göğüs ağrısı, hemoptizi, pürülan balgam, uzamış veya tekrarlayan ateş, bilinç değişikliği, dehidratasyon bulguları, iyileşme sonrası alt solunum yolu bulgularının tekrar ortaya çıkması hastalığın ciddiyeti ve komplikasyonları ile ilişkilidir⁷. Bilinç bulanıklığı, nöbet, ensefalopati, ensefalit ve kuadriparezi gibi nörolojik bulguların bazı ölümcül seyreden vakalarda gözlemlendiği bildirilmiştir⁸. Hastamızda enfeksiyon tablosu

klasik grip semptomlarıyla başlayıp ilerleyen günlerde bulantı, kusma ve ishal eklenerek daha komplike hale gelmiştir. Bilinç bulanıklığı, bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ve pnömoni bulguları ağır İAV enfeksiyonunun seyrinde görülmekle birlikte yüksek Pct ve CRP değerleri her ne kadar kültür ile doğrulanamasa da H1N1 pnömonisine sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

İAV pnömonisinde direkt radyografide diffüz interstisyel ve alveoler infiltrasyonlar izlenir. Lober veya multilober tutulum ise sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunda gözlenir. BT'de özellikle alt lobları tutan buzlu cam görüntüsü, hava bronkogramları ve alveoler konsolidasyon izlenir⁷. Ölümcül H1N1 vakalarında en yaygın histopatolojik bulgular diffüz alveoler hasar, septal ödem, trakeit ve nekrotizan pnömonidir. Pulmoner vasküler konjesyon ve alveoler hemoraji diğer erken bulgular arasındadır⁷. Hastamızın sol akciğer solunum seslerinde azalmanın devam etmesi üzerine çekilen toraks BT'de nekrotizan pnömoni ile uyumlu görüntü ve bronşiektazi alanları izlendi.

İnfluenza A virus enfeksiyonu halen pediatrik ARDS'nin önde gelen sebeplerindedir. Kinikar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, İAV enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların %18'inde ARDS geliştiği tespit edilmiştir³. Farias ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise İAV enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği gelişen hastaların %80'inde ARDS tespit edilmiş olup bu hastaların %45'i 28 gün içerisinde kaybedilmiştir⁹. Hastamızda H1N1 pnömonisi sonrası ARDS gelişmiş olup entübasyonun 20. gününde başarılı şekilde mekanik ventilatörden ayrılmış ancak ekstübasyondan 10 gün sonra masif pulmoner kanama nedeni ile kaybedilmiştir.

Gebelik döneminde immün sistemin baskılandığı bilinmekle birlikte postpartum dönemdeki immün süreç tam olarak bilinmemektedir. Gebelik döneminde viral enfeksiyonlara artmış duyarlılık, lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler, özellikle gebeliğin son dönemlerinde büyük

granüler lenfosit sayısı ve naturel killer aktivitesinin azalması ile açıklanmaya çalışılmaktadır¹⁰. Gebelik ile birlikte immün sistemde meydana gelen değişikliklerin tamamen normale dönmesi doğum sonrası 3 ila 4 ayı bulabilmektedir¹¹. Öncesinde herhangi bir risk faktörü olmayan hastamızda gelişen ölümcül İAV enfeksiyonunda postpartum dönemde henüz tam olarak normale dönmeyen immün sistemin de etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Düşük sosyoekonomik seviyenin influenzaya bağlı mortaliteyi artırıcı bir faktör olduğu bildirilmektedir¹². İngiltere’de yapılan bir çalışmada farklı sosyoekonomik seviyedeki hastaların mortalite oranları arasında 3 kata kadar fark bulunduğu saptanmıştır. Bunun sebepleri arasında kalabalık ortamlarda bozulmuş hijyen şartlarında yaşamak, beslenme eksikliğine bağlı faktörler, aşılama gibi koruyucu sağlık hizmetlerinde farkındalığın yetersiz olması ve sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluk gibi faktörlerin bulunduğu bildirilmektedir¹². Daha yoksul, hijyen koşulları yetersiz ve kalabalık ortamlarda yaşayan bireylerde eğitim ve aşılama gibi koruyucu önlemlerle mortalitenin azaltılabileceği belirtilmektedir¹³. Hastamızda İAV enfeksiyonunun mortal seyretmesinin, soğuk kış şartlarına rağmen çadırda yaşaması ve sosyoekonomik düzeyinin oldukça düşük olmasının oldukça önemli faktörler olduğu düşünülmüştür.

