

Klinik Araştırma

Ortopedik Enfeksiyonlarda Antibiyotikli Spacer Kullanımı ve Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması

Seyran KILINÇ^{1,a}, Özhan PAZARCI¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda enfeksiyon tanısıyla cerrahi tedavi yapılan hastalarda antibiyotikli spacer (AS) uygulaması ve kültür sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Ocak 2019 tarihleri arasında enfeksiyon nedeniyle AS konulan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve yara yerinden alınan kültür sonuçları kaydedildi. Hastalar yara yeri kültür sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 40 hastanın 22'sinde (%55) (GrupA) yara yeri kültüründe üremesi tespit edilmezken, 18'inde (%45) (GrupB) kültüründe üreme mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı GrupA 64.78 ±19.95, GrupB 62.05±17.55 idi. Hastalar tanılarına göre kronik osteomyelit, diz protezi, kalça protezi ve travma olmak üzere 4 grup olarak incelendi. Kültür sonuçlarında üreme olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; cinsiyet, tanı, sedimentasyon, C-reaktif protein ve WBC değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklık izlenmedi (p ≥0.05). Kültür üremesi olan hastaların, 9'unda gram pozitif bakteri, 5'inde gram negatif bakteri, 3'ünde de miks enfeksiyon ve 1 hasta da mantar üremesi tespit edildi.

Sonuç: AS uygulaması yapılan hasta kültürlerinin yarısından fazlasında kültürde üreme gösterilememiştir. AS'lara en sık gram pozitif etkenlere yönelik antibiyotik tercih edildiği gözlemlendi. AS ortopedik enfeksiyonlarla mücadelede etkin bir yöntemdir. Ancak etkene yönelik seçilmeyen antibiyotik tedavi etkinliğini azaltabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Enfeksiyon, Kemik Çimentosu, Antibiyotikli spacer, Teikoplanin, Vankomisin.

ABSTRACT

Antibiotic Spacer Usage and Comparison of Culture Results in Orthopedic Infections

Objective: In our study, we aimed to investigate the antibiotic spacer (AS) application and culture results in patients undergoing surgical treatment with the diagnosis of infection.

Material and Method: Patients who had AS for infection between January 2017 and January 2019 were included in the study. The sociodemographic characteristics, laboratory results and culture results of the wound were recorded. The patients were divided into two groups according to the wound culture results.

Results: Of the 40 patients included in the study, 22 (55%) (GrupA) were not found to reproduction in the wound culture, while 18 (45%) (GrupB) showed reproduction in the wound culture. The mean age of patients was GroupA 64.78 ± 19.95 and GroupB 62.05 ± 17.55. Patients were examined in 4 groups as chronic osteomyelitis, knee replacement, hip replacement and trauma according to their diagnosis. When the groups with and without reproduction in the culture results are compared; There was no significant difference between the groups in gender, diagnosis, sedimentation, C-reactive protein, and WBC values (p ≥0.05). Culture-reproducing patients were gram-positive bacteria in 9, gram-negative bacteria in 5, mixed infection in 3, and fungus in 1 patient.

Conclusion: In more than half of the patient cultures applied AS, no reproduction was observed in the culture. It was observed that antibiotics for gram-positive factors were preferred most frequently. AS is an effective method to combat orthopedic infections. Antibiotic treatment, which is not selected according to the type of bacteria, can decrease the effectiveness.

Keywords: Infection, Bone Cement, Antibiotic Loaded Spacer, Teicoplanin, Vancomycin.

Bu makale tıfta nasıl kullanılır: Kılınç S, Pazarıcı Ö. Ortopedik Enfeksiyonlarda Antibiyotikli Spacer Kullanımı ve Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması. Fırat Tıp Dergisi 2020; 25(4): 230-234.

How to cite this article: Kılınç S, Pazarıcı O. Antibiotic Spacer Usage and Comparison of Culture Results in Orthopedic Infections. Fırat Med J 2020; 25(4): 230-234.

