

Ekim / October 2018
Cilt / Volume 1
Sayı / Issue 1

SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

e-ISSN:2651-4060



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

Tüberküloz Hastalarında Düzenli İlaç Kullanma İle İlgili Engeller

Barriers about the Regular Drug Use in the Tuberculosis Patients

Tiroid Nodüllerinde Sintigrafik Görüntü Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Scintigraphic Image Quality in Thyroid Nodules

DERLEME / REVIEW

Köpeklerde Bruselloz ve Klinisyen Veteriner Hekimlikteki Önemi

Canine Brucellosis and Importance in Clinical Veterinary Medicine

İlaça Bağlı Çene Kemigi Osteonekrozlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Therapeutic Approaches to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Polimeraz Zincir Reaksiyonu İnhibitörleri

Polymerase Chain Reaction Inhibitors



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

e-ISSN:2651-4060

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Ekim / October 2018
Cilt / Volume 1
Sayı / Issue 1



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Ekim/October 2018, Cilt/Volume 1, Sayı/Issue 1

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Ownership

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü /
Istanbul University Institute of Health Sciences
Yayın Sahibi Temsilcisi / Representative of Owner
Prof. Dr. İlhan İlkılıç

Sorumlu Müdür / Director

Prof. Dr. İlhan İlkılıç

Baş Editörler / Editors in Chief

Prof. Dr. İlhan İlkılıç
Doç. Dr. Meryem Sedef Erdal

Yönetici Editörler / Executive Editors

Prof. Dr. Alper Baran
Doç. Dr. Ayşe Evrim Bayrak
Doç. Dr. Eray Yurtseven
Prof. Dr. Melek Nihal Esin
Prof. Dr. Özen Doğan Onur
Prof. Dr. Şemra Özdemir
Prof. Dr. Ümmihan Işoğlu
Prof. Dr. Volkan Arisan

Danışma Kurulu / Advisory Committee

Prof. Dr. Afife Mat
Prof. Dr. Ahmet Araman
Prof. Dr. Ahmet Ataş
Prof. Dr. Ahmet Gül
Prof. Dr. Ahmet Kizir
Prof. Dr. Alev Akdoğan Kaymaz
Prof. Dr. Arzu Funda Bağcıgil
Prof. Dr. Bilge Donuk
Prof. Dr. Birsal Sönmez Uydeş Doğan
Prof. Dr. Dildar Konukoğlu
Dr. Öğr. Üyesi Eda Yılmaz Alarçin
Prof. Dr. Emine Akalin Uruşak
Prof. Dr. Erdal Cevher
Prof. Dr. Erdem Tüzün
Prof. Dr. Funda Yalçın
Prof. Dr. Gamze Aren
Prof. Dr. Günnur Deniz
Doç. Dr. Hakan Ertin
Prof. Dr. İlgin Özden
Prof. Dr. İlhan Onaran
Prof. Dr. Mustafa Demir
Prof. Dr. Mübeccel Demirkol
Prof. Dr. Nevin Kanan
Doç. Dr. Onur Geçkili
Prof. Dr. Rengin Acaroğlu
Prof. Dr. Sait Mesut Doğan
Prof. Dr. Sevim Buzlu
Prof. Dr. Sönmez Fıratlı
Prof. Dr. Tamer Demiralp
Prof. Dr. Tülin Çağatay
Prof. Dr. Vedat Onar
Prof. Dr. Yağız Üresin

Dergi Sekreteryası

Arş. Gör. Dr. Bahar Öztürk Kurt

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Istanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bozdoğan Kemerli Cad. No:8 Vezneçiler Hamamı Sk.
Vezneçiler, Fatih 34126 İSTANBUL
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (11280)
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16
E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr
www.iusabiad.com

e-ISSN:2651-4060

Yayına Hazırlayan / Prepared by

Selika Ajans
Telefon / Phone: 0212 632 03 69

Baskı / Printed in

Elma Basım Ltd. Şti.
Telefon / Phone: 0212 697 30 30

Yayın Türü / Publication Type: Yerel Süreli yayın, yılda üç kez yayınlanır. / Periodical publication, published three times a year

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Papers and the opinions in the Journal are the responsibility of the authors.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayınlanan hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, peer-reviewed, open-access journal published three times a year in February, June and October.

Editörden

Sağlık Bilimleri alanında hem bilimsel çalışmalar, hem de biyoteknolojik gelişmeler baş döndürücü bir hızla ilerlemekte. Temponun yüksek olduğu bir eğitim ve araştırmanın hakim olduğu bu alana ciddi maddi kaynaklar aktarılmakta ve çok sayıda yetişmiş insan bu alanda yoğun bir şekilde çalışmaktadır. İlgili disiplinlerde ortaya çıkan yeni bilgi, teşhis metodları ve tedavi yöntemlerinin bilim dünyasına sunulması ve tanıtılması ise geçmiş zamanlarda olduğu gibi günümüzde de genelde ya matbu ya da elektronik dergiler sayesinde gerçekleşmektedir.

Üniversitemiz bünyesinde çok sayıda eğitim, öğretim ve araştırma faaliyetlerinin yürütüldüğü Sağlık Bilimleri alanında uzun zamandan beri yukarıdaki fonksiyonlara sahip bir derginin çıkarılması arzu edilmekteydi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Üyeleri olarak bu hedefin önemine inanarak uzun ve hummalı bir çalışma gerçekleştirdik. Bu çalışmaların sonucunda İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün ilk bilimsel dergisi olan SABİAD'ı (Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi) bilim dünyasına kazandırmanın mutluluğunu ve gururunu ekip olarak yaşıyoruz.

Sağlık Bilimleri ile ilgili şu anda ulusal ve uluslararası piyasada birçok dergi olmasına rağmen SABİAD'ın bu alanda farklı görev ve işlevlerinin olacağına inanıyoruz. Dergimiz, üniversitemizin en fazla bilimsel araştırma yapılan ve çok sayıda lisansüstü öğrencinin yetiştiği alanlardan biri olan Sağlık Bilimlerinin farklı disiplinlerinde çalışan öğretim üyeleri ve öğrencileri arasında şeffaf bir ortamda önemli bağlar kuracaktır. Öğretim üyelerimiz ve öğrencilerimiz aynı üniversitenin çatısı altında gerçekleşen kendi çalışma disiplini dışında da yapılan çalışmalardan haberdar olacak ve ilgili bölümlerle yeni işbirliği yapma imkanını yakalayacaktır.

Her ne kadar bilimsel dergicilikte yayın alanları son 20 yılda belli disiplinlere odaklanarak özelleşip daralmış olsa bile, gerçekleşen bilimsel çalışmalarda interdisiplinerlik hiçbir şekilde önemini yitirmemiş, tam aksine böylesi araştırmalar anlamını ve fonksiyonelliğini daha da arttırmıştır. Bu gelişmeler çerçevesinde oldukça geniş bir spektrumla eğitim ve araştırmaların yapıldığı enstitümüzde bu dergi ile disiplinlerarası çalışma kültürü geliştirilecek ve bu bağlamda ortaya çıkan bilimsel çalışmalar artacaktır.

Diğer taraftan 8 Eylül 2016'da yürürlüğe giren İstanbul Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin 49. Maddesinin 9. Bendine göre doktora öğrencilerimiz doktora tez sürecini tamamlamadan önce ulusal ya da uluslararası hakemli bir dergide bilimsel bir makale yayımlamak zorundadırlar. Diğer dergilerdeki uzun ve bürokratik yayın süreçlerini düşündüğümüzde ve doktora öğrencilerimizin sayılarının yüksekliği göz önüne alındığında, dergimiz bu bağlamda öğrencilerimizin eğitim süreçlerini hızlandıracak ve kolaylaştıracak önemli bir işlevi yerine getirecektir. Elbette bu süreçler içerisinde bilimsel kalite-deni ödün vermemek en üst şiarımız olacaktır.

SABİAD'ın hazırlık çalışmaları sırasında İstanbul Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa birbirinden henüz ayrılmamıştı. Üniversitelerimiz ayrılmadan önce derginin ortaya çıkmasına katkıda bulunan öğretim üyelerimizle birlikte her iki üniversitenin de potansiyelini ortak bir potada değerlendirmek amacıyla birlikte çalışacağız. Bundan dolayı hem Yönetici Editörlerimiz hem de Danışma Kurulu üyelerimiz her iki üniversitenin öğretim üyelerinden oluşmaktadır.

SABİAD'ın üniversitemize ve tüm bilim dünyasına hayırlı olmasını diler, bundan sonraki sayılar için değerli bilimsel katkılarınızı bekleriz.

Prof. Dr. İlhan İlkılıç

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma Yazıları

Tüberküloz Hastalarında Düzenli İlaç Kullanma İle İlgili Engeller 01
Barriers About the Regular Drug Use in the Tuberculosis Patients
Sevgi Çağaltay Kayaoğlu, M. Nihal Esin

Tiroid Nodüllerinde Sintigrafik Görüntü Kalitesinin Değerlendirilmesi 11
Evaluation of Scintigraphic Image Quality in Thyroid Nodules
Mert Karagöz, Yağmur İdil Ulusoy, Özge Ulu, Hüseyin Demir, Özgür Taylan Akdağ,
Deniz Azaklıoğlu, Nazenin İpek, Mustafa Demir

Derleme Makaleler

Canine Brucellosis Ve Klinisyen Veteriner Hekimlikteki Önemi 19
Canine Brucellosis and Importance in Clinical Veterinary Medicine
Alper Baran, Selin Yağcıoğlu

İlaca Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları 25
Current Therapeutic Approaches to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw
Sevinç Kenan, Özen Doğan Onur

Polimeraz Zincir Reaksiyonu İnhibitörleri 31
Polymerase Chain Reaction Inhibitors
Begüm Maşlak, A. Funda Bağcıgil

Tüberküloz Hastalarında Düzenli İlaç Kullanma İle İlgili Engeller

Barriers About the Regular Drug Use in the Tuberculosis Patients

Sevgi Çağaltay Kayaoğlu¹, M. Nihal Esin²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tüberküloz tedavisi gören hastaların hastalık ve tedavisiyle ilgili, bilgilerini, algılarını ve tedaviyi sürdürmelerindeki engellerini belirlemektir.

Yöntem: Araştırma, nicel ve nitel tasarım tipleri kullanılarak iki aşamada sürdürülmüştür. Araştırmanın nicel kısmı için örnekleme, bir hastanede tüberküloz tedavisi gören hastalardan seçilen 100 kişi oluşturmuştur. Araştırmanın nitel kısmı için ise 11 hasta seçilmiştir. Veriler anket formu ve yarı yapılandırılmış görüşme formu ile toplanmıştır. Nicel veriler bilgisayarda SPSS16.0 (Statistical Package for Social Science) ile nitel veriler ise MAXQDA programı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmanın nicel bulguları değerlendirildiğinde, katılımcıların yaş ortalamasının 35.1 olduğu, % 48'inin ilkökul mezunu olduğu ve % 62'sinin ilaçlarını düzenli olarak kullandığı görülmüştür. Çalışmanın nitel verileri hastaların düzenli ilaç kullanımını engelleyen faktörlerin; hastalık algıları, hastalıklarını tanıma düzeyleri, hastalık ile ilgili dış çevre algıları ve tedavi süreci ile ilgili yeterlilikleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastaların düzenli ilaç kullanımı ile ilgili engellerinin; olumsuz hastalık algıları, hastalığı tanıma düzeylerindeki yetersizlikleri, çevrenin olumsuz tepkileri, tedavi sürecini zor olarak algılamaları ile ilgili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma bulguları tüberküloz hastalarının ilaç kullanımı ile ilgili düzenlenecek eğitim programlarında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, ilaç kullanma, doğrudan gözetimli tedavi, engel, hasta

ABSTRACT

Aim: This study aims to specify the information, perceptions about the disease and treatment of the patients having tuberculosis treatment and the barriers about keeping the treatment.

Methods: The research was continued in two steps, qualitative and quantitative. The sample for the quantitative part of the study consisted of 100 people selected from the patients who received tuberculosis treatment in hospital. For the qualitative sample, 11 patients were selected. The data were collected using a semi-structured interview form and questionnaire. MAXQDA and SPSS16.0 packet program were used for data analysis.

Results: A statistically significant difference was found between the drug use behaviours of the patients and education ($p=0.04$) occupation ($p=0.02$) and economic status ($p=0.03$). Factors that inhibit the regular use of drugs in this study; were found to be associated with disease perceptions, levels of disease recognition, perceptions of the external environment related to the disease, and their adequacy with regard to the treatment process. As a result, the barriers of the patients about the regular drug use have been found out to be about the negative disease perceptions, their insufficiency about the acquaintance level of the disease, their negative reactions and their perceptions about the hardness of the treatment process.

Conclusion: Findings of this study can be used in training programmes for tuberculosis patients.

Keywords: Tuberculosis, drug use, directly observed treatment, barrier, patient.

¹ Uzm. Hem. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalite Birimi, İstanbul, Türkiye

² Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Sevgi Çağaltay Kayaoğlu,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa
Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, B Blok, Kalite Yönetim
Birimi, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 216 421 42 00-1372
Fax: +90 216 421 41 10
E-mail: sevgicagaltay@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 17.08.2017

Kabul tarihi/Date of acceptance: 29.03.2018

GİRİŞ

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olmasına rağmen tüm dünyada bir toplum sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Günümüzde dünya nüfusunun 1/3'ünün tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir ³.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz Kontrolü 2014 Raporu verilerine göre; 2014 yılında Dünya üzerinde 10 milyon 400 bin insanın (5 milyon 900 bini erkek, 3 milyon 500 bini kadın, 1 milyon'u çocuk) tüberküloz hastalığına yakalandığı, 1 milyon 400 bini kişinin ise bu hastalıktan dolayı hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca bu olgulardan 480 bininin çok ilaca dirençli tüberküloz olgusu olduğu oldukça dikkat çekmektedir ²³.

T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu'na göre; 2013 yılında Türkiye'de 13 bin 409 hasta (7 bin 881'i erkek, 5 bin 528'i kadın) verem savaşı dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Toplam 13 bin 409 hastada yeni olguların oranı %92,1 (12 bin 352) iken önceden tedavi görmüş olguların oranı %7,9'dur (bin 57). Önceden tedavi görmüş olguların toplam hasta içindeki oranları; % 6,1 (818) nüks, % 1,2 (165) tedaviyi terkten dönen, % 0,5 (67) tedavi başarısızlığından gelen ve % 0,1 (7) kronik olgudur ¹⁹.

Tüberküloz hastalığı *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulur. Tüberküloz hastasından hava aracılığı ile sağlam kişiye bulaşır. Hastalığın bulaşmasını önlemek için, yapılacak en önemli şey, aktif tüberküloz hastalığı olan kişilere erken tanı koymak ve etkin bir tedavi uygulamaktır ⁵.

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçların kullanılmasıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeydedir. Tüberküloz ilaçları, basilleri hızla öldürür, ilaç direncinin gelişmesini önler ve hastanın vücudundaki basilleri sterilize eder. Bu etkiler için, özellikleri olan bir dizi ilaç bir arada ve yeterli sürede kullanılır. Yeni olgularda altı ay süreyle düzenli olarak ilaç tedavisi gereklidir ¹⁴.

Ancak hastaların çoğunluğu çeşitli nedenlerle düzenli ilaç alımlarını sürdürememektedirler. Bu nedenler arasında hastaların; tedaviye başladıktan

sonra bir-iki ay içerisinde hastalık bulgularının gilemesi nedeniyle iyileştiğini düşünerek tedaviyi kesmesi, eğitim durumu, gelir durumu, sosyal konumu, yaşadığı ortam, yaş, cinsiyet gibi faktörler yer almaktadır ¹⁶. Tedavinin kesilmesi, vücutta tümüyle temizlenmiş olan basillerin yeniden çoğalmaya başlamasına, hastalık tablosunun tekrar ortaya çıkmasına, uzun süren enfeksiyonlara, ilaç direncinin gelişmesine, hastalık seyrinin kötüye gitmesine ve ölüme yol açabilmektedir ¹⁵.

Bu nedenle hastaların düzenli olarak ilaçlarını kullanması son derece önemlidir. Tüberküloz hastalarının ilaç tedavilerinin takibi, verem savaş dispanserleri ve hastanelerde hemşireler tarafından yürütülmektedir. Hemşirelerin hastaların ilaç alımlarını engelleyen faktörleri bilmesi, bu konuda planlayacağı hemşirelik girişimlerinin başarısını ve tüberküloz tedavisinin başarısını arttıracaktır.

Hastaların hastalıkla ilgili ön bilgi, kavram ya da algıları onların ilaçlarını düzenli kullanmalarında engelleyici ya da teşvik edici rol oynayabilmektedir. Hastaların tüberküloz hastalığına ve hastalığın tedavisine yönelik algıları ve tedavinin sürdürülmesindeki engeller belirlenirse, tedavinin etkin sürdürülmesine yönelik etkili hasta eğitim programları geliştirilebilir.

Tüberküloz hastalarının tedavilerini yarıda bırakma nedenlerine yönelik pek çok nicel çalışma yapılmasına karşın hastanın içsel süreçlerini de anlamamıza olanak sağlayacak nitel çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüştür.

Bu bağlamda bu çalışma tüberküloz hastalarının tedavi ile ilgili bilgi, algı ve engellerinin genel özelliklerini belirlemek ve bilişsel sürecini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Araştırmada nicel ve nitel tasarım tipleri birlikte kullanılmıştır. Nicel araştırma tanımlayıcı, nitel araştırma ise fenomenolojik tipte tasarlanmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Ataştırmada, öncelikle hastaların, tüberküloz hastalığı ve tedavi süreci ile ilgili algıları ve düzenli ilaç kullanma ile ilgili alışkanlıkları incelenmiş daha sonra amaçlı örnekleme yöntemi ile seçilen on bir hasta ile bireysel derinlemesine görüşmeler yapılmıştır.

Araştırmanın nicel boyutu için evreni, 2010 yılında İstanbul'da bir göğüs hastalıkları hastanesinde tüberküloz tanısıyla yatarak tedavi gören hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi ise gelişigüzel örnekleme yöntemiyle seçilmiş 100 kişi oluşturmaktadır. Çalışmanın nitel boyutu için ise, maksimum çeşitlilik örnekleme ile seçilen (en az bir kez tüberküloz tedavisi gören, hastalığı nükseden, çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisi gören) Türkçe bilen, konuşma ve duyma yetisini kaybetmemiş, herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan ve ses kaydı yapılmasını kabul eden on bir hasta ile bireysel derinlemesine görüşmeler yapılmıştır.

Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması

Veri Toplama Aracı olarak araştırmacı tarafından hazırlanmış toplam 32 sorudan oluşan Anket Formu ve sağlığı geliştirme modelinin temel bileşenleri göz önüne alınarak hazırlanan Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu kullanılmıştır¹³⁻¹⁸.

Anket formu katılımcılarla yüz yüze görüşülecek ve katılımcılardan sözel onay alındıktan sonra doldurulmuştur.

Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu ile yapılan görüşmeler 1-1,5 saat sürmüştür. On bir hasta ile toplam 15 görüşme yapılmıştır. Görüşmeye başlamadan önce her bir hastaya çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, ses kayıt cihazı kullanılacağı açıklanmış ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları sağlanmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya başlamadan önce T.C İstanbul Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Strateji Geliştirme Biriminden ve T.C Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır. Ayrıca etik kurul izni ve hastalardan yazılı izin alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Nicel veriler bilgisayarda SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Science) ile değerlendirilmiştir.

Nitel verilerin analizi ise, nitel veri analizi programı MAXQDA 10 kullanılarak yapılmıştır.

Araştırmanın nicel kısmı için, verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı nonparametrik istatistiksel analizler kullanılmıştır. Katılımcıların sosyo-demografik, hastalık ve tedavi ile ilgili özelliklerinde veriler sayı, ortalama ve yüzdelik ile değerlendirilmiştir. Bu özellikler ile düzenli ilaç kullanma durumu arasındaki ilişkinin incelenmesinde nonparametrik testlerden ki-kare testi kullanılmıştır.

Nitel araştırmadan elde edilen verilerin analizi için ses kayıt cihazı ile kaydedilen görüşmelerin içeriği kelime kelime yazıya dökülmüştür. Protokollerin hazırlanmasında yorumlu protokol yöntemi tercih edilmiştir¹².

Bu araştırmada "yapılandırıcı içerik analizi" uygulanmıştır. Bu amaçla tüberküloz hastalarının hastalık algılarına, hastalık ve tedavi ile ilgili yaşadıkları zorluklara ve düzenli ilaç kullanımı ile ilgili engellere yönelik kategoriler doğrultusunda içerik analizi yapılmıştır¹³. Bunun için; öncelikle kategoriler belirlenmiştir (hastalık algısı, tedavi zorlukları, düzenli ilaç kullanmama nedenleri, vb.). Her kategori için "kategori tanımları" yapılmıştır. Görüşme formu analiz edilerek kategorileri en iyi temsil eden örnek ifadeler seçilmiştir ve kategori tanımları ve örnek ifadeler doğrultusunda tüm görüşmelerin içerik analizi yapılmıştır.

