



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

REPUBLIC OF TURKEY
THE MINISTRY OF HEALTH
GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

ISSN 0377-9777 (Basılı / Printed)
ISSN 1308-2523 (Çevrimiçi / Online)

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 79 ■ Sayı/Number 3 ■ Yıl/Year 2022

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına
On behalf of General Directorate of Public Health

Doç. Dr. Fatih KARA, Genel Müdür (General Director)

EDİTÖR

EDITOR IN CHIEF

Doç. Dr. Hasan IRMAK (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

EDİTÖR YARDIMCILARI

DEPUTY EDITORS

Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN (TOBB ETÜ Tıp Fakültesi)
Prof. Dr. Demet CANSARAN DUMAN (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enst.)
Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi)
Dr. Öğrt. Üye. Pınar KAYNAR (Hitit Üniversitesi Alaca Avni Çelik MYO)

YAYIN KURULU

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK (Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Fatih BAKIR (Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selin NAR ÖTGÜN (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Doç. Dr. Cemile SÖNMEZ (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Doç. Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK (Marmara Üniversitesi Pendik EAH)
Dr. Gıda Müh. Şule ŞENSES ERGÜL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Dr. Edibe Nurzen NAMLI BOZKURT (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

İSTATİSTİK EDİTÖRLERİ

STATISTICAL EDITORS

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Doç. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

ENGLISH LANGUAGE EDITOR

Dr. Gülsen BUDAK TOPAKTAŞ (S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü)

TEKNİK KURUL

TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMERT (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Zeynep KÖSEOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Selahattin TAŞOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)
Gülay GÜLTAY (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH
ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü / General Directorate of Public Health
THDBD Teknik Kurulu / TBHEB Technical Board
Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No:55 Sıhhiye /
ANKARA Tel: +90 312 565 55 80

Baskı ve Cilt / Press and Binding :

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü / General Directorate of Public Health
İdari ve Mali İşler Dairesi Başkanlığı - Matbaa / Administrative
and Financial Affairs Department - Printing House
Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No:55 Sıhhiye/ANKARA
Tel: +90 312 565 55 88

Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

Eylül - 2022 / September - 2022

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç

Anna PAPA, Yunanistan

Aziz SANCAR, ABD

Cristina DOMINGO, Almanya

Daniel MOTLHANKA, Botsvana

Dwight D. BOWMAN, ABD

Isme HUMOLLI, Kosova

Isuf DEDUSHAJ, Kosova

Iva CHRISTOVA, Bulgaristan

Johan LINDH, İsveç

Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail

Manfred WEIDMANN, İngiltere

Paul HEYMAN, Belçika

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba

Sıraç DİLBER, İsveç

Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya

Takashi AKAMATSU, Japonya

Varalakshmi ELANGO, Hindistan

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Abdülkadir HALKMAN, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADİLOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Aykut ÖZKUL, Ankara

Ayşegül GÖZALAN, Alanya

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Ankara

Banu ÇAKIR, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Afyonkarahisar

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Cemile SÖNMEZ, Ankara

Çağatay GÜLER, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ASLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Ebubekir CEYLAN, Ankara

Emrah RUH, Kıbrıs

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fehminaz TEMEL, Ankara

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

Gülnaz ÇULHA, Hatay

Gülnur TARHAN, Adıyaman

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

Hanefi ÖZBEK, İzmir

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hasan IRMAK, Ankara	Orhan BAYLAN, İstanbul
Hasan TEZER, Ankara	Orhan YILMAZ, Ankara
Hayrettin AKDENİZ, Bolu	Özlem KURT AZAP, Ankara
Hilal ÖZDAĞ, Ankara	Pınar KAYNAR, Çorum
Hülya ŞİMŞEK, Yozgat	Pınar OKYAY, Aydın
Hürrem BODUR, Ankara	Rahmet GÜNER, Ankara
Işıl MARAL, İstanbul	Recep AKDUR, Ankara
İ. Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir	Recep KEŞLİ, Afyonkarahisar
İpek MUMCUOĞLU, Ankara	Recep ÖZTÜRK, İstanbul
İrfan EROL, Ankara	Rıza DURMAZ, Ankara
İrfan ŞENCAN, Ankara	S. Aykut AYTAÇ, Ankara
İsmail CEYHAN, Ankara	Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane
Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara	Sami AYDOĞAN, Kayseri
Koray ERGÜNAY, Ankara	Sarp ÜNER, Ankara
Levent AKIN, Ankara	Seçil ÖZKAN, Ankara
Mahinur AKKAYA, Ankara	Seda KARASU YALÇIN, Bolu
Mehmet Ali ONUR, Ankara	Seda TEZCAN, Mersin
Mehmet Kürşat DERİCİ, Kırıkkale	Selçuk KAYA, Trabzon
Mestan EMEK, Antalya	Selçuk KILIÇ, Ankara
Metin KORKMAZ, İzmir	Selim KILIÇ, Ankara
Mithat ŞAHİN, Kars	Selin NAR ÖTGÜN, Ankara
Muhsin AKBABA, Adana	Sema BURGAZ, Ankara
Murat DİZBAY, Ankara	Semra Ayşe GÜREŞER, Çorum
Mustafa AKSOY, Ankara	Sercan ULUSOY, İzmir
Mustafa ERTEK, Ankara	Sultan ESER, İzmir
Mustafa Necmi İLHAN, Ankara	Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa
Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Kırşehir	Sümer ARAS, Ankara
Mustafa Kemal BAŞARALI, Ankara	Şule SENSES ERGÜL, Ankara
Mustafa KAVUTÇU, Ankara	Tayfur Ata SÖKMEN, Hatay
Mükerrem KAYA, Erzurum	Tevfik PINAR, Kırıkkale
Nazan YARDIM, Ankara	Turan BUZGAN, Ankara
Nazime MERCAN, Denizli	Yeşim ÖZBAŞ, Ankara
Nazmi ÖZER, Ankara	Yunus Emre BEYHAN, Van
Nilay ÇÖPLÜ, Ankara	Zafer ECEVİT, Ankara
Nur AKSAKAL, Ankara	Zafer KARAER, Ankara
Nur Münevver PINAR, Ankara	Zati VATANSEVER, Kars
Nuran ESEN, İzmir	Zeynep GÜLAY, İzmir
Oğuz GÜRSOY, Denizli	

I) AMAÇ VE KAPSAM

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (THDBD), T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayın organı olan bilimsel bir dergidir. Dergi üç (3) ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır ve dört (4) sayıda bir cilt tamamlanır. Talep olması durumunda Ek Sayı çıkartılır.

Dergimizin amacı tıp alanında aşağıdaki konularda yapılan, bilimsel açıdan nitelikli ve literatüre katkı sağlayacak klinik ve deneysel araştırma yazılarını yayımlamaktır.

Dergide biyoloji, mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, farmakoloji, toksikoloji, immünoloji, parazitoloji, entomoloji, kimya, biyokimya, gıda, beslenme, çevre, halk sağlığı, epidemiyoloji, patoloji, fizyopatoloji, moleküler biyoloji, genetik ve biyoteknoloji ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu, derleme, editöre mektup ve teknik rapor türündeki yazılar yayımlanır.

II) YAYIN İLKELERİ

Dergiye, daha önce başka yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan yazılar kabul edilir.

Dergi Yayın Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili en az iki Bilimsel Danışma Kurulu Üyesi'nden (Hakem'den) olumlu görüş alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Hakemlerin ve yazarların isimleri gizli tutulur. Hakemler değerlendirme süreçlerini en geç üç ay içinde tamamlar. Bu kurulların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.

Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.

III) TELİF VE LİSANS

Makalelerin tıbbi ve etik sorumluluğu yazarlara aittir. Makalelerin ve kaynakların içeriğinden, yayımlanan makalelerdeki veriler, fikirler ve ifadelerden yazarlar sorumludur; editörler, yayın kurulu ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bu konularda herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

Yazarlar, makalenin yayına kabul edilmesi halinde telif haklarını Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne devretmeyi kabul ederler. Ancak yazarlar aşağıdaki haklara sahiptir:

- Telif haklarının dışında kalan patent vb. tescil edilmiş haklar,
- Dergi ve kitap yayını dışında tüm eğitim faaliyetlerinde ücret ödemediği kullanılabileceği hakkı,
- Ticari olmamak koşulu ile makaleyi çoğaltabileceği hakkı.

Yazarlar, Telif Hakkı Devir Sözleşmesini imzalayarak, makalenin Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi tarafından yayımlanmak üzere kabul edilmesi durumunda Creative Commons Alıntı GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) kapsamında lisanslanacağını kabul ederler.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi tarafından yayımlanan tüm makaleler, Creative Commons Alıntı GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) lisansına tâbidir. Bu Lisans, makalenin uygun şekilde belirtilmesi, kullanımın ticari olmaması ve herhangi bir değişiklik veya uyarılama yapılmaması koşuluyla, herhangi bir ortamda kullanıma, dağıtılmasına ve çoğaltılmasına izin verir. Lisansın koşulları hakkında daha fazla bilgi için lütfen bakınız: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Bu lisans altında yayımlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) durumunda telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. İçerik bilimsel yayınlarda ve sunumlarda referans olarak kullanılabilir. Bu koşullar dışında, makalelerin yeniden kullanımına ilişkin izinler THDBD Editörlüğü'nden alınmalıdır.

IV) AÇIK ERİŞİM POLİTİKASI

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi açık erişim politikasını benimsemiştir. Açık erişim politikası Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır. BOAI'ye göre Açık Erişim, "Hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel makalelerin, internet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation>

Dergide yayımlanan bilimsel yazılara, Creative Commons Alıntı-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı çerçevesinde ücretsiz erişilebilir. Dergimiz, hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün, herkese

serbestçe ulaşılabilir kılınması, daha geniş bir küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nde yayımlanan tüm makaleler Açık Erişim talimatlarına uygundur.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yayımladığı makaleleri tüm dünyada serbestçe çevrimiçi erişilebilir kılmak için makalelere anında açık erişim sağlamaktadır. Makalelere erişim için abone olunmasında gerek yoktur. Dergi kullanıcıları olmadan da sistemdeki tüm makaleler ulaşıp okunabilmektedir. Makale gönderme, değerlendirme ve yayımlama ücreti alınmamaktadır.

V) ÜCRET POLİTİKASI

Makale gönderilmesi, değerlendirilmesi ve yayımlanması için **ücret alınmaz**.

VI) ETİK KURALLAR

Araştırma ve yayın etiği kurallarına uymak yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar **Helsinki Bildirgesi**'nde ana hatları çizilen ilkeleri izlemelidir. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve yürürlükte olan tüm mevzuatta belirtilen hükümlere uymalıdır.

Etik kurul izni gerektiren tüm araştırmalar için Etik Kurul Onayı alınmış olmalı, belgelendirilmeli; kurul adı, tarih ve sayısı "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

Klinik araştırmalarda, çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş olur alındığının gereç ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir beyan "Gereç ve Yöntem" kısmında bulunmalıdır. Olgu sunumlarında ve araştırma makalelerinde hasta kimliğini içeren herhangi bir doküman kullanılmamalıdır. Hasta kimliği ortaya çıkaracak bilgiler (fotoğraf vs.) kullanıldığında hastanın yazılı onayı gönderilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izinler alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Hayvan deneylerinde, çalışma "Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzunda" (www.nap.edu/catalog/5140.html) belirtilen etik düzenlemelere göre yapılmalıdır ve yazarlar etik kurul onayı alındığını ve etik kurul tarih ve sayısını "Gereç ve Yöntem" kısmında beyan etmelidirler. Deneysel ve klinik ilaç çalışmalarında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı düzenlemelerine uygun olarak yapıldığı ve etik kurul onayı alındığı metin içinde belirtilmelidir.

Makalenin formatı ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) ve COPE (Committee on Publication Ethics) rehberlerine uygun olmalıdır.

VII) YAZI DİLİ

Dergimizin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Özet ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almaz. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

VIII) YAZIM KURALLARI

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yazım kurallarına göre hazırlanmalıdır.

Başvurular www.turkhijyen.org adresinden "**Çevrimiçi Makale Gönder, Takip Et, Değerlendir**" programı aracılığıyla on line olarak yapılmaktadır.

Yayımlanmak üzere gönderilecek yazılar;

* Bilimsel düzeyi yüksek, orijinal ve kaynak gösterilebilecek özellikte olmalıdır.

* Bilgiler ve kaynaklar son 5 (beş) yıla ait güncel verileri içermelidir.

1. "Telif Hakkı Devir Formu" tüm yazarlarca imzalanarak onaylandıktan sonra dergimizin makale kabul sistemine yüklenmelidir.

2. Makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar ad(ları), yazar(lar)ın çalıştığı kurum(lar) ve birim(ler), yazıma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir.

a. Yazının başlığı kısa olmalı ve küçük harfle yazılmalıdır.

b. Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.

c. Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka yazılmalıdır. Herhangi bir ticari ürün ve/veya

şirkette bir ilişki yoksa, başvuru yazısında belirtilmelidir.

d. Makale, kongre/sempozyumda sunulmuşsa sunum türü ile birlikte dipnot şeklinde mutlaka belirtilmelidir.

3. Yazılardaki terimler mümkün olduğunca Türkçe ve Latince olmalı, dilimize yerleşmiş kelimelere yer verilmeli ve **Türk Dil Kurumu**'nun güncel sözlüğü kullanılmalıdır. Yazıların dili açık ve anlaşılır olmalı, imlâ ve yazım hataları olmamasına özen gösterilmelidir.

4. Metin içinde geçen mikroorganizma isimleri ilk kullanıldığında tam ve açık yazılmalı, daha sonraki kullanımlarda kısaltılarak verilmelidir. Mikroorganizmaların orijinal Latince isimleri italik yazılmalıdır: Örneğin; *Pseudomonas aeruginosa*, *P. Aeruginosa* gibi. Yazıda sadece cins adı geçen cümlelerde stafilokok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalı; uluslararası standartlara uygun olarak kısaltılmalıdır.

5. Metin içerisinde bahsedilen birimlerin sembolleri **Uluslararası Birimler Sistemi** (SI) 'ne göre verilmelidir.

6. Yazılar bir zorunluluk olmadıkça "geçmiş zaman edilgen" kip ile yazılmalıdır.

7. Metnin tamamı 12 punto Times New Roman karakteri ile çift aralıkla yazılmalı ve sayfa kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır.

8. Araştırma yazıları;

Türkçe Özet, İngilizce Özet, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsa) ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bu bölüm başlıkları sola yaslanacak şekilde büyük harflerle kalın yazılmalıdır. İngilizce makalelerde de Türkçe başlık, kısa başlık ve özet bulunmalıdır.

Dergimizin ve makalenizin olabildiğince fazla atıf alabilmesi için özetler son derece kapsamlı hazırlanmalı; gramer, imlâ ve yazım hataları barındırmamalıdır.

a) **Türkçe Özet:** Amaç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç, alt başlıklarından oluşmalıdır (yapılandırılmış özet) ve en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir.

b) **İngilizce Özet (Abstract):** Türkçe Özet bölümünde belirtilenleri birebir karşılayacak şekilde "Objective, Method, Results, Conclusion" olarak yapılandırılmalıdır.

c) **Anahtar Sözcükler:** 3-8 arasında olmalı ve **Index Medicus Medical Subject Headings - (MeSH)**'de yer alan sözcükler kullanılmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerinizi oluşturmak için <http://www.bilimterimleri.com/> adresini kullanınız.

d) **Giriş:** Araştırmanın amacı ve gerekçesi güncel literatür bilgisi ile desteklenerek iki sayfayı aşmayacak şekilde sunulmalıdır.

e) **Gereç ve Yöntem:** Araştırmanın gerçekleştirildiği kurum/kuruluş ve tarih belirtilmeli, araştırmada kullanılan araç, gereç ve yöntem sunulmalı; istatistiksel yöntemler açıkça belirtilmelidir.

f) **Bulgular:** Sadece araştırmada elde edilen bulgular belirtilmelidir.

g) **Tartışma:** Araştırmanın sonunda elde edilen bulgular, diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırmacı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

h) **Teşekkür:** Ana metnin sonunda kaynaklardan hemen önce yer almalıdır. Teşekkür bölümünde çalışmaya destek veren kişi, kurum/kuruluşlar yer almalıdır.

i) **Kaynaklar:** Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımı ile ilgili aşağıda örnekler verilmiştir. Daha detaylı bilgi için "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997; 277: 927-934) (<http://www.nejm.org/>) bakılmalıdır.

Makalenizin Kaynaklar bölümünde Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisinde yayımlanmış makalelere atıf yapılmasına özen gösterilmelidir.

- **Sürelî yayın:** Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i (altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk altısını yazıp "et al." veya "ve ark." eklenmelidir). Makalenin başlığı, Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi, Yıl; Cilt (Sayı); İlk ve son sayfa numarası.

- **Standart dergi makalesi için örnek:** Demirci M, Ünlü M, Şahin Ü. A case of hydatid lung cyst diagnosed by kinyoun staining of broncho-alveolar fluid. Türkiye Parazitol Derg, 2001; 25 (3): 234-5.

- **Yazarı verilmemiş makale için örnek:** Anonymous. Coffee drinking and cancer of the panceras (Editorial). Br Med J, 1981; 283:628.

- **Dergi eki için örnek:** Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functinal asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). Blood, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

- **Kitap:** Yazar(lar)ın soyadı adının baş harf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.

- **Örnek:** Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immun Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- **Kitap bölümü:** Bölüm yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i ed/eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

- **Örnek:** Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.

- **Web adresi:** Eğer doğrudan "web" adresi referans olarak kullanılacaksa adres ile birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarih de belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.

- **Kongre bildirisi:** Entrala E, Mascaro C. New structural findings in Cryptosporidium parvum oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October,10-14, Izmir-Turkey. 1994.

- **Tez:** Bilhan Ö. Labirent savakların hidrolik karakteristiklerinin deneysel olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.

GenBank/DNA dizi analizi: Gen kalıtım numaraları ve DNA dizileri makale içinde kaynak olarak gösterilmelidir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi için "National Library of Medicine" adresinde "National Center for Biotechnical Information (NCBI)" bölümüne bakınız.