Sonuç

Ciddi influenza enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve buna bağlı ölümlerin engellenebilmesi için hastanın sosyoekonomik düzeyi de dikkate alınarak çocukluk, gebelik, lohusalık ve diğer komorbid durumlar göz önünde bulundurularak erken dönemde koruyucu önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Mossad SB. The resurgence of swine-origin influenza A (H1N1). *Cleve Clin J Med.* 2009 Jun;76(6):337-43.
2. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 680-90.
3. Kinikar AA, Kulkarni RK, Valvi CT, et al. Predictors of mortality in hospitalized children with pandemic H1N1 influenza 2009 in Pune, India. *Indian J Pediatr.* 2012 Apr;79(4):459-66.
4. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Sep;12(9):687-95.
5. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T435305, Influenza in Children; [updated 2018 Nov 30, cited November 22, 2019]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T435305>.
6. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:499-522.
7. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1708 19.
8. Noriega LM, Verdugo RJ, Araos R, et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 with neurological manifestations, a case series. *Influenza Other Respir Viruses.* 2010 May 1;4(3):117-20.
9. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):1015-22.
10. Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda Tet al. Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1997 May;37(5):368-77.
11. Groer ME, Jevitt C, Ji M. Immune changes and dysphoric moods across the postpartum. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar;73(3):193-8.
12. Rutter PD, Mytton OT, Mak M, et al. Socio-economic disparities in mortality due to pandemic influenza in England. *Int J Public Health.* 2012 Aug;57(4):745-50.
13. Chandrasekhar R, Sloan C, Mitchel E, et al. Social determinants of influenza hospitalization in the United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017 Nov;11(6):479-488.

Tekrarlayan Hışıltı Nedeni Olarak Parainfluenza Tip 3 Virüsü

Parainfluenza Type 3 Virus as an Etiological Cause of Recurrent Wheezing

Öner Özdemir¹, Ece Cansu Okur²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji BD, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Prof. Dr. Öner Özdemir

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya

T: + 90 264 444 54 00

E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Orcid

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Ece Cansu Okur <http://orcid.org/0000-0003-0297-9788>

Geliş Tarihi / Received : 17-09-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 14-10-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Özdemir Ö., Okur E.C., Tekrarlayan Hışıltı Nedeni Olarak Parainfluenza Tip 3 Virüsü,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):260-263 DOI: 10.34084/bshr.621051

Özet

Tekrarlayan hışıltı şikâyeti ile polikliniğe başvuran ve nazofaringeal sürüntüden etyolojik ajan olarak Parainfluenza Tip 3 virüsü elde edilen 8 yaşında kız hasta sunulmaktadır. Dört gündür öksürük ve hırıltı şikâyeti ile dış merkeze götürülen hasta orada başlanan tedaviye rağmen hırıltı şikâyetinin artması nedeni ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne getirildi. Özgeçmişinde tekrarlayan hışıltıya yol açmış çok sayıda bronşiolit tanısı ile salbutamol alma ve aralıklı montelukast kullanım öyküsü mevcuttu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde bilateral sibilan ronküs, ekspiryum uzunluğu ve sukrepitan/kaba ralleri olması nedeniyle ve ileri tetkik- tedavi için Çocuk Alerji ve İmmünoloji Servisi' ne yatışı yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinde lökopeniyle beraber lenfopeniye ek olarak monositoz gözlemlendi. Kliniğin düzelmesiyle lökosit, lenfosit ve monosit sayıları normal sınırlara indi. Hastaya salbutamol, ve ipratropium bromür nebul tedavi başlandı. Nazofarenks sürüntüsünde Parainfluenza Tip 3 virüsü izole edildi. Parainfluenza virüs enfeksiyonları; çocukluk çağı tekrarlayan bronşioliti, astımı ve hışıltı gibi kronik hava yolu hastalıklarının viral alevlenmelerinin önemli nedenlerinden olup klinisyenler tarafından akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler Hışıltı, Parainfluenza, bronşiolit