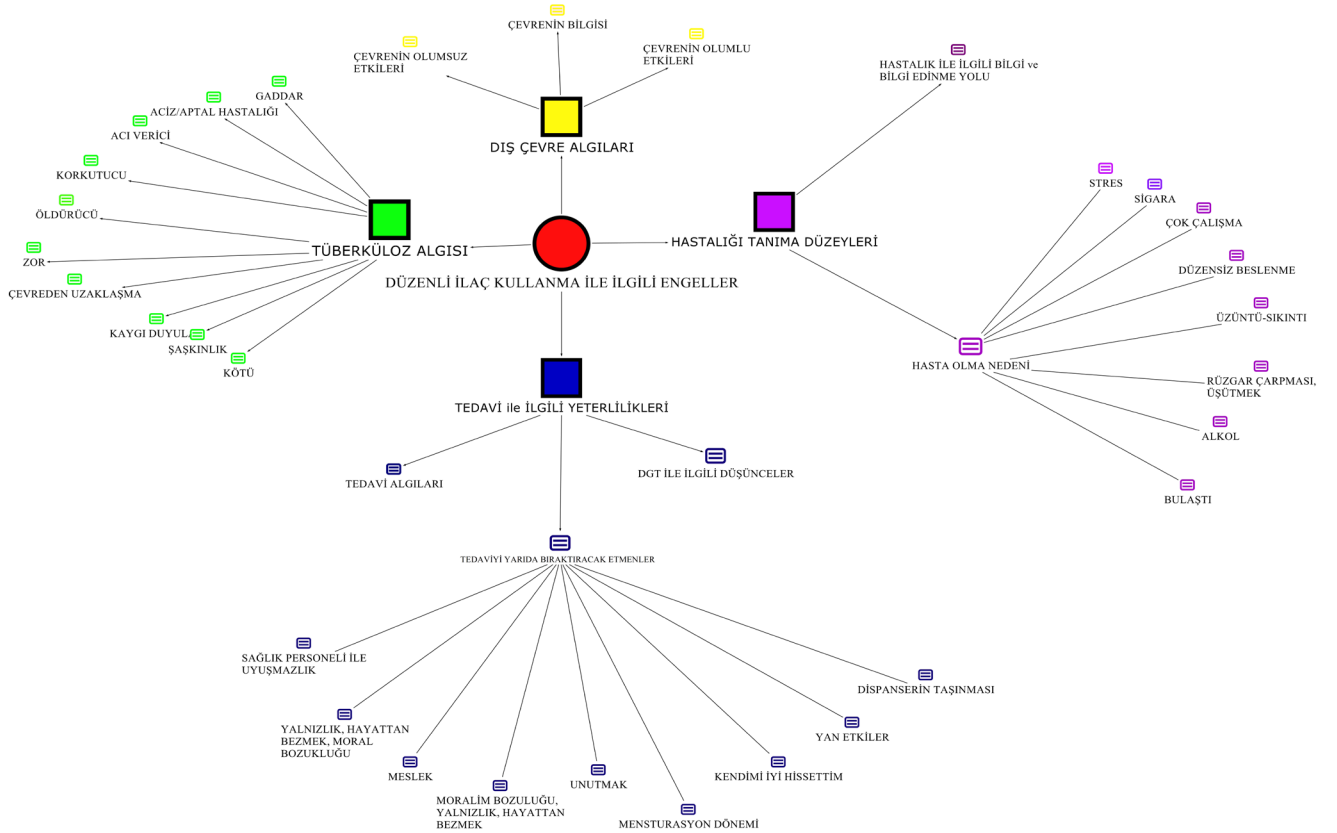
BULGULAR

Nicel Bulgular

Bu bölümde yer alan bulgular, hastaların sosyo-demografik özelliklerini, hastaların tüberküloz hastalığı ile ilişkili algılarını, hastaların tüberküloz hastalığının tedavisi ve ilaç kullanımı ile ilgili görüş ve davranışlarını, hastaların ilaç kullanma davranışları ve etkileyen faktörler arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Hastaların sosyo-demografik özellikleri ile ilgili bulgular incelendiğinde, büyük çoğunluğu (%36) 12-25 yaş grubundadır. Yaş ortalaması ise 35,1'dir. Hastaların %61'i erkek ve %59'u evli ve %48'i ilköğretim mezundur. Hastaların %55'i ekonomik durumunu "orta" olarak tanımlamış ve %43'ünün konfor düzeyi düşük bulunmuştur. Hastaların %28'i mesleklerini "işçi" olarak belirtmişlerdir. Araştırma grubunu oluşturan hastaların tüberküloz hastalığı ile ilgili özellikleri değerlendirildiğinde hastaların %66'sının yeni olgu, %17'sinin nüks olgu ve %17'sinin çok ilaca dirençli tüberküloz olgusu olduğu görülmektedir. Hastaların hastalıkları nedeniyle, %41'inin üzüntü, %22'sinin öfke, %21'inin korku duyduğu bulunmuştur. Hastaların tüberküloz hastalığının tedavisi ve ilaç kullanımı ile ilgili görüşleri ve davranışları ile ilgili bulguları incelendiğinde, hastaların %50'si tedavilerinin ne kadar süreceğini bildiğini ifade ederken büyük çoğunluğu (%67) ilaç sayısını ve tedavi süresini (%64) çok

fazla ve uzun bulmuşlardır. Benzer şekilde ilaçların yan etkisini ve hastanede yatış süresini de çok fazla bulmuşlardır. Araştırma grubunun %62'si ilaçlarını düzenli olarak kullandığını, %38'i ise kullanmadığını belirtmiştir. Hastaların tüberküloz ilaçlarını kullanma davranışları ile ilgili bulgular incelendiğinde hastaların %19'u kendilerini iyi hissedince ilaç almayı bıraktıklarını, %81'i ilaçlarını almayı unuttuğunu, %35'i ilaçların yan etkilerini bilmediğini ve %49'u ilaçların kendisini iyileştireceğine inanmadığını belirtmiştir. %88'i yan etki ile karşılaştığı zaman ilaç içmeyi bırakmayacağını ifade etmiştir. Hastaların ilaç kullanma davranışları ile sosyo-demografik özellikleri arasında ki ilişki incelendiğinde; hastaların ilaç kullanma davranışları ile eğitim ($p=0.04$), meslek ($p=0.02$) ve ekonomik durumları ($p=0.03$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır. Hastaların ilaç kullanma davranışları ile tedavi ile ilgili özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bulgular incelendiğinde ilaç-



Şekil 1. Düzenli ilaç kullanma ile ilgili engeller

larını düzenli olarak kullanan hastalar; tedavi süresini çok uzun bulmuşlardır ($p= 0.014$), hastalıkların bulaşıcı olduğunu bilmektedirler ($p=0.005$), hastalık hakkında yeterince bilgilendirmediklerini belirtmişlerdir ($p=0.002$). İlaçlarını düzenli kullanmayanlar ise, ilaçların kendilerini iyileştirmeyeceğini düşünmektedirler ($p=0.003$).

Nitel Bulgular

Bu bölümde, Tüberküloz hastalığına sahip bireylerin hastalığın tedavisini sürdürmedeki engellerini belirlemeye yönelik planlanan nitel çalışmada; belirlenen 4 temel kavram altında 21 kategori ve 19 alt kategori belirlenmiştir (Şekil 1).

Bireysel Derinlemesine görüşmeler incelendiğinde, hastaların **tüberküloz hastalığını nasıl algıladıkları** kavramının altında 10 kategori tanımlanmıştır.

Hastaların tamamının tüberküloz hastalığı ile ilgili algılarının olumsuz olduğu görülmektedir. Hastalığı gaddar, kötü olarak algılayan Beyaz (Erkek, 21y) algısını aşağıdaki gibi belirtmiştir.

“Kötü bir şey olduğunu biliyorum. Kötü bir hastalık. Kötü bir şey. Toplum tarafından hoş karşılanmayan bir hastalık. Millet duyduğu zaman senden uzaklaşmaya bile kalkabiliyorlar en yakın dostun olsun annen baban olsun aynı kaptan yemek yiyemiyorsunuz aynı havayı soluyamıyorsun bir kere hani eşiniz dahi olsun. Bunları göz önünde bulundurursak oldukça GADDAR bir hastalık.”

Hastalığı tanıma düzeyleri kavramı altında 2 kategori ve hastaların hasta olma nedenleri altında 8 alt kategori belirlenmiştir.

Hastalar hasta olma nedenleri olarak hastalığın başkasından bulaşmasını, düzensiz beslenmeyi, Üzüntü-Sıkıntı-Huzursuzluğu, Rüzgar Çarpması-Üşütmeyi, Alkol, Sigara, Stresi ve Çok Çalışmayı ifade etmişlerdir. Hastaların çoğunluğunun hastalık ile ilgili genel özellikleri bildiği ancak bu bilgileri kendi yaşadıklarından edindikleri belirlenmiştir. Örneğin Siyah (Erkek, 45y) bu konudaki görüşünü aşağıdaki gibi belirtmiştir.

“Tüberküloz denilen hastalık insanlara bulaşması için insanın zayıf anını kolluyor sis-

tem bozukluğu yaratıyor. Uykusuzluk kilo kayıpları ile meydana gelen rahatsızlık. Tedavisi ilaçla mümkün. Durup dururken bir şey olarak değil yalnız nefes yoluyla öksürmeyle insanlara geçen bir hastalıktır. Normal öyle yemeklerle sohbetlerle bulaşmaz.”

Hastaların Hastalık ile İlgili Dış Çevre Algıları kavramı ile ilgili olarak 3 kategori oluşturulmuştur.

Hastaların; aile, arkadaş, komşu vb. yakın çevresinin hastalık ile ilgili bilgi düzeyleri konusundaki görüşleri değerlendirildiğinde; çoğunluğu, yakın çevrelerinin bu konuda bilgisiz olduğunu belirtmiştir.

Hastaların hastalığın tedavi süreci ile ilgili 3 kategori ve 8 alt kategoride kodlanmıştır.

Hastaların tedavi sürecini algılamaları ile ilgili ifadeleri değerlendirildiğinde; çoğunluğun hastalığın tedavisinin uzun ve zorlu bir süreç olduğunu düşündüğü bulunmuştur. Hastaların tedavilerini yarıda bırakma nedenleri ile ilgili ifadeleri değerlendirildiğinde, 8 kategori oluşturulmuştur (Şekil 1). Hastaların ifadeleri ile bugüne kadar konuyla ilgili yapılmış araştırmalarda ortaya konulmamış nedenler belirlenmiştir. Örneğin; meslek ve mensurasyon döneminde olmak önemli engeller olarak tanımlanmıştır. Mesleği uzun yol şoförü ve öğrenci olan hastaların bu konudaki görüşleri aşağıda belirtilmiştir.

Örneğin; Siyah'ın (Erkek, 45y) ifadesi aşağıdaki gibidir.

“İlk başta aldım sonra iyi oldum diye almadım ilaçları birde yaptığım işten dolayı alamamalık oldu. Korktum. Çünkü çok kötü oldum ölüyordum. Birde yolda yakalandım ben seyir halinde arabayla bu da benim ilaç içmemi etkiledi.”

Beyaz'ın (Erkek, 21y) ifadesi ise aşağıdaki gibidir.

“Verem savaşta ilaçlar başlandı. Altı ay ilaç içmemi söylediler. İlaçları içiyordum ama her zaman değil. (ara) Sınavlarım olduğu zaman içmiyordum. Çünkü sınava giremiyordum. Midem bulanıyordu başım ağrıyordu sına-

va konsantrasyon olamıyordum. İlaçlar erken içiliyor sınavlarda erken başlar o yüzden içmiyordum. Bazen sınavdan sonra içerdim. Bazen de hiç içmiyordum. Bir hafta sürerdi sınavlar bir hafta boyunca içmediğim oluyordu. Sınavlara konsantrasyon olamıyordum baş ağrısı yapıyordu midem bulanıyordu o yüzden içmedim. İçmediğim zaman daha iyi hissediyordum kendimi. Onun dışında içerdim. Ama altı aylık sürede toplam 30 gün içmemişimdir.”

Kadın hastalar menstrasyon döneminde ilaçların yan etkilerini daha da arttıracak için içmediğini belirtmiştir. Örneğin; Eflatun’un (Kadın, 20y) konuyla ilgili görüşü aşağıdaki gibidir.

“mens olduğumda bir gün falan içmemezliğim oluyordu. Ama sık sık olan bir şey değildi. Sancım oluyordu midem bulanıyordu kusuyordum. O gün içmiyordum ertesi gün içiyordum ilaçlarımı içince kesiyordu ondan içmemezliğim oluyordu. Ama her ay olmuyordu çok kötü olduğumda midem çok bulandığında bir gün falan içmemezliğim oldu.”

Hastaların tüberküloz ilaçlarının bazı yan etkilerinin olabileceğini öğrendiğinizde neler hissettiniz sorusuna yanıtları değerlendirildiğinde, çoğunluğunun yan etkilerden oldukça korktuğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçların kullanılmasıdır. Ancak hastaların çoğunluğu çeşitli nedenlerle düzenli olarak ilaç alımlarını sürdürmemektedirler¹⁵. Hastaların tüberküloz hastalığına ve hastalığın tedavisine yönelik algıları ve tedavinin sürdürülmesindeki engeller belirlenirse, tedavinin etkin sürdürülmesine yönelik etkili hasta eğitim programları geliştirilebilir.

Bu bölüm, kavramsal çerçevede belirlenen ve tedavi engellerini tanımlayan dört temel kavramın tartışılması üzerine yapılandırılmıştır. Sağlık Geliştirme Modeline göre, olumlu sağlık davranışlarını sürdürmede bireyin bilişsel kapasitesini geliştirme önemli bir yer tutmaktadır. Bu açıdan

tüberküloz hastalığına sahip bireylerin, hastalığı baş edilebilir bir hastalık olarak algılamaları tedavi uyumu olumlu etkileyebilmektedir. Eğer hasta, “bu hastalık çok kötü, iyileşmem çok zor” algısına sahipse, tedavi süresini sürdürmeleri zor olabilir⁹⁻¹⁸. Nitel çalışmada yapılan bireysel derinlemesine görüşmeler sonucunda da, hastaların hastalık algılarının olumlu olmadığı belirlenmiş ve hastaların ifadelerinden olumsuzluk tanımlayan 10 kategori oluşturulmuştur. Sadece aciz, yetersiz insanların bu hastalığa yakalanacağını belirten ve kendini soyutlayan hastaların yanı sıra, hastalığı başedilemeyecek kadar kötü, acımasız olarak gören hastaların sayısı da fazladır. Görüşmelerde hastaların nicel araştırmalarda belirtmediği, çevreyi uzaklaştıran, şaşkınlık yaratan ve gaddar, acımasız hastalık algılarının da olduğu belirlenmiştir. Ünalın ve ark. tarafından yapılan araştırmada, hastalarının %40.3’ü tüberkülozu ağır bir hastalık, %31.6’sı ise ölümcül bir hastalık olarak tanımlamıştır²⁰. Araştırma sonucu ve benzer çalışma sonuçları, tüberküloz hastalığının hastalar tarafından olumsuz algılandığını göstermiştir. **Hastaların hastalığı olumsuz algılamaları, tedaviyi sürdürme ve ilaç kullanımını engelleyen birinci engel olarak tanımlanabilir.**

Sağlık davranışlarını açıklayan modeller, bireyin hastalık durumunda hastalığı ile baş etmesini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak, hastalık hakkında tüm yönleri ile bilgi sahibi olunmasını tanımlamaktadır. Birey ne ile savaştığını ve hangi durumda nasıl baş edeceğini bilirse tedavi süreci olumlu olarak sürebilecektir¹⁸. Bu çalışmada hastaların hastalıklarını tanıma düzeyleri; hastalık hakkında bilgileri ve bu bilgileri edinme yolları ile tanımlanmaktadır. Araştırmanın bulguları, hastaların hastalıkları hakkında bilgi sahibi olduklarını ancak bu bilgileri kendi yaşam deneyimleri ile elde ettiklerini göstermiştir. Hastaların çoğunluğu hasta olma nedenlerini tek bir nedene bağlamışlardır. Özellikle “üşütme” en önemli neden olarak tanımlanmıştır. Ali ve ark. tarafından yapılan araştırmada, tüberküloz hastalarının %82’sinin tüberküloz’un bulaşıcı olduğunu, yaklaşık yarısının da hastalığın bulaşma yolunu, tedavi-

nin uzun ve pahalı olduğunu bildiği bulunmuştur.¹ Erbaycu ve ark. tarafından yapılan araştırmada, hastaların %26'sı hastalık ve tedavisi hakkında dispanserde yeterince bilgi verilmediği ifade etmişlerdir.⁸ Dursun ve ark. tarafından yapılan araştırmada, hastaların %10'unun verem hastalığının adını, %36.3'ünün ise tüberküloz hastalığının adını hiç duymadıkları, %16.3'ünün hastalığın bulaşıcı olduğunu ve %77.5'inin bulaşma yollarını bilmediği, %32.5'inin tedavinin ilaçla yapılması gerektiğini, %26.3'ünün tedavi süresinin ne kadar olduğunu bildikleri bulunmuştur.⁶ Bu çalışmada hastalar bilgilendirilmediklerini belirtmişlerdir. Araştırma sonuçları tüberküloz hastalarının eğitim programlarının yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürmüştür. Araştırma sonucu ve benzer çalışma sonuçları, tüberküloz hastalarının, hastalığın bulaştırıcı olduğunu bilmelerinin yanı sıra hastalıkları hakkında yeterli ve doğru bilgiye sahip olmadıklarını göstermiştir. **Hastaların hastalıkları hakkında yetersiz bilgiye sahip olmaları, tedaviyi sürdürme ve ilaç kullanımını engelleyen ikinci engel olarak tanımlanabilir.**

Sağlığı geliştirme, sağlığa yönelik herhangi bir davranış ve yaşam durumu için, eğitim ile ilgili örgütsel, ekonomik, çevresel desteklerin birleşimi olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ Bu bağlamda; tüberküloz hastalarının tedaviye uyumunu arttırmada dış çevre algılarının önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Hastaların hastalıkla ilgili dış çevre algıları, çevrenin bilgisi, çevrenin olumlu ve olumsuz etkileri ile tanımlanmıştır. Araştırmanın bulguları, tüberküloz hastalarının yakın çevrelerinin hastalık hakkında bilgi sahibi olmadıklarını, tüberküloz hastası oldukları için çevreden olumsuz tepkiler aldıklarını, ailelerinin hasta oldukları için kendilerine aşırı ilgi göstermelerinin hastaları olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir. Yapılan bireysel derinlemesine görüşmeler, tedavinin sürdürülmesinde ailenin ve sosyal çevrenin desteğinin büyük bir etken olduğunu göstermektedir. **Hastaların çevrelerinden aldıkları olumsuz tepkiler, tedaviyi sürdürme ve ilaç kullanımını engelleyen üçüncü engel olarak tanımlanabilir.**

Bireyin öz-yeterlilik algısının davranışı benimseme, davranışa başlama ve değişimi sürdürmede çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.²²

Bandura'ya göre öz yeterlilik, kişinin sonuçları elde etmek için gereken davranışı gerçekleştirmesine yönelik kararlılığı ve kendisine olan inancıdır.² Oysa yaşam biçimi ile ilgili davranışlar, uzun sürelidir. Yaşam biçimi ile ilgili davranış değişikliği yapılırken, olumlu sonuçlar görülmeden ve yaşam biçimini değiştirmeden önce, sonucun iyi olacağına güvenmek gerekir.⁷

Bu bağlamda; tüberküloz hastalarının tedavi algıları, iyileşeceklerine dair olan inançları, tedavi sürecini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hastaların tedavi ile ilgili algılarının olumlu olması, tedavi sürecinin daha rahat geçmesine ve uyumsuzluğun azalmasına neden olacaktır.

Hastaların hastalığın tedavisi ile ilgili yeterlilikleri, hastaların tedavi algıları, doğrudan gözetimli tedavi ile ilgili düşünceleri ve tedaviyi yarıda bırakma sebepleri ile tanımlanmıştır. Hacıhasanoğlu tarafından yapılan araştırmada; davranışçı modellerde, en dikkatli klinisyenin düzenlediği etkili tedavinin bile, ancak hastanın ilaçlarını kullanmaya ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimseyip sürdürmeye istekli olması koşulu ile hipertansiyonun kontrol altına alınabileceği, tedaviye karar vermede hastaların dahil edilmesi gerektiği ve hastalar tarafından hastalığının farkında olup ciddiyetine inanmanın tedaviye uyumu olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır.¹¹ Hastaların tedaviyi yarıda bırakma nedenleri ile ilgili ifadelerinde bugüne kadar konuyla ilgili yapılmış araştırmalarda ortaya konulmamış nedenler belirlenmiştir. Hastalar ilaç içmeyi bırakmadaki en önemli etkenin ilaçların yan etkileri olduğunu vurgulamışlardır. Hastalar ilaçların yan etkileri nedeniyle yaşamlarını sürdürmede zorluklar yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Hastalar, tedaviyi yarıda bırakma sebepleri olarak; unutmak, meslek, sınav zamanının olması, dispanserin taşınması, yan etkiler, mensturasyon dönemi, işin daha önemli olması, kendilerini iyi hissetmeleri, moral bozukluğu, yalnızlık, hayattan bezmek, sağlık personeli ile uyuşmazlık, olduğunu

ifade etmişlerdir. Erbaycu ve ark. tarafından yapılan araştırmada, tüberküloz hastalarında tedaviyi aksatma nedenleri olarak, hastaların %47'si yakınmalarını geçti, kendimi iyi hissettiğim için ilaçlarımı kestim, %43'ü ailevi, sosyal sorunlarım vardı, %26'sı maddi olanaksızlık nedeniyle dispansere gidemedim, %22'si işlerim nedeniyle vakit bulamadım, %21'i ilaçlar yan etki yaptı, içemedim, %10'u dispanserde yeterince ilaç verilmiyordu, %9'u adres değişikliği oldu, %23'ü ise depresyon, düzensiz yaşam, alkol alışkanlığı olduğunu belirtmişlerdir⁸. Esin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bireylerin %55.9'unun kendilerini iyi hissettikleri zaman ilaç içmeyi kestikleri bulunmuştur¹⁰. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, öğrencilerin %28.8'inin şikayetleri azalınca antibiyotik kullanımını bıraktıkları bulunmuştur²¹. Busari ve ark. tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların sadece %32,1'inin tedaviye uyumlu olduğu, uyumsuzluğun nedenleri olarak, ilaçların pahalı olması (%21,7); dini uygulamalar ve kültürel inançlar (%12,5) advers ilaç reaksiyonları (%6,5); tedaviye yetersiz ulaşım (%6,2) alternatif tıp kullanımı (%20,5) bulunmuştur⁴.