- **Şekil ve Tablolar:** Her tablo veya şekil ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, "Tablo 1." şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*,+,++, v.b.) kullanılmalıdır. Fotoğraflar "jpeg" formatında ve en az 300 dpi olmalıdır. Baskı kalitesinin artırılması için gerekli olduğu durumlarda fotoğrafların orijinal halleri talep edilebilir.

9. **Araştırma Makalesi türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 40 olmalıdır.**

10. **Derleme türü yazılarda** tercihen yazar sayısı ikiden fazla olmamalıdır. Yazar(lar) daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olması; bu deneyimlerini derleme yazısında tartışmalı ve kaynak olarak göstermelidir. Derlemelerde Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir) ve anahtar sözcükler bulunmalıdır. Derleme türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 60 olmalıdır.

11. **Olgu sunularında** metin yedi sayfayı aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet ve anahtar sözcükler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgu sunumu türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

12. **Editöre Mektup:** Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulu'nun inceleme ve değerlendirmesinin ardından yayınlanır. Editöre Mektup bir sayfayı aşmamalı ve kaynak sayısı en fazla 10 olmalıdır.

13. **Teknik Rapor türü yazılar** ilgili alanda önemli katkısı olabilecek bilgileri içermelidir. Teknik raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce olmak üzere anahtar kelimeler yer almalıdır. Kaynak sayısı en fazla 10 olmalıdır.

14. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

15. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

I) AIM and SCOPE

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (TBHEB) is a publication of the "Republic of Turkey, Ministry of Health, General Directorate of Public Health". The Journal is published every three months (March, June, September, December) and one volume consists of four (4) issues.

Goal of the our journal is to publish clinical and experimental research articles which are scientifically qualified and will provide a new contribution to the literature.

The journal publishes biology, microbiology, infectious diseases, pharmacology, toxicology, immunology, parasitology, entomology, chemistry, biochemistry, food safety, environmental, health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology, genetics, biotechnology in the field of original research, case report, reviews, letters to the editor and technical reports.

II) PUBLISHING POLICY

Articles which are not previously published in another journal or not currently under evaluation elsewhere can be accepted for the journal.

Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released after receiving at least two positive opinions from the Scientific Committee members. The names of the reviewers and authors are kept confidential. Reviewers complete the evaluation processes within three months at the latest. Those committees have the authority to make all corrections and abbreviations but not to change the content of the article.

The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles.

The authors must fully obey the ethics of research and publication.

III) COPYRIGHT and LICENSING

The authors are responsible for the scientific and ethical liability of the manuscripts. Authors are responsible for the contents of the manuscript and the references. The data, opinions and statements of published articles are authors' responsibility, and the Editors, Editorial Board and Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Public Health deny any responsibility on these subjects. Copyright fee is not paid to the authors.

The authors agree to transfer the copyright to The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology if the article is accepted for publication. However, the authors retain the following rights:

- Registered rights rather than copyrights such as patent etc.
- The right to use it no charge in all educational activities except for publication in journals or books.
- The right to multiply manuscript provided that it is not commercial.

By signing the Copyright Transfer Form, authors agree that the article, if accepted for publication by The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology, will be licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

All articles published by The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology are subject to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). This License permits use, distribution, and reproduction in any platform, provided that the article is properly cited, the usage is noncommercial, and no modifications or adaptations are made. For more information on the conditions of the license please look at: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> Permission is required for the protection of copyright holder and author rights in the case of commercial use (sales etc.) of material published under this license. The content can be used as a reference in scientific publications and presentations. Except these conditions, permissions for re-use of manuscripts should be obtained from TBHEB editorial office.

IV) OPEN ACCESS POLICY

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology has adopted open access policy. Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). According to BOAI, Open Access states, "Scientific articles that have been evaluated by the referee, via the Internet; be freely accessible, readable, downloadable, copied, distributed, printed, scanned, linked to full texts, indexed, transmitted as data and used for any legal purpose, without financial, legal and technical barriers. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>

Scientific articles published in the journal are freely available under the Creative Commons 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). Our Journal, provides immediate open access to its peer-reviewed scientific literature on

the principle of making it freely available to the everyone and supporting a greater global exchange of knowledge. Published articles in The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology are fully comply with Open Access instructions.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology instant open access to the articles is provided to make the articles published in journals freely available online all over the world. There is no need to subscribe to access articles. All articles in the system can be accessed and read without being a journal user. There is no fee for article submission, evaluation and publishing.

V) PRICE POLICY

Article submission, evaluation and publication are free.

VI) ETHICAL RULES

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology expects the authors to comply with the ethics of research and publication. In case the authors do not have a local ethics committee, the principles outlined in the "Declaration of Helsinki" should have been followed. Authors must comply with the internationally accepted guidelines and provisions set out in all applicable legislation when it comes to this type of work.

Ethics Committee Approval must be obtained and documented for all researches requiring ethics committee approval; The name, date and number of the committee should be stated in the method section of the article.

In human research, a statement of the informed consent of those who participated in the study is needed in the section of the "Materials and Methods". In case of procedures that will apply to volunteers or patients, it should be stated that the study objects have been informed and given their approval before the study started. In case reports, information about the signed informed patient consent form should be included in the article. In case patient information (photograph, etc.) is used which shows patient ID, a written informed consent of the patient must be submitted.

In case animal studies, approval also is needed; it should be stated clearly that the subjects will be prevented as much as possible from pain, suffering and inconvenience. In animal experiments, the study should be conducted in accordance with the ethical regulations specified in the "Guide to the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) and the authors should declare that the ethics committee approval was obtained and the date and number of the ethics committee in the "Materials and Methods" section. Experimental and clinical drug studies performed in accordance with the Republic of Turkey Ministry of Health regulations and ethics committee approval must be stated in the article.

The format of the article should be in accordance with ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) and COPE (Committee on Publication Ethics) guidelines.

VII) LANGUAGE of the JOURNAL

The official languages of the our Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

VIII) WRITING RULES

Manuscripts submitted for publication in the journal should be prepared according to the writing rules of the Turkish Journal of Hygiene and Experimental Biology.

Applications are made online at www.turkhijyen.org via the "Online Manuscript Submit, Track, Evaluate Program".

Articles to be submitted for publication;

- * Should have a high scientific level, be original and suitable for reference.
- * Information and references should contain up-to-date data for the last 5 (five) years.

1. The "Copyright Transfer Form" (Copyright Release Form) after being signed by all authors should be uploaded using the article accepting system of the journal.

2. The title of article, Turkish title, short title, author name(s), names of institutions and the departments of the author(s), full address of the

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

corresponding author, telephone numbers (landline and mobile), e-mail address should be given.

- The title should be short and written in lower case.
- The short title should not exceed 40 characters.
- The study supported by a fund or scientific organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.

d. The study presented in a conference/symposium must be mentioned with the type of presentation in footnotes or in the acknowledgements.

3. For Turkish studies; Terms used in articles should be in Turkish and Latin as much as possible, according to the latest dictionary of the "Turkish Language Institution". The language of the articles should be clear, and care should be taken to avoid spelling and writing mistakes.

4. Latin names of microorganisms used for the first time in the text have to be written in full. If these names are used later, they should be abbreviated in accordance to international rules. The original Latin names of microorganisms should be written in *Italic*: for example, *Pseudomonas aeruginosa*, *P.aeruginosa*. Names of antibiotics should be abbreviated in accordance with international standards.

5. Symbols of the units mentioned in the text should be according to "The Système International (SI)".

6. Articles should be written in one of the "past perfect, present perfect and past" tenses and in the passive mode.

7. Only one side of A4 paper should be used and should have a 2.5 cm margin on each side. 12 pt, Times New Roman font and double line space should be used.

8. Research Articles;

Research papers should consist of Turkish abstract, English abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements (if any), and References sections. These sections should be written in bold capital letters and aligned left. English articles should have a Turkish abstract and title in Turkish. (If the all of the authors from abroad the manuscript and abstract can be write English language).

Abstracts should be prepared in an extremely comprehensive way; it should not contain grammatical, spelling and writing errors.

a) **Turkish Abstract** should consist of the subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion (Structured Abstract). It should be between 250 and 400 words.

b) **English Abstract:** The abstract should be structured like the Turkish abstract (Objective, Methods, Results, and Conclusion). It should be between 250 and 400 words.

c) **Key words** The number of keywords should be between 3-8 and the terminology of the Medical Subjects Headings (Index Medicus Medical Subject Headings-MeSH) should be used.

d) **Introduction:** The aim of the study, and references given to similar studies should be presented briefly and should not exceed more than two pages.

e) **Materials and Methods:** The date of the study, institution that performed the study, and materials and methods should be clearly presented. Statistical methods should be clearly stated.

f) **Results:** The results should be stated clearly and only include the current research.

g) **Conclusions:** In this section, the study findings should be compared with the findings of other researchers. Authors should mention their comments in this section.

h) **Acknowledgements** should be placed at the end of the main text and before the references. In this section, the institutions/departments which supported the research should be stated.

i) **References:** Authors are responsible for supply complete and correct references. References should be numbered according to the order used in the text. Numbers should be given in brackets and placed at the end of the sentence. Examples are given below on the use of references. Detailed information can be found in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997 277: 927-934) and at <http://www.nejm.org/general/text/requirements/1.htm>.

- **Periodicals:** Author(s) Last Name initial(s) name of author(s) (if there are six

or fewer authors, all authors should be written; if the number of authors are seven or more, only the first six of the authors should be written and the rest as "et al"). The title of the article, the abbreviated name of the journal according to the Index Medicus, Year; Volume (Issue): The first and last page numbers.

- **Example of standard journal article:** Demirci M, Unlü M, Sahin U. A case of hydatid cyst diagnosed by kinyoun staining of lung bronco-alveolar fluid. *Türkiye Parazitol Derg*, 2001; 25 (3): 234-5.

- **Example of an article with authors unknown:** Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J*, 1981; 283:628.

- **Example of journal supplement:** Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood*, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

- **Books:** Surname of the author(s) initial name(s) of author(s). The name of the book. The edition number. Place of publication: Publisher, Publication year. - **Example:** Eisen HN. *Immunology: an Introduction to the Principles of Molecular and Cellular Immune Response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- **Book chapters:** The author(s) surname of the chapter initial(s) letter of the name. Section title. In: Surname of editor(s) initial (s) letter of first name(s) ed / eds. The name of the book. Edition number. Place of publication: Publisher, year of publication: The first and last page numbers of the chapter.

- **Example:** Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.

- **Web address:** If a "web" address is used as the reference address, the web address date should be given in brackets with the address. The DOI (Digital Object Identifier) number must be provided, when a web access article used in the text as a reference.

- **Congress papers:** Entrala E, Mascaro C. New structural findings in *Cryptosporidium parvum* oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October, 10-14, Izmir-Turkey. 1994.

- **Thesis:** Bilhan Ö. Experimental investigation of the hydraulic characteristics of labyrinth weir. Master Thesis, Science Institute of Firat University, 2005.

- **GenBank / DNA sequence analysis:** DNA sequences of genes and heredity numbers should be given as references in the article. For more information, check "National Library of Medicine" and "National Center for Biotechnical Information (NCBI)".

- **Figure and Tables:** Each table or figure should be printed on a separate sheet, the top and bottom lines and if necessary column lines must be included. Tables should be numbered like "Table 1." and the table title should be written above the top line of the table. Explanatory information should be given in footnotes, not in the title and appropriate icons (*, +, ++, etc.) should be used. Photos should be in "jpeg" format. In case the quality of the photos is not good for publication, the originals can be requested.

9. **Research articles** should have up to 40 references.

10. **In reviews**, it is preferred to have not more than two authors. Author(s) must have done research and published articles previously on this subject; they should discuss their experience and use as reference in the review. Reviews should have Turkish and English titles, abstracts (it should contain minimum 250, maximum 400 words) and key words. Reference numbers for the review should be maximum 60.

11. **Case reports** should have a maximum of seven pages of text. Case report should have a Turkish and English title, abstract, keywords and also introduction, case description and discussion sections should be given. Number of references should be maximum 20.

12. **Letters to Editor:** Written to make criticisms, additions to previously published articles or scientific updates are published after review and assessment of the Editorial Board. Letters should not exceed one page of text and must be supported with up to 10 references.

13. **Technical report** should contain information that may contribute significantly to the relevant field. Technical reports should include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts in a single paragraph, keywords in Turkish and English. The number of references should be maximum 10.

14. The articles which do not comply with the journal rules are not accepted.

15. Authors should keep a copy of the article that they submit.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

ETİK İLKELER

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editör ve Hakemleri, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE), Yayın Etiği Komitesi (COPE), Dünya Tıp Editörleri Birliği (WAME), Bilim Editörleri Konseyi (CSE), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (EASE), ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM), Dünya Tıp Birliği (WMA) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (NISO) rehber kurallarına uymaktadır.

Yazarlara yönelik; dergi politikası gereğince, uluslararası anlaşmalara uygun bir etik kurul tarafından araştırma protokollerinin onaylanması gereklidir. [WMA Helsinki Deklarasyonu - İnsan Denekleri İçeren Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler (son güncelleme: Ekim 2013, Fortaleza, Brezilya)”, “Tüm araştırma çalışmaları için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu (8. baskı, 2011) “ve / veya” Hayvanları içeren Biyomedikal Araştırmalara Yönelik Uluslararası Rehber İlkeler (2012)]. Gönderilen makale, etik kurul onayı içermemesi durumunda değerlendirme için işleme alınmaz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI POLİTİKASI

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nin editör incelemesi, uluslararası editör organizasyonları (ICMJE, EASE, WAME, COPE, CSE,...) tarafından belirlenen İyi Editörlük Uygulamalarına uygundur. WAME, yayın sürecinde (makalenin gönderilmesi, hakem incelemesi, editör kararları ve yazarlar, hakemler ve editörler arasındaki iletişim) yazar, hakem veya editörlerin, süreçteki sorumluluklarını (akademik dürüstlük, çalışmanın yürütülmesinde ve raporlanmasında yanıltma olmaması, karar ve hükümlerin uygunluğunu) etkileyebilecek herhangi bir rekabetçi çatışma varsa çıkar çatışmasının mevcut olduğunu belirtmektedir.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, tüm yazarların, hakemlerin ve editörlerin, WAME tarafından yukarıda belirtilen herhangi bir rekabet çıkarının yanı sıra, ailevi, kişisel, finansal, politik veya dini konularla ilgili herhangi bir çıkar çatışmasını editöre bildirmesini istemektedir. Herhangi bir çıkar çatışması ve finansal desteğin olup olmadığı, makalelerin sonunda beyan edilmelidir.

Yazarlar inceleme sürecinde bölüm editörlerinden hiçbiri ile iletişime geçmemelidir. Makalelerin süreci ile ilgili tüm gerekli bilgiler dergi sekreterliğinden edinilebilir. Editör ve hakemlerin isimleri yazarlara verilmez. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nin çift kör gözden geçirme ilkeleri nedeniyle, yazarların ve hakemlerin isimleri diğer kişilerce bilinmemektedir.

YAYIN POLİTİKASI ve HAKEM DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (THDBD), **çift kör hakem değerlendirmesi** ile Türkçe ve İngilizce dillerinde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanmaktadır. THDBD yayın ilkelerinde belirtilen konularda yazılan makaleleri kapsamaktadır. Sadece çevrimiçi (online) başvurular kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilme sürecindeki değerlendirilmelerde aranan temel özellikler öngünlük ve bilim literatürüne katkıdır.

Makaleler gönderildikten sonra öncelikle editörler tarafından değerlendirilmektedir. Editörler hakem değerlendirme sürecinden önce makalelerin THDBD yazım kurallarına uygun yazılıp yazılmadığını değerlendirmektedirler. Bu kurallara göre yazılmayan makaleler değerlendirilmeye alınmamaktadır.

Sonrasında, makalenin değerlendirilmesi için iki hakem atanır. Hakemler aynı alanda yayınları olan uzmanlar arasından seçilir. Makaleler ihtiyaç halinde istatistik editörü tarafından da kontrol edilebilir. Tüm makaleler İngilizce dil editörü tarafından da incelenir. Hakemlere değerlendirme için 20 gün süre verilmektedir ve eğer herhangi bir düzeltme istenirse yazarların gerekli düzeltmeleri yapmak için 30 gün süresi vardır. Editör, editör yardımcıları, istatistik editörü ve İngilizce dil editörü kabul edilen makalenin asıl anlamını değiştirmeyen küçük düzeltmeler yapabilirler.

ETHICAL PRINCIPLES AND PUBLICATION POLICY

ETHICAL PRINCIPLES

The Editorial Board and Reviewers of the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology adhere to the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Committee on Publication Ethics (COPE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE), the US National Library of Medicine (NLM), the World Medical Association (WMA), and National Information Standards Organization (NISO).

For Authors; as journal's policy, an approval of research protocols by an ethics committee in accordance with international agreements “WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (last updated: October 2013, Fortaleza, Brazil)” , “Guide for the care and use of laboratory animals (8th edition, 2011)” and/or “International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (2012)” is required for all research studies. If the submitted manuscript does not include ethics committee approval, it will not be processed for evaluation.

CONFLICT OF INTEREST POLICY

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology's editorial review process is in accordance with the Good Editorial Practice set by international editorial organizations (ICMJE, EASE, WAME, COPE, CSE, ...). WAME indicates that “conflict of interest exists when an author, reviewer, or editor in the publication process (submission of manuscripts, peer review, editorial decisions, and communication between authors, reviewers and editors) has a competing interest that could unduly influence his or her responsibilities (academic honesty, unbiased conduct and reporting of research, and integrity of decisions or judgments) in the publication process”.

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology requires that each author, reviewer, and editor must disclose to the editor-in-chief any conflict of interest related to family, personal, financial, political or religious issues as well as any competing interest outlined above at the WAME's definition. Whether or not a conflict of interest and financial support exist, they must be declared at the end of the manuscripts.

Authors should not contact any of the section editors during the review process. All necessary information regarding the process of a manuscript can be obtained from the editorial office. However, the names of the handling editor and the reviewers are not given to the author(s). Due to the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology's double-blind review principles, the names of authors and reviewers are not known to the other.

PUBLICATION POLICY and PEER REVIEW PROCESS

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (TBHEB) is published in Turkish and English by Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Public Health which processing through **double-blind peer review**. The journal covers clinical and experimental research articles on subjects from all medical areas, review articles, case reports, letters to the editor, manuscripts on historical evolution of diseases and medicine and content on ethical problems. Articles are accepted only by online submission. The basic features supposed to be in an article during assessment processes for the acceptance to journal are the contribution to the scientific literature and the originality.