Ortopedi ve travmatoloji ameliyatlarında antibiyotikli spacer (AS) kullanımı ilk ileri sürüldüğünden bu yana giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (1). AS kullanım endikasyonlarını genellikle; enfeksiyon ve ölü boşluk doldurma gibi nedenler oluşturmaktadır (2). Bunların içinde ortopedik implant enfeksiyonları ortopedistlerin uğraştığı en sıkıntılı komplikasyonların başında gelmektedir. Cerrahi sonrası implantta enfeksiyon gelişimi, artmış tedavi maliyeti ve hasta morbititesi ile direkt ilişkilendirilmektedir (3). Bununla birlikte artan antibi-

yotik direnci hakkındaki çalışmalar, adeta yaklaşan bir meteor gibi bize felaket sinyalleri vermektedir (4). 2000 yılından sonra keşfedilen yeni antibiyotikler sayısı sınırlıdır. Ancak antibiyotiklerin ilk keşfedildiği günden bu yana antibiyotik direnci katlanarak artmıştır. Bugün oldukça fazla antibiyotik dirençli enfeksiyon etkenleri bildirilmektedir. Antibiyotik direnci nedenleri arasında gıda endüstrisi, bilinçsiz antibiyotik tüketimi gibi nedenler ilk sıralarda gelmektedir (5).

Antibiyotikler kemik çimentosu içerisine katılarak

^aYazışma Adresi: Seyran KILINÇ, Cumhuriyet Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Tel: 0346 219 1010

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2020

e-mail: seyrankilinc@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 13.08.2020

kullanılabilmektedir. Kemik çimentosunun ekzogenik reaksiyonu nedeniyle çimento içerisine koyulabilen antibiyotik sayısı sınırlıdır (6). Vankomisin, teikoplanin, gentamisin bunlardan bazılarıdır. Protez enfeksiyonlarından sonra çıkarılan implant yerine ya da travma sonrası gelişen enfeksiyonlarda çeşitli şekillerde hazırlanan spacerler kullanılabilmektedir. Genellikle çimento içine koyulan antibiyotikler en sık ortopedik enfeksiyon etkenleri düşünülerek tercih edilir (7). Ancak bunlar gerçekten etkili midir? Ya da kullandığımız antibiyotikler etkene yönelik midir? Gerçekten uygun silahı kullanıyor muyuz?

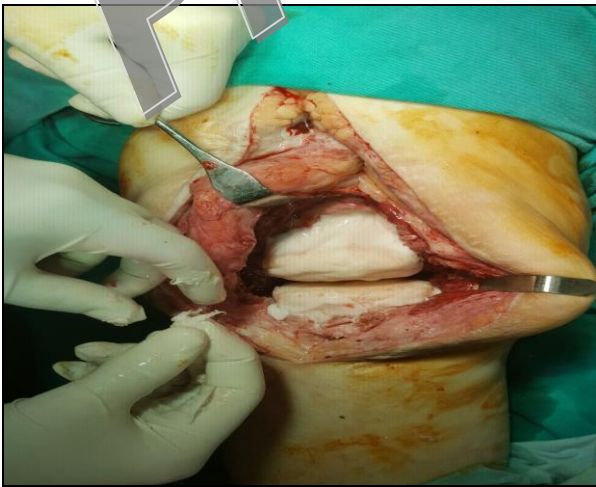
Çalışmamız amacı enfeksiyon tanısıyla cerrahi tedavi yapılan hastalarda AS uygulaması ve kültür sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma yerel etik kurulun 09.10.2019 tarih ve 2019-10/34 sayılı kurul izin alınarak gerçekleştirildi. Ocak 2017- Ocak 2019 tarihleri arasında klinik muayene ve laboratuvar testleri sonucu enfeksiyonu olan ve yüksek kontaminasyonlu açık kırık nedeniyle AS konulan 45 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar yara yeri kültür sonuçlarına göre, üreme olmayanlar Grup A, üreme olanlar Grup B olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Takip ve dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak toplam 40 hastanın verileri analiz edildi. Buna göre çalışmanın gücü %94,78 olarak hesaplanmıştır.