Çalışmanın bulguları öğrencilerin sınav zamanları ilaç yan etkileri ile karşılaştıkları ve bu nedenle ilaçlarını sınav zamanları kullanmadıklarını göstermektedir. Ayrıca, mesleği uzun yol şoförü olan hastaların ilaç yan etkileri ile araba kullanırken karşılaştıkları ve eve dönmeden elinde bulunan ilaçlar bittiği için ilaçlarını düzenli kullanmadıkları bulunmuştur. Kadınların ise, menstrasyon döneminde mide bulantısı, ağrı ve kanamanın kesilmesi gibi ilaç yan etkileri ile karşılaştıkları için ilaçlarını içmedikleri bulunmuştur. Araştırma sonucu ve benzer çalışma sonuçları, hastaların tüberküloz hastalığının tedavisini zorlu bir süreç olarak algıladıklarını göstermiştir. Hastaların tedaviyi olumsuz algılamaları, tedaviyi **sürdürme ve ilaç kullanımını engelleyen dördüncü engel olarak tanımlanabilir.**

Çalışmanın Sınırlılıkları: Çalışma, sadece bir hastanede yatan hastaların verileri ile sınırlıdır. Bireysel derinlemesine görüşme verileri 11 hastanın ifadeleri ile sınırlıdır.

Çalışma bulgularının hemşirelik uygulamalarına katkısı: Çalışmanın nitel verileri, bugüne kadar konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda ortaya konulmamış bazı sonuçları ortaya koymuştur. Örneğin, öğrenci, şoför ve kadınların ilaç kullanmayı kesme nedenleri, hasta çevresinin olumsuz etkisi gibi özellikler danışmanlık süreci için önemli bilgiler olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda hastaların hastalıkları ile ilgili olumsuz algıları, hastalıkları hakkında bilgi yeterliliklerinin az olması, çevrenin etkisi ve tedavi süreci ile ilgili yetersizlikler engeller olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın nitel sonuçları, hastaların ilaçlarını düzenli kullanmaları ile ilgili engeller hakkında daha ayrıntılı bilgilerin ortaya konulmasını sağlamıştır.

Bu çalışma sonuçları tüberküloz tedavisinde yer alan hemşirelere, tedavi yönetimi ile ilgili girişimlerini planlamada önemli bilgiler sağlamıştır. Özellikle Eğitim ve danışmanlık sürecinde hastaların engellerine yönelik girişimlerin planlamasına katkı sağlamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda başlıca öneriler aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

1. Tüberküloz hastalarının tedavisinde bu konuda uzman hemşireler yer almalıdır. Hastalar ve hasta yakınları; hastalıklarının genel özellikleri, tedavi süreci, ilaçlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Bilgilendirme süreci "Davranış değiştirme" modelleri temel alınarak geliştirilmiş programlar ile sürdürülmelidir.
2. Uzman tüberküloz hemşireleri, birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında koruma ve erken tanı programlarını planlamalı ve uygulamalıdır.
3. Bu çalışma farklı örneklem gruplarında yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ali SS, Rabbani F, Siddiqui U. N, et al. (2003). Tuberculosis: Do we know enough? A study of patients and their families in an-out patient hospital setting in Karachi, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*;7:1052-8.

2. Bandura, A. (1999). Social cognitive theory: an agentic perspective. *Asian Journal of Psychology*, 2, 21-41.
3. Bozkurt, H., Türkkanlı, M. H., Musaonbaşıoğlu S., Güllü, Ü., Baykal, F., Hasanoğlu, C., ve ark (2009). Türkiye'de Verem Savaşı 2009 raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara: Üçler Matbaası; 13-14.
4. Busari, O., Olusegun, T., Olufemi, O., Desalu, Ol, Opadijo, O. Ve ark. (2010). Impact of Patients' Knowledge, Attitude and Practices on Hypertension on Compliance with Antihypertensive Drugs in a Resource-poor Setting. *TAF Prev Med Bull* 9(2):87-92.
5. Çağlayan, V. (2006). Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Tüberlülün Cilt Testi ile Quantiferon-TB Gold Testinin karşılaştırılması. *T.C Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi.* İstanbul.
6. Dursun, B., Güler, M., Aydın, Ö., Güven, S., Yılmaz, A., Sertkaya, D.(2005). Tüberküloz Hastalarında Tüberküloz Hakkında Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*; 16: 127-131
7. Glanz, K., Rimer, B. K, Lewis, F. M. (2002). Health Behaviour and Health Education. 3rd Edition. Jossey-Bass.
8. Erbaycu, A. E., Aksel, N., Çakan, A., Özsöz, A. (2004). Tüberküloz Tedavisine Uyumsuzluk Nedenlerine Yönelik Bir Anket Çalışması. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 18(3), 119-122.
9. Esin, N. (1997). Endüstriyel Alanda Çalışan İşçilerin Sağlık Davranışlarının Saptanması ve Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü *Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Tezi.* İstanbul.
10. Esin, N., Bulduk, S., Dural, Ç., Şenolan, G., Temel, E. (2007). Erişkin Bireylerin İlaç Kullanımı ile İlgili Davranışları. *İ.Ü.F.N. Hemşirelik Dergisi* Cilt 15, Sayı 60: 139-145.
11. Hacıhasanoğlu, R. (2009). Hipertansiyonda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörler. *TAF Prev Med Bull* 8(2): 167-172.
12. Mayring, P., (2002). Einführung in die qualitative Sozialforschung. Beltz Verlag. Weinheim und Basel, 170 s.
13. Menzel, S. und Bögeholz, S., (2006). Vorstellungen und Argumentationsstrukturen von Schüler(inne) n der elften Jahrgangstufe zur Biodiversität. deren Gefährdung und Erhaltung, Zeitschrift für Didaktik der Naturwissenschaften Jg. 12, 199-217.
14. Moulding TS, Caymittes M. (2002). Managing medication complience tuberculosis patients in Haiti with medications monitors. *Int J Tuber Lung Dis*; 6: 313-9
15. Özkara, Ş., Aktaş, Z., Özkan, S., Ecevit, H. (2003a). Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara: Rekmay Ofset; 15-16
16. Özkara, Ş., Arpaz, S., Özkan, S., Aktaş, Z., Örsel, O., Ecevit, H. (2003b). Tüberküloz Tedavisinde Doğrudan Gözetimli Tedavi(DGT). *Solunum Hastalıkları*, 14, 150-157.
17. Özvarış, S.B (2001). Sağlık Eğitimi ve Sağlığı Geliştirme. Hacettepe Halk Sağlığı Geliştirme Vakfı. Ankara.
18. Pender, N. S, Murdaugh, C.L., Parsons, M. A.(2001). Health Promotion in Nursing Practice, Fourth Edition, Prentive Hall, USA.
19. Şencan, İ., Torunoğlu, M. Ali., Kabasakal, E., Yıldırım, A., Mutlu, M., Baykal, F. (2015). Türkiye'de Verem Savaşı 2015 raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 1059, Ankara, Neyir Matbaacılık, 2016.
20. Ünalın, D., Baştürk, M., Ceyhan, O.(2008). Tüberkülozun Yaşam Olayları ile İlişkisi ve Hastalığın Algılanması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15 (4) 249-255.

21. Yılmaz, E., Karaca, F., Uçar, S., Yüce, T. (2008). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin İlaç Kullanma Davranışlarının İncelenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, Cilt:3, Sayı:8
22. Yardımcı, F., Başbakkal, Z. (2010). Ortaokul Öz-Yeterlilik Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 11:321-326.
23. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2016. WHO Report 2016. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098en/>

Tiroid Nodüllerinde Sintigrafik Görüntü Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Scintigraphic Image Quality in Thyroid Nodules

Mert Karagöz¹, Yağmur İdil Ulusoy¹, Özge Ulu¹, Hüseyin Demir², Özgür Taylan Akdağ¹, Deniz Azaklıoğlu³, Nazenin İpek⁴, Mustafa Demir⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, tiroid nodüllerinde tanısal doğruluğu yüksek sintigrafik görüntü kalitesinin elde edilebilmesi için uygun çekim parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi: Fantom ve hasta çalışması. Fantom çalışmasında, insan tiroidini temsil eden bir fantom Mediso Marka Nucline TH-22 model küçük görüş alanlı (SFOV) gama kamerada ^{99m}Tc kullanılarak 1 cm ve 10 cm mesafelerde görüntüldü. Fantomdaki lezyonlardan ve zeminden ilgi alanları (ROI) çizilerek kontrast (C) ve kontrast-gürültü oranı (CNR) hesaplandı. 200.000 toplam sayım değerinde çekilmiş hasta tiroid sintigrafilerinden C ve CNR parametreleri hesaplandı.

Bulgular: Fantom-kolimatör mesafesi 1 cm olan sintigrafik görüntülerde, toplam sayım miktarı 200.000 olana kadar görüntülerde C ve CNR değerleri arttı. Görüntüler 2 ayrı nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. 1 cm mesafede 200.000 sayımlı görüntü en iyi olarak yorumlandı. Kantitatif değerlendirmede ise 1 cm mesafede 200.000 sayımlı görüntünün en yüksek C ve CNR değerlerini verdiği belirlendi.

Sonuç: Gama kamerada çekilen tiroid sintigrafilerinde hem fantom hem de hasta çalışmasında hastanın kolimatöre 1 cm mesafede tutulması ve çekimin 200.000 sayımda sonlandırılmasının en iyi sintigrafi kalitesi sağladığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tiroid fantomu, kontrast (C), kontrast-gürültü oranı (CNR), lezyon saptanabilirliği, tiroid sintigrafisi

ABSTRACT

Aim: The main goal of this study was to analyze the imaging parameters that impact image quality of nodular thyroid scintigraphy for more accurate diagnosis in nuclear medicine.

Method: This work consists of two components: phantom and patients' study. A properly designed phantom was used to mimic human's thyroid gland. The phantom was scanned using small field of view (SFOV) gamma camera (Mediso Nucline TH-22 model) at 1 cm and 10 cm distance from the collimator. Contrast (C) and contrast-to-noise ratio (CNR) were evaluated based on ROI counts analysis. Additionally, the above mentioned C and CNR were investigated on actual thyroid images acquired up to 200.000 counts.

Results: It was demonstrated that both C and CNR were higher when the distance between the detector and collimator was 1 cm. This image was also considered the optimum according to evaluation made by two experienced nuclear medicine physicians.

Conclusion: The phantom and patients scintigraphy performed on gamma camera showed superior contrast and CNR with closed distances to the detector. Besides, acquisition up to 200.000 counts seems to be feasible for thyroid scintigraphy in nuclear medicine.

Keywords: Thyroid phantom, contrast (C), contrast-to-noise ratio (CNR), lesion detectability, thyroid scintigraphy

¹ Y. Lis. Öğr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Öğr. Gör., İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

³ Uzm., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Yrd. Doç. Dr., Nişantaşı Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Mekatronik Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

⁵ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Mustafa Demir,
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 414 31 06
Fax: +90 212 414 31 06
E-mail: demirm@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 28.03.2018

Kabul tarihi/Date of acceptance: 09.04.2018

GİRİŞ

Nükleer tıpta kısa yarı ömürlü radyonüklidler kullanılarak hastalıkların tanısı ve tedavisi yapılır. Tanısal amaçlı sintigrafik görüntülemelerde en yaygın kullanılan radyonüklid ^{99m}Tc olup tiroid nodüllerinin sintigrafik değerlendirilmesinde rutin olarak ^{99m}Tc perteknetat ile alınmış görüntülerden yararlanılmaktadır.³

Sintigrafi görüntülerinin çekildiği gama kameraların çeşitli tipleri vardır. Bunlardan biri de küçük görüş alanlı (SFOV, Small Field of View) gama kameralardır.¹ SFOV gama kameralar genellikle nükleer tıpta tiroid gibi küçük ve yüzeyel organların görüntülemesinde kullanım kolaylığı sağlamak üzere tasarlanmıştır. Bu tip SFOV gama kameraların görüntü kalitesini ve performansını test etmek için fantom çekimleri ve simülasyonları uygulanmaktadır.¹³ Fantom çekimlerinden elde edilen sonuçlar rutin klinik çalışmalarda kullanılarak sintigrafi çekimlerinde yüksek tanısal doğruluk sağlanabilmektedir.⁵

Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesinde, tanısal doğruluk oranı gama kameranın görüntü kalitesi ile yakından ilişkilidir. Gama kameraların görüntü kalitesini belirleyen üç faktör vardır. Bunlar; uzaysal rezolüsyon, kontrast (C, *Contrast*) ve gürültüdür.¹⁴ Bu kriterler kullanılarak hem gama kameraların performansları karşılaştırılabilir hem de aynı gama kamerada alınmış sintigrafilerin görüntü kaliteleri karşılaştırılabilir. Bu amaçla hem fantom görüntülerinden hem de hasta görüntülerinden yararlanılabilir.

Sintigrafi görüntülerinde C ölçümü yapmak için lezyonun etrafından bir ilgi alanı (ROI, *Region of Interest*) çizilir. ROI içindeki lezyona ait sayımlar, lezyona komşu sağlıklı dokudan bir ROI daha çizilerek arka plan (*background*) sayımları olarak tespit edilir. Bu sayımlardan C hesaplanabilir.¹²

Gürültü, yapısal ve istatistiksel olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal gürültü, sistemin kendi işleyişinden yani elektronik yapıdan kaynaklanır. İstatistiksel gürültü ise radyoaktivitenin doğasından yani radyoaktif parçalanmanın tesadüfi olmasından kaynaklanır. Gürültü etkisi bölgesel sayım yoğunluğunun çok ya da az olması durumuna bağlı istatistiksel dalgalanmalar şek-

linde görüntülere yansır. Düşük sayımlı görüntülerde gürültü etkisi fazla olacağı için uzaysal rezolüsyon ve C de kötüleşir. Dolayısıyla, nükleer tıpta tanısal doğruluğu yüksek sintigrafiler elde etmek için yüksek C'li ve düşük gürültülü görüntüler önemlidir.⁶

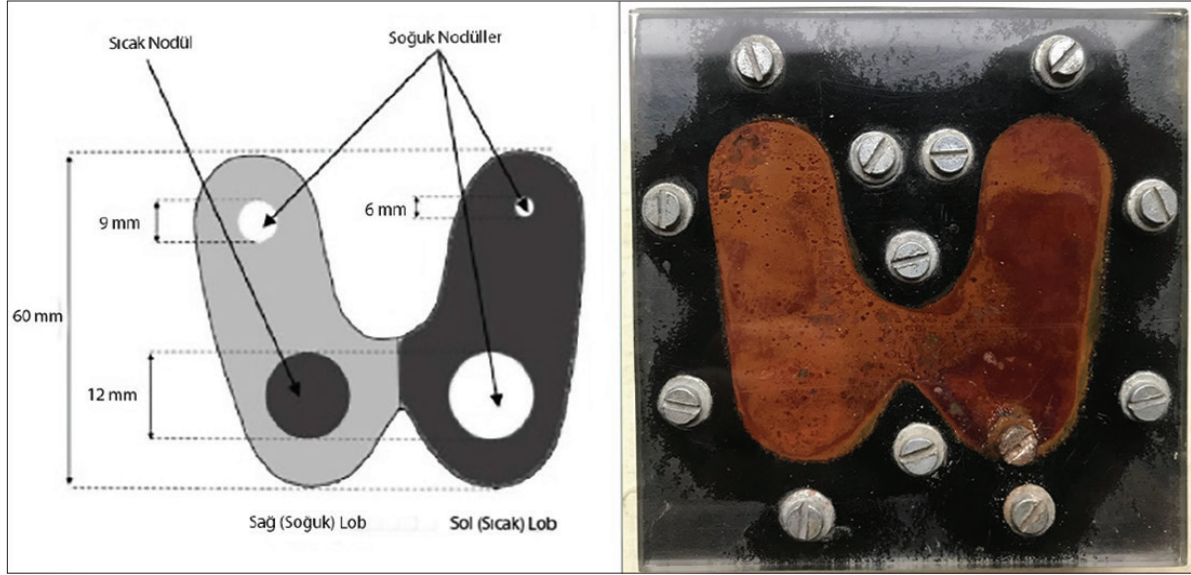
Kontrast-gürültü oranı (CNR, *Contrast-to-Noise Ratio*) C'deki değişimi değerlendirmek ve görüntüdeki gürültü etkisini belirlemekte kullanılan bir parametredir. CNR görüntüde, sinyal ve *background* arasındaki oran ile ifade edilen, C değerinin etkisini belirleyen ve buna ilave olarak gürültünün lezyon saptanabilirliği üzerindeki etkisini de hesaba katan önemli bir parametredir.⁷ Bir nodülün saptanabilir olup olmadığını belirlemek için, CNRde bir eşik değer kullanılır. Genellikle Rose tarafından tanımlandığı şekilde kullanılan CNR eşiği 3-5 arasında bir değer olarak kabul edilir.¹⁰ CNR eşiğini aşmak, oluşan görüntünün, rastgele gürültü dalgalanmalarından ziyade istatistiksel olarak gerçeğe daha yakın olabileceğini gösterir.

Bu çalışmanın amacı, tiroid nodüllerinde tanısal doğruluğu yüksek sintigrafik görüntü kalitesinin elde edilmesi için uygun çekim parametrelerinin belirlenmesidir.

YÖNTEM

Tiroid Fantomu

İnsan tiroidinin anterior projeksiyondan görünümünü temsil eden, pleksiglas malzemenle yapılmış bir model (fantom) kullanıldı (Şekil 1). Bu fantom iç yapısında, tiroidin her iki lobunda hem sıcak (yüksek aktiviteli) hem de soğuk (düşük aktiviteli) bölgeler içermektedir. Ayrıca klinik görüntülerde sıklıkla karşılaşılan vakaları taklit eder tarzda nodüller içermektedir. Fantomun sol lobunun derinliği 18.4 mm, sağ lobun derinliği 9.2 mm'dir. Loblar içerisinde, 12 mm, 9 mm ve 6 mm çaplı üç adet soğuk nodül vardır ve bu bölgelere radyofarmasötik dolmaz. Ayrıca, sağ lobun alt kısmında 18.4 mm derinliğe sahip 12 mm çaplı sıcak bir nodül bulunmaktadır. Toplam doldurulabilir hacim 35 ml'dir: Sol lob doldurulabilir hacmin %65'ini, sıcak nodül %1'ini ve sağ lob %34'ünü kapsamaktadır.



Şekil 1. Çalışmada kullanılan tiroid fantomu ve özellikleri

Gama Kamera ve Çekim Parametreleri

Görüntülemeler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, tiroid sintigrafisi çekimlerinde rutin olarak kullanılan Mediso Marka Nuc-line TH-22 model SFOV gama kamera kullanılarak yapıldı. Çekimlerde Tc-99m'in 140 keV enerjisine uyumlu düşük enerji yüksek rezolüsyonlu (LEHR, *Low Energy High Resolution*) kolimatör kullanıldı. Gama kameranın sayım hassasiyeti (sensitivite) 240 cpm/ μ Ci dir. Çekimlerde fantom-kolimatör arasındaki mesafe sırasıyla 1 cm ve 10 cm olarak ayarlandı. Deneyden önce gama kameranın gerekli tüm kalite kontrol testleri yapıldı. Tüm çekimlerde fiziksel ve geometrik koşullar sabit tutuldu. Çekimden önce fantoma 11 MBq (297 μ Ci) Tc-99m perteknetat çözeltisi dolduruldu ve homojen dağılımı sağlandı. Görüntüler 256x256 matriste dijital veriler şeklinde alınıp veri tabanına kayıt edildi. 1 cm mesafede toplam 50.000, 100.000, 150.000, 200.000 ve 300.000 sayımlı görüntüler, 10 cm mesafede toplam 50.000, 100.000 ve 200.000 sayımlı görüntüler alındı.

Görüntü Kantitasyonu ve ROI Analizleri

Sintigrafik görüntülerin kantitasyonu için lezyonların C ve CNR hesaplamaları yapıldı. C ölçümünde eşitlik (1) kullanıldı.

$$C = \frac{|M_L - M_{BG}|}{M_{BG}} \quad (1)$$

Burada , ilgili ROI içindeki (L: Lezyon ve BG: *Background*) piksel başına ortalama sayıdır.¹¹

CNR ölçümünde eşitlik (2) kullanıldı.