All manuscripts are underwent an initial process by the Editors after the submission. Editors firstly evaluates whether the manuscript is prepared according to the journal's manuscript submitting rules before peer review process. Manuscripts which are not appropriate for those rules will not be evaluated.

Then, two reviewers are assigned for manuscript evaluation. Reviewers are selected among specialists who also have publications in literature in the same medical field. Articles might be checked by the statistical editor in addition if needed. All manuscripts are also inspected for English grammatical and manuscript preparation rules. 20 days are given for reviewer and, if any corrections are required, the author(s) has 30 days to make the requested corrections. The Editor-in-Chief, Associate Editors, statistical editor and English language editor may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main meaning of the manuscript.

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

- Bütün yazarlarca isim sırasına göre imzalanmış telif hakkı devir formu eksiksiz olarak dolduruldu.
- Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
- Her yazarın bağlı bulunduğu kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.
- Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ve e-posta adresi verildi.
- Türkçe ve İngilizce başlıklar ile kısa başlık yazıldı.
- Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (300-500 arası) kontrol edildi.
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (MeSH ve Türk Tıp Terimleri Sözlüğü'ne uygun) verildi.
- Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standard olmayan kısaltmalar düzeltildi.
- Metin içerisinde geçen orijinal Latince mikroorganizma isimleri italik olarak yazıldı.
- Metin içerisinde bahsedilen birimlerin sembolleri the Système International (SI)'e göre verildi.
- Yazılar "miş'li geçmiş" zaman edilgen kip ile yazıldı.
- Metnin tamamı 12 punto Times New Roman karakteri ile çift aralıkla yazıldı.
- Metin sayfanın yalnız bir yüzüne yazılarak her bir kenardan 2,5 cm boşluk bırakıldı.
- Tablolar, şekiller yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada verildi.
- Fotoğraflar JPEG formatında aktarıldı.
- Kaynaklar cümle sonlarında parantez içinde ve metin içinde kullanım sırasına göre ardışık sıralandı.
- Kaynaklar, makale sonunda metin içinde verildiği sırada listelendi.
- Kaynaklar gözden geçirildi ve tüm yazar adları, ifade ve noktalamalar yazım kurallarına uygun hale getirildi.

Ayrıca aşağıda belirtilen maddeleri dikkate alınız.

- Etik kurul onayı alındı.
- Bilimsel kuruluş ve/veya fon desteği belirtildi.
- Kongre/Sempozyumda sunumu ve sunum türü belirtildi.
- Varsa teşekkür bölümü oluşturuldu.

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

- Copyright transfer form is completed in full and signed by all authors according to the name order.
- Author names are written clearly.
- Affiliated institutions of the all authors are given on the title page by the number stated after the author's name.
- The name, address, phone-fax numbers and mail address of the author responsible for correspondence are given.
- Turkish, English titles and short title are written.
- The number of words in Turkish and English abstracts (between 300-500) is checked.
- Turkish and English keywords (according to MeSH) are given.
- All abbreviations are reviewed and non-standard abbreviations are corrected
- Original Latin names of microorganisms are written in italic.
- Symbols are mentioned according to the units in the Système International (SI).
- The article is written in passive mode and given one of the "past perfect, present perfect or past " tenses.
- Text is written in 12 pt Times New Roman characters and with double line spacing.
- Text is written only on one side of the page and has 2.5 cm space at each side.
- Tables and figures are given on each separate page according to the writing rules.
- Photos are in JPEG format.
- References are given at the end of the sentence in brackets and are listed in order of use in the text.
- References are listed at the end of the article in the order given in the text.
- References are reviewed, and the name of all authors, spelling and punctuation are controlled according the writing rules.

Furthermore, please check.

- "Ethics Committee Approval" is given.
- Support to a study by a fund or organization is mentioned.
- Congress / Symposium presentations and the type of presentation are stated.
- Acknowledgement is given, if there is.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne

adresinden online olarak makale gönderilebilir

www.turkhijyen.org

Submissions can be made online at the address www.turkhijyen.org
Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

to Turkish

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Scopus

ResearchGate

CAS[®]

A division of the American Chemical Society

Google
scholar beta

Academic Journals Database
disseminating
quality controlled scientific knowledge

EBSCO
HOST Electronic
Journals
Service

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (Türk Hij Den Biyol Derg); Index Copernicus, ResearchGate, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, Open J-Gate, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Medoanet, SCOPUS, Türkiye Atıf Dizini, Türk - Medline ve TUBITAK - ULAKBİM Türk Tıp Dizini'nde yer almaktadır.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (Türk Hij Den Biyol Derg) is taken part in Index Copernicus, Research Gate, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, Open J-Gate, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Medoanet, SCOPUS, Türkiye Atıf Dizini, Türk - Medline and TUBITAK - ULAKBİM Türk Tıp Dizini.

TUBITAK
ULAKBİM

TÜRK MEDLINE

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

GENAMICS™
...research from your desktop

medoanet
Mediterranean Open Access Network

Open
J-Gate

İLETİŞİM

CORRESPONDENCE

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editörlüğü

General Directorate of Public Health

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Sağlık Mahallesi Adnan Saygun Caddesi No: 55 Refik Saydam Yerleşkesi 06100 Sıhhiye/ANKARA - TÜRKİYE

Tel: 0312 565 55 79

Faks: 0312 565 55 91

e-posta: hsgm.thdbd@saglik.gov.tr

<http://www.hsgm.gov.tr>

www.turkhijyen.org

■ Editöre Mektup / Letter to the Editor

1. The threat in our endotracheal tubes: Phthalates

Endotrakeal tüplerdeki tehdit: Fitalatlar

Şemsi Mustafa AKSOY, Ezgi ERKILIÇ, Ebru AYÖZTÜRK

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.47887 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

335 - 336



■ Araştırma Makalesi / Original Article

2. The effectiveness of COVID-19 vaccine in healthcare workers: Does gender matter?

Sağlık çalışanlarında COVID-19 aşısı etkililiği: Cinsiyet önemli mi?

Tülay ÜNVER ULUSOY, İrfan ŞENCAN, Fatma Aybala ALTAY, Fadime ÇALLAK OKU, Ganime SEVİNÇ, Asiye TEKİN, Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.82956 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

337 - 352



3. Evaluation of COVID-19 cases detected positive by RT-PCR

RT-PCR ile pozitif saptanan COVID-19 vakalarının değerlendirilmesi

Vildan GÖRGÜLÜ, Fazıla ATAKAN ERKAL, Şenay TUĞLU ATAMAN, Esra ÇİFTÇİ, Önder SER, Elçin YENİDÜNYA KÖNÜK, Fırat KOŞE

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.53496 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

353 - 362



4. The role of Diabetes mellitus in the progression and prognosis of COVID-19

COVID-19'un progresyonu ve prognozunda Diabetes mellitus'un rolü

Filiz YILDIRIM, Hasan KARAGEÇİLİ, Reyhan ÖZTÜRK, Zuhâl YILDIRIM

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.58708 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

363 - 374



5. Evaluation of water/fluid intake of inpatient's relatives and affecting factors

Yatan hasta yakınlarının su/sıvı tüketimi ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

İrem DİLAVER, Büşra PARLAK SOMUNCU, Kübra ŞAHİN, Medine Gözde ÜSTÜNDAĞ, Murat TOPBAŞ, Gamze ÇAN, Nazım Ercüment BEYHUN, Sevil TURHAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.53765 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

375 - 384



6. Effect of postnatal thiamine deficiency on central auditory processing during adulthood

Postnatal tiamin eksikliğinin yetişkinlik döneminde merkezi işitsel işlemeleme etkisi

Deniz KANTAR, Betül DANIŞMAN, Nevreste Didem SONBAY YILMAZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.68466 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

385 - 396



7. Hastanemize başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı: 5 yıllık retrospektif veri

HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV and Anti-HIV seroprevalence among patients admitted to our hospital; five-year retrospective data

Havva AVCIKÜÇÜK, Dilek DÜLGER, Feray AYDIN, Ümmü Sena SARI

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.67355 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

397 - 408



8. Parent's attitude and knowledge on HPV vaccination: A descriptive study

Ebeveynlerin HPV aşılama hakkında bilgileri ve tutumları: Tanımlayıcı çalışma

Serkan TURSUN, Hüsnüye YÜCEL, Esmâ ALTINEL AÇOĞLU

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.75725 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

409 - 418



9. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilocok kökenlerinin antibiyotik direnç profili ve virülans genleri

Antibiotic resistance profile and virulence genes of coagulase negative staphylococcus isolates causing catheter-associated bloodstream infection

Nur Gamze BOSTAN, Bayrı ERAÇ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.65391 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

419 - 432

10. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılmasıComparison of in vitro activities of cefiderocol, imipenem/relebactam and other antibiotics against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates

Hasan Cenk MİRZA, Gizem İNCE CEVİZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.79095 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

433 - 442



11. Hemodiyaliz hastalarında kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of blood culture results in hemodialysis patients

Selim GÖRGÜN, Mustafa USANMAZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.93798 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

443 - 450



12. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları
Distribution of gram negative bacteria isolated from blood culture and antibiotic resistance rates
Nihan ÇEKEN, Hülya DURAN, Tuğba KULA ATİK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.57983 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
13. Association of KIR2DL4 gene polymorphisms with obesity
KIR2DL4 gen polimorfizmlerinin obezite ile ilişkisi
Huda AHMED, Deniz MIHÇIOĞLU, Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER, Başar AKSOY
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.95776 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
14. Sığırlarda koyun ilişkili Ovine gammaherpesvirus-2'nin moleküler karakterizasyonu ve risk faktörlerinin belirlenmesi
Molecular characterization and determination of risk factors of sheep-associated Ovine gammaherpesvirus-2 in cattle
Mehmet Özkan TİMURKAN, Nergis ULAŞ, Hakan AYDIN, Şükrü DEĞİRMENÇAY
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.95777 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
15. Üriner kateter bakım demeti uyumunun kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları üzerine etkisi
The effect of urinary catheter care bundle compliance on catheter-associated urinary tract infections
Tuğba YANIK YALÇIN, Çiğdem EROL, Fatma İrem YEŞİLER, Burcu GÖNÜLAL, Saliha AYDIN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.79990 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
16. Nefrektomi yapılmadan oluşturulan DOCA-tuz modelinin kan basıncı, kalp ve böbrek işlevlerine etkisi
The effect of DOCA-salt model without nephrectomy on blood pressure, heart and kidney functions
Nur Banu BAL, Orhan Mecit ULUDAĞ, Emine DEMİREL YILMAZ
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.43925 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
17. Ordu ilinde sindirim sistemi şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi
Evaluation of intestinal parasites and risk factors in patients applying to outpatient clinics with digestive system complaints in Ordu Province
Ülkü KARAMAN, Yasemin KAYA, Özlem ÖZDEMİR, Özgür ENGİNYURT, Zerrin GAMSIZKAN, Cemil ÇOLAK, Gamze YOLALAN, Şermin TOP, Merve BİNGÖL
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.63549 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
18. Keratit olgularında mikrobiyal etkenlerle birlikte mikobakteri varlığının araştırılması
Investigation of the presence of mycobacteria along with microbial agents in cases of keratitis
Ali UÇKAYABAŞI, Tülay KANDEMİR, Toğrul NAĞİYEV
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.17003 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
19. Ocular findings in patients hospitalized for COVID-19
Yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarında göz bulguları
Yasemin Fatma ÇETİNKAYA, Ceren KARACAYLI
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.93195 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
20. Halk sağlığı hizmetlerinin sağlık sistemlerinin performansı üzerindeki etkileri: Dinamik network veri zarflama analizi ile bir uygulama
Effects of public health services on health systems performance: An application with dynamic network data envelopment analysis
Hakan KAÇAK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.70194 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
21. Evaluation of certified health training programs under the coordination of the Turkish Ministry of Health by the participants
Türkiye Sağlık Bakanlığı koordinasyonunda olan sertifikalı sağlık eğitim programlarının katılımcılar tarafından değerlendirilmesi
Gülşen TOPAKTAŞ, Emine ÇETİN ASLAN, Hüseyin ASLAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.02256 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- **Derleme / Review**
22. Türkiye'de yeni üretilen ve geliştirilmekte olan nikotin ve tütün ürünleri ile ilgili yasal düzenlemeler
Legal regulations regarding new and developing nicotine and tobacco products in Türkiye
Benay Can EKE, Yunus YÜCE
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.36974 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
23. Kanser farkındalığında sağlık okuryazarlığının önemi
The importance of health literacy in cancer awareness
Ferda GÜLTOP, Seçil ÖZKAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2022.02779 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

451 - 460



461 - 468



469 - 476



477 - 484



485 - 496



497 - 508



509 - 522



523 - 530



531 - 548



549 - 566



567 - 578



579 - 586



The threat in our endotracheal tubes: Phthalates

Endotrakeal tüplerdeki tehdit: Fitalatlar

Şemsi Mustafa AKSOY¹ (ID), Ezgi ERKILIÇ² (ID), Ebru AYÖZTÜRK² (ID)

Polyvinyl Chloride (PVC) is a substance often found in medical devices and supplies. With the addition of di ethyl hexyl phthalates (DEHP), the PVC products become softer, more flexible and more transparent (1). DEHP is used in a variety of products, including but not limited to the bags containing blood, total parenteral nutrition, plasma or intravenous fluids, nasogastric and enteral nutrition tubes, umbilical catheters, respiratory masks, endotracheal tubes (ETT) and medical exam gloves. Though their long history of use in medical care, their exact impact on human health is yet to be elucidated. Furthermore, the evidence from in vitro and in vivo studies demonstrate the detrimental effects of the DEHP exposure of healthcare origin to human health. In fact, DEHP is classified as a CMR1b product, meaning that it is carcinogenic, mutagenic and toxic (2). The chemical bond between DEHP and PVC is weak, therefore, liberation of DEHP by direct contact to substances with higher temperature, such as through heated medical devices, or contact with medications, blood, or bodily fluids, is possible (3). Mutagenic effects of DEHP are reported on liver,

genital organs, kidneys, lungs and heart in animal studies (2). There are publications in the literature that DEHP is an allergen in humans (4,5). ETTs are life-saving instruments for both adults and children, and are usually produced from PVC material. The studies regarding ETT and phthalates are mostly in the neonates (6,7). Ours is a rare case of an adult experiencing allergenic reaction to such materials.

Our subject, an 80-year-old man, who had undergone a hip fracture operation, and had been hospitalized for 2 months due to post-operative complications, was intubated in the ICU due to respiratory insufficiency and later developed generalized rashes which was investigated. All the possible etiology (infection, dermatological, hematological, ...) had been considered, and despite all the interventions, the rashes did not recede. The instrumentation used was evaluated, and phthalates have been spotted in the ETTs. After the switch to a new brand of ETTs without phthalates, the rashes receded dramatically.

There are studies suggesting that there is a higher amount of phthalate release from the instruments with

¹University of Yıldırım Beyazıt, Faculty of Medicine, Ankara
²Ankara Bilkent City Hospital, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Ezgi ERKILIÇ

Ahmet Taner Kışlalı Mah. Park Cad. Rönesans Evleri A11 Çayyolu, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : eerkilic72@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 12.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 21.09.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.47887

Aksoy ŞM, Erkilic E, Ayöztürk E. The threat in our endotracheal tubes: Phthalates.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 335 - 336

prolonged use (8,9). Though the levels of phthalates liberated intraoperatively tend to be lower, longer stays especially in intensive care unit (ICU) settings pose a higher risk for exposure. Latini et al. claimed that there has been a change in color in the ETT in the case of a high-risk neonate (10). Furthermore, Morton et al. demonstrated phthalate release from the ETT to water in a laboratory study (8). In another study, a meaningful correlation between DEHP metabolites in the blood and ventilation devices including non-invasive ventilation (11).

We think that the patients are exposed to clinically significant levels of DEHP through the use of medical devices and supplies. Likewise, the fact that such equipment carry a CE stamp further concerns us. We finally would like to delineate that the medical devices and supplies must be manufactured without phthalates for safety reasons. Unfortunately, we were only able to sample one case. There is still a need for publications on this topic.

Key Words: Phthalates, endotracheal tubes, harmful effect

REFERENCES

- Bouattour Y, Wasiak M, Bernard L, Pinguet J, Richard D, Le Rouzo-Grèves M, et al. Quantification of bis(2-ethylhexyl) phthalate released by medical devices during respiratory assistance and estimation of patient exposure. *Chemosphere*. 2020 Sep;255:126978.
- European Union, DIRECTIVE 2007/47/EC of the EUROPEAN PARLIAMENT and of the COUNCIL of 5 September 2007 Amending Council Directive 90/385/EEC on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Active Implantable Medical Devices, Council Directive 93/42/EEC Concerning Medical Devices and Directive 98/8/EC Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market., (n.d)
- Latini G, Avery G. 1999. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary disease (letter). *Acta Paediatr* 88:1174-5.
- Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, et al. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect*, 2013 Oct;121(10):1129-34.
- Bekö G, Callesen M, Weschler CJ, Toftum J, Langer S, Sigsgaard T, et al. Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res*, 2015 Feb;137:432-9.
- Su PH, Chang YZ, Chang HP, Wang SL, Haung HI, Huang PC, et al. Exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in premature neonates in a neonatal intensive care unit in Taiwan. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Nov;13(6):671-7.
- Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect*. 2005 Sep;113(9):1222-5.
- Morton WJ, Muller CT, Goodwin N, Wilkes AR, Hall JE. Investigation of phthalate release from tracheal tubes. *Anaesthesia*. 2013 Apr;68(4):377-81.
- Strac IV, Pušić M, Gajski G, Garaj-Vrhovac V. Presence of phthalate esters in intravenous solution evaluated using gas chromatography-mass spectrometry method. *J Appl Toxicol*. 2013 Mar;33(3):214-9.
- Latini G, De Felice C, Del Vecchio A, Barducci A, Ferri M, Chiellini F. Di-(2-ethylhexyl)phthalate leakage and color changes in endotracheal tubes after application in high-risk newborns. *Neonatology*. 2009;95(4):317-23.
- Stroustrup A, Bragg JB, Busgang SA, Andra SS, Curtin P, Spear EA, et al. Sources of clinically significant neonatal intensive care unit phthalate exposure. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol*. 30, 137e148.