Spacer hazırlanması

Hastalara tanılarına göre AS uygulaması yapıldı. Enfekte protez çıkarım operasyonlarında protez çıkarıldıktan sonra intraperatif kalça ya da diz protezine uygun spacerler hazırlandı. Kalçaya yerleştirilen spacerin stabilitesini artırmak için içerisine 1 adet K teli konularak, tek parça şeklinde hazırlandı. Diz protezleri için, kalın tibial kanala uyumlu spacerler hazırlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Enfekte diz artroplastisi olan hastanın AS uygulanmış intraoperatif görüntüsü.

Travma hastalarında elle yaklaşık 0,5 cm çapında hazırlanan boncuk şeklinde AS kullanıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Tibia osteomyeliti hastasında AS boncuk uygulamasının X-ray görüntüsü.

Kemik çimentosu içerisine (Biofix cement®, France) içerisine 2 gr antibiyotik kullanıldı. Genellikle koyulan antibiyotikler Vankomisin (Mustafa Nevzat ilaç®, Turkey) ya da Teikoplanin'den (Sanofi Aventis Pharma®, Turkey) oluşmakta idi.

Kültür alınması

Hastalar intraoperatif derin ve yüzeysel dokudan olmak üzere kültür çubuğu kullanılarak toplamda üç örnek alındı.

İstatistik

Veriler SPSS 23.0 paket programına girilerek analiz edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, mikroorganizma tipi, tanılarına göre karşılaştırıldı. Sayısal parametrelerde uygun testin seçilebilmesi için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılıma uygun çıkan parametreler için bağımsız örneklem t testi ve normal dağılıma uygun çıkmayan parametreler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için parametrik veriler için ortalama, standart Sapma; parametrik olmayan veriler için medya, IQR ve yüzde dağılımı kullanıldı. Kategorik parametrelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmadaki hasta kültür sonuçlarına bakıldığında; 22 (%55) (GrupA) hastanın yara yeri kültüründe üreme tespit edilemezken, 18 (%45) (GrupB) hastanın yara yeri kültürde üreme tesbit edilmiştir.

Grup A hastaların ortalama yaşı 64.78 ± 19.95 , Grup B hastaların 62.05 ± 17.55 idi. Cinsiyet dağılımına göre Grup A hastaların 11'i (%57.9), Grup B hastaların 8'i (%42.1) erkek hasta iken, Grup A hastaların 11'i (%52.4), Grup B hastaların 10'u (%47.6) kadın hastadan oluşmakta idi. Spacerlara koyulan antibiyotikler sırasıyla vankomisin için Grup A 19 (%55.9), Grup B 15 (%44.1) hasta iken, teikoplanin için Grup A 3

(%50.0), Grup B 3 (%50.0) hastadan oluşmakta idi. Hastaların tanılarına göre dağılımı gruplara göre sırasıyla şöyleydi; kronik osteomyelit Grup A'da 2 (%40.0), Grup B'de 3 (%60.0), diz protezi Grup A'da 10 (%76.9), Grup B'de 3 (%23.1), kalça protezi Grup A'da 5 (%50.0), Grup B'de 5 (%50.0), travma Grup A'da 5 (%41.7) Grup B'de 7 (%58.3) hastadan oluşmakta idi (Tablo1). Üreme olan hastalar gram boyanma özellikleri bakımından incelendiğinde; 9'ünde gram pozitif bakteri, 5'inde gram negatif bakteri, 3'ünde de mikس enfeksiyon ve 1 hasta da mantar üreme tespit edildi. Hastaların kültür sonuçlarına göre dağılımı tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların klinik karakteristikleri.