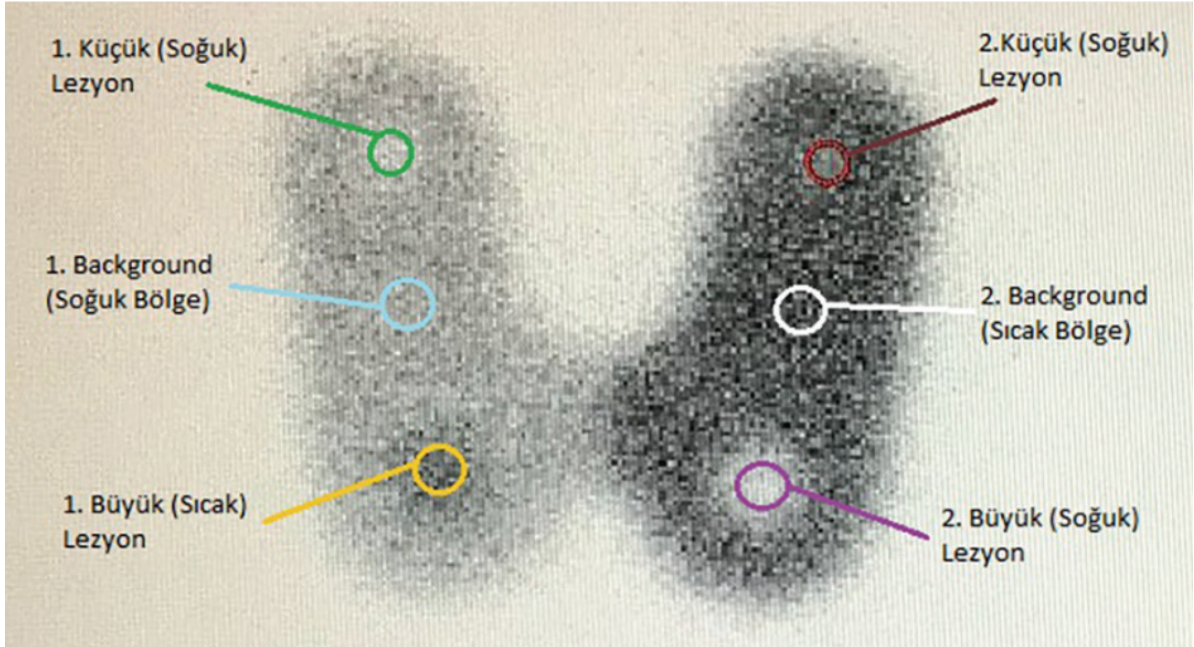
$$CNR = C * \sqrt{N_o} \quad (2)$$

Formülde araştırılan lezyonun kontrast değeri, ise görüntüleme süresi boyunca lezyonla aynı büyüklükteki bir *background* ROI'si içinde kaydedilen sayımların miktarıdır.⁴

Gama kamerada çekimi tamamlanmış görüntüler Mediso Interview XP nükleer tıp iş istasyonu yazılımına aktarıldı. Görüntü analizi için yazılımın görsel ara yüzünde bulunan ROI çizim ve istatistik araçları kullanıldı.

Fantomun sintigrafik görüntüsü çekildi ve ROI'ler veri alınmak istenilen bölgelere yerleştirildi (Şekil 2). Bu alanlar her bir lobda en yüksek ve en düşük sayımlı bölgelerden seçildi. Çizimi tamamlanan ROI'lerdeki ortalama sayım sayıları, piksel değerleri vb. değerler yazılımdan alınarak veri tabanına kaydedildi.

ROI'ler fantom çalışmasında şu şekilde tanımlandı: Her bir lezyonun (3 soğuk ve 1 sıcak) orta bölgesine ve lezyonun bulunduğu lobun merkezine (*background*) yerleştirildi. Bahsedilen ROI'ler, 12 mm'lik nodüller ve *background*'lar için 11 piksel çapında (alan = 100 piksel), 9 ve 6 mm'lik nodüller için ise 8 piksel çapında (alan = 51 piksel) çizildi.



Şekil 2. Fantom çalışmasında ROI çizilen bölgeler

Tamamlanan ve seçilen görüntülerin analizinde Microsoft Excel yazılımı kullanıldı. Her bir lezyon ve *background*'ının ROI'lerindeki ortalama sayım ve piksel değerleri data çalışma sayfasına kaydedildi. C ve CNR değerleri bu veriler kullanılarak hesaplama çalışma sayfasında hesaplandı. C ve CNR değerleri hesaplanan en iyi değerden en kötüye doğru derecelendirilerek tiroid çekimlerinin ideal toplam sayım miktarı belirlendi. Fantomun kolimatöre 1 cm ve 10 cm uzakta olmasının görüntülere etkisi belirlendi. Son olarak grafik çalışma sayfasında ise hesaplanan C ve CNR değerlerinin fantomun kolimatöre göre iki farklı konumdaki grafikleri oluşturuldu.

Hasta Çalışması

Hasta çalışması, fantom deneylerinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak yapıldı. Gama kamerada çekimi yapılmış ve raporu verilmiş 7 hasta görüntüleri üzerinden ROI'ler çizilerek kantitasyon yapıldı. Özellikle sıcak veya soğuk nodülü olan ve 200.000 toplam sayım değerinde çekilmiş hasta görüntüleri rastgele veri tabanından seçildi. Bu görüntülerin analizinde Microsoft Excel yazılımı kullanıldı. Her bir lezyon ve *background* alanlarından ROI'lerdeki ortalama sayım ve piksel değerleri data çalışma sayfasına kaydedildi. Bu veriler kullanılarak C ve CNR değerleri hesaplandı.

Sintigrafi Görüntülerinin Uzman Bakışı İle Değerlendirmesi

Tüm sintigrafi görüntüleri 2 ayrı nükleer tıp uzmanına okutularak değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları iyi, orta ve zayıf şeklinde sınıflandırıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

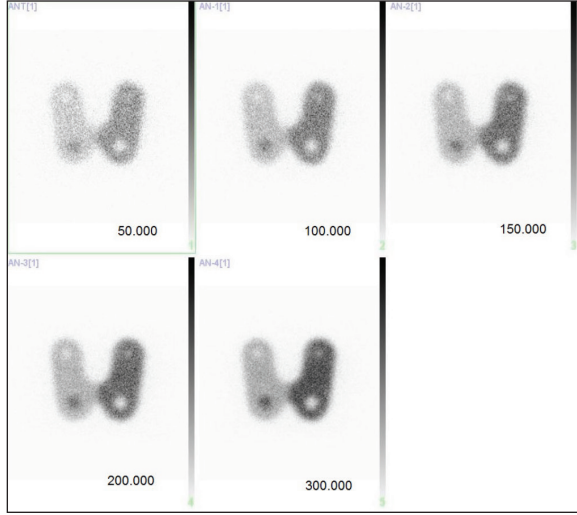
Klinik çalışmamızda, 'Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

BULGULAR

Fantom Çalışması

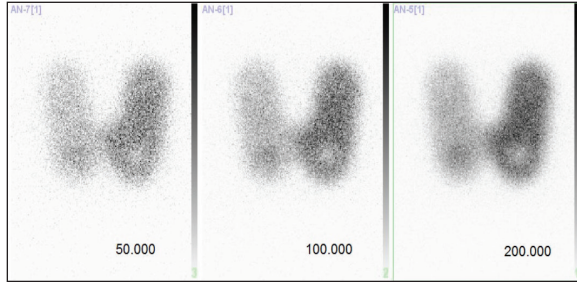
Çalışma sonucu elde edilen görüntüler fantomun kolimatöre olan uzaklığına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta fantom-kolimatör mesafesi 1 cm de iken sintigrafi görüntüleri alındı (Şekil 3). Burada toplam sayım miktarı arttıkça görüntü detaylarının gözle görülür şekilde iyileştiği ancak lezyonlar çevresindeki sınır bölgesinin de bulanıklaşmaya başladığı izlenmektedir. Nükleer tıp uzmanlarının değerlendirmesi sonucuna göre 200.000 sayımlı ve 300.000 sayımlı görüntülerin kalitesi, ayırt edicilik yönünden iyi olarak yorumlandı.

İkinci grupta fantom-kolimatör mesafesi 10 cm tutularak sintigrafi görüntüleri alındı (Şekil 4). Bu



Şekil 3. Fantom kolimatöre 1 cm uzakta iken farklı sayımlarda çekilen görüntüler

grup sintigrafik görüntülerinin hepsi Nükleer tıp uzmanları tarafından zayıf olarak yorumlandı.



Şekil 4. Fantom kolimatöre 10 cm uzakta iken farklı sayımlarda çekilen görüntüler

Fantom deneyleri sonucu elde edilen kantasyon verileri çıkarıldı. Fantomun sağ lobunda bulunan 12 mm sıcak, 9 mm soğuk lezyonlar ile sol lobunda bulunan 12 mm soğuk, 6 mm soğuk lezyonlar ile her iki bölgenin de merkezlerinden alınan *background*'ların piksel başına ortalama sayımları, görüntünün toplam sayım miktarına ve fantom-kolimatör mesafelerine göre gruplandırıldı (Tablo 1).

	Toplam Sayım Miktarı:	Ortalama Sayım (sayım/piksel)				
		50k	100k	150k	200k	300k
1 cm uzakta	12 mm Sıcak Lezyon	6,4	12,77	18,89	24,58	37,24
	9 mm Soğuk Lezyon	2,021	3,728	6,079	7,228	12,098
	1. Background (Soğuk Bölge)	3,65	7,12	10,21	13,44	21,68
	12 mm Soğuk Lezyon	2,46	4,91	7,8	9,43	14,24
	6 mm Soğuk Lezyon	5,563	10,592	15,993	20,747	31,501
10 cm uzakta	2. Background (Sıcak Bölge)	6,8	14,39	21,43	29,5	42,34
	12 mm Sıcak Lezyon	4,66	9,28	-	19,79	-
	9 mm Soğuk Lezyon	2,672	5,403	-	10,388	-
	1. Background (Soğuk Bölge)	3,2	6,56	-	14,01	-
	12 mm Soğuk Lezyon	3,592	7,367	-	16,539	-
10 cm uzakta	6 mm Soğuk Lezyon	4,97	11,804	-	23,908	-
	2. Background (Sıcak Bölge)	6,98	13,54	-	28,76	-

Tablo 1. Fantom kolimatöre 1 cm ve 10 cm uzakta iken elde edilen ROI sayımları

Fantom-kolimatör mesafesi 1 cm ve 10 cm tutularak çekilen sintigrafik görüntülerinin C hesaplamaları yapıldı. Elde edilen değerler bir arada verildi (Tablo 2).

	Toplam Sayım Miktarı:	Kontrast				
		50k	100k	150k	200k	300k
1 cm uzakta	12 mm Sıcak Lezyon	0,753424658	0,793539326	0,850146915	0,828869048	0,717712177
	9 mm Soğuk Lezyon	0,44630137	0,476404494	0,40460333	0,462202381	0,44197417
10 cm uzakta	12 mm Soğuk Lezyon	0,638235294	0,658790827	0,636024265	0,680338983	0,663675012
	6 mm Soğuk Lezyon	0,181911765	0,263933287	0,253709753	0,296711864	0,255995055
10 cm uzakta	12 mm Sıcak Lezyon	0,45625	0,414634146	-	0,412562455	-
	9 mm Soğuk Lezyon	0,165	0,176371951	-	0,258529622	-
10 cm uzakta	12 mm Soğuk Lezyon	0,485386819	0,455908419	-	0,424930459	-
	6 mm Soğuk Lezyon	0,287965616	0,128212703	-	0,168706537	-

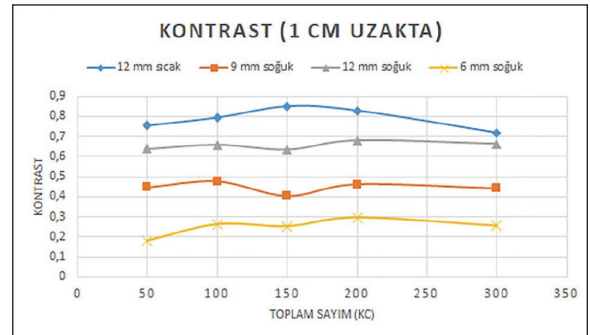
Tablo 2. Fantom kolimatöre 1 cm ve 10 cm uzakta iken hesaplanan kontrast (C) değerleri

C ve gürültü ölçümlerinin görüntüler üzerindeki etkisini yansıtan CNR kantasyon değerleri bir arada verildi (Tablo 3). Tabloda özellikle 6 ve 9 mm çaplarındaki lezyonların CNR değerlerindeki artışın düzensiz olduğu görülmektedir.

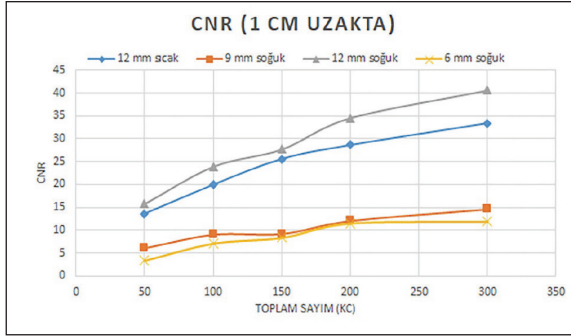
	Toplam Sayım Miktarı:	CNR				
		50k	100k	150k	200k	300k
1 cm uzakta	12 mm Sıcak Lezyon	13,56164384	19,93348042	25,5751549	28,61699645	33,41796145
	9 mm Soğuk Lezyon	6,065266815	9,04255388	9,196394274	12,05333067	14,63867558
10 cm uzakta	12 mm Soğuk Lezyon	15,75032295	23,93505937	27,72365497	34,59040367	40,66329811
	6 mm Soğuk Lezyon	3,37435291	7,121964783	8,354558529	11,46360409	11,84920049
10 cm uzakta	12 mm Sıcak Lezyon	11,51522939	14,90954284	-	15,4421857	-
	9 mm Soğuk Lezyon	2,047064239	3,132953705	-	6,711226813	-
10 cm uzakta	12 mm Soğuk Lezyon	18,08350923	23,6501806	-	32,12092034	-
	6 mm Soğuk Lezyon	5,411823255	3,355951278	-	6,435786223	-

Tablo 3. Fantom kolimatöre 1 cm ve 10 cm uzakta iken hesaplanan CNR değerleri

1 cm mesafede C değerlerinin sayım miktarına göre değişimleri çıkarıldı (Grafik 1). Benzer şekilde 1 cm mesafede CNR değerlerinin sayım miktarına göre değişimleri de oluşturuldu. (Grafik 2).



Grafik 1. Fantom kolimatöre 1 cm uzakta iken kontrast (C) - toplam sayım grafiği



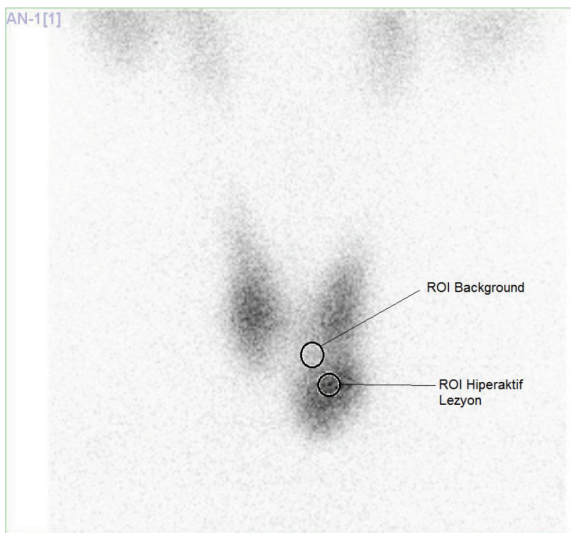
Grafik 2. Fantom kolimatöre 1 cm uzakta halde iken CNR - toplam sayım grafiği

Hasta Çalışması

Tiroid sintigrafisi 200.000 sayımda çekilmiş olan bir hastanın görüntüsü üzerinde ROI çizimleri oluşturuldu (Şekil 5). Bu görüntüde sol lob alt kısmında hiperaktif nodül tespit edildi. Maksimum sayım alanına giren ROI çizimi bu nodül üzerinde, background alanına giren ROI ise en az radyofarmasötik tutulumunun izlendiği sol lob orta iç kısımda bulunan sağlıklı tiroid dokusu üzerinden çizildi.

Veri tabanından tiroid nodülü olan ve 200.000 sayım ile sintigrafisi çekilmiş rastgele 7 hasta seçildi. Hastaların sintigrafi görüntülerinden C ve CNR değerleri hesaplandı (Tablo 4).

Hasta grubundaki sintigrafi görüntülerinin hepsi Nükleer tıp uzmanları tarafından iyi olarak yorumlandı.



Şekil 5. Tiroid sintigrafisinde sol lob alt dış kısmında hiperaktif nodül izlenen bir hastanın ROI çizimleri

Randomizasyon Numarası	ROI	ROI Ortalama Sayımı	ROI Alanı (Piksel)	Kontrast	CNR
1	1. Hiperaktif Lezyon	56,691	159,4	1,751589574	100,3787403
	2. Hiperaktif Lezyon	45,563	140,8	1,211474057	65,25002421
	Background	20,603	125,6	-	-
2	1. Hiperaktif Lezyon	25,214	112,9	1,446539998	49,34251547
	2. Hiperaktif Lezyon	30,464	159,4	1,959947991	79,27687644
	Background	10,306	79,7	-	-
3	Hiperaktif Lezyon	25,158	150,1	0,715864139	33,58285084
	Background	14,662	108,3	-	-
	Hiperaktif Lezyon	37,429	116	0,753278996	37,48551221
4	Hipoaktif Lezyon	7,535	98	0,647039535	29,59527996
	Background	21,348	56,2	-	-
	1. Hiperaktif Lezyon	61,739	120,3	1,79893916	92,66854747
5	2. Hiperaktif Lezyon	47,104	132,8	1,135461057	61,45459311
	Background	22,058	78,9	-	-
	1. Hiperaktif Lezyon	32,068	92,7	1,270300885	45,96642159
6	2. Hiperaktif Lezyon	32,529	88,6	1,302938053	46,09298746
	Background	14,125	64,8	-	-
	Hiperaktif Lezyon	33,219	128,3	1,240439738	54,10228934
7	Background	14,827	87,9	-	-

Tablo 4. Toplam 200.000 sayım ile alınan hastalara ait tiroid sintigrafilerinde lezyon ROI sayımları, kontrast ve CNR değerleri.

TARTIŞMA

Sintigrafi kalitesinin belirlenmesinde fantom çalışmasından yararlanan bir çalışmada C ve CNR ölçümleri yapılmıştır. Dickerscheid'in bu çalışmasında farklı kolimatörler kullanılarak farklı sayımlarda fantom görüntüleri alınmış, her kolimatör için en yüksek C ve CNR değerleri belirlenmiştir. Fantom çalışmasından elde edilen kriterler kullanılarak hasta çalışması yapılmıştır.⁷

Bizim çalışmamızda fantomun kolimatörden 1 cm uzaklıkta alınan sintigrafik görüntülerinde; sayım miktarı arttıkça görüntü C ve CNR değerlerinin de arttığı belirlendi. 200.000 sayımdan sonra C değerlerinde düşüş izlendi.

Çalışmamızda fantom kolimatör mesafesi 1 cm ve 10 cm iken alınan çekimlerin görüntü kaliteleri karşılaştırıldığında, nükleer tıp uzmanlarının değerlendirmesiyle 1 cm'deki görüntülerin daha iyi olduğu görüldü. Bu durumun sebebi olarak 10 cm uzaklıktan gelen fotonların daha çok saçılmaya uğraması gösterilebilir. SFOV gama kamera ile yapılan çalışmalarda 1 cm den küçük lezyonların görülebilmesi için gama kameranın hassasiyetinin yüksek olması gerektiği belirtilmektedir.^{2,9} Sayım hassasiyetinin görüntü kalitesi üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada yarıiletken detektör materyalli gama kamera ile fantom çalışması yapılmış, hassasiyet, uzaysal rezolüsyon, lezyon C ve CNR'si ölçülmüştür. Düşük sayımlı çekimlerde 148 MBq ^{99m}Tc ile yeterli sayım miktarına ulaşıldığı takdirde görüntü kalitesinin iyileştiği belirtilmiştir.⁸

Tablo 2'deki lezyonların C değerleri incelendiğinde fantom 1 cm mesafede iken tüm lezyonların 200.000 toplam sayım değerinde en iyi ortalama sonucu verdiği görüldü. Ancak, sıcak lobdaki 12 mm ve 6 mm soğuk lezyonlar bu toplam sayım değerinde en yüksek C değerini vermesine rağmen soğuk lobdaki 12 mm sıcak ve 9 mm soğuk lezyonlar sırasıyla 150.000 ve 100.000'lik çekimlerde en iyi sonucu vermiştir. Benzer şekilde Grafik 1 incelendiğinde 200.000 sayımdan sonra C değerlerinin artmadığı hatta azaldığı izlenmektedir.

Tablo 3'deki CNR değerlerinden yola çıkarak, bu değerlerin toplam sayım sayısı arttıkça satüre olmaya (doygunlaşmaya) başladığı söylenebilir. Benzer şekilde Grafik 2'de bu değeri yansıtan eğrilerin eğimindeki artışın 200.000 sayımdan sonra kısmen azaldığı görülmektedir.

Tablo 4'de hasta çalışmasında elde edilen en düşük sonucu veren 4 nolu hastanın hipoaktif lezyonu sırasıyla 0,65 ve 29,60 C ve CNR değerlerini vermiştir. Bu lezyon yaklaşık 10 mm olup fantom deneyine benzer bir sonuç göstermiştir. Ayrıca en iyi C ve CNR değerine sahip 1 nolu hastanın 1. hiperaktif lezyonu sırasıyla 1,75 ve 100,38 sonuçlarını vermiştir. Böylece, tüm hastaların nodüllerine ait C ve CNR değerlerinin tamamı fantom sonuçları ile uyumlu bulundu. Lezyon boyutları da dikkate alındığında hastalardaki lezyon boyutları fantomdakilerden daha büyük olup büyük lezyonlarda klinik sintigrafi görüntü kalitelerinin fantomdan daha iyi sonuçlar verdiği belirlendi.