The effectiveness of COVID-19 vaccine in healthcare workers: Does gender matter?

Sağlık çalışanlarında COVID-19 aşı etkililiği: Cinsiyet önemli mi?

Tülay ÜNVER ULUSOY¹ (ID), İrfan ŞENCAN¹ (ID), Fatma Aybala ALTAY¹ (ID), Fadime CALLAK OKU¹ (ID),
Ganime SEVİNÇ¹ (ID), Asiye TEKİN¹ (ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU² (ID)

ABSTRACT

Objective: Immunization by vaccination has a crucial role in controlling COVID-19 pandemic. Determination of the factors affecting the effectiveness of the vaccine can increase the success rates. We aimed to investigate the effectiveness of CoronaVac and factors affecting its effectiveness in healthcare workers.

Methods: This retrospective study included healthcare personnel (n=2666) working at a training and research hospital. Logistic regression analysis was used for analyzing the effects of all variables including vaccination status on the development of COVID-19. Adjusted odds ratios calculated by logistic regression analysis were used to determine the vaccine effectiveness. Stratified analyses were performed for the determination of the interaction/effect modification regarding the vaccine effectiveness.

Results: Mean age of the 2.666 healthcare workers included in this study was 37,3±10,2 and 55,8% (n=1488) were females and %44,2 (n=1178) were males. In this study gender and history of COVID-19 infection was found to be an effect modifier for the vaccine effectiveness by the stratified analysis. The effectiveness of the CoronaVac vaccine in preventing development of

ÖZET

Amaç: COVID-19 aşıları ile bağışıklanma, pandemiden çıkış stratejisi olarak tüm dünyada geniş çapta kabul edilmiştir. Aşının etkililiği ve bunu etkileyen faktörlerin tespit edilmesi, aşı başarısını arttırarak pandemiyi kontrolünü sağlayabilir. COVID-19 hastalarının mortalitesinde; düzensiz immünizasyon ve çoklu organ yetmezliği gibi nedenler gösterilse de bunların cinsiyet ile olan ilişkisi aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada; sağlık çalışanlarında CoronaVac aşı etkililiğini belirlemek ve etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan 2.666 sağlık personeli dahil edilmiştir. Çalışmanın bağımlı değişkeni COVID-19 gelişimidir. Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, meslek grubu (doktor/hemşire/diğer sağlık çalışanları), çalışılan klinik tipi (YBÜ/YBÜ dışı), COVID-19 kliniğinde çalışma durumu (COVID-19 kliniği/diğer klinikler), COVID-19 geçirme öyküsü (var/yok), aşıdan sonra COVID-19 tanı süresi (gün) ve aşılama durumu (aşılı/aşısız)'dur. COVID-19 tanısı alan tüm sağlık çalışanlarının klinik takibi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Personel Sağlığı Polikliniği'nde yapılmıştır. Ayrıca klinik sorumluları ile haftalık olarak telefonla görüşülerek veya klinik ziyaretleri yapılarak, COVID-19

¹University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara

²General Directorate of Public Health, Infection Disease Department, Division of Healthcare Associated Infections, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Tülay ÜNVER ULUSOY

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : tulayunver55@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 09.04.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.82956

Ünver Ulusoy T, Şencan İ, Altay FA, Callak Oku F, Sevinç G, Tekin A, Hekimoğlu CH. The effectiveness of COVID-19 vaccine in healthcare workers: Does gender matter? Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 337 - 352

COVID-19 diagnosed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in healthcare workers was 84,5% (95%CI: 73,3-91) in women and 47% (95%CI: 1,7-71,4) in men. Being a medical doctor or a registered nurse, working in ICU or a COVID-19 clinic, a positive history of COVID-19 and COVID-19 vaccination were other protective factors against COVID-19 infection.

Conclusion: Determination of the factors affecting the effectiveness of the vaccine can increase the success rates. Vaccination programs may need to be modified if there is a COVID-19 history or gender-related difference in vaccine effectiveness.

Key Words: COVID-19, vaccine, coronavac, gender, effectiveness

gelişimi yönünden tüm sağlık çalışanları izlenmiştir. Aşılanma durumu dahil tüm değişkenlerin COVID-19 gelişimi üzerindeki etkilerini analiz etmek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Aşı etkililiğine ilişkin etkileşim/etki değişiminin belirlenmesi için tabakalı analizler yapılmıştır. Veriler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm istatistiksel testler için önemlilik sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 2666 sağlık çalışanının yaş ortalaması $37,3 \pm 10,2$ ($n=2556$) ve %55,8 ($n=1488$)'i kadın, %44,2 ($n=1178$)'si erkektir. CoronaVac aşısının sağlık çalışanlarındaki RT-PCR pozitifliği ile tanı konulan COVID-19'u önlemede etkililiği kadınlarda (%84,5 (%95GA: %73,3-91,0)), erkeklerden (%47,0 (%95GA: %1,7-71,4)) daha yüksek bulunmuştur. Meslek grupları, klinik tipi, COVID-19 kliniğinde çalışma durumu aşı etkililiğini etkilememektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde doktor/hemşire olmak, YBÜ'de çalışmak, COVID-19 kliniğinde çalışmak, COVID-19 geçirmiş olmak ve aşıli olmak koruyucu faktör olarak saptanmıştır. Değişkenler arasında %96,5 ile en yüksek koruyuculuk düzeyi COVID-19 geçirme öyküsünün olmasıdır.

Sonuç: Cinsiyete göre COVID-19 aşı etkililiğinde farklılık, aşılanma programlarının revize edilmesini gerektirebilir. Erkekler ve kadınlar için farklı prime-boost aralıkları, özel aşı platformları, farklı dozaj seviyeleri ile sonuçlanan stratejiler COVID-19 eliminasyonu için kullanılabilir. COVID-19 aşısı olan sağlık çalışanlarının belirli aralıklarla, yaklaşık 1 yıl izlenmesi; çeşitli gruplarda aşı etkililiğindeki farklılıkların belirlenmesi; aşılanma programları, surveyans ve klinik takip gibi noktalarda önceliklendirme yapma, rapel doz aşılanma, ağır hastalık geçirme riski olan çalışanları koruma, hizmet planlama ve aşı seçimi gibi pek çok konuda büyük fayda sağlayabilir. COVID-19 pandemisinin kontrol altına alınabilmesi için aşı ile immünizasyon anahtar roldedir ve aşı etkililiğini etkileyen faktörleri tespit etmek hedefe giden yolda başarıyı arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, aşı, coronavac, cinsiyet, etkililik

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected millions of people and led to hundreds of thousands of deaths since its emergence in December 2019 (1). Although precautions including wearing masks, compliance with hygiene procedures, and social isolation were taken to control the pandemic, they were not enough to stop the pandemic. Immunization by vaccination has been accepted as the solution strategy for returning to pre-pandemic work, school, and social life worldwide. Vaccination is the most important and effective means of protecting child and adult health and preventing disease transmission since the 20th century (2). The main target of immunization services is the reduction of infectious disease-related morbidity and mortality (3). Therefore, the permanent prevention of COVID-19 (i.e., Coronavirus disease-2019) spread can only be possible by vaccinating most of the world population with an effective and safe vaccine. Surprisingly, since the end of 2019, approximately 200 vaccines were tested in phase 1 and phase 2 trials (i.e., preclinical trials), and some inactivated vaccines, nucleic acid-based vaccines, and vector vaccines were tested in clinical trials (4).

Inactivated vaccines are prepared by chemical (i.e., formaldehyde) or physical (i.e., ultraviolet or heat) methods using killed pathogenic strains. Until today, purified inactivated viruses were usually used for preparing vaccines, and these vaccines were reported to be safe and effective against influenza and poliovirus (5). The candidate vaccine CoronaVac produced by the Chinese company Sinovac was tested in a clinical trial including 743 healthy volunteers aged between 18 and 59, and neutralizing antibodies were detected 14 days after vaccination (6). The phase 3 trial of this candidate vaccine was initiated at the end of July 2020 in Brasil, and it was approved for clinical use in Turkey in September 2020 (7). Thus, the first COVID-19 vaccine introduced to clinical use in Turkey is Coronavac. Since they were at high

risk due to close contact with patients, healthcare workers were in the first vaccination group (8).

On the other hand, people who were vaccinated by CoronaVac draw attention regarding serum antibody levels, effectiveness of the vaccine in protection against COVID-19, and factors affecting its effectiveness. The answers to these questions are critical in preventing the spread of COVID-19 and controlling the pandemic. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effectiveness of CoronaVac and the factors affecting its effectiveness in healthcare workers.

MATERIAL and METHOD

Study group

This retrospective study included medical doctors, nurses, and allied health personnel (n=3.550) working at a training and research hospital. The hospital had 770 beds, 90 of which were located at adult intensive care units, and the bed occupancy rate was 93% during the study period. The minimum sample size was calculated as 2097 (1.677 vaccinated, 420 unvaccinated) with a 95% confidence interval and 0.9 power. The vaccine effectiveness, vaccination rate, and the risk of acquiring COVID-19 in unvaccinated were presumed as 0.5, 0.75, and 0.1. The Epi Info (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) software was used for this analysis. No participant selection was carried out, and all the healthcare worker population (n=2.666) was included in the study. The study was initiated on the 1st of March, 2021, which corresponds to the earliest time after completing a 14-day interval following administration of the 2nd Coronovac dose to all healthcare workers. In addition, the study period corresponds to the third and the most severe wave of the countrywide epidemic of COVID-19 (Figure 1).

The study was approved by the University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Clinic Research Ethics Committee (Date: 31.05.2021 and Number: 112/07).

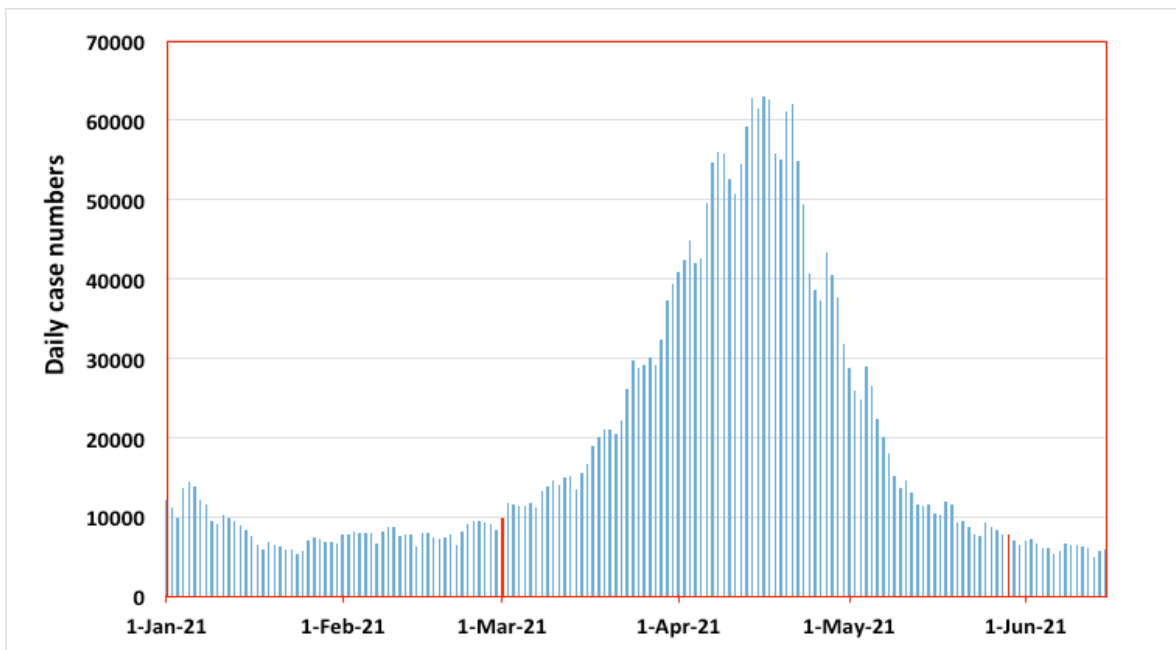


Figure 1. Distribution of daily diagnosed COVID-19 case numbers in Turkey, 01.01.2021 - 15.06.2021 (9).

Variables

The dependent variable was the development of COVID-19. Microbiological confirmation was performed using nasopharyngeal and oropharyngeal sampling according to World Health Organization (WHO) guidelines (1). Viral nucleic acids were isolated from the samples using Bio-Speedy vNAT viral nucleic acid buffer (Bio-Rad CFX Connect Real-Time PCR Detection System, USA). The COVID-19 RT-PCR kit (DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real-Time qPCR, GENSUTTEK Ltd., Ankara, Turkey) used in this study was designed to detect SARS-CoV-2 causing COVID-19. The COVID-19 diagnosis was made by COVID-19 RT-PCR test positivity during the three months between 1st of March and 31st of May, 2021. All healthcare workers diagnosed with were followed by the occupational health clinic of the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. In addition, all participants were either examined or called by phone on a weekly basis for follow-up.

The independent variables were age, gender, occupation (medical doctor/nurse/assistant health personnel), department type (ICU/other), working environment (COVID-19 clinic/other), history of COVID-19 (present/absent), the time interval between vaccination and diagnosis of COVID-19 (days), and vaccination status (vaccinated/unvaccinated). In addition, data of the patients regarding the period between 01.03.2021 and 31.05.2021 were retrospectively reviewed between 01.06.2021 and 15.06.2021.

COVID-19 vaccination

In Turkey, mass immunization was targeted by four-staged COVID-19 vaccination based on the Turkish COVID-19 National Vaccination Strategy. People were categorized into groups based on the risk of exposure, severe disease, and transmitting the virus. These groups were vaccinated in an order. In this categorization, healthcare workers were included in the first group (i.e., Group A) (8, 9). The

first shipment of the CoronaVac vaccine has arrived in Turkey on 30.12.2020. The CoronaVac vaccine (Sinovac Life Sciences, Peking, China) includes 3 µg/0.5 mL (600 SU per dose) inactivated SARS-CoV-2 and aluminum hydroxide as an adjuvant. It should be transported in cold boxes at 2-8 °C (36-46 °F) and is administered intramuscularly. It was given emergency use approval by the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, and the healthcare workers were started to be vaccinated in 14.01.2021, and vaccinations of the healthcare workers of our hospital were completed in 15.02.2021. A two-dose vaccination schedule was completed in 28 days on a voluntary basis.

Antibody testing

Anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid (i.e., Anti-N) protein immunoglobulin (Ig) M and IgG total antibody (Anti N) tests were performed in the adult vaccination clinic to the healthcare workers who received the 2nd dose of the vaccination at least 14 days ago and unvaccinated healthcare workers. Anti-N antibodies were detected by the Elecsys® Anti-SARS-Cov-2 (Roche Diagnostics, ABD) and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. The test was performed in the Roche Cobas E601 (Roche Diagnostics, ABD) automated analyzer. The results were given qualitatively as non-reactive or reactive based on the cut-off index (COI) values (i.e., COI<1,0 non-reactive, COI>1.0 reactive). In this study only Anti-N antibody was evaluated and healthcare workers were categorized into two groups as positive and negative as per antibody testing results.

Statistical analysis

Categorical variables were given as numbers or percentages with a 95% confidence interval, and the Chi-square test was used for comparisons. The age variable was given as means, standard deviations, minimums, and maximums, and the Student's t-test was used to compare the independent groups.

Odds ratios (OR) were calculated with 95% confidence intervals during the analysis of the

COVID-19 risk factors. The vaccine protection rate was calculated by the formula: $(1-OR) \times 100$. The protection rate shows the effectiveness of the vaccine (10). Logistic regression analysis was used for analyzing the effects of all variables, including vaccination status, on the development of COVID-19. Adjusted odds ratios calculated by logistic regression analysis were used to determine the vaccine's protection rate and effectiveness.

Layered analyses were performed to determine the "interactions" or "effect modifications" regarding the effectiveness of the vaccine. First, the homogeneity of the odds ratios between different layers was analyzed by the Breslow-Day test. Next, the term "interaction" was added to the logistic regression model if odds ratios were found to be heterogeneous between the layers and interactions/ effect modifications were analyzed. Finally, adjusted vaccine effectiveness was calculated separately in different layers of the variables, which were determined as effect modifiers by logistic regression analysis (11-13).

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS v20.0, SPSS Inc., USA) software was used for statistical analysis. The p value was considered significant if it was lower than 0.05.

RESULTS

Mean age of the 2.666 healthcare workers included in this study was 37.3 ± 10.2 . Among these patients, 55.8% (n=1488) were females and %44.2 (n=1178) were males. While 20.1% (n=536) of the participants were medical doctors, 31.4% (n=836) were registered nurses and 48.5% (n=1294) were allied health personnel. The rates of the participants working in ICU and COVID-19 clinics were 16.5% (n=439) and 20.4% (n=545). In total, 836 (31.4%) patients had history of COVID-19. Among these patients, 36 (1.4%) were hospitalized and 12 (0.05%) were admitted to ICU. While vaccination data were unavailable in 30 (1.1%) cases, 2035 (77.2%) study participants were

vaccinated and 601 (22.8%) were unvaccinated (Figure 2). The Anti-N antibody levels were analyzed in 68.9% (n=1381) of the vaccinated. Among those who were unvaccinated, 68.1% (n=409) underwent Anti-N antibody testing. In total, 69% (n=1.813) of the study participants were tested for Anti-N antibodies and 72.2% (n=1.301) of the subjects had a positive result. Among the participants who underwent Anti-N

antibody testing, 74.9% (n=1.034) of the vaccinated and 62.1% (n=254) of the unvaccinated were positive ($p<0.001$). Vaccination data of thirteen (0.1%) subjects with a positive antibody result were unavailable. Before vaccinated; while 26.3% (n=536) of the vaccinated participants had a history of COVID-19 and 47.8% (n=287) of the unvaccinated participants had past medical history of COVID-19 ($p<0.001$).