Abstract

An 8-year-old female patient with a complaint of recurrent wheezing presented to the outpatient clinic that Parainfluenza Tip 3 Virus (PIV-3) as an etiological agent was obtained from nasopharyngeal swab. Patient was taken to pediatric allergy and immunology clinic despite the fact that he did not respond to the therapy given by outside center and the wheezing complaint increased within last 4 days. There were many bronchiolitis attacks in her past medical history requiring salbutamol and intermittently montelukast use. He was admitted to pediatric allergy and immunology service for further evaluation and therapy after physical examination showed bilateral sibilant rhonchi, expirium elongation and had subcrepitant/rough rales. Laboratory results showed not only leukopenia but also lymphopenia plus monocytosis. Leukocyte, lymphocytes and monocytes numbers became normal after the patient clinical table improved. Salbutamol and ipratropium bromide nebul therapy was started. PIV-3 was isolated from her nasopharyngeal swab. Clinicians should keep in mind that viral infections such as Parainfluenza are important triggers for attacks of chronic airway diseases e.g. recurrent bronchiolitis, asthma and wheezing seen during childhood.

Keywords Wheezing, Parainfluenza, bronchiolitis

GİRİŞ

Akut bronşiolit, özellikle iki yaş altı çocuklarda alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır ve küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkar. Akut bronşiolit, kış aylarında ve ilkbahar başlarında diğer mevsimlere göre daha sık görülmektedir. Akut bronşiolit sıklıkla viral patojenlerin yol açtığı bir hastalıktır.¹ Viral solunum yolu enfeksiyonlarının etkenleri Respiratuvar Sinsisyal Virüs (RSV), İnfluenza, Parainfluenza virüs (PİV), Adenovirüs, Rinovirüs, Koronavirüs ve insan Metapnömovirüs (iMPV) dür.² En sık viral etken RSV olup; PİV en sık 5 yaş altı çocuklar arasında akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenlerindedir.³ Burada tekrarlayan hışılı şikâyeti ile polikliniğe başvuran ve tedavi için yattığı sırada etyolojik ajan olarak nazofaringeal sürüntüden PİV tip 3 (PİV-3) elde edilen 8 yaşında bir hasta sunulmuştur.

Olgu

Sık bronşit/bronşiolit geçirme öyküsü olan 8 yaşındaki kız hasta 4 gündür öksürük, hırıltı şikâyetlerinin olması nedeni ile dış merkeze başvurmuştu. Hastaya amoksisilin-klavulanat, klaritromisin, salbutamol ve flutikazon nebül tedavisi başlanmıştı. Verilen tedaviyi kullanmasına rağmen öksürük, hırıltı şikâyetlerinde artış olması nedeni ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvurmuştu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde bilateral sibilan ronküs, ekspiryum uzunluğu ve sukrepitan/kaba ralleri olması nedeni ile ileri tetkik-tedavi amacı ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji Servisi' ne yatırılı yapıldı. Özgeçmişinde tekrarlayan hışılıya yol açmış çok sayıda (15-20 kez) bronşiolit tanısı ile salbutamol alma ve aralıklı montelukast kullanım öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde ailede bilinen bir hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde solunum sisteminde; akciğer sesleri bilateral eşit, yaygın kaba ralleri ve ronkus mevcut olup ekspiryum uzunluğu vardı. Kardiyovasküler sistem muayenesi ve batin muayenesi doğaldı. Nörolojik muayenede bilinç açık, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Hastaya salbutamol 4x1.5 nebül, ipratropium bromür 4x1 nebül, ve akut faz reaktan-

ları hala yüksek olduğu için önceden başlanan antibiyoterapi Seftriakson 100 mg/kg/gün (iki dozda) ve klaritromisin 15 mg/kg/gün (2 dozda) tedavisi devam edildi.

Laboratuvar incelemelerinde; Hgb: 12.9 g/dL, Hct: % 38.9, lökosit: 2.150 /mm³ idi. Nötrofil: % 70.7, lenfosit: % 4.26, monosit: % 20.5, eozinofil: % 3.22 idi. AST: 28 U/L, ALT: 16 U/L, üre: 20 mg/dL, kreatinin: 0,31 mg/dL olup, diğer biyokimyasal tetkikleri de normal sınırlarda idi. C-Reaktif protein (CRP): 24.7 mg/L (0-5), eritrosit sedimentasyon hızı: 35 mm/saat olarak saptandı. Sık sık bronşiolit nedeni hastane başvurusu olan hastanın bakılan serum immunoglobulin düzeyleri normal olup serum immunoglobulin (Ig) G: 11.2 g/L (6.39-13.4), IgA: 1.46 g/L (0.7-3.12), IgM: 1.79 g/L (0.56-3.52) ve IgE: <17,3 IU/mL (0-90) olarak saptandı. Yatışta hastanın viral-bakteriyel ajanlara yönelik solunum paneli tetkikleri alındı. 9 virüs grubundan (İnfluenza, Rinovirüs, Koronavirüs, PİV, iMPV A / B, Bokavirus, RSV, Adenovirüs ve Enterovirüs) toplam 18 virüs tarandı. Solunum paneli tetkikinden PİV-3 izole edildi.