Rose'un CNR eşik değeri referans alındığında, çalışmamızda hem fantomun hem de hasta çalışmasının CNR değerleri referans değerden yüksek bulunmuştur. Bu durum görüntülerimizde lezyon saptanabilirliği derecesinin yüksek olduğunu göstermektedir.¹⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, fantom çalışmasından elde edilen çekim parametreleri kullanılarak klinik sintigrafi çekimleri yapılırsa, görüntü C ve CNR değerlerinin yüksek tanınabilirlikle elde edilebileceği gösterilmiştir. Sayım hassasiyeti ≥ 240

cpm/ μ Ci olan gama kameralarda tiroid sintigrafisi çekimlerinin 200.000 sayımda alınması durumunda en iyi görüntü kalitesinin sağlanabileceği sonucuna varılmıştır. Farklı model ve marka gama kameralar kullanılarak sintigrafi kalitesinin ve sayım miktarının değerlendirilmesi çalışmaları yapılırken gama kameranın sayım hassasiyetinin göz önünde tutulması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Bhatia B.S., Bugby S.L., Lees J.E., Perkins A.C. (2015): A scheme for assessing the performance characteristics of small field-of-view gamma cameras, *Physica Medica*, 31(1): 98-103.
2. Brem R.F. et al. (2005): Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer, *Radio-logy*, 237(1): 274-80.
3. British Nuclear Medicine Society (BNMS) (2003): Clinical guidelines: Radionuclide thyroid scans, Nottingham, <http://www.bnms.org.uk/procedures-guidelines/bnms-clinical-guidelines/radionuclide-thyroid-scans.html> (07.03.2018).
4. Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. (2012): *Physics in nuclear medicine* (4th ed.), PA, USA: Elsevier.
5. Currie G.M., Towers P.A., Wheat J.M. (2006): Improved Detection and Localization of Lower Gastrointestinal Tract Hemorrhage by Subtraction Scintigraphy: Phantom Analysis, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 34(3): 160-168.
6. Demir M. (2014): *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları* (4. Baskı), Ankara: Bayrak Matbaası, 88-91.
7. Dickerscheid D., Lavalaye J., Romijn L., Habraken J. (2013): Contrast-noise-ratio (CNR) analysis and optimisation of breast-specific gamma imaging (BSGI) acquisition protocols, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research*, 3(21): 2-9.
8. Hruska C.B., Weinmann A.L., O'Connor M.K. (2012): Proof of concept for low-dose molecular breast imaging with a dual-head CZT gamma camera. Part I. Evaluation in phantoms, *Medical Physics*, 39(6): 3466-75.
9. Jones E.A., Phan T.D., Blanchard D.A., Miley A (2009): Breast-specific γ -imaging: molecular imaging of the breast using ^{99m}Tc -sestamibi and a small-field-of-view γ -camera. , *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 37(4): 201-205.

10. Rose A. (1974): The visual process. vision: optical physics and engineering, Springer US.
11. Seret A (2006): A Comparison of Contrast and Sensitivity in Tc-99m Thyroid Scintigraphy between Nine Nuclear Medicine Centres of a geographic area, *Alasbimm Journal*, 8(32): AJ32-3.
12. Stoutjesdijk M.J. et al. (2007): Automated analysis of contrast enhancement in breast MRI lesions using mean shift clustering for ROI selection, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(3): 606-14.
13. Tsuchimochi M., Hayama K (2013): Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications, *Physica Medica*, 29(2): 126-38.
14. Turoglu T., Demir M., Güveniş A., Urgancıoğlu İ. (1993): Nükleer Tipta Lezyon Saptanabilirliği, *Turkish Journal of Nuclear Medicine*, 2: 29-35.



Köpeklerde Bruselloz ve Klinisyen Veteriner Hekimlikteki Önemi

Canine Brucellosis and Importance in Clinical Veterinary Medicine

Alper Baran¹, Selin Yağcıoğlu²

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa,
Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni
Tohumlama Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Arş. Gör., İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa,
Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni
Tohumlama Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Alper Baran,
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner
Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 473 70 70-17261
E-mail: peralp@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 13.09.2017

Kabul tarihi/Date of acceptance: 15.03.2018

ÖZET

Bulaşıcı bir hastalık olan canine brucellosis, teşhis ve tedavinin yetersiz kalması sebebiyle günümüzde halen köpek yetiştiriciliğinde önemini korumaktadır. Hastalığa gereken önemin verilmemesi hastalığın önüne geçilememesinde en önemli nedendir. Bu yazıda, klinisyen veteriner hekimlerin birkaç hususa dikkat etmeleriyle köpeklerde *Brucella canis* etkeninin teşhis ve kontrolünde nasıl başarıya ulaşabilecekleri konusuna değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Köpek, *Brucella canis*, köpek bruselloz, teşhis, tedavi

ABSTRACT

Canine brucellosis, as a contagious disease, still has an important place in dog breeding due to inadequate diagnosis and treatment. The reason behind the failure of prevention of this disease is that people do not give enough attention to its importance in dog breeding. In this review, it is discussed how veterinarians can succeed in the diagnosis and control of *Brucella canis* in dogs with paying attention to a few aspects.

Keywords: Dog, *Brucella canis*, canine brucellosis, diagnose, treatment

GİRİŞ

Canine Brucellosis etkeni olan *Brucella canis*, ilk olarak 1966 yılında Carmichael tarafından izole edilmiştir.⁵ Bulaşıcı olan bu hastalık, teşhisinin zor olması ve tedavisinin tam olarak etkili olamaması nedeniyle yetiştiriciler açısından ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Yetiştirme çiftliklerinin belirli aralıklarla denetlenememesi, kliniklerde uygulanan suni tohumlama uygulamaları öncesinde hayvanların sağlık kontrollerinin yetersiz kalması, hayvan sahiplerinin üreme sağlığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadan hayvanlarını çiftleştirme isteği ve sokak köpeklerinin varlığı hem hastalığın kontrolü hem de hayvan ve insan sağlığı açısından önemli riskler oluşturmaktadır.

Brucella canis, gram negatif kokobasil bir bakteri türüdür. Köpekler de bu bakterinin doğal rezervuarlarıdır. Bakteri, triptoz agar içeren bir kültür medyumunda CO₂ gereksinimi olmadan çoğalabilmektedir. Tüm köpek ırkları ve nadiren insanları etkileyen bu hastalık oldukça bulaşıcıdır.⁶ Köpekler ayrıca, *B. ovis* ve *B. neotomae* dışında *B. abortus*, *B. Melitensis* ve *B. suis* türleri ile de enfekte olabilmektedirler.¹²

Hastalık dünyada birçok ülkede yaygın olarak kendini göstermesine rağmen, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (World Organisation for Animal Health, WOAH) tarafından bildirilmesi zorunlu olmadığından birçok vaka rapor edilememektedir.¹³ Bu durum, hastalığın yayılımı hakkında kesin bir bilgiye ulaşılmasını zorlaştırmaktadır. Şimdiye kadar hastalığın bildirildiği ülkeler; Güney Amerika,²² Kanada,⁴ Asya ülkelerinden Japonya,²⁷ Gürcistan,¹² Hindistan,³⁰ Filipinler,³ Kore,²⁵ Çin,¹⁴ Malezya,¹⁵ Tayvan³² ve Afrika ülkelerinden Nijerya¹ dir. Avrupa ülkelerinden ise; Bulgaristan,¹¹ İtalya,¹⁰ Almanya,²⁴ Avusturya,²⁸ Polonya,¹⁹ Yunanistan,²⁸ İngiltere,³¹ İspanya,²³ Türkiye,² Çek Cumhuriyeti²⁹ ve İsveç¹³ de hastalığın görüldüğü bildirilmiştir. Amerika'nın bir eyaletinde yapılan bir çalışmaya göre; sokak köpeklerinin diğer köpeklere göre üç kat daha fazla oranda bu enfeksiyon riskini taşıdıkları görülmüştür.²¹

Hastalığın patogenezi ise şu şekildedir; genital, oronazal veya konjunktival mukozayla vücuda giren *B. canis*, makrofajlar ve diğer fagositik hücreler ta-

rafından fagositoz edilerek, kan aracılığıyla lenf düğümleri, dalak ve üreme organlarına yerleşip çoğalmaya başlamaktadır. Enfeksiyon sonrası 1-4 hafta arasında bakteriyemi meydana gelirken, bu dönem 6 ay devam etmekte ve 5 yıllık bir süre içerisinde ise hastalığın tekrarlama riski bulunmaktadır.^{7,8}

Canine brucellosis, venereal ve oral yolla bulaşmanın yanında dişi köpeklerde vajinal sekresyonlar ve plasenta ile erkek köpeklerde ise spermada yüksek oranda bakteri bulundurması nedeniyle hastalık etkeninin bulaşmasında önemlidir. Her iki cinsiyet için idrar önemli bulaşma yollarından bir diğeridir. Ayrıca, düşük oranlarda salya, nazal ve oküler sekresyonlar ile dışkıda da etken izole edilmiştir. Ekipman ve insan aracılığıyla da hastalık etkenlerinin bulaşabildiği rapor edilmiştir.³⁴

Dişi köpeklerde görülen en önemli klinik belirtiler 45-59. günler arasında görülen abort ve sonrasında 1-6 hafta sürebilen kıvamlı kahverengi-yeşilimsi bir akıntının gözlenmesidir.¹⁸ Abort sonrasında bu dişi köpeklerden sağlıklı yavru alınabildiği gibi; infertilite, gebe kalamama ve embriyonal ölümler de yaygın olarak gözlenmektedir. Abort sonrası, yavruların doku ve organlarında bakteriyel enfeksiyon yaygın olarak gözlenir. Abort yapan dişi köpekler bir çiftlikte hastalığın yayılmasında en yüksek risk grubunu oluştururlar. Dişi köpek abort sonrası 4-6 haftayı takiben enfekte uterus akıntılarıyla yaklaşık ml'de yaklaşık 100 milyar mikroorganizmanın çevreye yayılmasına neden olmaktadır. *B. canis* etkeni dişi köpeğin üreyebilme yeteneğini veya östrus siklusunu etkilememektedir. İki veya üç defa abort yapan bir dişi köpek, bir sonraki çiftleşmesinde sağlıklı yavrular doğurabilmektedir.¹²

Erkek köpeklerde ise; *B. canis* androjen bağımlı organlara yerleşme eğiliminde olduğundan, epididimis ve testislerde yaygın olarak görülmekte ve yanal hastalıklara neden olmaktadır. Yine bakterinin prostat bezine yerleşmesi ile prostatitis gözlenmekte ve bunun sonucu olarak spermadaki yüksek bakteri miktarının en önemli kaynağını prostat sıvısı oluşturmaktadır. Hastalığın akut döneminde genellikle epididimisin büyüklüğü artmakta ve ağrı ile sürekli yalamaya bağlı olarak bölgede skrotal ödem ve dermatitler gözlenmektedir. Kronik durumlarda

ise epididimis küçülmekte ve sertleşmekte ve bu da testiküler atrofiye neden olmaktadır. Ayrıca, orşitis ve ülseratif skrotal dermatitis gözlenebilir.^{13,17} Testislerde meydana gelen hasar sonucunda, kan-testis bariyeri görevini yerine getiremediği için vücutta antisperm antikoru üretilmeye başlanmaktadır. Enfeksiyon sonrası 11-14. haftalarda kan serumunda ve seminal plazmada gözlenebilen bu antikolar, otoaglutinasyona neden olduğundan, erkek köpeklerde infertilitenin oluşumunda en önemli sebeplerden biri olarak görülmektedir.³⁴

Canine brucellosis için tanıya giderken, kan ve idrar tahlili yapılması ve spermanın mikroskopik muayenesinin yapılması önemlidir. Sperma muayenesi sırasında; enfekte köpeklerde, spermatozoonlarda kuyruk defektleri, kopuk baş, distal damlacıklar gibi defektler ve azospermi görülebilmektedir. Nötrofili ve makrofaj yoğunluğu da dikkat çekmektedir. Aynı şekilde, spermada kan görülmesi prostat hastalıklarına işaret edebildiği gibi, bu durumun brucellosis gibi bir bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olabileceğini düşündürmelidir. Çoğu zaman hastalığın asemptomatik seyretmesi hastalığın tanı ve kontrolünü zorlaştırmaktadır.³⁴

Canine brucellosisin tanısında; bakteriyolojik kültür, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) veya serolojik testler kullanılabilir. Daha kesin bir sonuç alınabilmesi için, testlerden önce antibiyotik kullanılmamış olması gerekmektedir. Kültür için kan, vajinal sıvılar, sperma, idrar ve abort şekillenmişse plasenta ve uterus sıvıları kullanılabilir. Bakteriyemi mevcut değilse kan kültüründe negatif sonuç alınsa bile, idrar kültüründe pozitif sonuç görülebilmektedir.^{17,18}

PCR, hızlı, duyarlı ve spesifik bir testtir. Bu yöntem için kan kullanılabilir gibi, erkek köpeklerden sperma örneği ve dişi köpeklerden vajinal sıvı örnekleri de kullanılabilir. Özellikle erkek köpek için prostat bezinde etkenin yaygın olarak bulunduğu bilindiğinden sperma alınırken fraksiyonların tamamının alınmasına dikkat edilmelidir.¹⁸ Özellikle kronik ve seronegatif vakalarda kanda etken bulunamayabileceğinden, sperma ve vajinal sıvı örneklerinden daha kesin sonuca ulaşılabilir. PCR aynı zamanda ölü bakterileri de gördüğünden, daha duyarlı olduğundan ve diğer bakterilerle kontami-

nasyon oluşmayacağından bakteriyolojik kültüre göre daha hassastır.^{17,18}

Serolojik testler ise; tüp aglutinasyon testi (TAT), hızlı lam aglutinasyon testi (RSAT), 2-merkaptotanol ile hızlı lam aglutinasyon testi (2MERSAT), agar jel immunodiffüzyon testi (AGID), ELİSA ve indirekt immunfloresans testidir. En yaygın kullanılan hızlı lam aglutinasyon testi (RSAT)'dir. Bu testler yüzey antijenlerini kullandığından, bazı bakteri türlerinin antijenleri *B. canis* etkeninin antijenleri ile çapraz reaksiyon gösterebilir ve yanlış pozitiflik oluşabilir. Agar jel immunodiffüzyon testi (AGID) ile kronik hastalarda diğer testlere göre daha fazla pozitif sonuca ulaşıldığı görülmüştür. Fakat günümüzde çok yaygın kullanılmamaktadır.¹³

RSAT; hızlı bir tarama testidir ve bir ticari kiti (D-Tec CB, Synbiotics, San Diego CA, USA) bulunmaktadır. İki dakika içerisinde sonuca ulaşılan testte, antijen olarak *B. ovis* bulunmaktadır. Burada *B. ovis* etkeninin *B. canis*'e benzerliğinden yararlanılmaktadır. Test yüksek hassasiyete sahiptir fakat %50-60 oranında yanlış pozitif sonuç verebilir. *B. ovis* başka bakterilerle çapraz reaksiyon gösterebilmektedir. Testin negatif sonuç vermesi, köpeğin hastalığı taşımadığını gösterir. Pozitif sonuç alınan köpekler karantinaya alınır ve daha spesifik bir test ile tekrar kontrol edilir.

ME-RSAT; 2- merkaptotanol kullanımı yanlış pozitiflik oranını azaltır. *B. ovis* yerine, *B. canis* kullanılması da yanlış pozitifliği azaltmaktadır. Fakat enfeksiyon sonrası ilk 8 hafta boyunca yanlış negatif sonuç da gözlenebilmektedir.

TAT; *B. canis*'e karşı antijenleri belirler. Bu testlerde antijenin bulunması vücudun hastalıkla savaştığının göstergesi değildir. 1:200 titresi aktif enfeksiyonu gösterir. Bu titrenin altında çıkan değerler iki hafta sonra tekrar edilmelidir. Test *B. canis*'e duyarlı olsa da yanlış pozitif sonuç verebilir.

AGID; RSAT, ME-RSAT ve TAT ile yapılan şüpheli testleri doğrulamak için yapılır. Bu test yüksek düzeyde hassas olmasına karşın, yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Erken dönem enfeksiyonlarda diğer testler pozitiflik gösterirken, negatif sonuç verebilir. Her laboratuvarında bu test yapılamamaktadır. Eğitimli personel ve malzeme gerekmektedir. Ticari

kitleri bulunmaktadır (*B. ovis* Reo 198 yüzey antijen kiti, Instituto de Tecnologia do Parana, Brazil).

IFA; hassas bir test değildir bazı enfekte köpekler saptanmayabilir.

ELİSA; enfeksiyonun 30. gününde pozitif sonuç yakalayabilir.¹⁶

Genellikle bu yöntemler birbirleriyle kombinasyon şeklinde kullanılır. Her laboratuvar *B. canis* etkenini izole edebilecek koşullara sahip olmadığından, serolojik testler yanlış pozitif reaksiyon verebileceğinden, PCR kitlerinin pahalı olmasından dolayı dezavantajları elimine edebilmek adına beraber uygulama yapılabilir.

Tedavi ve Korunma

Canine brucellosis tedavi edilebilse de %100 başarıya ulaşılamaz. Etkenin az sayıda antibiyotiğe duyarlı olması, antibiyotik kombinasyonları kullanımını ve pahalı bir tedaviyi gerektirir. Yapılan çalışmalara göre, *B. canis*'in tetrasiklin, aminoglikosit, kloramfenikol, spektinomisin, rifamisin, sulfadimethoksin ve florokinolonlara duyarlı olduğu görülmüştür.³⁴ Bu ilaçlar uzun süreli ve kombinasyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Başarıya ulaşılamamasındaki en önemli sorun, bakteri köpekten elimine edilebilse bile bakterinin dokularda bulunmaya devam etmesidir. Zamanla serum antijenleri tekrar ortaya çıkabilir. Bu durum, dişi köpeklerde genellikle östrus sonrasında veya stresli durumlarda görülmektedir. Böylece doğan yavruların enfekte olmasıyla hastalık yayılmaya devam eder. Erkek köpeklerde de, infertilite şekillense de hastalık idrar ve sperma ile yayılmaya devam eder.³⁴

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; enrofloksasin uygulanan köpeklerde, etken tamamen ortadan kaldırılamasa da, fertilitenin korunabildiği ve etkenin yavrulara taşınmasının engellendiği görülmüştür.³³ Günümüzde hastalığa karşı koruyucu amaçlı aşılar üzerine çalışmalar yapılmaktadır. *B. canis* etkenininin *B. ovis* ile patojenik yakınlığından yola çıkılarak yapılan çalışmada fareler üzerinde BLSOmp31 aşısı denenmiş ve immün aktivasyon şekillenmesi sonucu hastalığın kontrolünde etkili olabileceği ortaya konmuştur.⁹

Yüksek kalitede ve dengeli besinlerle beslenen köpeklerde canine brucellosisin daha düşük oran-

larda görüldüğü, buna karşın yemek artışı ve düşük kaliteli besinlerle beslenen köpeklerin ise yüksek risk taşıdığı gözlenmiştir.³⁵

Brucellosis; kuduz, leptospirozis, canine herpesvirus, toksoplazmozis gibi köpek yetiştiriciliği açısından en fazla endişe edilen hastalıklardan biridir.²⁶ Hastalığın kontrolü için ilk yapılması gerekenler biyogüvenlik önlemlerinin artırılmasıdır. Hastalığın genital sıvılarla spermaya geçtiği (*Aspergillus sp.* gibi bazı fungal organizmalar testislere yerleşeler bile spermaya geçmezler) ve spermada canlı kalabildiği göz ardı edilmemelidir. Hastalık tedavi edilse bile tekrarlama riski bulunduğundan, hastalığa yakalanan köpekler yüksek genetik özelliğe sahip olsalar bile çiftliklerden uzaklaştırılmaları gerekmektedir. Bu çiftliklerde; hasta hayvanlar karantinaya alınmalı, yetiştiricilikten çıkarılmalıdır. Yapılan testler sonucunda, seronegatif hayvanlara önlem amaçlı antibiyotik kombinasyonu uygulanabilir. Yapılan aylık kontroller sonucunda seropozitif olanlar da çiftlikten uzaklaştırılır. Hayvanlar çiftliğe girmeden önce en az 1 ay karantina altında tutulmalı ve bir ay arayla yapılan serolojik testlerden iki negatif sonuç elde edilmelidir. Bakteri, konağın dışında fazla yaşamadığı için dezenfektanlarla (çamaşır suyu, formaldehit, %70 alkol solüsyonu) kontamine ortam ve aletlerin temizlenmesi biyogüvenlik açısından oldukça önemlidir.¹²

Kliniğe gelen hayvanların muayenesinde skrotumunda genişleme, dermatitis ve ağrı, sperma kalitesinde azalma olduğu görülmüştür. İnfertilite vakalarında hastalığın kontrolü açısından serolojik testler yapılmalıdır.¹²

B. canis'in de dahil olduğu bazı mikroorganizmalar, spermanın dondurulması sırasında yapılan işlemlerden etkilenmez ve canlılıklarını devam ettirirler. Bu yüzden, spermaları kullanılacak olan köpeklerin, spermanın alınması öncesinde çeşitli testlerden geçirilmeleri gerekmektedir. Bu hayvanlar muayene edilerek sağlıklı olduklarına dair sağlık sertifikası buldurmaları gerekir. Testislerinin sağlıklı olup olmadığı kontrol edilir ve sperma muayenesi yapılır. Spermanın transportu öncesi ülkelere göre farklılık gösteren gereklilikler vardır. Örneğin; Avustralya; sperma alınmasından 45 gün önce *B. canis* kan testi ve örnek alınmasından sperma toplan-

masına kadar olan sürede köpeğin doğal çiftleşme yapmamasını talep etmektedir. Avusturya; kan testinin sperma toplanması sırasında ve takiben 14 gün sonra tekrarlanmasını istemektedir. Kanada; sulandırıcılarda çeşitli antibiyotiklerin bulunmasını ve spermanın patojen free olduğuna dair belgelerinin olmasını, Çek Cumhuriyeti; sperma toplanmasından sonra 20 günden önce 30 günden sonra olmayacak şekilde kan testi yapılmasını, Danimarka; sağlık sertifikası ve testlerinin sağlıklı olduğuna dair belge istemektedir. Fransa; Avrupa ülkelerinden gelen spermalardan talepte bulunmazken, diğerlerinden sağlık sertifikası talep etmektedir. Belçika, Finlandiya, Almanya, Bulgaristan, İtalya, Hollanda özel bir belge talep etmemektedir. Yeni Zelanda; bu konuda biyogüvenliğe önem veren ülkelerden biri ve her ülkeye göre farklı isteklerde bulunmaktadır. Norveç; İsveç'ten gelenlerden istekte bulunmazken, diğer ülkelerden sağlık sertifikası ve sperma toplanmasından 21 gün öncesinde kan testi istemektedir. İspanya; sağlık sertifikası, Güney Afrika; sağlık sertifikası ve sperma toplanmasından önce kan testi, İsveç; sağlık sertifikası ve sperma toplanmasından önce taze sperma için 15 günden, dondurulmuş sperma için 20 günden az 30 günden fazla olmayacak şekilde kan testi yapılmasını istemektedir. İngiltere; sadece sağlık sertifikası istemektedir. Amerika, transport için belge istemezken, hayvanlardan DNA örneği istemektedir. Bu şekilde çeşitli ülkelerin sperma transportu öncesinde bu hastalık için çeşitli biyogüvenlik önlemleri bulunmaktadır.²⁰