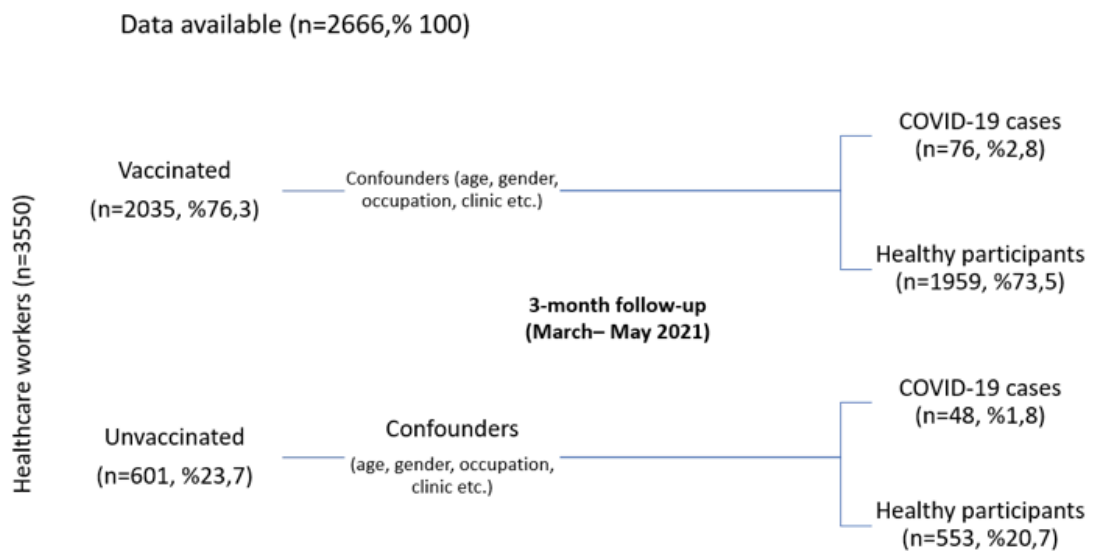


Figure 2. The distribution of participants in terms of vaccination status

During the study period, 124 (4.7%) patients were diagnosed with COVID-19. While most (70.2%) of these cases were diagnosed in April, 9.2% and 20.2% were diagnosed in March and June, respectively (Figure 3). Our review revealed that 61.3% (n=76) of the participants with a history of COVID-19 and 78% (n=1.959) of those without a history of COVID-19 were vaccinated ($p<0.001$). Healthcare workers with anti-N antibodies (n=61) were evaluated and while 41% (n=25) of the subjects who were diagnosed with COVID-19 had a positive antibody result, this figure was 72.8% (n=1276) in the other group ($p<0.001$).

None of these cases were hospitalized or admitted to ICU.

A mutant variant of coronavirus was detected in 25 (20.2%) cases. Among these cases, 14 (11.2%) had the English variant, while 11 (8.9%) were detected to have the South African/Brazilian variant. Three cases had a second episode of COVID-19 infection. In these subjects, the re-infection was diagnosed 126, 147, and 230 days after the first infection. All of these three cases were unvaccinated, and they did not undergo Anti-N testing.

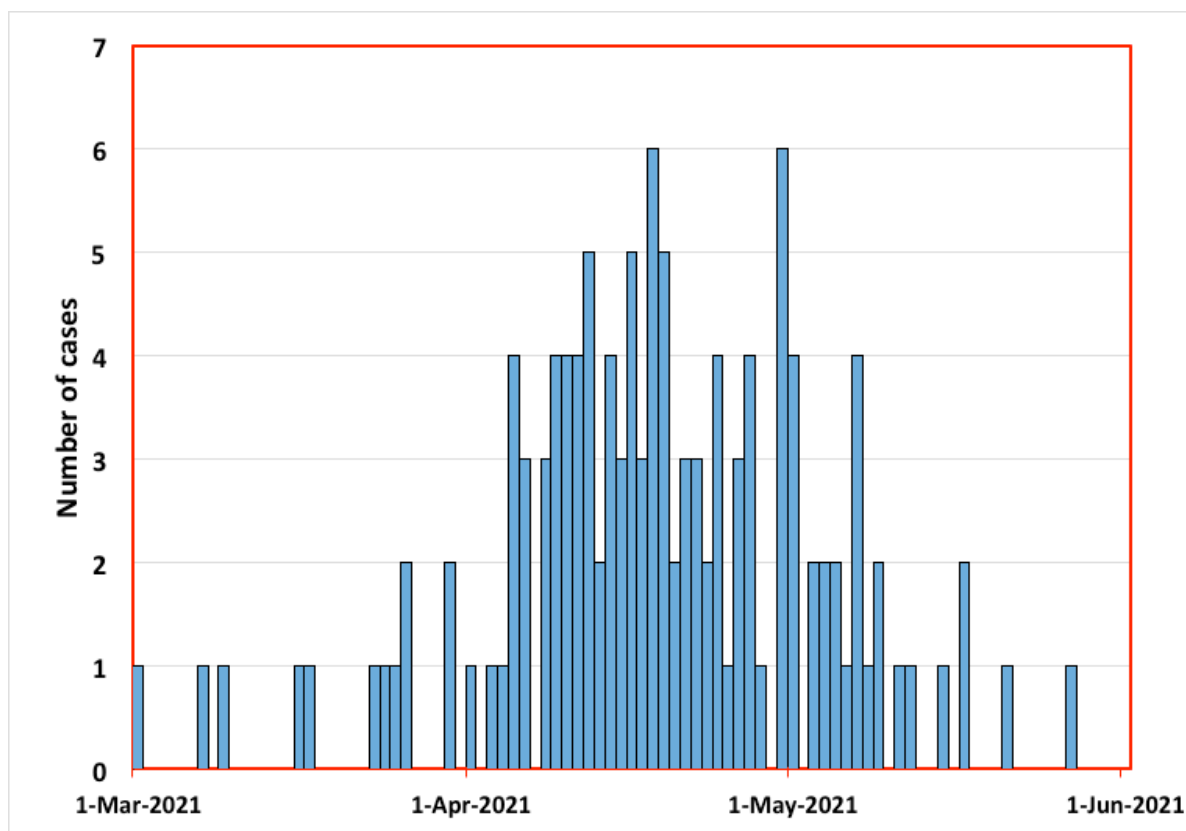


Figure 3. Distribution of cases as per PCR testing dates

Univariate analysis revealed working in ICU, a positive history of COVID-19, COVID-19 vaccination, and a positive antibody test result as protective factors while age, gender, occupation, and working environment (COVID-19 clinic/other) did not have a significant effect. Effectiveness of the vaccine was calculated as 55.3% (95% CI: 34.7-69.2%). Among those who were vaccinated, a positive Anti-N antibody result was found to be more protective than a negative result (Table 1).

Multivariate logistic regression analysis showed that being a medical doctor or a registered nurse, working in ICU or a COVID-19 clinic, a positive history of COVID-19 and COVID-19 vaccination were protective

factors against COVID-19 infection. Age and gender were not included in this model. Effectiveness of the vaccine was determined as 72.5% (95% CI: 59.2-81.2%). Among all variables, the strongest protective factor was a history of COVID-19 infection (Table 2).

In the gender layer of the layered analyses, the rough (i.e., unadjusted) and adjusted (i.e., Mantel-Haenszel) odds ratios regarding the effect of the vaccination status on the development of COVID-19 were found to be similar (Unadjusted OR: 0.447; 95% CI:0.308-0.649 and adjusted OR: 0.443; 95% CI: 0.305-0.644). While the OR was calculated as 0.264 (95% CI:0.157- 0.441) for women, it was determined as 0.837 (95% CI:0.466-1.569) for men. These odds

Table 1. Univariate analysis results regarding COVID-19 risk

Variable	Category	CASES (n=124)	CONTROLS (n=2542)	OR (Odds Ratio)	%95 CI	p value	Protection rate (%)*	%95 CI
Age (year), mean±SD		36.7±11.1	37.4±10.1	-	-	0.507	-	-
Gender	Male	61(49.2)	1117(43.9)	1.235	0.861-1.772	0.250	-	-
	Female	63(50.8)	1425(56.1)					
Occupation	Other	54(43.5)	1240(48.8)	Reference		0.433	-	-
	Medical doctor	25(20.2)	511(20.1)	1.123	0.682-1.814			
	Nurse	45(36.3)	791(31.1)	1.306	0.673-1.960			
Department type	ICU	10 (8.1)	429(16.9)	0.432	0.213-0.803	0.010	56.8	19.7 - 78.7
	Non-ICU	114(91.9)	2113(83.1)					
Working environment	Other clinics	94(75.8)	2027(79.7)	0.796	0.522-1.214	0.289	-20.4	-21.4 - 47.8
	COVID-19 Clinic	30(24.2)	515(20.3)					
History of COVID-19	Present	3(2.4)	833(32.8)	0.051	0.016-0.160	<0.001	94.9	0.84 - 98.4
	Absent	121(97.6)	1709(67.2)					
Vaccination status	Vaccinated	76(61.3)	1959(78.0)	0.447	0.308-0.653	<0.002	55.3	34.7 - 69.2
	Unvaccinated	48(38.7)	553(22.0)					
Anti-N antibody	Positive	25(41.0)	1276(72.8)	0.259	0.152-0.436	<0.001	74.1	56.4 - 84.8
	Negative	36(59.0)	476(27.2)					
Vaccinated healthcare workers	Antibody positive	24(94.8)	1010(97.7)	0.435	0.233-0.823	0.007	56.5	17.7 - 76.7
	Antibody negative	18(5.2)	329(2.3)					

Protection rate: (%)=(1 - OR) x 100

SD: Standard deviation

CI: Confidence interval

Table 2. Multivariate logistic regression analysis results regarding COVID-19 risk

Variable	Category	B	Standard error	p value	Odds Ratio	%95 CI	Protection rate (%)*	%95 CI
Intercept	-	-0.813	0.273	0.005	-	-	-	-
Occupation	Other	Reference						
	Medical doctor/ Nurse	-0.443	0.196	0.023	0.642	0.439-0.940	35.8	6.0-56.1
Department type	Non-ICU	Reference						
	ICU	-1.221	0.357	0.001	0.295	0.146-0.594	70.5	40.6-85.4
Working environment	Other clinics	Reference						
	COVID-19 Clinic	-0.649	0.233	0.005	0.523	0.331-0.826	47.7	17.4-66.9
History of COVID-19	Absent	Reference						
	Present	-3.364	0.592	<0.001	0.035	0.011-0.110	96.5	89.0-98.9
Vaccination status	Unvaccinated	Reference						
	Vaccinated	-1.289	0.201	<0.001	0.275	0.186-0.408	72.5	59.2-81.4

Hosmer Lemeshow Test p=0.693; Nagelkere R²=0.148; Omnibus Test p=<0.001

*Protection rate (%)=(1-OR) x100

ratios were significantly different (p : 0.004). Since the OR confidence interval included 1 in the analysis of male participants, the logistic regression analysis was repeated for the male participants, female participants, and subsequently for the entire cohort

by adding the term 'interaction' (gender*vaccination status) with the assumption that gender was an effect modifier. The effectiveness of the vaccine was found as 84.5% (95% CI:73.3-91) in women and 47% (95% CI:1.7-71.4) in men (Table 3).

Table 3. Results of the logistic regression analysis repeated due to effect modifiers

Analyzed group	Other variables included in the model	Vaccination status	B	Standard error	p value	Odds Ratio	%95 CI	Protection rate (%)	%95 CI
WOMEN ¹ (n=1468)	History of COVID-19, occupation, department type, working environment	Unvaccinated	Reference						
		Vaccinated	-0.930	0.323	<0.001	0.155	0.090-0.267	84.5	73.3-91.0
MEN ² (n=1158)	History of COVID-19	Unvaccinated	Reference						
		Vaccinated	-0.635	0.315	0.044	0.530	0.286-0.983	47.0	1.7-71.4
ENTIRE GROUP ³ (n=2636)	History of COVID-19, occupation, department type, working environment, gender	Gender*vaccination status (interaction term)	-1.049	0.416	0.012	0.350	0.155-0.792	-	-

¹ Hosmer Lemeshow Test $p=0.735$; Nagelkere $R^2=0.210$; Omnibus Test $p<0.001$

² Hosmer Lemeshow Test $p=0.613$; Nagelkere $R^2=0.105$; Omnibus Test $p<0.001$

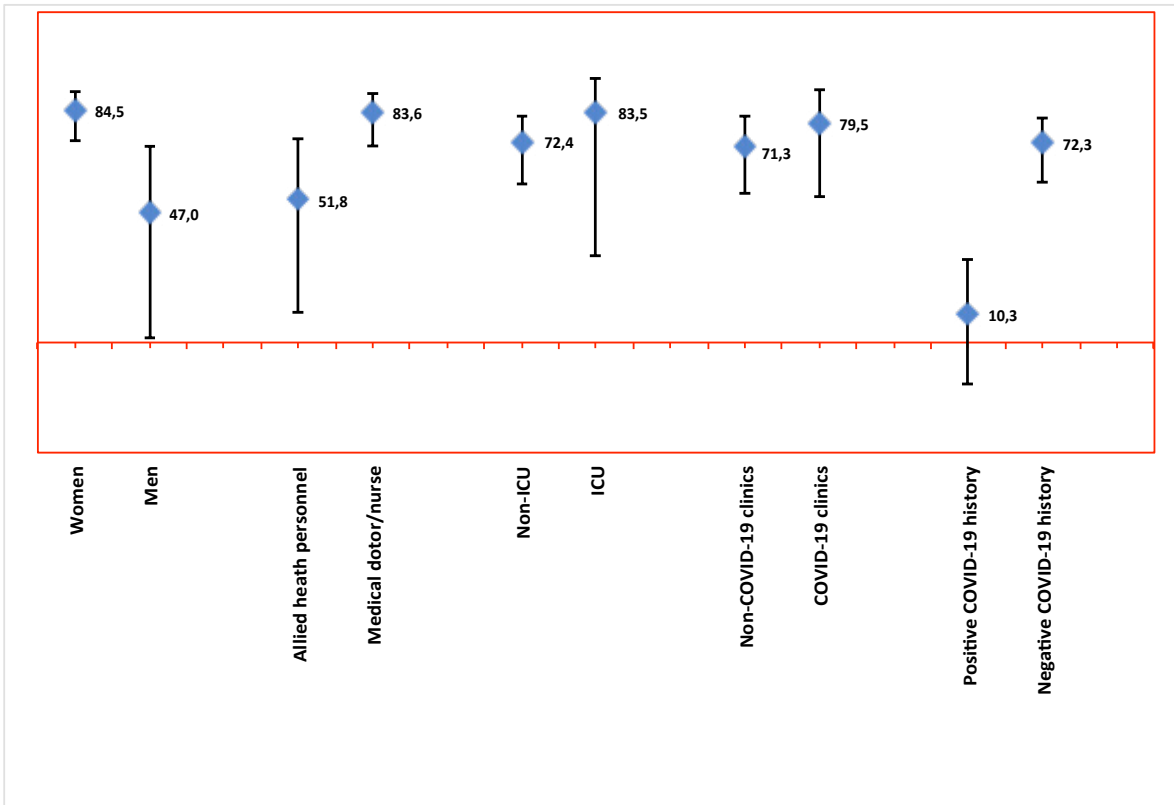
³ Hosmer Lemeshow Test $p=0.213$; Nagelkere $R^2=0.159$; Omnibus Test $p<0.001$

In layered analyses, the odds ratios were similar in occupation, working environment (COVID-19 clinic/ other), department type (ICU/non-ICU), and history of COVID-19 layers ($p>0.05$). The effectiveness of the vaccine adjusted by the logistic regression model as per different variables with a confidence interval of 95% is shown in Figure 4. The vaccine's effectiveness was not found significant in the study participants with a history of COVID-19 ($p=0.394$). Considering the confidence intervals, a positive history of COVID-19 was also an effect modifier.

In univariate analysis, investigation of the differences between women and men revealed that the mean age of the female participants was lower

than male participants; female subjects had a higher rate of working in ICU and positive antibody test results. The same analysis also showed a higher rate of male participants than female subjects in the allied health personnel group (Table 4).

Analysis of all variables by logistic regression analysis for investigating the differences between women and men elucidated that mean age was higher in men while the rates of a positive history of COVID-19 and antibody positivity were higher in women. The same analysis also confirmed that the male gender was significantly predominant in the allied health personnel group (Table 5).



*Error bars represent 95% confidence interval

Figure 4. Vaccine effectiveness adjusted by logistic regression analysis as per variable categories

Table 4. Comparison of women and men by univariate analysis

Variable	Category	Women	Men	p value
Age (mean±SD)	-	36.3±10.1	38.6±10.2	<0.001
Occupation	Other	602(40.5)	692(58.7)	<0.001
	Medical doctor/nurse	886(59.5)	486(41.3)	
Department type	Non-ICU	1220(82.0)	1007(85.5)	0.016
	ICU	268(18.0)	171(14.5)	
Working environment	Other clinics	1168(78.5)	953(80.9)	0.126
	COVID clinic	320(21.5)	225(19.1)	
History of COVID-19	Present	468(31.5)	368(31.2)	0.907
	Absent	1020(68.5)	810(68.8)	
Vaccination status	Vaccinated	1124(76.3)	911(78.4)	0.193
	Unvaccinated	350(23.7)	251(21.6)	
Anti-N antibody	Positive	794(73.7)	507(68.9)	<0.001
	Negative	283(26.3)	229(31.1)	
COVID-19 Diagnosis	Case	63(4.2)	61(5.2)	0.250
	Control	1425(95.8)	1117(94.8)	

Table 5. Results of the multivariate logistic regression analysis regarding the differences of female and male study participants in terms of variables

Variable	Category	B	Standard error	p value	Odds Ratio	%95 CI
Intercept	-	-0.886	0.347	0.011	-	-
Age	-	0.015	0.005	0.003	1.015	1.005-1.026
Occupation	Other	Reference				
	Medical doctor/nurse	0.603	0.104	<0.001	1.828	1.490-2.242
ICU	Non-ICU	Reference				
	ICU	-0.166	0.148	0.264	0.847	0.634-1.133
Working environment	Other clinics	Reference				
	COVID-19 Clinic	-0.174	0.145	0.230	0.840	0.633-1.116
History of COVID-19	Absent	Reference				
	Present	0.290	0.116	0.013	1.336	1.064-1.678
Vaccination status	Unvaccinated	Reference				
	Vaccinated	0.176	0.126	0.161	1.193	0.932-1.526
Antibody	Positive	Reference				
	Negative	-0.246	0.121	0.042	0.782	0.616-0.991
COVID-19 diagnosis	Present	Reference				
	Absent	-0.261	0.274	0.341	0.77	0.450-1.318

¹ Hosmer Lemeshow Test p=0.724; Nagelkere R2=0.055; Omnibus Test p<0.001

DISCUSSION

In this study, we determined that the effectiveness of the CoronaVac vaccine in preventing the development of COVID-19 diagnosed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in healthcare workers was 84.5% (95% CI:73.3-91) in women and 47% (95% CI:1.7-71.4) in men. As per our analysis, occupation (i.e., medical doctor/nurse/allied health personnel), department type (ICU/non-ICU), and the working environment (COVID-19 clinic/other) did not affect the effectiveness of the vaccine. However, the vaccine was not effective in those with a positive history of COVID-19. This finding may be because the risk of COVID-19 is relatively low in these subjects. We also found that working in ICU, being a medical doctor or a nurse, and working in a COVID-19 clinic was associated with a relatively lower risk of COVID-19. This result may be because these healthcare workers

are aware of the high risk of disease transmission and take precautions for their safety.