Kontrol hemogram tetkiklerinde lökosit: 5.070 /mm³, Hgb: 12.4 g/dL, Hct: % 3.6, nötrofil: % 38.2, lenfosit: % 50.6, monosit: % 8.7, eozinofil: % 2.18 idi. CRP: 4.43 mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı: 23 mm/saat bulundu. Tekrarlayan bronşiolite bağlı hışılı atakları ve lökopenisinden dolayı primer immün yetmezliği dışlamak için istenen ileri immünolojik tetkiklerinden akım sitometri incelemesinde, hücresel bağışıklık elemanları olan T hücre, B hücre ve NK hücre sayıları normal saptandı. Kompleman C3, C4, CH50 kompleman aktivitesi testi, izohemagglütininer (anti-A, anti-B titresi), IgG alt grupları, geçmiş aşı yanıtları olan anti-HBs, anti-Rubella IgG, ve geçirilmiş enfeksiyona geliştirdikleri antikor yanıtları (anti-CMV IgG, , EBV-VCA IgG titreleri) istendi. Anti-HBs: pozitif (146.02), anti-CMV IgG: pozitif (>250), anti-Rubella IgG: pozitif (31.3), EBV-VCA IgG: pozitif (>29.1) saptandı. Kompleman düzeyleri (C3: 1.2 g/L, C4: 0.16 g/L) ve izohemagglütinin değerleri (anti-A: 1/64, anti-B: 1/256) normal aralıkta idi. Ig G alt grupları ve CH 50 sonuçları da normaldi.

Hastanın takiplerinde akciğer dinleme bulgularının gerilemesi nedeni ile nebül tedavisi kademeli olarak azaltıldı. Yatışının 6. gününde genel durumu ve akciğer dinleme bulguları düzelen hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tartışma

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE)'nin en sık nedenlerinden biri PİV' dir. İlk olarak 1950'li yılların sonlarında keşfedilen paramiksovirus ailesinden olup, tek sarmallı RNA virüsleri grubundadır.⁴ Bu gruptaki üç ana tipi (tip 1, 2 ve 3), insan hastalıklarına neden olan virüslerdir.⁵ Sonbahar mevsiminde krup' a sebep olan tip 1 ve tip 2, en sık PİV alt grubudur.⁶ Tip 3 bebekler, küçük çocuklar, immün sistemi baskılanmış kişiler, kronik hastalar ve yaşlılarda genelde ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıkan ASYE' nin başlıca nedenidir.^{7,8} Tip 4' ün epidemiyolojisi daha az bilinmekte olup, 6 aydan küçük bebeklerde üst ve ASYE'den sorumlu görünmektedir.⁶ Hastamız da immünyetmezlik saptanmamakla beraber, yaşının kısmen küçük olması nedeniyle risk grubuna girmektedir.

Asemptomatik de olsa, çoğu kişi 5 yaşına kadar enfeksiyona yakalanmış olur. Enfeksiyonları sporadik olduğu kadar salgın olarak da görülür. Kuluçka süresi 2-6 gün olup yaşam boyu tekrarlayabilir. Re-enfeksiyon en sık üst solunum yolunu tutar ve klinik olarak daha az şiddetlidir. Deterjan ve ısıya karşı duyarlı olan PİV en fazla 10 saat kadar yüzeyde canlı kalabilir. Son derece bulaşıcı bir virüs olup; damlacıklarla kontaminasyon, nazofarenks salgılarına maruz kalma veya kontamine yüzeylerle temas yoluyla bulaşır.⁶

Serolojik araştırmalar, çocukların %60' ının 2 yaşına kadar PİV-3 ile enfekte olduğunu göstermiştir ve bu sayı 4 yaşına kadar % 80' e kadar yükselmektedir.⁹ Enfeksiyonlar ve komplikasyonları, yıllık bazda önemli sayıda hastaneye yatış ve ölümden sorumludur.⁶ Virüsün replikasyonunun birincil yeri nazofarinks ve orofarinks olmasına rağmen,

rinore/rinit, farenjit, krup (laringo-trakeo-bronşit), bronşiolit ve pnömoni gibi klinik durumlar hastaların hastaneye başvuru nedenleri arasındadır.¹⁰ Olgumuzda PİV-3 tekrarlayan hışiltıda etyolojik bir nedeni olarak karşımıza çıkmıştır.