Sperma sulandırıcılarında, antibiyotik olarak genellikle streptomisin ve penisilin bulunmaktadır. Fakat bu brucella, leptospira gibi hastalık etkenlerinin elimine edilmesinde yeterli değildir.³³

SONUÇ VE ÖNERİLER

Köpeklerde *B. canis* etkeninin hastalık oluşması ve yayılmasının önüne geçilmesinde en önemli görev klinisyen veteriner hekimlere düşmektedir. Yetiştiricilik öncesinde köpeklerin genel sağlık kontrollerinin yapılması hastalığın yayılmasını önlemede ve teşhisinde büyük önem taşımaktadır. Fazla vakit almadan yapılabilecek kan ve idrar tahlilleri, prostat ve sperma muayenesi sonucunda

(kanlı sperma) oluşabilecek şüpheli durumlarda bahsi geçen testler uygulanarak hastalığın teşhisi ve kontrolü kolaylıkla sağlanabilir. Yine, yetersiz beslenme, sağlığa elverişli şartların bulunmaması ve çevresel faktörlerin hastalığın yüksek risk oluşturmadaki etkisi de dikkate alınmalı ve bu konuda gereken değişikliklerin yapılması için klinisyen veteriner hekimler köpek sahiplerini bilinçlendirmelidir. Hayvan sahipleri ve veteriner hekimlerin ortak çalışması ile bu sessiz bakterinin takip edilmesi sağlanarak, bulaşma ve hastalığın sıklığı önenebilir. Hastalığın insanlara bulaşması nadiren gerçekleşse de, hayvan sahipleri ve veteriner hekimlerin kendi sağlıklarını koruyacak önlemleri de almayı göz ardı etmemeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adesiyun A.A., Abdullahi S.U., Adeyanju J.B. (1986): Prevalence of *Brucella abortus* and *Brucella canis* antibodies in dogs in Nigeria, *Journal of Small Animal Practice*, 27(1): 31-37.
2. Aras Z., Ucan U.S. (2010): Detection of *Brucella canis* from inguinal lymph nodes of naturally infected dogs by PCR, *Theriogenology*, 74(4): 658-662.
3. Baluyut C.S., Duguies M.V. (1997): Serological survey for *Brucella canis* agglutinins in dogs using macroscopic tube agglutination test, *Philippine Journal of Veterinary Medicine*, 16: 93-101.
4. Brennan S.J., Ngeleka M., Philibert H.M., Forbes L.B., Allen A.L. (2008): Canine brucellosis in a Saskatchewan kennel, *Canadian Veterinary Journal*, 49(7): 703-708.
5. Carmichael L.E. (1966): Abortion in 200 beagles, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 149: 1126.
6. Carmichael L.E., Bruner D.W. (1968): Characteristics of a newly-recognized species of *Brucella* responsible for infectious canine abortions, *Cornell Veterinarian*, 48(4): 579-592.
7. Carmichael L.E., Kenney R.M. (1970): Canine brucellosis: the clinical disease, pathogenesis, and immune response, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 156(12): 1726-1734.
8. Carmichael L.E., Zoha S.J., Flores-Castro R. (1984): Problems in the serodiagnosis of canine brucellosis: dog responses to cell wall and internal antigens of *Brucella canis*, *Developments in Biological Standardization*, 56: 371-383.

9. Clausse M., ve ark. (2013): The vaccine candidate BL-SOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection, *Vaccine*, 31(51): 6129-6135.
10. Corrente M., ve ark. (2010): Detection of *Brucella canis* in a dog in Italy, *New Microbiologica*, 33(4): 337-341.
11. Gyuranecz M., ve ark. (2011): Detection of *Brucella canis*-induced reproductive diseases in a kennel, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(1): 143-147.
12. Hollett R.B. (2006): Canine brucellosis: outbreaks and compliance, *Theriogenology*, 66(3): 575-587.
13. Holst B.D., ve ark. (2012): The first case of *Brucella canis* in Sweden: background, case report and recommendations from a northern European perspective, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54: 18.
14. Jiang F.X. (1989): A survey on canine brucellosis in Wusu County, *Chinese Journal of Veterinary Science Technology*, 1: 18-19.
15. Joseph P.G., Mahmud Z.B.H., Sirimanne E.S. (1983): Canine brucellosis in Malaysia: a first report, *Kajian Veterinar*, 15: 17-22.
16. Keid L.B., ve ark. (2009): Comparison of agar gel immunodiffusion test, rapid slide agglutination test, microbiological culture and PCR for the diagnosis of canine brucellosis, *Research in Veterinary Science*, 86(1): 22-26.
17. Keid L.B., ve ark (2007a): A polymerase chain reaction for the detection of *Brucella canis* in semen of naturally infected dogs, *Theriogenology*, 67(7): 1203-1210.
18. Keid L.B., ve ark. (2007b): Polymerase chain reaction for detection of *Brucella canis* in vaginal swabs of naturally infected bitches, *Theriogenology*, 68(9): 1260-1270.
19. Kopczeński A., Krolak M., Arent Z., Rudnicki K. (1995): A case of brucellosis in a male dog, *Zycie Weterynaryjne*, 70(7): 230-231.
20. Linde-Forsberg C. (2001): Regulations and Recommendations for International Shipment of Chilled and Frozen Canine Semen, International Veterinary Information Service (IVIS), <http://www.ivis.org/advances/Concannon/linde3/chapter.asp?LA=1> (20.05.2016).
21. Lovejoy G.S., Carver H.D., Moseley I.K., Hicks M. (1976): Serosurvey of dogs for *Brucella canis* infection in Memphis, Tennessee. *American Journal of Public Health*, 66(2): 175-176.
22. Lucero N.E., Ayala S.M., Escobar G.I., Jacob N.R. (2008): *Brucella* isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. *Epidemiology and Infection*, 136(4): 496-503.
23. Mateu-de-Antonio E.M., Martin M., Casal J. (1994): Comparison of serologic tests used in canine brucellosis diagnosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 6: 257-259.
24. Nockler K. ve ark. (2003): Canine brucellosis-a case report. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 116(9-10): 368-372.
25. Park C., Oh J., Park C.K., Oh J.Y. (2001): Bacteriological and serological investigation of *Brucella canis* infection of dogs in Taegu city, Korea. *Korean Journal of Veterinary Research*, 41: 67-71.
26. Root Kustritz M.V. (2012): Biosecurity concerns for breeding dogs. 8th Association for Applied Animal Andrology Biennial Conference, Quality Assurance and Biosecurity in the Globalized Andrology Lab, July 28-29, p. 124, Vancouver, Canada.
27. Saegusa J., Ueda K., Goto Y., Fujiwara K. (1978): A survey of *Brucella canis* infection in dogs from Tokyo area. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 40(1): 75-80.
28. Schäfer-Somi S., Hofer E. (2011): *Brucella canis*, ein wenig beachteter Zoonoseerreger - aktuelle Fälle. *Austrian Veterinary Journal*, 64: 20-24.
29. Sebek Z., Sykora I., Holda J., Komarek J. (1976): Serological demonstration of *Brucella canis* in the breeding of laboratory dogs of the beagle breed in Czechoslovakia. *Československá Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 25(3): 129-136.
30. Srinivasan V.K., Nedunchellian S., Venkataraman K.S. (1992): Seroepidemiology of canine brucellosis in Madras city. *Indian Veterinary Journal*, 69(11): 978-980.
31. Taylor D.J. (1980): Serological evidence for the presence of *Brucella canis* infection in dogs in Britain. *Veterinary Record*, 106(5): 102-104.
32. Tsai I.S., Lu Y.S., Isayama Y., Sasahara J. (1983): Serological survey for *Brucella canis* infection in dogs in Taiwan and the isolation and identification of *Br. canis*. *Taiwan Journal of Veterinary Medical Animal Husbandry*, 42: 91-98.
33. Wanke M.M., Delpino M.V., Baldi P.C. (2006): Use of enrofloxacin in the treatment of canine brucellosis in a dog kennel (clinical trial), *Theriogenology*, 66(6-7): 1573-1578.
34. Wanke M.M. (2004): Canine brucellosis, *Animal Reproduction Science*, 82-83: 195-207.
35. Xiang Fu., ve ark. (2013): Seroepidemiology of canine brucellosis in Beijing, China, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 37(1): 38-42.

İlaça Bağlı Çene kemiği Osteonekrozlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Therapeutic Approaches to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Sevinç Kenan¹, Özen Doğan Onur²

ÖZET

İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozları nispeten güncel sağlık sorunları olup her geçen gün daha fazla kanser ve osteoporoz hastasını etkilemektedir. Bu alanda mevcut tedavi seçenekleri, konservatif tedavi ve farklı cerrahi uygulamaları kapsamakla birlikte, lazer, trombositten zengin ürünlerin kullanımı, hiperbarik oksijen, ozon tedavisi, parathormon, pentoksifilin ve alfa-tocopherol kullanımı gibi alternatif tedavi yöntemleri destek amaçlı uygulanmaktadır. Tedavide semptomların hafifletilmesi ve enfeksiyon bulgularının giderilmesi yönünde yaklaşım benimsenmektedir. Tedavi yöntemi üzerinde ortak görüş bulunmamakta, karar verme sürecinde hastaya özgü faktörler değerlendirilmekte ve hekimin klinik tecrübesine göre kanıta dayalı olmayan tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir. Bu makalede ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozlarının tedavilerine yönelik güncel yaklaşımlar ve sonuçları literatür bilgileri eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozu, bifosfonatlar, konservatif tedavi, cerrahi tedavi, destek tedavi

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw is a relatively new health problem, which has been affecting an increasing number of cancer and osteoporosis patients each day. Treatment alternatives for this pathology range from conservative therapies to varied surgical interventions. Other treatment alternatives, such as lasers, platelet concentrates, hyperbaric oxygen, ozone therapy, teriparatide, pentoxifylline and alpha-tocopherol, may also be utilized as adjunctive therapies. The generally accepted treatment approach is the palliation of symptoms and controlling associated infection. Because there is a lack of consensus on the ideal treatment approach, many individual factors are considered in the decision-making process and the choice of treatment is based on the clinician's expertise rather than the evidence-based dentistry. In this article, current approaches to the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw and their outcomes are discussed in view of available literature.

Keywords: Medication-related osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, conservative treatment, surgical treatment, adjunctive therapies

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Sevinç Kenan,
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,
Millet Caddesi, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 414 20 20-30392
E-mail: sevinckenan85@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 16.05.2017

Kabul tarihi/Date of acceptance: 30.01.2018

GİRİŞ

Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda çene kemiği nekrozları oluşabileceği ilk olarak 2003 yılında Marx ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹⁴ Kemik rezorpsiyonunu ve damar yapımını engelleyen denosumab, sunitinib, bevacizumab, sirolimus, sorafenib gibi ilaçların da benzer çene kemiği osteonekrozları oluşturabildiği görülmüştür. Bu nedenle Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozları (BRONJ) tanımını 2014 yılında güncelleyerek ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozları (MRONJ) olarak bildirmiştir.^{19, 20}

Kemik açılımları hastalığın başlıca bulgusu olup, sıkça karşılaşılan diğer klinik belirtiler ağrı, şişlik, enflamasyon ve püy oluşumudur. İlaça bağlı çene osteonekrozları, spontan gelişebilmekle beraber çoğunlukla alveolar kemiği ilgilendiren travma geçmişi sahiptir. Mylohyoid kenar, mandibular torus ve alveolar kemik çıkıntıları, protez vurukları, mukoza bütünlüğünün bozulduğu cerrahi uygulama alanları, osteonekroz gelişimi ile sonuçlanan mukoza açılımlarının önemli bölgeleridir.⁸ İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozlarının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Osteoklast aktivitesinin basılanmasına bağlı kemik döngüsünün bozulması, damar yapımının engellenmesi, mukozal toksisiteye bağlı epitel tabakanın yıkımı, *Actinomyces* gibi patojenlerin oluşturduğu bakteri invazyonu, genetik yatkınlık ve bağışıklık sisteminin lokal işlev bozukluğu üzerinde en çok durulan teoriler arasındadır.^{20, 23}

Güncel Tedavi Yaklaşımları

İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozları tedaviye karşı çok dirençli olmakla birlikte izlenmesi gereken tedavi protokolü konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. MRONJ'un klinik evresine ve hastanın genel sağlık durumuna uygun tedavi seçimi önem taşır. AAOMS bildirelerinde, osteonekrozun evresine göre izlenmesi gereken tedavi protokolü sunulmuştur (Tablo 1).^{19, 20}

MRONJ tedavisinde yararlanılabilecek alternatif tedavi seçenekleri düşük doz lazer tedavisi, lazer ile yapılan cerrahi debridman, floresan boyama yöntemi rehberliğinde cerrahi debridman, trombosit

konsantreleri kullanımı, ozon ve hiperbarik oksijen tedavisi, pentoksifilin, alfa-tocopherol, parathormon kullanımı veya lezyon içerisine kök hücre transplantasyonu olarak gösterilmektedir.^{3, 6, 11}

Tedavi planının oluşturulmasında, hastanın yaşı, ilaç kullanımının tıbbi gerekçesi, eşlik eden hastalıkları, osteonekrozun klinik seyri, büyüklüğü, evresi ve tedaviye verdiği yanıt, hastanın yaşam kalitesi ve beklentisi değerlendirilir. MRONJ tedavisinde konservatif ve cerrahi tedavi olmak üzere iki temel yaklaşım söz konusudur.¹¹

Bifosfonata bağlı osteonekroz alanlarından gram pozitif ve gram negatif bakteriler tespit edilmekle birlikte bakterilerin çoğunluğunun anaerob ve fakültatif anaerob olduğu bildirilmiştir. *Actinomyces*, bifosfonata bağlı osteonekroz alanlarında en sık rastlanan bakteri türleri olup, oral mikroflorada bulunan pek çok bakteri ve mantar türü bu lezyonlarda bulunmaktadır. Biofilmi oluşturan organizmalar, osteonekrozların tedavi ve önlenmesinde başlıca hedef durumundadır.⁵ Nekrotik kemikte *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas*, *spiroketler* ve *Candida* türleri tespit edilmiş ve bu mikroorganizmaların periodontal, periapikal, pulpal ve fungal mukoza hastalıkları ile ilişkili oral mikrobiyal plak ile uyumlu oldukları belirtilmiştir.²² Osteonekrozun tedavisinde ve önlenmesinde, bakteri kolonizasyonunu azaltmaya yönelik antibakteriyel etkili %0,12'lik klorheksidin ve 1:1 sulandırılmış hidrojen peroksit gargaların kullanımı önerilmektedir.²

AAOMS bildirisinde MRONJ olgularında medikal tedavi yaklaşımı öncelikli olup, cerrahinin mümkün olduğunca ötelenmesi gerektiği görüşü hakimdir. Çalışmalarda en sık reçete edilen antibiyotikler, Amoksisilin (+Klavulanik asit) 500 mg/1g, Azitromisin 500 mg, Klindamisin 300 mg ve Metrohidazol 250 mg (Beta-laktam grubu antibiyotiklerle kombine) olarak belirtilmektedir. Osteonekroz lezyonlarından izole edilen mikroorganizmaların çoğu penisilin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğundan, günde 1,5-3 g amoksisilin öncelikli olarak tercih edilen uygulamadır. Kinolon grubu antibiyotikler, doksisisiklin ve eritromisin de MRONJ tedavisinde kullanılmaktadır.^{2, 20, 21}

Tablo 1. İlacı bağli çene kemiği osteonekrozlarının evrelemesi ve önerilen tedavi yöntemleri ^{24,25}

Evre	Klinik Özellikleri	Tedavi Yöntemleri
Risk altında	Oral veya intravenöz bisfosfonat kullanan hastalar	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tedavi yok ➤ Hasta eğitimi
Evre 0	Ekspoze kemik olmaksızın non-spesifik klinik bulgu ve semptomlar, radyolojik değişimler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sistemik müdahale (gerekirse antibiyotik ve analjezik)
Evre 1	Enfeksiyon bulguları göstermeyen asemptomatik ekspozite kemik veya fistül yolundan sondalamada kemik teması	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Klinik takip ➤ Hasta eğitimi ➤ Bisfosfonat kullanım endikasyonunun tekrar değerlendirilmesi
Evre 2	Ekspoze kemik veya fistül yolundan sondalamada kemik teması ve beraberinde enfeksiyon bulguları (ağrı, eritem ve/veya pü))	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Oral antibiyotik kullanımı ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Ağrı kontrolü ➤ Yumuşak doku iritasyonunu azaltmak amaçlı yüzeysel debridman
Evre 3	Ağrı ve enfeksiyon bulguları ile birlikte alveolar süreci aşan boyutta ekspozite kemik; patolojik fraktür, ciltte fistül, oronazal/oroantral fistül veya sinus katılımından herhangi birinin varlığı	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antibiyotik ve analjezik kullanımı ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Cerrahi debridman/rezeksiyon

Sitafloksasin, osteonekroz tedavisinde yeni bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. İkeda ve ark. evre 2-3 olan 20 BRONJ hastasından alınan pü örneklerinin antibiyogramında tüm suşların sitafloksasine duyarlı olduğunu, 2-10 haftalık sitafloksasin tedavisi ile hastaların %95'inde remisyon veya tam iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.⁹

Sistemik verilen antibiyotiklerin en önemli dezavantajları vücutta toksisite oluşturmaları ve dolaşımdan yoksun nekrotik kemik dokusuna yeterince ulaşamamalarıdır. Karasneh ve ark. antibiyotiklerin topikal uygulanması ile sistemik toksisite olmaksızın uzun süreli yüksek lokal derişim elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antienflamatuvar özellik taşıyan minosiklin, doku kollajenaz enzimini inhibe eder, kemik ve kök yüzeyine tutunarak yavaş salınır ve osteoblastları uyarak kemik yapımına destek olur.¹⁰

Bodem ve ark. çalışmalarında, intravenöz zoletronik asit kullanan 1. evre 17 hastada 24 osteonekroz alanında, 2-36 ay (ortalama 10.8 ay) %0.12'lik klorheksidin gargara (3X1) ve günlük klorheksidin jel uygulaması sonucunda 11 alanda (%45.8) tam iyileşme, 7 alanda (%29.2) açık kemik yüzeyinde azalma, 6 alanda değişim olmadığını, hiç bir hastada BRONJ'un ilerlemediğini ve 1. evre BRONJ hastalarında konservatif tedavinin önemini vurgulanmışlardır.¹ Khan ve ark. tarafından has-

talığın seyri kötüleşmediği, konservatif yöntemle ağrının kontrol altına alınabildiği, osteonekroz sebebiyle hastanın onkolojik tedavisinin kesilmesi gerekmediği müddetçe konservatif tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.¹¹

İlacı bağli osteonekrozda sağlam kemik ile nekrotik kemik arasında demarkasyon hattı olması nedeniyle, cerrahi tedavi sırasında nekrotik kemiğin sınırlarının belirlenmesi güçtür. Cerrahi sınırların belirlenmesinde radyografiler, cerrahın deneyimi ve operasyon sırası görünüm (kemiğin rengi, yapısı ve kanlanması) belirleyicidir.¹⁷ Canlı ve nekrotik kemik ayrımının yapılmasında VELscope cihazından da faydalanılabilir. Bu uygulamada, hastalara operasyon öncesi tetrasiklin grubu antibiyotik kullanılır. Kalsiyuma bağlanan tetrasiklinlerin floresan özelliklerinin VELscope floresan lambası altında gözlenmesi ile sağlıklı ve nekrotik kemiğin ayrımı yapılır.^{16,17}

Ristow ve ark. tarafından cerrahi tedavinin, tüm MRONJ evreleri için düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Floresan yöntem eşliğinde yapılan cerrahinin tedavide yarattığı olumlu katkıya değinilmiştir. Başarılı cerrahi tedavi için operasyon öncesinde konservatif yöntemlerle bakteri yükünün azaltılması, cerrahi sırasında nekrotik kemiğin tamamen uzaklaştırılması, nekroz alanındaki dişlerin çekilmesi ve sivri kemik kenarlarının düzeltilmesi, yara

bölgesinin mukoperiostal flep ile gerilimsiz olarak primer kapatılması, kemiğin dezenfeksiyonunu sağlayarak cerrahinin başarısını arttıran lazer, ozon, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi yöntemlerden faydalanılması tavsiye edilir.¹⁷

AAOMS 2014 bildirisinde cerrahi tedaviye yaklaşım şu şekilde belirtilmiştir:²⁰

- İlerlemiş evre 3 hastalarda, iyi sınırlı sökester varlığında ve konservatif yöntemler başarısız olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir.
- Nekrotik kemik devamlı yumuşak doku iritasyonu oluşturduğundan mobil sökesterlerin alınması gerekir.
- Açık nekrotik kemikte yer alan semptomatik dişlerin çekimi gerekir.
- Alternatif tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda yeterli kanıt yoktur.