In a study including 20787 healthcare workers in England, Hall et al. noted that 83% of the patients who recovered from COVID-19 were protected against re-infection during the first five months after the primary episode (14). Furthermore, Abu Raddad L. et al. determined that the re-infection rate was 0.01% (95% CI:0.01-0.02) in patients with a positive history of COVID-19 and the incidence rate was 0.36 per 10000 person-week (95% CI:0.28-0.47) (15). In line with this, a positive history of COVID-19 was found as the most potent protective factor among all variables analyzed.

It is known that accuracy, rapidity, simplicity, convenience, workforce need, and logistics are considered while using antigen and antibody kits (16). In this study, we could analyze the Anti-N antibody titers only because of financial restrictions. K. Oved

et al. reported that the specificity and sensitivity of the Roche antibody kit were 100% and 89%, respectively (17). Lumley et al. analyzed the effect of antibodies on the re-infection rates in healthcare workers, and they reported that the rate ratios were similar between those who were tested only for anti-nucleocapsid IgG and those who were also tested for anti-spike IgG (18). Chen et al. determined a strong correlation between Anti-S and Anti-N antibodies (19). In this case-control study, the researchers could test 49.2% of the cases and 69% of the controls for Anti-N antibodies. The univariate regression analysis showed that antibody positivity was protective against COVID-19, and patients with positive Anti-N antibody tests were protected better than those with negative results. This finding shows the significance of antibody response after vaccination.

After completion of the CoronaVac Phase 3 trials, the vaccine's efficacy was reported as 84% in Turkey and 65% in Indonesia (20). While only 10% of the 13000 study participants were healthcare professionals, 1620 subjects included in the study conducted in Indonesia were all selected from the general population. According to WHO reports, in a study conducted in Chile including 10.5 million participants selected from the general population and in another study including 12688 health professionals from Brasil, the vaccine's effectiveness was reported as 67% and 50%, respectively (20). In our study, the effectiveness of CoronaVac was 72.5% (95% CI:59.2-81.2), and it was found to be effective in preventing COVID-19. Although these rates were similar to those reported in other studies, it can be suggested that the differences in the study populations, high risk of COVID-19 exposure in our study population, differences in the follow-up periods, differences in the case densities during different study periods, and differences in mass immunity levels could have led to different outcomes.

Although potential etiologies such as dysregulated inflammation and multi-organ failure were accused of COVID-19-related mortality, the relationship of

these factors with the patients' gender was not fully clarified (21). Previously published studies reported that COVID-19 had a more severe and mortal course in men than women (22,23). It is widely accepted that sex hormones, sex chromosomes, genomic and epigenetic differences can lead to the difference in the immune responses of women and men (24,25). Studies investigating the effects of gender on the immune system reported that women develop more potent natural and adaptive immunity responses than men, and this feature provides an advantage in viral clearance and infection control (26,27). It is known that gender-related biological differences can also affect the post-vaccination humoral and cellular immunity (28). Engler et al. worked on 1.114 individuals aged between 18 and 64 to assess the trivalent inactivated influenza vaccine in a randomized prospective trial setting. They concluded that women had more potent humoral immune responses and produced a higher amount of protective antibodies than men (29). These authors also stated that half the dose of a vaccine in women had the same effect as the total dose of the same vaccine in men. Dominguez et al. investigated the efficacy of the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in 2.619 individuals older than 15 years (30). They determined that serum IgG antibody prevalence was higher in women than men.

Similarly, some studies detected relatively higher antibody levels in female children and adult women after hepatitis B vaccination (31,32). In our study, the vaccine's effectiveness was determined to be higher in women than in men. Although the mean age of men was significantly higher than women, this difference was not sufficient to affect the vaccination response. However, the rate of men was higher in the allied health personnel group, and this finding may be the reason for the higher COVID-19 risk. While the rates of a positive history of COVID-19 and subjects with positive antibody testing results were higher in women, the difference between men and women was not significant in this regard. We suggest that we found

gender as an effect modifier on vaccine effectiveness may be due to other variables not analyzed in this study. This study was conducted on a group mainly consisting of young and healthy individuals. Vaccine effectiveness can be different based on gender in elderly patient populations. However, this statistical effect modification can also indicate a biological interaction. Although a significant difference is not anticipated between women and men in the general patient population regarding vaccine effectiveness, there may be a significant difference between the two genders in healthcare professionals.

Eyre et al. worked on 3.610 healthcare workers for analyzing the Anti-Spike IgG responses after Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccinations (33). These researchers determined that -after the first dose of vaccination- the seropositivity rate was higher in the young participants who had a history of COVID-19, and these findings were not affected by gender and ethnicity. However, they stated that further studies were needed for analyzing the factors affecting the vaccination response. Vaccines produced for preventing COVID-19 have different immune mechanisms of action (4). In this study, only CoronaVac vaccine outcomes were evaluated with the expectation that its findings can be used for guiding future vaccination programs. Different prime-boost intervals, specific vaccine platforms, and strategies leading to different dosage levels can be applied to men and women and can all be used to eliminate COVID-19.

Since our study is a single-center study, our results may not be generalized to the entire population. However, it should be considered that we had a homogeneous study group regarding virus exposure with the help of this feature. Also, the previously-calculated minimum sample size was exceeded in both vaccinated and unvaccinated groups, and the effectiveness of the vaccine was calculated by a power

higher than 90%. Although the fact that only patients with the suspicion of COVID-19 underwent diagnostic testing can be considered a weakness of the study, it should be noted that vaccine effectiveness was calculated based on the prevention of symptomatic disease. Also, the results should have been affected by the sensitivity of the RT-PCR test. However, this influence should be similar in vaccinated and unvaccinated groups. Symptomatology, severity, and duration of symptoms were not analyzed in our study. Since none of the cases were hospitalized or admitted to ICU during the study period, the vaccine's effectiveness could not be assessed in this regard. Potential confounders such as off-duty times, comorbidities, medications, duration of working, night duty, and day shift conditions of the participants were not included in the analysis. However, the most critical factors were analyzed by multivariable analysis. Since a national barcode system was used for the determination of the vaccination status of the participants, there was no risk of bias. Nevertheless, 75% of the target population could be included in the study. The remaining 25% may be a source of selection bias.

Immunization by vaccination has a crucial role in controlling the COVID-19 pandemic. Determination of the factors affecting the effectiveness of the vaccine can increase the success rates. For example, vaccination programs may need to be modified if there is a gender-related difference in vaccine effectiveness. In addition, periodic follow-up of the healthcare workers who were vaccinated for COVID-19 at least for one year can help in the determination of the differences in vaccine effectiveness between various groups, organizing prioritization schedules in vaccination, surveillance, clinical follow-up programs and booster vaccination programs, protection of high-risk of workers, planning of healthcare services and vaccine selections.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Clinic Research Ethics Committee (Date: 31.05.2021 and Number: 112/07).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KAYNAKLAR

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) - World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 01 June 2021.
2. CDC. Vaccines and Immunizations-CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>. Accessed 01 June 2021.
3. WHO. Immunization coverage. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Accessed 20 June 2021.
4. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed 1 July 2021.
5. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 27(15):2114-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.125>.

6. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 324(10):951-60 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>.
7. Staff R. China's CNBG, Sinovac find more countries to test coronavirus vaccines. Reuters <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-china>. Accessed 1 July 2021.
8. MOH, Turkey. COVID-19 Vaccine National Implementation Strategy <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77706/covid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi.html>. Accessed 5 July 2021.
9. General Coronavirus Table. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>. Accessed 2 July 2021.
10. Hekimoğlu CH. Vaccine Epidemiology: Epidemiologic Measures of the Effects of a Vaccine and Vaccination. *Turk Bull Hyg Exp Biol.* 2016;73(1):55-70. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.90377>.
11. Corraini P, Olsen M, Pedersen L, Dekkers OM, Vandenbroucke JP. Vandenbroucke JP. Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clin Epidemiol.* 2017;9:331-8. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S129728>.
12. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 41(2):514-20. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr218>.
13. VanderWeele TJ. On the distinction between interaction and effect modification. *Epidemiol Camb Mass.* 20(6):863-71. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181ba333c>.
14. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. Simmons R, vd. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.21249642>.
15. Abu Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskuju S, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Epidemiology.* <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.24.20179457>.
16. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> Accessed 5 July 2021.
17. Oved K, Olmer L, Shemer-Avni Y, Wolf T, Supino-Rosin L et al. Multi-center nationwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative subpopulation. *EClinicalMedicine* 29-30:100651. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100651>.
18. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.20234369>.
19. Chen Y, Zuiani A, Fischinger S, Mullur J, Atyeo C, Travers M, et al. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell* 183(6):1496-1507 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.051>.
20. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera>. Accessed 4 July 2021.
21. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 20(7):442-7 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>.
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323(13):1239-42 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
23. Dudley JP, Lee NT. Disparities in Age-specific Morbidity and Mortality From SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 71(15):863-5 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>.

24. Ghosh S, Klein RS. Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *J Immunol* 198(5):1782-90 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>.
25. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, Quach H, Patin E, Posseme C, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges. *Proc Natl Acad Sci*. 115(3):488-97 <https://doi.org/10.1073/pnas.1714765115>.
26. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 33:577-99 <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>.
27. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16(10):626-38 <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.
28. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*. 10(5):338-49 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70049-9).
29. Engler RJM, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang C-Y, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med*. 168(22):2405-14 <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.513>.
30. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 25(5):310-7 <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0133-z>.
31. Fang JW, Lai CL, Chung HT, Wu PC, Lau JY. Female children respond to recombinant hepatitis B vaccine with a higher titre than male. *J Trop Pediatr* 40(2):104-7 <https://doi.org/10.1093/tropej/40.2.104>.
32. Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med*. 156(19):2226-31 <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440180088011>.
33. Eyre DW, Lumley SF, Wei J, Cox S, James T, Justice A et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 21;S1198-743X(21)00289-5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.041>.

Evaluation of COVID-19 cases detected positive by RT-PCR

RT-PCR ile pozitif saptanan COVID-19 vakalarının değerlendirilmesi

Vildan GÖRGÜLÜ¹ (ID), Fazila ATAKAN ERKAL¹ (ID), Şenay TUĞLU ATAMAN¹ (ID), Esra ÇİFTÇİ¹ (ID), Önder SER¹ (ID), Elçin YENİDÜNYA KONUK¹ (ID), Fırat KÖSE² (ID)

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to examine samples sent to Antalya Public Health Laboratory (AHSL) with the suspicion of COVID-19 by RT-PCR and to investigate the epidemiological and clinical characteristics of the cases.

Methods: This study, conducted between 18 March 2020 and 18 May 2020, retrospectively analyzed on 6404 respiratory tract samples that came to AHSL with suspected COVID-19. SARS CoV-2 specific N and Orf1ab gene regions were analyzed with Real Time PCR test in respiratory tract samples. Medical, epidemiological and demographic information of the people who were tested were obtained retrospectively. Chi-square test was used to compare the proportional differences between groups.

Results: In this study 6.2% (n=398) of 6,404 respiratory tract samples were found to be positive. There was a significant difference between the month of the test and the PCR positivity rate ($p<0.05$). While the rate of being between the ages of 13-44 was lower in PCR positive cases, the rate of being between the ages of 45-64 was higher ($p<0.05$). In cases where PCR was studied, the positivity rate in women was higher than in

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Antalya Halk Sağlığı Laboratuvarı (AHSL)'na COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerin RT-PCR ile incelenmesi ve vakaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, 18 Mart 2020 ile 18 Mayıs 2020 tarihleri arasında AHSL'na COVID-19 şüphesi ile gelen 6404 solunum yolu örneği üzerinde yapıldı. Solunum yolu örneklerinde Real Time PCR testi ile SARS CoV-2 spesifik N ve Orf1ab gen bölgeleri analiz edildi. Test yapılan kişilerin tıbbi, epidemiyolojik ve demografik bilgilerine retrospektif olarak ulaşıldı. Gruplar arası oransal farklılıkları karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: 6.404 solunum yolu örneğinin %6,2'si (n=398) pozitif saptandı. Testin yapıldığı ay ile PCR pozitiflik oranı arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). PCR pozitif hastalarda 13-44 yaş aralığında olma oranı daha düşük iken 45-64 yaş arasında olma oranı daha yüksekti ($p<0,05$). PCR çalışılan olgularda kadınlarda pozitiflik oranı erkeklere göre daha yüksekti ($p<0,05$). PCR pozitif hastaların işçi olma oranı daha

¹Antalya Public Health Laboratory, Department of Medical Microbiology, Antalya
²Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Vildan GÖRGÜLÜ

Soğuksu Mah. Kazım Karabekir Caddesi, Defterdarlık Yanı, Muratpaşa / Antalya - Türkiye
E-posta / E-mail : gorgulu5@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.03.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 22.06.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.53496

Görgülü V, Atakan Erkal F, Tuğlu Ataman Ş, Çiftçi E, Ser Ö, Yenedünya Konuk E, Köse F. Evaluation of COVID-19 cases detected positive by RT-PCR
Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 353 - 362

men ($p<0.05$). While the rate of being employed in PCR positive cases was lower, the rate of being in the non-working group was higher ($p<0.05$). PCR positive cases had less risk factors ($p<0.05$). PCR positive cases had a lower smoking rate ($p<0.05$). A statistically significant difference was found between the travel history and especially the travel history abroad and the test results. PCR positive cases had a higher travel history ($p<0.05$). PCR positive cases had a higher contact history ($p<0.05$). 98.8% ($n=6326$) of the samples included in the study were nasopharyngeal swab samples. There was no statistically significant difference between the presence of symptoms and test results. Although there was no difference with the presence of general symptoms, when individual symptoms were considered, cough, respiratory distress and malaise were proportionally higher in PCR positive cases than PCR negative ($p<0.05$). There was no significant difference between test results and outpatient follow-up or hospitalization.

Conclusion: Since COVID-19 infection is a complex situation with asymptomatic cases, RT-PCR test should be used in community screenings in order to evaluate the epidemic potential in a realistic way. Control mechanisms should be made more effective for people in closed environments and especially in the 45-64 age group.

Key Words: COVID-19, epidemiology, mass screening, asymptomatic infections, real-time polymerase chain reaction

düşük iken çalışmayan grupta olma oranı daha yüksekti ($p<0,05$). PCR pozitif hastalar daha az oranda risk faktörüne sahipti ($p<0,05$). PCR pozitif hastaların sigara kullanma oranı daha düşüktü ($p<0,05$). Seyahat öyküsü ve özellikle yurtdışı seyahat öyküsü ile test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. PCR pozitif hastaların seyahat öyküsü daha yüksekti ($p<0,05$). PCR pozitif hastaların temas öyküsü daha yüksekti ($p<0,05$). Çalışmaya alınan örneklerin %98,8'i ($n=6326$) nazofarengeal swab örnekleriydi. Semptom varlığı ile test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Genel semptom varlığı ile fark olmasa da tek tek semptomlar ele alındığında öksürük, solunum sıkıntısı ve kırgınlık PCR pozitif olgularda PCR negatiflerden oransal olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Test sonuçları ile hastanın ayaktan takip edilmesi veya hastaneye yatışı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik vakalarla karmaşık bir durum olduğundan salgın potansiyelinin gerçekçi bir şekilde değerlendirilebilmesi için RT-PCR testi toplum taramalarında kullanılmalıdır. Kapalı ortamlarda bulunan kişiler ve özellikle 45-64 yaş grubunda kontrol mekanizmaları daha etkin yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, epidemiyoloji, kitle taraması, asemptomatik enfeksiyonlar, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

INTRODUCTION

With the first COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) cases started to appear in China's Hubei province in December 2019, the World Health Organization (WHO) named the infectious agent as 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) (1). Diseases caused by 2019-nCoV can range from simple cold

to severe respiratory failure syndrome (2). Major respiratory symptoms are fever, cough and dyspnea. The incubation period of the virus is usually 3-7 days, but it can reach up to 24 days (3). The virus is a single stranded, positive polarity, enveloped and zoonotic RNA virus. It can be found in bats, pigs, cats, dogs, rodents and poultry. The first cases are thought to result from animal transmission. Later, in

the epidemic period, human-to-human transmission became prominent (3). It is one of the RNA viruses with the longest genome in nature (4). Following the clinical applications in Hubei Province, Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analysis started to be used to detect the virus from the respiratory secretions of patients diagnosed with pneumonia due to 2019-nCoV (5, 6). After the pneumonia cases of unknown etiology were reported from Wuhan, Hubei province in China, the situation rapidly turned into a pandemic (7). WHO has reported this new coronavirus explosion as an internationally alarming public health emergency (2). In order to overcome the pandemic period as soon as possible and to control the transmission and spread of the disease, the epidemiological, clinical and genetic characteristics of the virus should be revealed quickly (8). There is very limited information about the epidemiological, clinical and genetic characteristics of the disease caused by 2019-nCoV. Scientists and doctors continue their studies to control the disease and spread as soon as possible (9). Studies on COVID-19 in Turkey were launched on 10 January 2020, and on 22 January 2020 the first meeting of the Scientific Advisory Board of the Ministry of Health, Republic of Turkey was held. Covidien-19 first case was seen on 11 March 2020 in Turkey (10). Since this date, the number of studies have increased exponentially. Antalya Public Health Laboratory (AHSL) was among the first of the ten laboratories authorized for COVID-19 testing in Turkey, and COVID-19 RT-PCR started to be studied in this laboratory on 18 March 2020. The present study aimed to examine the samples sent to AHSL with the suspicion of COVID-19 between 18 March 2020 and 18 May 2020 by RT-PCR and to investigate the epidemiological and clinical characteristics of the subjects.