Parametre	Kategori	Grup A (kültür -)	Grup B (kültür +)	p
Yaş (Ortalama±std.)		64.78 ±19.95	62.05±17.55	0.652
Cinsiyet, n (%)	Erkek	11(%57.9)	8(%42.1)	0.726
	Kadın	11(%52.4)	10(%47.6)	
Tanı, n (%)	Osteomyelit	2(%40.0)	3(%60.0)	0.268
	Diz protezi	10(%76.9)	3(%23.1)	
	Kalça protezi	5(%50.0)	5(%50.0)	
	Travma	5(%41.7)	7(%58.3)	
Ortalama laboratuvar sonuçları (Ortalama±std.)	Sedimentasyon	70.67±34.73	53.52±30.20	0.108
	C-Reaktif Protein*	82.90±81.80	35.20±19.40	0.128
	Lökosit sayısı	8.31±2.30	8.77±2.62	0.563
Antibiyotik türü, n (%)	Vankomisin	19(%55.9)	15(%44.1)	0.789
	Teikoplanin	3(%50.0)	3(%50.0)	

* median±IQR

Tablo 2. Antibiyotikli spacer uygulanan hasta kültür sonuçları

Kültürde Üreme	Yok	Var	Hasta sayısı, n	%
			22	55,00
			18	45,00
Toplam hasta			40	100,00
Enfeksiyon etkeni^d				
Gr + bakteri				
Staphylococcus aureus			3	15,00
Enterococcus faecalis			3	7,50
Gr - bakteri				
Escherichia coli			2	5,00
Proteus mirabilis			1	2,50
Acinetobacter Baumannii				
Serratia ureilytica			1	2,50
Pseudomonas aeruginosa			1	2,50
Klebsiella pneumoniae				
Clostridium tertium				
Mantar enfeksiyonu				
Candida Tropicalis			1	2,5
Mix enfeksiyon				
			3	7,5
Total hasta sayısı			15	45,00

Mix: enfeksiyonların kombinasyonu

a; Staphylococcus aureus + Clostridium tertium

b; Escherichia coli + Klebsiella pneumoniae

c; Escherichia coli + Acinetobacter Baumannii

d; Tüm hastalarda

Hastaların laboratuvar sonuçlarının incelenmesi amacıyla normallik sınaması test edilmiştir. Shapiro-Wilk testi sonucunda CRP ölçümünün normal dağılıma uygun olmadığı (p <0,001); yaş (p =0,180), sedimentasyon (p =0,535) ve lökosit sayımı (p =0,089) parametrelerinin normal dağılıma uygun olduğu hesaplanmıştır.

Kültür sonuçlarında üreme olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; cinsiyet (p =0,726), sedimentasyon (p =0,108), C-reaktif protein (p =0,128) ve WBC (p =0,563) değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızın en güçlü yanı ortopedik cerrahi günlük pratiğinde sıklıkla kullanılan AS uygulaması ve hasta kültür sonuçları göz önüne alınarak farklı bir bakış açısı sunmasıdır. Antibiyotik direnci majör halk sağlığı problemidir. Bu yüzden antibiyotiklerin etkene yönelik uygun tedavisi önemlidir (8).

Ortopedik enfeksiyonlarla etkin mücadelede debridman uygulaması, genellikle enfeksiyonu ortadan kaldırmada önemli ve birincil faktördür. Bu tür debridmanlar genellikle enfeksiyonun tekrarlanmasını önlemek için etkili bir şekilde yönetilmesi gereken geniş bir ölü alana neden olur. Bu ölü alanın yönetiminde, kapalı yıkama sistemleri, lokal yumuşak doku flepleri, vaskülarize serbest flepleri ve AS gibi çeşitli yöntemler kullanılır (9).