Rezektif cerrahi, basal kemiği tutan osteoliz, patolojik kırık, orokütan fistül ile karakterize evre 3 hastalar için tercih edilebilen yöntemdir, ancak bu operasyonlardan sonra daha geniş nekrotik alanların oluşumu gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Rezektif cerrahinin olası ağır komplikasyonlarına rağmen birçok araştırmacı tarafından konservatif tedavi ve debridmana kıyasla bu uygulamanın daha başarılı olduğu belirtilmiştir.^{19, 24}

Osteonekroz hastalarında, rezektif cerrahi sonrası rekonstrüksiyon uygulaması tartışmalı bir konudur. Rezeksiyon hattında kaynaşmama, osteonekroz nüksü, donör ve alıcı sahanın ilaç veya metastazdan etkilenmiş olabileceği gibi teorik riskler nedeniyle hekimler bu uygulamadan kaçınmaktadır. Vercruyssen ve ark. yayınladıkları sistematik derlemede 3. evre osteonekrozun rezektif cerrahisinde rekonstrüksiyonun başarısı değerlendirilmiştir. Çalışmada vaskülarize fibula grefti ve iliak kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılan toplam 31 olgu ele alınmış ve bu tedavi yönteminin % 6.5 rekürans riski ile başarılı olduğu belirtilmiş, sağlık durumu izin veren ve uzun yaşam beklentisi olan refrakter 3. evre osteonekroz hastalarında rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon yapılmasının faydalı olduğu vurgulanmıştır.²⁴

Otolog trombosit konsantreleri, yara iyileşmesinde olumlu katkılar sağlayan büyüme faktörleri, adhesiv proteinler, sitokinler, koagülasyon faktörleri ve antimikrobiyal proteinlerden zengindir. Yüksek büyüme faktörü derişimi osteonekroz hastalarında anjiogenez, yumuşak doku ve kemik iyileşmesi açısından olumlu katkı sağlayabilir. Trombosit konsantrelerinin MRONJ tedavisinde kullanımı rekürans riskini, MRONJ riski olan hastaların diş çekiminde kullanımı ise osteonekroz insidansını azaltmaktadır.⁴

Teriparatide, insan paratiroid hormonu türevi olup anabolik etkisi ile osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini artırır. Aralıklı parathormon kullanımı, kemik yapımında artışa yol açmaktadır. Kemiğe radyoterapi uygulanmış ve aktif kemik metastazı olan kanser hastalarında teriparatide kullanımının kontrendike olduğu, osteoporoz hastalarında ise kullanılabilirliği belirtilmektedir.^{11, 15} Osteonekroz tedavisinde bifosfonat kullanımının kesilmesini takiben parathormon alımına başlanması ile kemik oluşumunun uyarıldığı; serum tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi (CTX), N-terminal propeptidi (PINP), kemik alkalin fosfat (BAP), osteokalsin gibi kemik döngüsünü gösteren değerlerde iki hafta içinde dahi başlangıç değerlere göre önemli artış olduğu bildirilmiştir.^{11, 15} Ancak, ilaca bağlı osteonekrozların tedavisinde teriparatide'in etkinliğine ilişkin henüz yeterli kanıt yoktur.

Düşük enerjili ve yüksek yoğunluklu lazerlerin, fotostimulan etki ile yara iyileşmesini uyardığı; kan ve lenf damarlarının proliferasyonunu, osteoblast benzeri hücre oluşumunu ve kemiğin mineralizasyonunu arttırdığı bildirilmiştir.¹³ Sert doku lazerleri eşliğinde yapılan cerrahi uygulamalarda lazerin antibakteriyel, biyostimulan ve detoksifikasyon etkisi ile postoperatif yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonuna katkı sağlanmaktadır. Erbiyum lazerle yapılan nekrotik kemik ablasyonunda %60-100 seviyesinde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.^{21, 25}

Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) kanser hastalarında yüksek oksijen derişiminin metastaza olan etkisi nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Freiberger ve ark.'nın randomize kontrollü klinik

çalışmasında HBO tedavisinin başarısı konservatif tedaviye göre daha yüksek olmasına rağmen (%52, %33), sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁷

Ozon tedavisi, endojen antioksidan sistemleri uyarıp, oksidasyonda gerekli ksantin/ksantin oksidaz enzim yolunu bloke etmektedir. Ozon tedavisinin, kan dolaşımı, eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarını arttırdığı ve mononükleer fagositik sistemi aktive ettiği, kemik defektlerinin iyileşmesine olumlu katkı yaptığı ve anti-bakteriyel etki gösterdiği bildirilmektedir.⁶ Ancak, her iki yöntemin de ilaca bağlı osteonekrozların tedavisindeki etkinliğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

Pürin türevi periferik vazodilatör madde olan pentoksifilin, eritrositlerin azalmış olan fleksibilitelerini düzeltir, kan viskozitesini düşürerek akım özelliğini dolayısıyla kanın mikrosirkülasyonunu artırarak dokuların oksijen derişimini yükseltir. Fibroblastları inhibe eder, kollagenaz aktivitesini artırır, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlekin-12 (IL-12) gibi proenflammatuar sitokinlerin sentezini azaltır.⁵ Vitamin E türevi olan alfa-tokoferol, TNF- α sentezini azaltarak enflamasyonu gereletir, iyileşmeyi hızlandırır. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı azaltır, doku fibrozisini engeller. Antimikrobiyal tedaviye ek olarak pentoksifilin ve alfa-tokoferol uygulamasının, BRONJ hastalarında semptomları ve açık kemik yüzeyini azalttığı bildirilmiştir.⁵

İlaç Tatili

AAOMS 2014 bildirisinde; 4 yıldan uzun süre oral bifosfonat kullanan veya beraberinde kortikosteroid/antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda cerrahi bir girişim öncesi 2 ay ilaç tatili önerilmektedir. Denosumab için ilaç tatili 4 ay, bevacizumab için 6 hafta olarak bildirilmiştir.⁸

Kim ve ark. çalışmalarında MRONJ tedavisinde prognozu belirleyebilecek yaş, cinsiyet, evre, bifosfonat türü, kullanım süresi ve ilaç tatili gibi faktörleri değerlendirmişler, konservatif tedavide hiçbir faktörün tedavi başarısı ile ilişkili olmadığını, cerrahi tedavide ise yalnızca ilaç tatilinin prognozu etki-

lediğini belirtmişler, cerrahi öncesi 4 ay ilaç tatilini önermişlerdir.¹² Ristow ve ark. cerrahi uygulama öncesi ilaç tatili için birtakım önerilerde bulunmuşlar, bu sürenin denosumab için işlem öncesi en az üç ay olması gerektiğini ancak bifosfonatlar için yeterli bilimsel kanıt olmadığından ilaç tatilinin gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir.¹⁷

SONUÇ VE ÖNERİLER

MRONJ tedavisinde henüz görüş birliği yoktur. Literatürde mevcut araştırma dizaynları ve protokolleri arasında yüksek heterojenlik olup, çoğu çalışmalar kanıt değeri düşük randomize olmayan kohort ve vaka sunumları şeklindedir. Osteonekroz tedavisinde konservatif veya cerrahi tedavi olmak üzere iki farklı yaklaşım söz konusudur. Özellikle son yıllarda konservatif uygulamalara kıyasla cerrahi tedavi ile daha başarılı sonuçlar alındığına dair görüşler öne çıkmaktadır. Yardımcı yöntemlerin etkinliği henüz kanıtlanmamış olsa da, cerrahiye destek olarak uygulanmalarına ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Sonuç olarak tedavi seçeneklerinin kanıtı değil, hekimin tercihine bağlı olduğu görülmektedir. Görüş birliğine ulaşılabilmesi ve tedavi protokolü oluşturulabilmesi için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bodem J.P., Kargus S., Engel M., Hoffmann J., Freudlperger C. (2015): Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *J Craniomaxillofac Surg*, 43(7): 1139-1143.
2. Boff R.C., Salum F.G., Figueiredo M.A., Cherubini K. (2014): Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Arch Oral Biol*, 59(8): 790-799.
3. Cella L., ve ark. (2011): Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, *Head Face Med*, 7: 16.
4. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. (2015): Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature, *Eur J Cancer*, 51(1): 62-74.

5. Epstein M.S., Wicknick F.W., Epstein J.B., Berenson J.R., Gorsky M. (2010): Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110(5): 593–596.
6. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J., Ehrenfeld M., Otto S. (2015): Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(5): 568–585.
7. Freiburger J.J. (2009): Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5): 96-106.
8. Hinchy N.V., ve ark. (2013): Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals, *Oral Oncol*, 49(9): 878-886.
9. Ikeda T., ve ark. (2015): Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ, *Bone*, 73: 217–222.
10. Karasneh J.A., Al-Eryani K., Clark G.T., Sedghizadeh P.P.(2016): Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases, *J Oral Pathol Med*, 45(9): 718-720
11. Khan A.A., ve ark. (2015): Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus, *J Bone Miner Res*, 30(1): 3–23.
12. Kim Y.H., Lee H.K., Song S.I., Lee J.K. (2014): Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw, *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 40(5): 206-210.
13. Luomanen M., Alaluusua S. (2012): Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation, *Lasers Med Sci*, 27(1): 251-255.
14. Marx R.E.(2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, *J Oral Maxillofac Surg*, 61(9): 1115–1117.
15. Narongroeknawin P., Danila M.I., Humphreys L.G. Jr., Barasch A., Curtis J.R.(2010): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report, *Spec Care Dentist*, 30(2): 77-82.
16. Otto S., Baumann S., Ehrenfeld M., Pautke C. (2013): Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection, *J Craniomaxillofac Surg*, 41(7): 694-698.
17. Ristow O., Otto S., Troeltzsch M., Hohlweg-Majert B., Pautke C. (2015): Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), *J Craniomaxillofac Surg*, 43(2): 290-293.
18. Rugani P., ve ark. (2015): Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series, *Clin Oral Investig*, 19(6): 1329-1338.
19. Ruggiero S.L., ve ark. (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws -2009 update, *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5): 2–12.
20. Ruggiero S.L., ve ark. (2014): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update, *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10): 1938-1956.
21. Rupel K., ve ark. (2014): A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), *Oral Oncol*, 50(11): 1049-1057.
22. Sedghizadeh P.P., ve ark. (2008): Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therap, *J Oral Maxillofac Surg*, 66(4): 767–775.
23. Troeltzsch M., ve ark. (2012): Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw, *J Can Dent Assoc*, 78: 85.
24. Vercruyse H., Backer T., Mommaerts M.Y. (2014): Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Systematic review and a new case series, *J Craniomaxillofac Surg*, 42: 377-386.
25. Vescovi P., ve ark. (2010): Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT), *Lasers Med Sci*, 25(1): 101–113.



Polimeraz Zincir Reaksiyonu İnhibitörleri*

Polymerase Chain Reaction Inhibitors

Begüm Maşlak¹, A. Funda Bağcıgil²

ÖZET

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), istenilen gen bölgelerinin in-vitro koşullarda kopyalanması, çoğaltılması ve elde edilen ürünlerin gözle görülebilir bir hale getirilerek saptanması prensibine dayanan bir yöntemdir. PZR' nin hızlı ve primerlerinin özelliğine göre spesifik olması, duyarlılığının yüksek olması gibi avantajlarının yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri; sonuçların değerlendirilmesinde karşılaşılan güçlükler, yanlış pozitiflikler ve yanlış negatifliklerdir. Yanlış negatifliklerin en önemli sebebi de PZR inhibitörleridir. Veteriner hekimliğinde, başta tanı amaçlı olmak üzere moleküler incelemeler amacıyla sıklıkla incelenen örnekler dışkı, kan ve iç organlardır. Bu derlemede, bahsedilen örnekler içerisinde yer alan inhibitör maddeler, bu maddelerin etki mekanizmaları ve son olarak da bunların eliminasyonu için önerilen yöntemler açıklanacaktır.

Anahtar kelimeler: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, PZR, PZR inhibitörleri, eliminasyon yöntemleri, veteriner mikrobiyolojisi

ABSTRACT

Polymerase chain reaction (PCR) is a method which is based on the principle that the desired gene regions are copied and reproduced in-vitro conditions and that the obtained products are made visible. PCR has advantages such as rapidity and specificity related with selected primers and high sensitivity. However, it has some disadvantages. The most important disadvantages are; difficulties encountered in evaluating the results, false positives and false negatives. And the most important cause of false negatives is the PCR inhibitors. In veterinary microbiology, major samples sent for diagnostic purposes and molecular examinations are blood, necropsy materials and stool samples. In this review, the major inhibitory substances in the samples for molecular examinations, their action mechanisms and the methods recommended for the elimination of these substances will be explained.

Keywords: Polymerase Chain Reaction, PCR, PCR inhibitors, elimination methods, veterinary microbiology

¹ Vet. Hek., İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Begüm Maşlak,
İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
Tel: +90 554 731 16 76
E-mail: begummaslak@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 09.01.2018

Kabul tarihi/Date of acceptance: 23.03.2018

* Bu çalışma 19. Uluslararası Veteriner Hekimliği Öğrencileri Bilimsel Araştırma Kongresinde poster olarak sunulmuştur

GİRİŞ

Nobel ödüllü bilim insanı olan Kary Mullis tarafından 1983 yılında geliştirilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), istenilen gen bölgelerinin in-vitro koşullarda kopyalanması, çoğaltılması ve elde edilen ürünlerin gözle görülebilir bir hale getirilerek saptanması prensibine dayanan bir yöntemdir.²⁰ Özellikle tıp biliminin uygulamalı alanlarında, gen regülasyonu çalışmaları, infeksiyonların, neoplastik ve kalıtsal hastalıkların tanısında kullanılmaktadır.^{1, 11, 12, 17, 26} Veteriner hekimliği mikrobiyolojisinde de son yıllarda, izolasyon ve identifikasyon protokolleri uzun ve zahmetli olan etkenlerin ya da kültürü yapılamayan bakterilerin saptanmasında ve moleküler tiplendirme gibi birçok farklı alanda PZR kullanımını artmıştır.^{7, 8, 13}

Hızlı, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir yöntem olarak kabul gören PZR, mikrobiyoloji alanında tanıda birçok avantaja sahiptir. Örneğin organ ve dokularda etkenin sayıca az olduğu durumlarda, inceleme örneğinin kültür için uygun olmayacak dercede eski olduğu durumlarda PZR ile etkenin DNA'sını saptamak ve tanı mümkün olmaktadır.²⁰ Ayrıca, kültürü zor ve uzun olan infeksiyonların tanısını kolay ve kısa sürede sonuçlandırmak mümkündür.¹³ Aynı zamanda mikroorganizmalar, tümörler ve diğer hastalıklarda da gen ekspresyon seviyelerinin değişikliğini analiz etmekte kullanılabilmektedir.^{11, 12, 26, 29}

Bunun yanında ilk kurulumunun masraflı olması, ekonomik yönden atlanmaması gereken bir durumdur. Atlanmaması gereken bir diğer nokta çalışma esnasında en küçük DNA kontaminasyonunun dahi yanlış sonuçların alınmasına sebep olabileceği durumudur.¹⁷ Test sonuçlarının yorumlama aşamasında deneyimli personel gerekmektedir. Primerlerin spesifitesindeki sorunlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar oluşabilmekte, ya da istenilenin dışında farklı bantlar oluşabilmektedir. Hedef DNA' da yer alan benzer fakat tamamen aynı olmayan gen dizilerine primerlerin bağlanması da yanlış negatifliklerin sebeplerinden birisidir.^{2, 9, 17, 31} Yanlış negatifliklerin en önemli sebeplerinden biri de inceleme örneklerinde ya da nükleik asit ekstraksiyonunda bulunan PZR inhibitörleridir.^{17, 29, 36}

Veteriner hekimliği mikrobiyolojisinde başta tanı amaçlı olmak üzere; moleküler incelemeler için dışkı, kan ve nekropsi materyalleri (iç organ) sıklıkla gönderilmektedir. Bu derlemede de sıklıkla kullanılan bu inceleme örneklerinde bulunan PZR inhibitörleri, etki mekanizmaları ve son olarak da bunların eliminasyonu için önerilen bazı yöntemler açıklanmaktadır.

PZR İnhibitörleri Nelerdir?

PZR inhibitörleri, organlar, kan, vücut sıvıları gibi biyolojik materyal çeşitlerinde; su, toprak ve hava gibi çevresel örneklerde; et, süt, meyve, sebze, deniz ürünleri gibi çeşitli gıda maddelerinde bulunabilirler. Bunlara ek olarak materyallerin laboratuvara taşınması sırasında, laboratuvar örneğinin hazırlanışı aşamasında veya nükleik asit ekstraksiyonunda istenmeden de olsa inhibitör maddeler katılabilmektedir.^{4, 9, 10, 16, 18, 22, 23, 29, 33, 37}

Bir inceleme örneği birçok farklı inhibitörü içerebildiği gibi, aynı inhibitörler farklı materyal kaynaklarında da bulunabilmektedir. Kalsiyum iyonları inorganik materyallerde bulunan inhibitörlere örnektir, organik materyallerdeki inhibitörler arasında ise; safra tuzları, üre, fenol, etanol, polisakkaritler, SDS, humik asitler, tannik asit, melanin ve bunların yanı sıra bazı farklı proteinler kollajen, myogloblin, hemogloblin, laktoferrin, IgG ve proteinaz yer almaktadır.^{24, 25}

Kan, serum ya da plazma örneklerinde bulunan IgG, hemogloblin ve laktoferrin, heparin gibi anti-koagülantlar, hormonlar ve bazı antiviral maddeler (asiklovir v.b.), inhibitörler arasında yer almaktadır.³ Kan ve kas dokusu gibi klinik örneklerinin içinde yer alan laktoferrin ve myogloblin de inhibitör etkiye sahiptir.^{3, 6, 24, 37} Dışkı örneklerinin etkisi içeriğine bağlıdır ki bu da hastanın beslenmesine, yaşadığı çevreye ve sindirim sisteminin var olan mikroorganizma florasına bağlıdır. Dışkı örneklerindeki başlıca inhibitörler; kompleks polisakkaritler, bitki ve sebze orjinli klorofil, safra tuzları, üre, glikolipidler, hemogloblin ve heparindir. En önemlileri ise safra asitleri ve onların tuzlarıdır.^{7, 19, 24} İdrar örneklerindeki en kritik bileşen ise üredir ve polimerazın bozulmasına neden olmaktadır.³⁶ Ürenin inhibitör etkisi konsantrasyonuna bağlıdır ve konsantrasyon

50 mmol⁻¹ olması durumunda inhibitör etkisi başlamaktadır.¹⁶

Peynirde ve sütte proteaz (plazmin) ve kalsiyum iyonları gibi inhibitör maddeler saptanmıştır.^{4, 23, 25}

İnceleme örneklerinin yapısında bulunan maddelerin dışında, bir de örnekleme işlemleri veya nükleik asit ekstraksiyonu aşamasında PZR' ye dahil olan maddelerin de bir kısmının PZR'de inhibitör özellikleri bulunmaktadır. NaCl, KCl gibi tuzlar, deterjanlar (iyonik ve non-iyonik), organik moleküller, EDTA, etanol, izopropil alkol ya da fenol gibi maddeler hücre lizisi ve saf nükleik asit hazırlanması için gereklidir, ancak aynı zamanda bu bileşenlerin belirli konsantrasyonları inhibitör etkiye de sebep olmaktadır.^{21,25} Bununla birlikte ekstraksiyon işlemleri sırasında kullanılan eldivenlerin pudra içeriği de inhibitör etki göstermektedir.⁹ Wadowsky ve ark. (1994), *Bordetella pertusis* tanısı için kullandıkları nazofaringeal sıvıların yapısında yer alan kalsiyum aljinat fiber maddesinin, inhibitör etkiye sebep olduğu saptanmış ve Dacron sıvab kullanımı önerilmiştir.³³ Konsantrasyonuna bağlı olmak koşulu ile UV ışınlanması etkisine maruz kalan, plastik PZR tüpleri ve mineral yağlar da inhibitör etkiye sahiptir.⁵

PZR İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

Her bir inhibitör madde, PZR' nin farklı aşamasında dahil olabileceği gibi, etki şekilleri de farklı olmaktadır. Aynı kaynak materyalde yer alan farklı maddelerin inhibitör özelliği benzer olabileceği gibi, farklı materyalde yer alıp aynı etki şekillerine sebep olabilen maddeler de mevcuttur.

Başlangıç olarak, PZR' de kullanılan kalıp DNA; nükleaz ve diğer maddelerin etkileşimi ile değişime uğrayabilmekte ya da indirgenebilmektedir. Bu etki yüksek erime noktalarında meydana gelen yarışmacı bağlanma sebebi ile gerçekleşmektedir.¹ Hematin, DNA' nın erimesinin tamamlanmamasına sebep olarak inhibitör etki göstermektedir (Melting DNA).²¹ Yedidağ ve ark (1996), asiklovir gibi bazı antiviral maddelerin nükleotitler ile yarışarak DNA' nın uzamasını inhibe ettiklerini belirtmişlerdir.³⁷

DNA polimerazı, direkt ya da indirekt olarak etkileyen birçok PZR inhibitörü bulunmaktadır.