Hastaların genellikle ilk belirti olarak hapşırma, burun akıntısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonuna ait bulguları olur. Ateş subfebril veya yüksek görülebilir. Fizik muayenede akciğerlerde hışiltı, ekspiryum uzaması, sibilan ral duyulabilir ve solunum sıkıntısı, taşipne, retraksiyon, hava hapsi görülebilir.⁶ Laboratuvar bulgusu spesifik değildir. Kan sayımında genelde lenfosit hakimiyeti görülür. Hastalık süresince antibiyotik kullanımı sınırlandırmak ve semptomların görüldüğü ilk 48 saat içinde tedaviye antiviral tedavi eklemek doğru ve hızlı tanıda yardımcı olur.⁶ Hastamızda literatürden farklı olarak, lökopeniyle beraber lenfopeniye ek olarak monositöz gözlenmiştir. Kliniğin düzelmesiyle lökosit, lenfosit ve monosit sayıları normal sınırlara girmiştir.

Bunun yanında nazofarengeal sürüntü örneği erken dönemde tanı koymada kullanılan bir tekniktir.⁶ Hastamızda da alınan sürüntü örneğinde PİV- 3 etken olarak saptanıp tedavi semptomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Sürüntü örneğinde saptanması ve hastadaki klinik tablonun PİV-3 enfeksiyonu bulgularıyla uyuşması etken ajanın PİV-3 olduğunu düşündürmüştür. Bu durum, tedavi açısından bir farklılığa yol açmasa da, bu patojenin tekrarlayan ASYE, hışiltı ve çocukluk çağı astım alevlenmelerinde rolü olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç

Parainfluenza virüs enfeksiyonları; çocukluk çağı bronşioliti, astımı ve tekrarlayan hışiltı atakları gibi kronik hava yolu hastalıklarının viral alevlenmelerinin önemli nedenlerinden biri olup, klinisyenler tarafından akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust.* 2004;180(8):399-404.
2. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2006;78(9):1232-40.
3. Reed G, Jewett PH, Thompson J, Tollefson S, Wright PF. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis.* 1997;175(4):807-13.
4. Waterson AP. Two kinds of myxovirus. *Nature* 1962;193:1163-4.
5. Glezen WR, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288:498-505.
6. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev.* 2014; 35(6):217-27.
7. Karron RA, Wright PF, Newman FK, et al. A live human parainfluenza type 3 virus vaccine is attenuated and immunogenic in healthy infants and children. *J Infect Dis* 1995;172:1445-50.
8. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr.* 1986;108(5 Pt 1):635-46.
9. Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, et al. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Front Microbiol.* 2013;4:1-10.
10. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:242-64.

Anterior Mandibulada Segmental Sandviç Osteotomisi: Olgu Sunumu

Segmental Sandwich Osteotomy of the Anterior Mandible: A Case Report

Mehmet Kürşat Aladağ, Gühan Dergin

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dt. Mehmet Kürşat ALADAĞ

Hacıhalil Mahallesi Atatürk Caddesi No:26 Başaran Sitesi A Blok Daire 2 PK:41400 Kocaeli

E-mail: aladagkursat@gmail.com

Orcid

Mehmet Kürşat Aladağ <https://orcid.org/0000-0001-5237-6091>

Gühan Dergin <http://orcid.org/0000-0003-1897-5271>

Geliş Tarihi / Received : 10-12-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 14-12-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Aladağ M.K., Dergin G., Anterior Mandibulada Segmental Sandviç Osteotomisi: Olgu Sunumu,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):264-268 DOI: 10.34084/bshr.621051

Özet

Travmatik diş çekimleri veya kist ve tümör operasyonları sonrası vertikal alveoler kemik eksikliği implant rehabilitasyonu için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Kaybolan vertikal alveoler dikey boyutun geri kazanılması için kullanılan inley kemik greftleme ve distraksiyon osteogenezi primer yöntemlerdir. Öte yandan, distraktörlerin fiyatı ve yakın klinik takip gereksinimleri ve hareket eden segmentlerinin vektörel sapmaları bu yöntemin önde gelen problemleridir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için, implant tedavisi için inley kemik greftleme, özellikle anterior mandibulada alternatif bir dikey boyut artırma yöntemi olarak kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı sandviç osteotomisinin anterior mandibuladaki atrofik segmentteki etkinliğini klinik çalışmalarla değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler Anterior Mandibula, Distraksiyon Osteogenezi, Sandviç Tekniği