Çalışmamızda antibiyotikli spacer kullanım nedenlerinin başında, debridman sonrası ölü boşluğu giderme gelmekte idi. Özellikle artroplasti sonrası gelişen enfeksiyon tedavisinde debridman sonrası AS kullanılmıştır. İkinci kullanım nedeni ise lokal yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde etmektir. Açık kırıklı hastalarda bu amaçla tercih edildi.

Kemik çimentosuna eklenen antibiyotik türünün belirlenmesi temel bir konudur. Amaç ilaçların konsantrasyon toksisitesi oluşmadan, dokularda ve kemikte uygun antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşmaktır (7).

Genellikle kemik çimentosuna koyulan en yaygın antibiyotikler gentamisin, tobramisin ve vankomisin olarak bilinir (10, 11). Çalışmamızda spacerlarda kullanılan antibiyotik teikoplanin ve vankomisin idi. Bu antibiyotiklerin etki spektrumu gram (+) bakterilerdir (12). Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin kültür sonucuna göre hastaların %50'sine etkili olduğu düşünülmekle birlikte, gram (-) bakteriler için etkisiz kaldığı da aşıkardır.

İnsanlarda osteomyelitten sorumlu olan en yaygın patojen Staphylococcus türleridir, onu Enterobacteriaceae ve Pseudomonas türleri takip eder. Bir implant ilişkili osteomyelite ise Staphylococcus epidermidis %90'dan fazla neden olabilmektedir (9). Çalışmamızda kültürde sıklıkla gram (+) bakteriler yer alırken en sık üretilen bakteri Staphylococcus aureus idi. Gram (-) bakteriler ikinci sıklıkla yer almakla birlikte en sık Escherichia coli kültürde üretildi. İlginç olarak bir mantar enfeksiyonu olan Candida tropicalis'in hasta kültüründe ürettiği görüldü. Diğer taraftan verilerimizin gösterdiği şekilde gram (-) bakteriler, miks enfeksiyon ve mantar üremesi tespit edilen hastalarda kullanılan AS'lerin hastalar da antibiyoterapi açısından etkisiz kaldığıdır. Kemik çimentosuna eklenen farklı tür antibiyotiklerin sinerjik etki ile gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı daha yüksek bir etki gösterdiği önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (13). Çalışmamızda da görüldüğü üzere tek tip ve enfeksiyon etkenine duyarısız

antibiyotik kullanımı enfeksiyonla mücadelede yetersiz kalmaktadır. Ortopedik enfeksiyonların daha çok gram (+) etkenlerle oluştuğu bilinmektedir (14). Buna dayanarak ampirik antibiyotik kullanımı gram (-) bakterilere karşı tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir.

Antibiyotikli spacer ortopedik enfeksiyonlarda sıklıkla tercih edilir. Özellikle artroplasti enfeksiyonlarının tedavisi, açık kırıkların profilaksisi ve kronik osteomyelit tedavisi için lokal antibiyotik tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde kronik osteomyelit, ayak kırık ve protez enfeksiyonu tanısı olan hastalarda AS kullanıldı. En sık kullanım alanı da enfekte artroplasti hastaları idi. Özellikle artroplastilerin revizyonu ve enfeksiyon durumunda, antibiyotik ekleme, kemik çimentosunun kullanımı çalışmamızla benzer şekilde literatürde vurgulanmıştır (15). Enfekte protez cerrahisinde AS'in temel fonksiyonu terapötik bir lokal etki oluşturmak, yumuşak dokuların kontraksiyonunu önleyip eklem boşluğunu koruyarak revizyon cerrahisini kolaylaştırmaktır (16).

Enfeksiyon bölgesinden mikroorganizmayı üretmek zor olabilmektedir. Eklem sıvısı ve doku kültürlerinin negatif olması enfeksiyonu dışlamamaktadır (17). Ayrıca implant ilişkili enfeksiyonlarda bakterinin biyofilm oluşturması, kültür sonucunu olumsuz etkilemektedir (18). Çalışmamızdaki 22 (%55) hastanın intraoperatif olarak üç adet kültür alınmasına rağmen kültürde üreme gözlenmedi. Üreme olmayan hastalarda enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulguları ile tanı konulmuştu. Bunun yanında üremesi olan ya da olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırma da laboratuvar sonuçları açısından fark görülmedi. Antibiyotik seçimi en sık ortopedik enfeksiyon nedenleri göz önüne alınarak kemik çimentosuna eklendi.