Örneğin proteaz, deterjanlar, üre ve fenol gibi maddeler DNA polimeraz enzimini indirgeyebilmektedirler. Kalsiyum, kollajen, hematin ve tannik asit ise polimeraz aktivitesini inhibe etmektedir. Ekzojenik DNA ise şablon ile yarışarak inhibitör etki gösterebilmektedir.^{21, 32} DNA muhafazası için kullanılan bazı kitlerin yıkama solusyonlarında bulunan EDTA, belirli konsantrasyonlarda olduğunda magnezyum iyonlarını tüketebilmektedir ve bu şekilde DNA polimeraz aktivitesinin inhibisyonuna sebep olmaktadır.²⁵ Deterjanlar, proteaz ve üre gibi maddeler polimerazın parçalanmasına sebep olmaktadır.^{23, 25, 26, 36} Kalsiyum, kollajen, hematin, bitkisel ara ürünler, IgG, melanin, myoglobin, polisakkaritler, sodyum ve tannik asit; DNA polimerazın inhibisyonuna veya transkriptaz aktivitesini tersine çevirerek inhibitör etki göstermektedirler.^{2, 3, 10, 21, 22, 35} Kalsiyum iyonları tüm bu etkilerinin yanısıra polimerazın kofaktörleri ile de yarışmaktadır.^{4, 21}

RNA üzerine etkisi olan maddelerin başında gelen fenoller, oksitleyici koşullar altında RNA'yı çapraz bağlayabilirler ve bu yetenekleri ile RNA izolasyonuna engel olmaktadır.³⁵ Polisakkaritlerin varlığı ise çöktürülmüş RNA kapasitesini azaltabilmektedir.³⁰ Yapılan birçok çalışmada görülmüştür ki polifenoller ve polisakkaritler; nükleik asit ile çökeltme aşamasında, çökeltilmiş RNA' nın tekrar süspansiyon haline gelme özelliğini indirgemektedirler.^{30, 34, 35}

Polifenoller ve polisakkaritler bu etki mekanizmalarının yanında; kollajen, melanin ve humik asitlerinin de sahip olduğu etki gibi nükleik asitlerin kimyasal özelliklerini de değiştirebilmektedirler (nükleik asitler ile çapraz bağlanma ile).^{21,35} Humik asitler aynı zamanda nükleik asit ve enzimlere tutunarak ya da onlara bağlanarak inhibitör etki gösterebilmektedirler.¹ Bakteri hücreleri ve hücre artıkları, deterjanlar, PZR katkı maddeleri, proteinler ve polisakkaritler, tuzlar ve solventler ise nükleik asitlerin parçalanmasına sebep olarak inhibitör etki oluşturmaktadırlar.^{6, 15, 22, 25, 36}

Metal iyonları ise primerlerin özelliklerini indirgeyerek inhibitör etkiye sahip olmaktadır.¹ Polifenoller ve tannik asit aynı zamanda metal iyonlarının şelasyonuna da sebep olmaktadır.^{1, 21} Ros-

sen ve ark. (1992)'nin çalışmasından görülmüştür ki; EDTA da magnezyum dahil olmak üzere metal iyonlarının şelasyonuna sebep olarak inhibitör etkiye neden olmaktadır.²⁵

PZR İnhibitörlerinin Eliminasyon Yöntemleri

Genel olarak, kategorize edilmiş belli başlı inhibitör maddelerin dikkatli kullanımının yanı sıra, bazı maddelere karşı spesifik eliminasyon yöntemleri de mevcuttur.

Seminal sıvı ve dışkı örneklerinin matrislerinde yer alan polisakkaritler gibi küçük proteinler ve tuzları elimine etmek için Sephacryl S-400, Sephadex G-200, Chelex, Sephadex ve cetrimonium bromide kullanılarak kolon kromatografisi uygulanmaktadır.^{8,14,27} Kromatografi hücre ekstraktlarından nükleik asitlerin saflaştırılması amacı ile kullanılan yöntemlerden birisidir. Dışkı örnekleri için ekstraksiyon aşamaları; Sedaphex G-200 kromatografi, PZR' den önce ısıtma işlemi uygulaması, BSA ya da gp32 eklenmesi, dirençli polimerazların seçilimi, kloroform ekstraksiyonu, aktif karbon ile işleme tutulması ve laboratuvar örneğinin seyreltilmesidir.^{2,7,14,19}

İdrar örneklerinde yer alan ürenin inhibitör etkisi, dializ ya da ultrafiltrasyon ile elimine edilebilmektedir.¹⁶ Kalsiyum iyonlarının inhibitör etkisi, magnezyum iyonlarının eklenmesi ile kompanse edilebilmektedir.⁴ Süt örneklerinde yer alan inhibitörler için BSA, proteaz inhibitörü ve magnezyum iyonlarının eklenmesi önerilmektedir.^{4,23} Peynir ve et ürünleri için ise dirençli polimerazların seçilimi ile inhibitör etki elimine edilebilmektedir.²

Nükleik asit izolasyonu için kullanılan manyetik silika boncukların kullanımının, etkili bir şekilde PZR inhibitörlerini kaldırdığı bildirilmiştir.¹⁸ Polifenollerin RNA ile etkileşimini ortadan kaldırmak amacıyla yüksek konsantrasyonda borat eklenmesi ve fenollerin etkisini ortadan kaldırmak için ise polivinylpyrrolidone kullanımı önerilmektedir.^{30, 34, 35} İmmuncapture yöntemleri de PZR inhibitörlerinin eliminasyonunda etkilidir.²⁸ Maher ve ark.,¹⁸ hava ve çevre örneklerinde yer alan inhibitör maddeler için Magnetic bead DNA capture method kullanımını önermişlerdir. Su ve çevre örnekleri için Sedaphex G-100 ve Chelex-100' ün kombine uygu-

laması, çözücülerin ekstraksiyonu, pozitif yüklü membranlar ile ultrafiltrasyon ve UV ışın uygulaması kullanılabilir.^{1,32}

SONUÇ VE ÖNERİLER

PZR inhibitörleri, yöntemin farklı aşamalarında değişik mekanizmalar ile etkilerini gösteren, birçok inceleme örneğinde bulunabilen maddelerdir. PZR' nin duyarlılığını olumsuz yönde etkiler ve yanlış negatifliklerin en önemli nedenleri arasındadır. PZR' nin ekstraksiyondan itibaren birçok aşamasında bu inhibitörlerin etkisini elimine etmek için farklı yöntemler önerilmektedir. Önemli olan yapılacak olan testin içindeki olası inhibitörleri önceden belirlemek ve önerilen yöntemlerden birini uygulamaktır. Ayrıca PZR karışımı içerisine ilave edilecek internal kontroller ile de reaksiyonun gerektiği gibi çalıştığının kontrol edilmesi de önemlidir. Veteriner mikrobiyolojisinde yaygın kullanımı olan PZR' nin güvenilir bir şekilde kullanılması için bu inhibitörlerin varlığı unutulmamalı ve her geçen gün yenilenen eliminasyon yöntemleri takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abbaszadegan M., Huber M.S., Gerba C.P., Pepper I.L. (1993): Detection of enteroviruses in groundwater with the polymerase chain reaction, *Applied and Environmental Microbiology*, 59: 1318–1324.
2. Al-Soud W.A., Radstrom P. (1998): Capacity of nine thermostable DNA polymerases to mediate DNA amplification in the presence of PCR-inhibiting samples, *Applied and Environmental Microbiology*, 64: 3748–3753.
3. Al-Soud W.A., Radstrom, P. (2000): Effects of amplification facilitators on diagnostic PCR in the presence of blood, feces, and meat, *Journal of Clinical Microbiology*, 38: 4463–4470.
4. Bickley J., Short J.K., McDowell D.G., Parkes H.C. (1996): Polymerase chain reaction (PCR) detection of *Listeria monocytogenes* in diluted milk and reversal of PCR inhibition caused by calcium ions, *Letters in Applied Microbiology*, 22: 153–158.
5. Burgess L.C., Hall J.O. (1999): UV light irradiation of plastic reaction tubes inhibits PCR, *Biotechniques*, 27(2): 252- 256.
6. Burkardt H.J. (2000): Standardization and quality control

- rol of PCR analyses, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38(2): 87–91.
7. Chaturvedi U., ve ark. (2008): Detection of canine adenoviral infections in urine and faeces by the polymerase chain reaction, *Journal of Virological Methods*, 149(2): 260–263.
 8. Da Silva N., ve ark. (1995): Rapid and sensitive detection of the bovine viral diarrhoea virus genome in semen, *Journal of Virological Methods*, 55: 209–218.
 9. Demeke T., Jenkins G.R. (2010): Influence of DNA extraction methods, PCR inhibitors and quantification methods on real-time PCR assay of biotechnology-derived traits, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396: 1977–1990.
 10. Eckhart L., Bach J., Ban J., Tschachler E. (2000): Melanin binds reversibly to thermostable DNA polymerase and inhibits its activity, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 271: 726–730.
 11. Erlich H.A., Bugawan T.L. (1989): HLA class II gene polymorphism: DNA typing, evolution, and relationship to disease susceptibility. In: Erlich H.A. (ed.) *PCR technology-Principles and application for DNA amplification*, Stockton Press, 193–208.
 12. Garibyan L., Avashia N. (2013): research techniques made simple: polymerase chain reaction (PCR), *Journal of Investigative Dermatology*, 133(3): e6.
 13. Giese S.B., Ahrens P. (2000): *Veterinary Microbiology*, 77 (3-4), 291–297.
 14. Hale A.D., Green J., Brown D.W. (1996): Comparison of four RNA extraction methods for the detection of small round structured viruses in faecal specimens, *Journal of Virological Methods*, 57: 195–201.
 15. Katcher H.L., Schwartz I. (1994): A distinctive property of Tth DNA polymerase: enzymatic amplification in the presence of phenol, *Biotechniques*, 16: 84–92.
 16. Khan G., Kangro H.O., Coates P.J., Heath R.B. (1991): Inhibitory effects of urine on the polymerase chain reaction for cytomegalovirus DNA, *Journal of Clinical Pathology*, 44: 360–365.
 17. Ma T.S. (1995): Applications and Limitations of Polymerase Chain Reaction Amplification, *CHEST*, 108: 1393–1404.
 18. Maher N., Dillon H.K., Vermund S.H., Unnasch T.R. (2001): Magnetic bead capture eliminates PCR inhibitors in samples collected from the airborne environment, permitting detection of *Pneumocystis carinii* DNA, *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 449–452.
 19. Monteiro L., ve ark. (1997): Complex polysaccharides as PCR inhibitors in feces: *Helicobacter pylori* model, *Journal of Clinical Microbiology*, 35: 995–998.
 20. Mullis K.B. (1990): The unusual origin of the polymerase chain reaction, *Scientific American*, 264: 56–65.
 21. Opel K.L., Chung D., McCord B.R. (2010): A study of PCR inhibition mechanisms using real time PCR, *Journal of Forensic Science*, 55: 25–33.
 22. Peist R., Honsel D., Twieling G., Loffert D. (2001): PCR inhibitors in plant DNA preparations, *QIAGEN News*, 3: 7–9.
 23. Powell H.A., ve ark. (1994): Protease inhibition of the detection of *Listeria monocytogenes* in milk using the polymerase chain reaction, *Letters in Applied Microbiology*, 18: 59–61.
 24. Radstrom P., ve ark. (2004): Pre-PCR processing: strategies to generate PCR-compatible samples, *Molecular Biotechnology*, 26(2): 133–46.
 25. Rossen L., Norkov P., Holmstrom K., Rasmussen O.F. (1992): Inhibition of PCR by components of food samples, microbial diagnostic assays and DNA-extraction solutions, *International Journal of Food Microbiology*, 17: 37–45.
 26. Saulnier P., Andremont A. (1992): Detection of genes in feces by booster polymerase chain reaction, *Journal of Clinical Microbiology*, 30: 2080–2083.
 27. Schmidt B.L., ve ark. (1995): Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 21: 121–128.
 28. Schrader C., Johne R., Schielke A., Ellerbroek, L. (2011): Food associated viruses and their detection – a review, *Journal of Food Quality*, 62: 36–51.
 29. Schrader C., Schielke A., Ellerbroek, L., Johne R. (2012): PCR inhibitors – occurrence, properties and removal, *Journal of Applied Microbiology*, 113: 1014–1026.
 30. Sipahioglu H.M., Usta M., Ocak M. (2006): Use of dried high-phenolic laden host leaves for virus and viroid preservation and detection by PCR methods, *Journal of Virological Methods*, 137: 120–124.
 31. Smith C.J., Osborn A.M. (2009): Advantages and limitations of quantitative PCR (Q-PCR)-based approaches in microbial ecology. *FEMS Microbiology Ecology*, Volume 67, Issue 1, 6–20.

32. Tamariz J., Voynarovska K., Prinz M., Caragine T. (2006): The application of ultraviolet irradiation to exogenous sources of DNA in plasticware and water for the amplification of low copy number DNA, *Journal of Forensic Science*, 51: 790–794.
33. Wadowsky R.M., ve ark. (1994): Inhibition of PCR-based assay for *Bordetella pertussis* by using calcium alginate fiber and aluminum shaft components of a nasopharyngeal swab, *Journal of Clinical Microbiology*, 32: 1054–1057.
34. Wan C.Y., Wilkins T.A. (1994): A modified hot borate method significantly enhances the yield of high-quality RNA from cotton (*Gossypium hirsutum* L.), *Analytical Biochemistry*, 223: 7–12.
35. Wilkins T.A., Smart L.B. (1996): Isolation of RNA from plant tissue. In *A Laboratory Guide to RNA: Isolation, Analysis, and Synthesis*, ed. Krieg, P.A. New York: Wiley-Liss, 21–42.
36. Wilson I.G. (1997): Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification, *Applied and Environmental Microbiology*, 63: 3741–3751.
37. Yedidag E.N., ve ark. (1996): Acyclovir triphosphate inhibits the diagnostic polymerase chain reaction for cytomegalovirus, *Transplantation*, 62: 238–242.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
- Yayınlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmışsa; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
- Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
- Türkçe makalelerin yazımında Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi, ayrıca Türk tıp derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda “Hel-sinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili kanun ve yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. Bu tıp çalışmalarda yazarlardan, makalenin YÖNTEM bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin YÖNTEM bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) alınmalıdır.
- Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin ol-

madığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.

- Makalede “etik kurul onayı” alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını “Yöntem” bölümünde “Araştırmanın Etik Yönü” alt başlığı altındaetik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır” şeklinde beyan etmelidir. “Sözlü etik onay alınmıştır” ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/ telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçedir.
- Her tür bilimsel yazı için, Word dosyası halinde ayrı ayrı “Editöre Sunum Sayfası” hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir.
- Her makale için yazarlar “Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu” ve “Yazarların Araştırmaya Katkı Formu” nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Bu formlar İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunuldu ise yazının başlığında üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve metnin ilk sayfasının sonunda toplantı adı, yer ve tarihi belirtilerek açıklama getirilmelidir. Araştırma bilim uzmanlığı ya da doktora tezinden oluşmuş ise başlıkta üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve metnin ilk sayfası sonunda üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve enstitü, yıl, yüksek lisans veya doktora tezi olduğu açıklanmalıdır.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve “Times New Roman” karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfanın alt ve sağ yanında 3 cm'lik, üst ve sol yanından 4 cm'lik boşluk bırakılmalıdır. Sayfa sayısı en fazla 12 olmalı ve sayfa numaraları sayfanın sol alt köşesine yerleştirilmelidir.
- “Editöre sunum sayfası” ayrı bir dosya olarak yer almalı ve bu sayfada gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir ayrıca bu husus eğer varsa çıkar çatışması (conflict of interest) metnin sonunda belirtilmelidir. Kapak sayfası ise yazının ana metninden önceki ilk sayfadır. Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen (boşluklar dahil) kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgilerinden oluşur.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ YAZIM KURALLARI

- Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlarına ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. YÖNTEM bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfada çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce “ÖZET” bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 200 kelimedenden oluşmalıdır. Kapak sayfasından sonra yer alan ilk sayfaya Türkçe ÖZET, ikinci sayfaya İngilizce ABSTRACT yazılmalıdır. Bu sayfalar da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar kelimelerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- ÖZET veya ABSTRACT yapılandırılmış olmalıdır. Yapılanırılmış ÖZET (ABSTRACT) bölümünde

“Amaç (Aim),”

“Yöntem (Methods),”

“Bulgular (Results),”

“Sonuç (Conclusion)”

olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZET’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.

- ÖZET bölümünün altına yazılacak anahtar kelime sayısı en az üç en fazla beş olmalı, Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. Örneğin; “Anahtar Sözcükler: Kelime 1, kelime 2, kelime 3...” İngilizce anahtar sözcükler “Medical Subject Headings (MESH)” ile uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri’ne (TBT) uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
- ÖZET ve ABSTRACT bölümünden sonra yeni bir sayfa GİRİŞ bölümü ile başlamalıdır. Yazıda GİRİŞ, YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve bold olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
- GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
- Kaynaklar metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.Örneğin; 1. veya 1,2. veya 1-3. gibi.
- Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalı ve italik yazılmalıdır.
- ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER: Şekil, resim, tablo ve grafikler hem metin içinde yer almalı hem de ayrı dosyalar olarak eklenmelidir. Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu en az 600×600 ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir. Şekil, Resim,

Tablo ve Grafik yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve bold yazılmalıdır. Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, şekil yazıları ise ilgili şeklin altında yer almalıdır.

- Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlenin sonuna parantez içinde Tablo 1. veya Şekil 1. gibi yazılmalıdır. İlgili tablo ve şekiller hem metin içinde ilgili yerine yerleştirilmeli hem de başlıklarıyla birlikte her birisi bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı dosyalar olarak sisteme yüklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Çalışma nicel/nitel analiz içeriyorsa YÖNTEM bölümü Araştırmanın Tipi, Araştırmanın Evreni ve Örneklemi, Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması alt başlıklarını içermelidir. Çalışma etik kurul kararını gerektiriyorsa Araştırmanın Etik Yönü alt başlığı ile devam edilmelidir. Çalışmada veri analizi yapılmış ise YÖNTEM bölümünün son alt başlığı olarak “Verilerin Değerlendirilmesi” başlığı tanımlanmalı ve bu bölüme hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
- Bulgular bölümünde yöntem adları verilmemelidir.
- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

- Başlık sayfası, Türkçe ve İngilizce özet (abstract), metin ve kaynaklar bölümlerini içermelidir. Metin amaç çerçevesinde bir yapıyı içermeli, sonuç ve öneriler bölümleriyle tamamlanmalıdır. Araştırma ve derleme yazılarında, kısaltma yapılmış ise ilk kullanımda uzun şekli yazılmalı ve hemen yanında kısaltılmış şekli parantez içinde gösterilmelidir. Daha sonra metinde kısaltılmış şekli kullanılmalıdır.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Kullanılan tüm kaynaklar metnin sonunda ayrı bir bölüm halinde yazar soyadlarına göre alfabetik olarak numaralandırılarak verilmelidir. Beş yazara kadar tüm yazarların adı yazılmalı, beşten fazla yazar varsa birinci yazardan sonra “ve ark.” (et al.) ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımı ile ilgili örnekler aşağıda verilmiştir.

ÖRNEK FORMATLAR

- Kitap ise; Gordon I. (2004): Reproductive Technologies in Farm Animals, Oxfordshire: CABI Publishing.
- Kitap bölümü ise; Hudson F.B., Hawcroft J. (1973): Duration of treatment in phenylketonuria. In: Seakins J, Saunders R, editors. Treatment of inborn errors of metabolism, London: Churchill Livingstone, 51-56.
- Editörlü bir kitap ise; Holst P.A. (1986): Vaginal Cytology in the Bitch. In: Morrow, D.A. (Ed.). Current Therapy in Theriogenology, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 457-462.
- Çeviri kitap ise; Kramer K., Stock M., Writer M. (1993): Klinik Muayene Tanı ve Tedavi Klavuzu: Osteoporozda Tanı Yöntemleri, Çeviren: Ü. Ünlü, 2. Basım, Yüce Yayınları, İstanbul.
- Yazar adı olmayan kurum yayını ise; Türk Standartları Enstitüsü (TSE) (1974): Adlandırma İlkeleri, Ankara.
- Dergide yayınlanan makale ise; Burrow M.F., Tagami J., Negishi T. (1994): Early tensile bone strengths of several enamel and dentin bonding systems, Journal of Dentist Research, 74(2): 522-528.
- Kongre/Sempozyum bildirisi ise; Kongre bildirileri kitap haline getirilmiş ise; Kayır A. (1986): Tek ve kardeşli ergenlerde şahsiyet yapısı, XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı, Mimeray Ofset, İstanbul, 546-552.
- Kongre bildirileri kitap haline getirilmemiş ise; Kanan N. (2001): Ağrı Yönetimi, XIV. Ulusal Kanser Kongresi, 30 Nisan- 04 Mayıs, İstanbul.
- Tez ise; Aktaş E. (2012): Çalışan Çocuklarda Deri ile İlgili Sorunlar ve İlişkili faktörler. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- İnternet kaynağı ise; Hiro D. (1998): Politics Lebanon: Lebanese voting again. IPS World News, 17-25, <http://www.oneworld.org/ips2> (10.02.2000).
- Bir yazarın aynı yılda yayınlanmış birden fazla yayını kullanıldı ise;

Ferrans C. E., Powers M.S. (1985a): Quality of life index: Development and psychometric properties, Advances in Nursing Science, 8(1): 15-24.

Ferrans C. E., Powers M. S. (1985b): Psychometric assesment of the quality of life index, Research in Nursing and Health, 15: 26-36.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan

ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

- Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?
- Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- MeSH ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMALAR

- Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT

EDİLECEK NOKTALAR

- Yazılar; derginin e-mail adresine (sabiad@istanbul.edu.tr) online olarak ya da 3 kopya halinde ve CD'ye son şekli ile kayıtlı edilmiş olarak yazışma adresine gönderilebilir. Yazarın / yazarların dergi web sitesinde yer alan "Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu" ve "Yazarların Araştırmaya Katkı Formu"nu imzalayarak yazı ile birlikte göndermeleri gerekmektedir. Dergi sistemine başvururken, editöre sunum sayfası, yazının ana metni, Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu, Yazarların Araştırmaya Katkı Formu ve varsa resim veya şekilleri ayrı dosyalar halinde yüklemelidir. Yazarlar, ünvanlarını ve genel iletişim bilgilerini (adres, e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Editörler, hakemleri seçme hakkını korur ve hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