Abstract

Vertical alveolar bone deficiency after traumatic tooth extractions or cysts and tumor removal is still being a big challenge for implant rehabilitation. For this purpose, inlay bone grafting and distraction osteogenesis are the main techniques has been used. On the other hand, the price of the distractors and close clinical follow requirements and deviations of the transport segments are the leading problems of this method. To overcome these disadvantages inlay bone grafting can be used as a alternative vertical augmentation method, especially in the anterior mandibular region, for implant rehabilitation. The aim of this report is to assess the efficacy of the sandwich osteotomy for vertical augmentation in the atrophic segment of anterior mandible through clinical studies.

Keywords Anterior Mandibula, Distraction Osteogenesis, Sandwich Technique

GİRİŞ

Kaybedilen dişlerden sonra diş çekim boşluğunun iyileşmesi, kemikte oluşan rezorbsiyon ve remodeling aşamalarını içermektedir. Bu iyileşme sürecinde eğer diş çekim soketini korumak için yeterli önlemler alınmazsa alveoler kemikte horizontal ve ya vertikal kemik kayıplar oluşmaktadır.¹ Rezorbsiyon aşaması sonrasında çekim bölgesinde oluşan atrofi sonrasında maksilla-mandibula uyumu bozulmaktadır.^{2,3} Çoğu zaman oluşan atrofi bölgenin rehabilitasyonu açısından seçenekleri sınırlanmakta, implant uygulamalarının endike olmasını engellemektedir. Bu gibi durumlarda implant yerleşimi için uygun alveoler kret kalınlığı ve yüksekliği oluşturulması amacıyla farklı seviyelerde ek invaziv girişimler gerçekleştirilmesi gerekmektedir.⁴

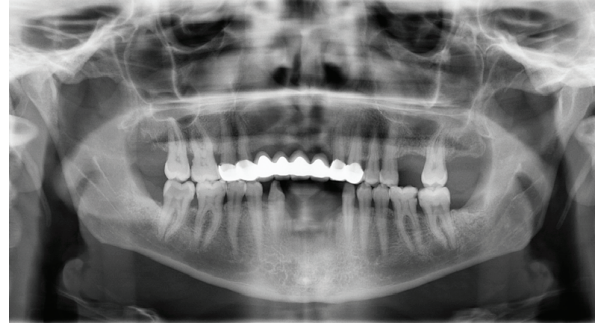
Bu amaca yönelik uygulanan kemik greftleri içerisinde otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul görmektedirler. Ağız içi kaynaklı otojen kemik greftleri için genellikle tercih edilen bölgeler, mandibular retromolar bölge ve mandibula simfiz bölgesidir. Ancak kaybedilen vertikal kemik seviyesinin klasik ramus ve simfiz greftleri ile yerine konmasının güçlüğü daha ileri seviyedeki invaziv girişimlere yöneltmiştir.⁵ Atrofik mandibulada uygulanabilecek ileri düzeydeki cerrahi girişimler distraksiyon osteogenezisi ve sandviç osteotomisi ile beraber inley greftleme tekniği olarak sıralanabilir. Sandviç osteotomi tekniği ilk olarak Schettler tarafından 1970'lerde dişsiz mandibulada total protezlerin tutuculuğunu arttırmak amacıyla kullanılmıştır.⁶⁻⁸ Geniş vertikal defektler, sandviç osteotomisi sonucunda oluşturduğumuz segmentler arasında kemik greftleri kullanılarak onarılabilir.⁵

Olgu

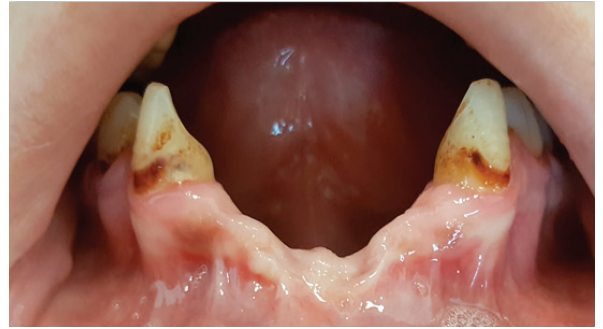
35 yaşında bayan hasta 5 yıl öncesinde alt anterior dişlerinin kaybından doğan estetik şikâyetlerini gidermek amacıyla kliniğimize başvurdu (Resim 1).