AS kullanımının dezavantajlarından biri cerrahi revizyon gerekliliğidir (11). Revizyon cerrahisi düşünülen veya duyarlı bir antibiyotik konulan spacer uygulamasında bu durum göz ardı edilmekle birlikte çalışmamızda görüldüğü gibi kültür sonucuna göre duyarısız AS kullanımını ekstra morbidite ve maliyet doğurabilmektedir. Kültür üremesi sonuçları göz önüne alındığında cerrah kar zarar hesabına göre tedaviye karar vermelidir. Bunun yanında bilinmelidir ki ilk bir haftadan sonra ilaç salınımı önemli ölçüde azalmaktadır (9).

Sonuç

AS uygulaması yapılan hasta kültürlerinin yarıdan fazlasında kültürde üreme gösterilememiştir. Kültür üremesi olan hastalarda ise sırasıyla gram (+), gram (-) ve mantar enfeksiyonu tesbit edilmiştir. AS'lara en sık gram (+) etkenlere yönelik antibiyotik tercih edildiği gözlemlendi. AS uygulaması ortopedik enfeksiyonlarla mücadelede etkin bir yöntemdir. Ancak etkene yönelik seçilmeyen antibiyotikler tedavi etkinliğini azaltabilmektedir. Bu alanda geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Buchholz HW, Gartmann HD. Infection prevention and surgical management of deep insidious infection in total endoprosthesis. *Chirurg* 1972; 43: 446-53.
2. Bistolfi A, Massazza G, Verné E et al. Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. *ISRN Orthop* 2011; 2011: 290851.
3. Van Epps JS, Younger JG. Implantable device-related infection. *Shock* 2016; 46: 597-608.
4. Ventola CL. The Antibiotic Resistance: part 1: causes and threats. *P&T* 2015; 40: 277-83.
5. Harrison JW, Svec TA. The beginning of the end of the antibiotic era? Part II. Proposed solutions to antibiotic abuse. *Quintessence Int* 1998; 29: 223-9.
6. Vaishya R, Chauhan M, Vaish A. Bone cement. *J Clin Orthop Trauma* 2013; 4: 157-63.
7. Hendriks JGE, Van Horn JR, Van Der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials* 2004; 25: 545-56.
8. Özdemir K, Arman D. Ortopedik enfeksiyonlarda akılcı antibiyotik tedavisi. *TOTBİD Dergisi* 2011; 10: 269-75.
9. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J* 2000; 76: 479-83.
10. DiMaio FR. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics* 2002; 25: 1399-407.
11. Gogia J, Meehan J, Di Cesare P, Jamali A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis. *Semin Plast Surg* 2009; 23: 100-7.
12. Öncül O. Vankomisin ve Teikoplanin Hikayesi. *Ankem Derg* 2010; 24: 101-9.
13. Bertazzoni Minelli E, Cavallari C, Benini A. Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. *J Chemother* 2002; 14: 492-500.
14. Güleç MA, Yüksel S, Albay C. Enfeksiyonun genel prensipleri. *TOTBİD Dergisi* 2011; 10: 185-8.
15. van Kasteren MEE, Mannien J, Ott A, Kullberg B-J, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 921-7.
16. Anagnostakos K, Fürst O, Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. *Acta Orthop* 2006; 77: 628-37.
17. Colston J, Atkins B. Bone and joint infection. *Clin Med* 2018; 18: 150-4.
18. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 349-56.

Seyran KILINÇ
Özhan PAZARCI

0000-0003-0144-0916
0000-0002-2345-0827