MATERIAL and METHOD

6,404 respiratory tract samples submitted to Antalya Public Health Laboratory with suspected

COVID-19 between 18 March 2020 and 18 May 2020 were included in the study. The respiratory samples included in the study consisted of nasopharyngeal swab, sputum and tracheal aspirate types. All collected respiratory samples of the patients were stored in viral transport medium (VTM/ Bioeksen R&D Technologies) (Preparation of viral transport medium, Centers for Disease Control and Prevention, SOP). Samples were studied with Real Time PCR in terms of 2019nCoV at AHSL. In the study, Bioeksen kits provided by Bioeksen Ar-Ge Technologies were used. Nucleic acid extraction from respiratory tract specimens were obtained with the RINA-M14 nucleic acid extraction apparatus and Bio-Speedy-nucleic acid isolation kits (Bioeksen Ar-Ge Technologies, Istanbul, Turkey). Nucleic acid isolates were studied with the Bio-Speedy SARS CoV-2 Double Gene RT-qPCR kit. Nucleic acid isolates were tested on the Roche LightCycler-96 Real Time PCR System (Roche Diagnostics Corporation, Indiana, United States) with one-step reverse transcription (RT) and real-time PCR (qPCR) amplification test targeting the SARS-CoV-2 specific N and Orf1ab gene region. The kit targeted the human RNaseP gene for sampling, nucleic acid extraction and inhibition control. The amplification test conditions were programmed as 5 minutes 52°C, 10 seconds 95°C, 1 second 95°C, 30 seconds 55°C. The threshold number of cycles (Cq) up to a value of 38 was considered as a positive result.

Medical, epidemiological and demographic information of the patients were obtained from the Public Health Management System (HSYS) database, which included demographic characteristics, exposure histories, clinical symptoms, and pre-existing diseases. The samples included in the study were evaluated as samples of the ones who were followed up as outpatients and the ones hospitalized. Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 18.0 software. Chi-square test was used to compare the proportional differences between groups. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, with the approval of the Antalya Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 03.06.2020, No: 7/13).

RESULTS

In the study 6.2% (n=398) of the 6404 respiratory tract samples included in the study were found to be positive by RT-PCR-based Nucleic Acid Test (NAT). More than half of the patient samples included in the study 52.7% were collected in April (n=3375). PCR positivity rate was 12.0% (n=182) in March, 5.9% (n=199) in April, and 1.1% (n=17) in May. There was a statistically significant difference between the month of the test and the PCR positivity rate ($p<0.05$). It can be seen that the percentage of PCR positivity was gradually decreasing from March to May (Table 1).

The mean \pm SD age of the people tested was 44,6 \pm 21,4 years in all patients; 49,8 \pm 19,5 years in PCR positive subjects and 44,3 \pm 21,5 years in PCR negative subjects. It was seen that the age of the participants in the study were 0 years with 0.4% (n=25), 1-12 years with 4.8% (n=305), 13-44 years with 49.0% (n=3138), 45-64 years with 25.0% (n=1604) and 65 years and older with 20.8% (n=1332). Statistically significant differences were found between age and test results ($p<0.05$). While the rate of PCR positivity for the 13-44 age range was lower, the rate for the

group 45-64 ages was higher in PCR positive patients. 40.8% (n=2610) of those included in the study were female and 59.2% (n=3794) were male. On the other hand, 50.3% (n=200) of the PCR positives were male and 49.7% (n=198) were female. The positivity rate of women was higher than that of men ($p<0.05$). When the professions of the subjects were examined, it was seen that the most common sample group belonged to those who did not work (n=4323, 67.5%). While the rate of the people presently employed in a certain profession in PCR positive patients was lower, the rate of the people in the non-working group was higher ($p<0.05$) (Table 2).

When pre-existing diseases and risk factors of the subjects are examined, the rate of having any of the risk factors among PCR positives is 31.9% (n=127). A statistically significant difference was found between test results and having any of the risk factors. PCR positive patients had less risk factors ($p<0.05$). PCR positive patients had a lower smoking rate ($p<0.05$). Travel history was present in 28.4% (n=113) of PCR positive patients. Travel abroad among PCR positive patients was 24.9% (n=99). A statistically significant difference was found between the travel history, especially the travel history abroad, and the test results ($p<0.05$). It was seen that 38.4% (n=153) of PCR positive patients had a history of contact. PCR positive patients had a higher contact history ($p<0.05$) (Table 3).

Table 1. PCR results by month Antalya HSL

Month	Positive PCR n (%)*	Negative PCR n (%)*	All Subjects n (%)*	<i>p</i>
March	182 (12,0)	1331 (88,0)	1513 (100,0)	<0,001
April	199 (5,9)	3176 (94,1)	3375 (100,0)	
May	17 (1,1)	1499 (98,9)	1516 (100,0)	
Result	398 (6,2)	6006 (93,8)	6404 (100,0)	

*Line percentage has been used.

Table 2. Age, gender, occupational characteristics and PCR results of the sampled subjects

Age	PositivePCR n (%)*	NegativePCR n (%)*	All Subjects n (%)*	p
0	0 (0,0)	25 (0,4)	25 (0,4)	<0,001
1-12	13 (3,3)	292 (4,9)	305 (4,8)	
13-44**	158 (39,7)	2980 (49,6)	3138 (49,0)	
45-64**	133 (33,4)	1471 (24,5)	1604 (25,0)	
65 and above	94 (23,6)	1238 (20,6)	1332 (20,8)	
Gender				
Women	198 (49,7)	2412 (40,2)	2610 (40,8)	<0,001
Men	200 (50,3)	3594 (59,8)	3794 (59,2)	
Profession				
Officer	7 (1,8)	179 (3,0)	186 (2,9)	0,006
Health employee	32 (8,0)	460 (7,7)	492 (7,7)	
Worker**	34 (8,5)	882 (14,7)	916 (14,3)	
Self-employment	26 (6,5)	371 (6,2)	397 (6,2)	
Agriculturel worker	3 (0,8)	87 (1,4)	90 (1,4)	
Unemployed**	296 (74,4)	4027 (67,0)	4323 (67,5)	

*Column percentage **The group that makes difference

In our study 98.8% (n=6326) of the samples were nasopharyngeal swap samples. 98.7% (n=5928) of those who were PCR negative and 100.0% (n=398) of those who were PCR positive belonged to nasopharyngeal swap samples. No PCR positivity was found in any of the samples received as sputum and tracheal aspirate.

Differences between clinical features and symptoms were also analyzed in this study. 69.5% of the subjects (n=4451) were found to have a symptom. 30.5% (n=1953) of those included in the study had no findings of symptoms, but they constituted 26.9% (n=107) of PCR positives. On the other hand, 73.1% (n=291) of those who were PCR positive had symptoms. There was no statistically significant difference between the presence of symptoms and test results. Although there was no difference with the presence of general symptoms, when symptoms

were considered in separate groups cough, respiratory distress, and malaise were found to be proportionally higher in PCR positive cases than the PCR negative ones; $p < 0.05$ (Table 3). Chest CT was performed in 4.3% (n=278) of the patients included in this study. CT findings were present in 7.0% (n=28) of PCR positive patients. PCR positive patients had a higher rate of CT findings ($p < 0.05$).

59.9% (n=3839) of the patients included in the study were followed up on the outpatient basis. 40.1% (n=2565) of the patients included in the study had hospitalization. 6.2% (n=398) of the 6404 respiratory tract samples included in the study were found to be positive and 93.8% (n=6006) to be negative by RT-PCR-based NAT test. 56% (n=223) of those with positive test results were outpatients. Of those with positive test results, 44% (n=175) had hospitalization. Of those whose test results were negative, 60.2%

(n=3616) were outpatients and 39.8% (n=2390) were hospitalized patients. No significant difference was found between the test results and the out patient follow-up or hospitalization ($p=0.1$) (Figure 1).

Table 3. Risk factors, symptoms and PCR results of sampled subjects

Variable	PositivePCR n (%)*	NegativePCR n (%)*	All Subjects n (%)*	p
Risk Factor	127 (31,9)	2601 (43,3)	2728 (42,6)	<0,001
Cardiovascular Disease	20 (5,0)	527 (8,8)	547 (8,5)	0,010
Respiratory Disease	29 (7,3)	619 (10,3)	648 (10,1)	0,053
Diabetes Mellitus	36 (9,0)	453 (7,5)	489 (7,6)	0,274
Hypertension	42 (10,6)	725 (12,1)	767 (12,0)	0,366
Cancer	9 (2,3)	197 (3,3)	206 (3,2)	0,265
Other Diseases	22 (5,5)	485 (8,1)	507 (7,9)	0,068
Cigarette	24 (6,0)	966 (16,1)	990 (15,6)	<0,001
Travel	113 (28,4)	506 (8,4)	619 (9,7)	<0,001
Domestic Travel	18 (4,5)	221 (3,7)	239 (3,7)	0,390
Abroad Travel	99 (24,9)	301 (5,0)	400 (6,2)	<0,001
Contact	153 (38,4)	1182 (19,7)	1335 (20,8)	<0,001
Symptom	291 (73,1)	4160 (69,3)	4451 (69,5)	0,106
Fever	164 (41,2)	2387 (37,7)	2551 (39,8)	0,564
Cough	213 (53,5)	2729 (45,4)	2942 (45,9)	0,002
Respiratory Distress	80 (20,1)	1495 (24,9)	1575 (24,6)	0,032
Throat Ache	67 (16,8)	810 (13,5)	877 (13,7)	0,060
Lassitude	104 (26,1)	1152 (19,2)	1256 (19,6)	0,001
Head Ache	32 (8,0)	450 (7,5)	482 (7,5)	0,688
Vomiting	14 (3,5)	177 (2,9)	191 (3,0)	0,517
Diarrhea	13 (3,3)	241 (4,0)	254 (4,0)	0,460
Myalgia	43 (10,8)	556 (9,3)	599 (9,4)	0,305
Abdominal Pain	6 (1,5)	139 (2,3)	145 (2,3)	0,295
Other	24 (6,0)	337 (5,6)	361 (5,6)	0,726

* Column percentage

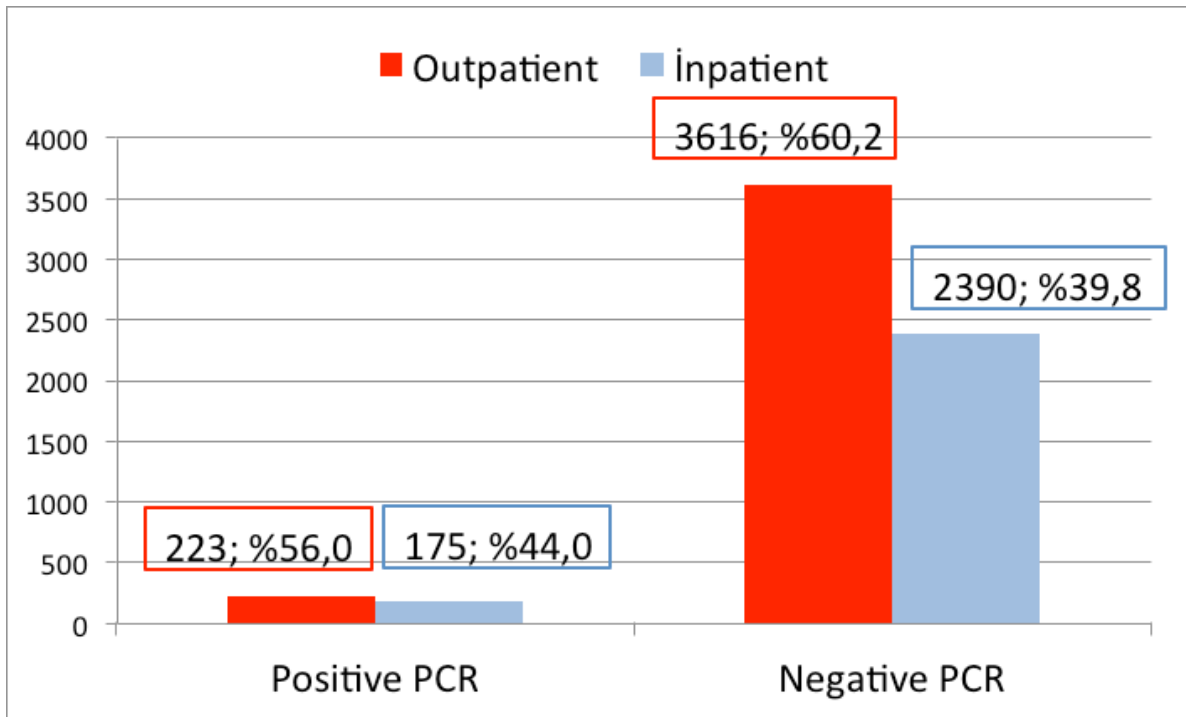


Figure 1. Follow-up processes and PCR positivity

DISCUSSION

In this study, PCR positivity rates of 6,404 samples sent to AHSL with the suspicion of COVID-19, and the relationship of the cases with epidemiological and clinical variables were examined. The data consisted of tests carried out in March, April and May. While the number of tests increased in April, the percentage of positivity decreased. The lowest positivity recorded in May can be interpreted in favor of the control measures taken. The most effective way to prevent virus transmission is to implement several control mechanisms between people. It is important for people to comply with hygiene conditions and reduce social contact (6).

RT-qPCR is used as the gold standard method in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. RT-qPCR results instantly provide information about a specific amount of transcript in a cell or tissue. Some studies have found false negative results of the RT-qPCR test (11). In our study, 6.2% of 2019-nCoV was found to be positive. This result may not show the exact rate of

infection. One study states that the PCR test may not adequately reflect the actual results in patients (12).

In this study, a statistically significant difference was found between contact history and test results. PCR positive cases had a higher contact history. The results of our study data show that the most important transmission reduction method during the pandemic period is utilization of contact reduction protection methods. The virus can be transmitted by droplets emitted from the infected individuals through coughing and sneezing and from surfaces contaminated by droplets from the patients (eye, mouth, nasal mucosa contact) (13). There is also the spread of the virus through asymptomatic people. Therefore, it is important to conduct scans to find proactive cases. This allows for earlier clinical management of cases and provides important information about subclinical infections (6). Asymptomatic carriers are difficult to assess as they are unlikely to be tested, and they remain unaware of their infection, and data are limited, but are of great importance because of their potential

to spread the virus in the community. Asymptomatic patients with COVID-19 are a source of spread and pose an important infection control problem (14). Early in the development of any outbreak, increased surveillance is expected to detect severe cases first and then detect less severe (mild or asymptomatic) cases. The emergence of asymptomatic individuals has increased the difficulty of screening, aided the spread of the disease and therefore constituted an important public health problem. Timely diagnosis, isolation and treatment of these asymptomatic patients will help control the further spread of SARS-CoV-2 (15). Our study results have shown the importance of prevention and control of the transmission path between people. In a study conducted during the COVID-19 pandemic, it has been shown that good application of personal protective measures such as maintaining social distance, isolation at home, using surgical masks proportionally improve the results of pandemic control (16,17).

Surface glycoproteins of the virus bind to the host cell's ACE-2 receptors (18). People with underlying diabetes, hypertension, cerebrovascular diseases, malignancies, respiratory diseases, cardiovascular disease and other metabolic disorders are at risk for respiratory failure and mortality in COVID-19 (16). People of all ages are susceptible to 2019-nCoV, but the risk increases for people in older ages as ACE2 receptors to which the virus bind are at a higher rate for these age groups (19). In our study, statistically significant differences were found between test results and age distribution. PCR positive cases were more likely to be encountered between 45-64 years of age. Our results are consistent with the data in the related literature.

In our study, the rate of PCR-positive cases being female was found to be higher. In a study by Sijia et al., no difference was found between men and women, and they reported that the population was generally susceptible (1). In our study, the rate of finding positive individuals in women increased due to the fact that the non-working population mostly consisting of female individuals in Turkey tend to have more social contact in closed environments. In our study, while the rate of employed individuals in PCR positive cases was lower, the rate of being in the non-working group was higher. The decrease in

the contamination in the working individuals can be explained by the inability of people to conduct their jobs due to the pandemic and the inability to go to work due to the nationwide restrictions. The higher rate of positivity in the non-working population may be due to the inadequate self-control of these individuals. This situation has also demonstrated the role of domestic contamination in the epidemic. A new era has begun with the onset of the pandemic process. It is a fact that the disease is highly contagious and contagiousness with asymptomatic carriers increases the risk even more in closed environments. It can also be seen from the results that personal protective hygiene is a simple but very effective factor during the pandemic and that transmission can occur very quickly when due attention is not paid.

In our study, when the risk factors in subjects and their relationship with PCR positivity were examined, it was seen that PCR positive cases had less risk factors. Data in the related literature suggest that the majority of COVID-19 patients have mild symptoms and risk factors such as diabetes mellitus or cardiovascular disease which in turn increase mortality. A study emphasized the importance of risk factors in terms of determining patients' requirement critical care and ventilation (19). The samples included in the study were mostly from people in the community screening, and no significant difference was found between our test results and outpatient follow-up or hospitalization. Chen et al. have reported findings from 99 cases of NCIP (novel coronavirus-infected pneumonia), and for groups of people in close contact they suggested that the 2019-nCoV infection was more likely to affect older men with comorbidities and could result in ARDS. However, they also reported that there was no difference in clinical characteristics between severe and non-severe cases (2). The variability between different studies is likely to result from different population segments, infection prevalence rates in this population, and is influenced by the relative number of diagnostic tests performed in these individuals (20). The samples included in our study were generally from outpatients and could reflect the society better. Identifying and isolating cases at the earlier stages of the disease is

crucial during the epidemic process. However, due to the difficulties at this stage, we cannot overcome the pandemic process quickly. Our study results show the importance of general screenings in order to evaluate the epidemic potential in a realistic way.