Klinik muayenede kaybedilen anterior 4 diş ile ilişkili olarak alveoler kemikte hem vertikal hemde horizontal kemik kaybı olduğu görüldü (Resim 2). Yetersiz vertikal ve hori-

zontal boyut nedeniyle implant yerleştirilmeden önce ekstra cerrahi girişimler gerekliliği, potansiyel sonuçları ve komplikasyonları da dahil olmak üzere çeşitli tedavi planları hasta ve ailesine açıklanarak sandviç tekniği uygulamaya karar verildi.



Resim 1.



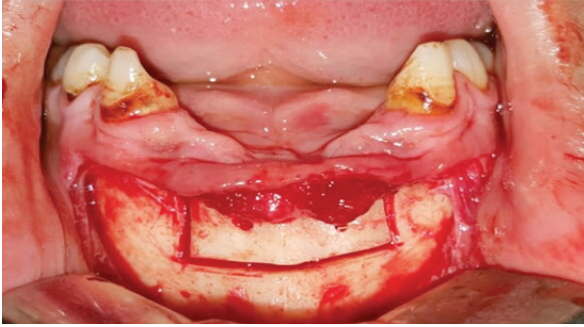
Resim 2.

Ameliyat lokal anestezi altında planlandı. Cerrahiden 1 saat önce seftriakson (1 gr, İV) uygulandı.

Mandibula sulkusuna 15 numaralı bistüri ile horizontal kesi atıldıktan sonra mukoza eleve edildi altta yatan kemiğin görsel olarak net görülebileceği kadar horizontal kesi uzatıldı. Lingual dokular ve alveoler kret tepesinde; kemiğin kanlanması önüne geçilmemesi için herhangi bir işlem yapılmadı.

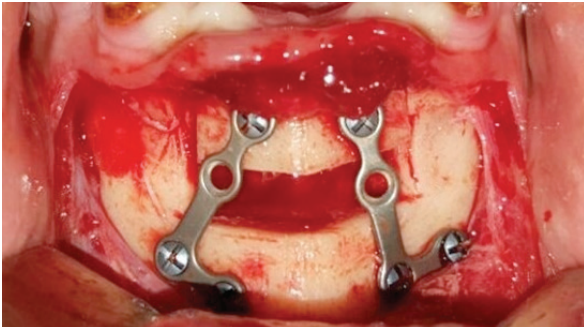
Piezoelektrik cerrahi testere kullanılarak atrofiye uğrayan bölgenin sağına ve soluna 2 vertikal ve bölgenin altına 1 horizontal kesi lingual yumuşak dokulara zarar vermeden uygulandı (Resim 3). Tüm osteotomi kesileri yapıldıktan

sonra anterior segment hareketliliği test edildi.

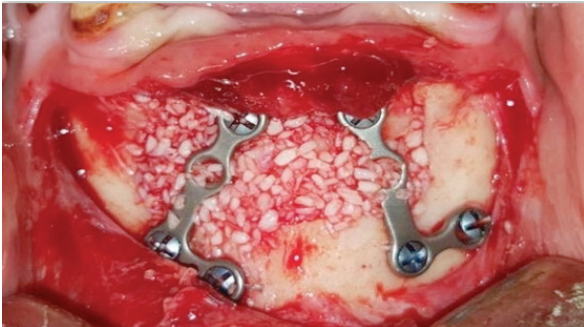


Resim 3.

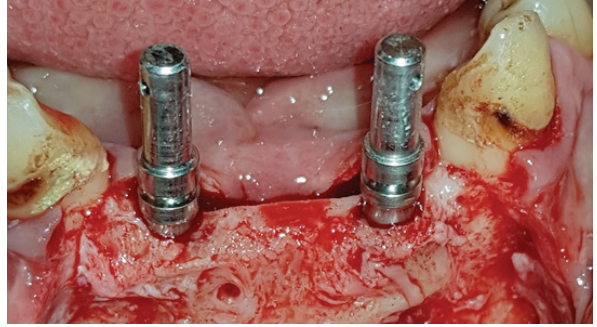
Osteotomize edilen segment daha sonra interpozisyonel kemik grefti için yer oluşturmak üzere 10 mm kronal olarak yer değiştirildi.(Resim 4) Hareketli kemik segmentleri interpozisyonel kemik greftleri için sağlam bir çatı oluşturması amacıyla titanyum mikro plak ve mikro vidalar ile sabitlendi (Resim 5). Greftlemeyi takiben flep rahatlatıldıktan sonra primer olarak kapatıldı. Mikroplaklar 6 ay sonrasında çıkarıldı ve aynı seans 2 adet dental implant uygulandı (Resim 6).



Resim 4.



Resim 5.



Resim 6.

Alveoler kemik yüksekliği sandviç osteomisinden öncesine göre yaklaşık 10 mm artış gösterdi. Kemik yüksekliğinin arttırılmasıyla alveoler sırttaki düzensizliklerin ortadan kaldırılması sonucunda daha doğal bir yumuşak doku profili oluşturuldu. Ne iyileşme döneminde nede takip döneminde herhangi bir implant kaybı yaşanmadı. Alveoler kemiğinin yüksekliğinin geri kazandırılması için yaptığımız cerrahi operasyonda herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadık.

Tartışma

Diş çekimleri sonrası vertikal alveoler kemik eksikliği implant operasyonları için büyük bir zorluk teşkil etmektedir.⁹ Kaybolan dikey boyutun geri kazanılması için kullanılan inley kemik greftleme ve distraksiyon osteogenezi primer yöntemlerdir.¹⁰

Başarılı sandviç osteotomisi için atravmatik bir cerrahi teknik önemlidir. Yumuşak doku ve lingual periosteal kan akımının korunması piezoelektrik cihazlar kullanılarak yapılan osteotomiler ile gerçekleştirilebilir. Piezoelektrik cihazlar, osteotomi sırasında yumuşak doku laserasyonu veya yanmasına neden olmaz. Minimum kemik kaybı ile hassas ve kolayca kontrol edilebilen osteotomilerle sonuçlanan mikrometrik kemik kesikleri yapılabilir.¹¹

Bizim olgu sunumumuzda, ileri derecedeki vertikal kemik kaybında simfiz ve ramus blok greftlerinin yetersiz kaldığı

ve oldukça maliyetli distraksiyon osteogenezisine alternatif olarak sandviç tekniğini kullanarak daha az maliyetle ve hasta için daha konforlu şekilde alveoler kemiğine eski hacmini kazandırılmıştır. Sandviç osteotomi tekniği geniş alveoler defektlerde kullanılabilir, kemik yüksekliğinde artış ve yeni kemik oluşumunda katkı sağlar. Yeni oluşan kemik yüksekliğinin başarı oranını netleştirmek için fonksiyon altındaki implanlar ile beraber daha uzun süreli çalışmalar gerekli olacaktır.

Kaynaklar

1. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *Journal of periodontology*. 1994;65(12):1128-1133.
2. Cawood J, Howell R. A classification of the edentulous jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1988;17(4):232-236.
3. Cawood J, Howell R. Reconstructive preprosthetic surgery: I. Anatomical considerations. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1991;20(2):75-82.
4. Barone A, Covani U. Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(10):2039-2046.
5. Stoelinga P, Tideman H, Berger J. Interpositional bone graft augmentation of the atrophic mandible: a preliminary report. *Journal of oral surgery (American Dental Association)*. 1965. 1978;36(1):30-32.
6. Holtermann W, Schettler D, Schnee L. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Sandwichplastik mittels polychromer sequenzmarkierung. *Bad Homburg: Vortr Jahrestagung arbeitgemeinschaft fur Kieferchirurgie*. 1976.
7. Schettler D. Sandwichtechnik mit knorpeltransplantat zur alveolarkammerhöhung im unterkiefer. *Fortschr Kiefer Gesichtschir*. 1976;20:61.
8. Schettler D, Holtermann W. Clinical and experimental results of a sandwich-technique for mandibular alveolar ridge augmentation. *Journal of maxillofacial surgery*. 1977;5:199-202.
9. Jensen OT, Greer Jr RO, Johnson L, Kassebaum D. Vertical guided bone-graft augmentation in a new canine mandibular model. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(3).
10. Jensen O. Distraction osteogenesis and its use with dental implants. *Dental implantology update*. 1999;10(5):33.
11. Sohn D-S, Shin H-I, Ahn M-R, Lee J-S. Piezoelectric vertical bone augmentation using the sandwich technique in an atrophic mandible and histomorphometric analysis of mineral allografts: A case report series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2010;30(4):383.