In this study, PCR positive cases had a lower smoking rate. In some studies, smokers had a lower infection attack rate compared to non-smokers (21). Among epidemiological risk factors, the role of smoking is unclear. Smoking was initially found to be associated with an unfavorable disease prognosis of COVID-19, but this finding remains controversial (22).

In the early stages of COVID-19, fever is frequently observed in patients as a symptom, as well as chills and respiratory distress (23). Fever and respiratory symptoms should be closely monitored in patients infected with 2019-nCoV to prevent further spread. Testing of respiratory samples should be performed immediately when the diagnosis is suspected. In this study, no statistically significant difference was found between the presence of symptoms and test results. The fact that the samples included in the study were generally taken from outpatients may not be able to fully determine the relationship with the presence of general symptoms. However, when symptoms were examined separately, significant differences were found, especially in the symptoms of cough, respiratory distress and malaise, which can be explained by which symptoms stand out in the course of the epidemic. Since the samples included in our study were generally from outpatients and were sent for public health screening, nasopharyngeal swaps constituted the majority of the sample type. The fact that respiratory distress was detected more in PCR

negatives in our study can be explained by the fact that the infection reaches the lower respiratory tract, making it difficult to detect the virus in the PCR test.

Real Time PCR is a test based on the viral genes. In addition, imaging methods and etiology should be used to confirm the diagnosis. In addition to clinical features, imaging methods for diagnosis, etiological history and underlying diseases are also important (24). A statistically significant difference was found between the CT findings and test results of the subjects included in this study. PCR positive subjects had a higher rate of CT findings. In clinical observation of COVID-19 infection in China, some individuals with early infection had no symptoms and had PCR negative results in swab samples. Significant changes were detected in the CT scan (19). Asymptomatic cases complicate our examination of the epidemic response of the virus. The importance of identifying and isolating cases at an earlier stage is seen in the light of literature data and our studies.

Our study findings are particularly important in terms of reflecting the data of the first PCR studies in Turkey early in the pandemic. There are some limitations in our study. First; since we are a Public Health Laboratory, the patients in the study group are generally healthy screenings. Second one is the limited working time. Third one is the fact that the RT-PCR test did not adequately reflect the results in subjects.

In conclusion, we believe that our study will guide the diagnosis in outpatients and healthy community screenings, where Public Health Laboratories provide service. We think that this study may guide the epidemiological studies to be conducted with long-term screening of larger patient groups.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Antalya Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 03.06.2020 and Number: 7/13).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Sijia T, Nan H, Jing L, Kun C, Xuqin K, Zhenjun X et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 2020; 80(4): 401-406.
- Nanshan C, Min Z, Xuan D, Jieming Q, Fengyun G, Yang H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395(10223): 507-513.
- Huilan T, Sheng T, Shiqi G, Anwen S, Jifang S. The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event. *J Infect*, 2020; 81(1): 1-9.
- Chih-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 55(3): 105924.
- Rui L, Huan H, Fang L, Zhihua L, Kailang W, Yingle L, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*, 2020; 505: 172-175.
- Qun L, Xuhua G, Peng W, Xiaoye W, Lei Z, Yeqing T et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020; 382(13): 1199-1207.
- Jingchun F, Xiaodong L, Guojun S, Junpin Q, Yi L, Weimin P, et al. The epidemiology of reverse transmission of COVID-19 in Gansu Province, China. *Travel Med Infect Dis*, 2020; 37: 101741.
- Chen W, Peter WH, Frederick GH, George FG. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020; 395(10223): 470-473.
- Haneen A, Ghina'a I Abu D, Alaa A A A, Kamal D, Murtaza M T. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*, 2020; 11(4): 245-268.
- MOH, Turkey Scientific Advisory Board. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) General Information, Epidemiology and Diagnosis. Turkey: Ministry of Health, General Directorate of Public Health; 27 November 2020.
- Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc*, 2006; 1(3): 1559-1582.
- Görgülü Ö, Duyan M. rRT-PCR Results of a Covid-19 Diagnosed Geriatric Patient. *SN Compr Clin Med*, 2020; 2(11): 2423-2426.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 2020; 104(3): 246-251.
- Zhoukun L, Xi X, Qingxin G, Lieguang Z, Liangping L, Xiaoping T, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *Eur J Radiol*, 2020; 126:108956.
- Ma Y, Xu QN, Wang FL, Ma XM, Wang XY, Zhang XG. Characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in Jinan, China. *Microb Infect*, 2020; 22: 212-217.
- Görgülü Ö, Duyan M. Effects of comorbid factors on prognosis of three different geriatric groups with COVID-19 diagnosis. *SN Compr Clin Med*, 2020; 2(12): 2583-2594.
- Karageçili H, Yıldırım Z. Epidemiological and clinical aspects of the COVID-19 pandemic and world common experiences in treatment: Turkey experience. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77(3): 355-366.
- Michael L, Andrea M, Vincent M. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*, 2020; 5(4): 562-569.
- Rinkoo D, Stefan RB, Ali El-A, Roman NR, Alexander M, Ben W, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res*, 2020; 52(5): 257-263.
- Giuseppe P, Alessandro S, Chiara P, Federica B, Romualdo Del B, Fabio C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, 2020; 288(2): 192-206.
- Chadia H, Sandrella Bou M, Hala S, Pascale S. Smoking and COVID-19: A Scoping Review. *Tob Use Insights*, 2021; 14: 1179173X21994612.
- Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, et al. Is there a smoker's paradox in COVID-19? *BMJ Evid Based Med*, 2020;26(6):279-84.
- Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223): 497-506.
- Di W, Tiantian W, Qun L, Zhicong Y. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*, 2020; 94: 44-48.

The role of Diabetes mellitus in the progression and prognosis of COVID-19

COVID-19'un progresyonu ve prognozunda Diabetes mellitus'un rolü

Filiz YILDIRIM¹ (ID), Hasan KARAGEÇİLİ² (ID), Reyhan ÖZTÜRK³ (ID), Zuhâl YILDIRIM⁴ (ID)

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2 of Coronaviruses types, is a highly infectious disease caused by SARS-CoV-2, which first appeared in China. The presence of comorbid diseases, especially diabetes, and advanced age are determinants of the mortality and morbidity of the disease. In this study, it was aimed to examine the possible role of Diabetes mellitus (DM) in the course of the novel coronavirus disease (COVID-19).

Methods: In this study, the data of 81 patients who applied to Ankara Polatlı Duatepe State Hospital between January 01 and May 05, 2021 and were confirmed to have COVID-19 and were hospitalized in the COVID-19 service for 5 to 20 days were analyzed. 39 female and 42 male patients were included in the study and the patients were divided into three groups. COVID-19 group (n=26; 10 female, 16 male), COVID-19+DM group (n=28; 13 female, 15 male), and COVID-19+hypertension (HT) group (n=27; 16 female, 11 male). Demographic, clinical, radiological and laboratory records of the patients were reviewed retrospectively.

Results: There was a statistically significant difference between the groups when they matched for age and gender ($p<0.05$). The mean age of the COVID-19+DM and

ÖZET

Amaç: Koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi, ilk olarak Çin'de görülen ve bulaşıcılık özelliği yüksek bir hastalıktır. Hastalığın mortalite ve morbiditesinde diyabet başta olmak üzere komorbid hastalıkların varlığı ve ileri yaş belirleyici olmaktadır. Bu çalışmada Diabetes mellitus (DM)'un, yeni koronavirüs hastalığının (COVID-19) seyrindeki olası rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, 01 Ocak-05 Mayıs 2021 tarihleri arasında Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesine başvuran ve COVID-19 olduğu doğrulanan ve COVID-19 servisinde 5 ila 20 gün yatan 81 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya 39 kadın ve 42 erkek hasta dahil edildi ve hastalar üç gruba ayrıldı. COVID-19 grubu (n=26; 10 kadın, 16 erkek), COVID-19+DM grubu (n=28; 13 kadın, 15 erkek) ve COVID-19+hipertansiyon (HT) grubu (n=27; 16 kadın, 11 erkek). Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). COVID-19+DM ve COVID-19+HT gruplarının yaş ortalaması COVID-19 grubuna göre yüksekti. COVID-19

¹Polatlı Duatepe Government Hospital, Clinic of Internal Medicine, Ankara

²Siirt University, Faculty of Health Sciences, Siirt

³Polatlı Duatepe Government Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara

⁴Provincial Health Directorate of Ankara, Public Health Services Presidency, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Filiz YILDIRIM

Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Polatlı / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : drfyildirim@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 21.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 07.07.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.58708

Yıldırım F, Karageçili H, Öztürk R, Yıldırım Z. The role of Diabetes mellitus in the progression and prognosis of COVID-19.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 363 - 374

COVID-19+HT groups was higher than the COVID-19 group ($p<0.05$). COVID-19 group 55.96±15.545 years, COVID-19+DM 68.29±12.849 years, COVID-19+HT 71.48±11.416 years. Only 32 patients had positive PCR tests, and the rate was 39.5%. The number of patients with CT is 69, and the rate is 85.2%. The number of CT-positive patients is 56 and the positivity rate is 81%. The PCR test positivity rate is lower than the CT positivity rate. The serum fasting blood glucose (FBG) and C-reactive protein (CRP) levels were significantly higher in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group and COVID-19+HT group ($p<0.05$). The serum sodium (Na) and chlorine (Cl) levels were significantly lower in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group and COVID-19+HT group ($p<0.05$). The serum creatinine and phosphorus (P) levels were significantly higher in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group ($p<0.05$). The serum hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT) levels were considerably higher in the COVID-19 group compared to the COVID-19+DM group ($p<0.05$).

Conclusion: When all the data we obtained in our study are evaluated; we determined that the comorbidity effect of DM is important in the clinical course of patients infected with the SARS-CoV-2 virus. We think that SARS-CoV-2 pneumonia patients with diabetes may be more severe than those without diabetes in terms of organ damage, and inflammatory variables, and are more likely to evolve to a worse prognosis, regardless of whether the additional comorbidities were present or not.

Key Words: COVID-19, Diabetes mellitus, hypertension, CRP, fasting blood glucose

grubunun yaş ortalaması 55.96±15.545 yıl, COVID-19+DM grubunun yaş ortalaması 68.29±12.849 yıl, COVID-19+HT grubunun yaş ortalaması 71.48±11.416 yıl idi. 81 COVID-19 hastasının sadece 32'sinin PCR testi pozitifliği ve oran %39.5 idi. BT'li hasta sayısı ise 69, oran %85.2'dir. BT pozitif hasta sayısı 56 ve pozitiflik oranı %81'dir. PCR testi pozitiflik oranı, BT pozitiflik oranından daha düşüktür. COVID-19+DM grubunda serum açlık kan şekeri ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri COVID-19 grubu ve COVID-19+HT grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). COVID-19+DM grubunda serum sodyum (Na) ve klor (Cl) düzeyleri COVID-19 ve COVID-19+HT grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). COVID-19+DM grubunda serum kreatinin ve fosfor (P) düzeyleri COVID-19 grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). COVID-19+DM grubunda serum Serum hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) düzeyleri COVID-19+DM grubuna göre COVID-19 grubunda oldukça yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm veriler değerlendirildiğinde; SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastaların klinik seyrinde DM'nin komorbidite etkisinin önemli olduğunu saptadık. Diyabeti olan SARS-CoV-2 pnömoni hastalarının, organ hasarı ve inflamatuvar değişkenler açısından diyabeti olmayanlara göre daha şiddetli olabileceğini ve ek komorbiditelerin olup olmadığına bakılmaksızın daha kötü bir prognoza dönüşme olasılığının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Diabetes mellitus, hipertansiyon, CRP, açlık kan şekeri

INTRODUCTION

On December 31, 2019, by WHO China Country Office; After reporting that there are many unknown cases of pneumonia in Wuhan city of Hubei province of China, WHO first announced that the cause of these

complaints is a new type of coronavirus (2019-nCoV).

The WHO Director-General declared this outbreak as the "COVID-19 Pandemic" on March 11, 2020, and in the past two weeks, the number of cases outside China has increased by thirteen times, and the number of affected countries has tripled. After

the announcement, the epidemic spread to many countries, especially in the Asian region countries, and reached an international dimension affecting the whole world (1).

The virus is transmitted mainly through infected respiratory droplets and in close contact with the infected person. The incubation period can be as long as 2 weeks or even longer, and it is highly contagious (2). Found that the mean R_0 of COVID-19 was approximately 2.68 (95% CI: 2.47-2.86). An increasing number of outbreaks of familial transmission stressed the possibility of person-to-person transmission (3). The most common manifestations of COVID-19 included fever, dry cough, dyspnea, myalgia, fatigue, hypo lymphoma, and radiographic evidence of pneumonia. Complications (eg, acute respiratory distress syndrome [ARDS], arrhythmia, shock acute cardiac injury, secondary infection, and acute kidney injury) and death may occur in severe cases (4). Diagnosis of infections in general; in the appropriate clinical material taken from the site of infection in the infected patient, it can be placed directly using microscopic indication, production, determination of antigens or nucleic acids, or indirectly by showing specific antibodies against the agent in the patient serum.

The diagnosis of COVID-19 was confirmed as a positive result for a nasopharyngeal swab and respiratory pathogen nucleic acid test with high-throughput sequencing or real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). For this method, sensitive and specific (sensitive and specific) results are obtained by using oligonucleotide probes marked with fluorescent dyes, which are unique detection systems. Chest CT imaging plays a critical role in the surveillance and diagnosis of COVID-19 viral pneumonia with higher sensitivity (5). Although the sensitivity of the PCR tests are high, taking the test result in 4-6 hours (reduced to 2-4 hours in the last kits), and rapid anticorrosion tests (immunoassay) have been produced due to the need for experienced personnel. Tests have been produced

that can detect IgM and IgG antibodies produced against SARS-CoV-2 in 15 minutes. However, there is a 13% chance of giving false negatives in catching positive cases.

Notably, it is confirmed that 2019-nCoV uses the same cell entry receptor angiotensin-converting enzyme II (ACE2) as SARS-CoV (6). ACE2 is the surface receptor for SARS (SARS-CoV), straightforwardly interacting with the spike glycoprotein (S protein) (7). A new report proposes that the partiality among ACE2 and the receptor-restricting space (RBD) of SARS-CoV-2, is 10 to multiple times higher than that with the RBD of SARS-CoV, demonstrating that ACE2 may likewise be the receptor for SARS-CoV-2 (8). ACE2 was accounted for to be generally communicated in different organ frameworks including the cardiovascular framework, kidneys, lungs, and mind, which may clarify why some Coronavirus patients kicked the bucket of numerous organ disappointment (9).

Diabetes mellitus (DM) is one of the main sources of dreariness worldwide and is expected to rise considerably throughout the following many years (10). A few examinations have exhibited a higher defenselessness to some irresistible infections in diabetic individuals, similar to *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* (11), presumably inferable from the dysregulated safe framework (12). It has been revealed that plasma glucose levels and diabetes are autonomous indicators for mortality and bleakness in patients with SARS (13). A review concentrated in Wuhan, China uncovered that of the 41 Coronavirus patients, 32% of them had fundamental sicknesses, and among which 20% was diabetes (14). Consequently, these diabetic patients may be at an expanded danger of Coronavirus and have a less fortunate visualization (15-17).

In this study, DM was examined as a risk factor affecting the progression of the new type of coronavirus disease (COVID-19). In this study, it was aimed to examine the possible role of Diabetes mellitus (DM) in the clinical course of patients infected with the COVID-19 virus.

MATERIAL and METHOD

This study is a retrospective cohort study conducted with patients who had COVID-19 and also had diabetes and comorbidities. All patients who applied to Ankara Polatlı Duatepe State Hospital with suspected COVID-19 disease between January 01 and May 05, 2021, and were infected with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 were included in the study. COVID-19 patients were hospitalized in the COVI-19 ward for 5 to 20 days. This study was approved by the Siirt University non-interventional research ethics committee (Date:26.03.2021 and No: 2021/01.01). The data of 81 patients confirmed with COVID-19 were studied. This study has participated in 39 female and 42 male patients. Demographic, clinical characteristics, pre-existing chronic comorbidities, laboratory and radiological findings, and treatment protocols of the patients were obtained from hospital information system records. All data were checked by two physicians who are experts in internal medicine and infectious diseases. The time from onset of illness to hospitalization was also recorded. All patients participating in this study were laboratory-confirmed COVID-19 patients, and the diagnostic criteria for COVID-19 were based on the positive detection of viral nucleic acids.

White blood cell (WBC), neutrophil (NE), lymphocyte (LY), eosinophil (EO), monocyte (MO), basophil (BA), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), C-reactive protein (CRP), fasting blood glucose (FBG), lactate dehydrogenase (LDH), urea, creatinine, calcium (Ca), chlorine (Cl), sodium (Na), potassium (K), phosphorus (P), serum creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), total and direct bilirubin, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), ferritin, D-dimer, troponin I, international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (APTT) were determined for each patient. All medical laboratory data were measured by the clinical laboratory of Ankara Polatlı Duatepe State Hospital. Diabetes was defined

from the medical history of the patients and type-1 patients were excluded from the study.

Throat-swab specimens obtained from the upper respiratory tract of patients at admission were stored in a viral-transport medium. Total RNA was extracted within two hours using the respiratory sample RNA isolation kit. SARS-CoV-2 was examined by RT-PCR as described previously.

All COVID-19 patients met the following criteria: (a) Epidemiology history, (b) Fever or other respiratory symptoms, (c) Typical CT image abnormalities of viral pneumonia, and (d) positive result of RT-PCR for SARS-CoV-2 RNA. Patients were divided into diabetes and non-diabetes groups according to their medical history. Furthermore, CT imaging scores were used to quantify the pathological changes in COVID-19 patients. As a result of the widespread recognition of CT findings, various algorithms on CT and scoring systems that determine the severity of the disease according to CT findings have been developed (16, 17). Despite all this, thoracic CT may be normal, especially in the early stage of the disease, and normal CT does not exclude the disease.

Statistical analysis

Data are presented as the mean \pm standard deviation. Statistical analyses were conducted by Kruskal Wallis test and Mann-Whitney U-test (SPSS for Windows 22.0; SPSS, Chicago, IL, USA). A value of $p < 0.05$ was defined as significant.

RESULTS

A total of 81 patients participated in this study they were into three groups: COVID-19 (n=26; 10 female, 16 male), COVID-19+DM (n=28; 13 female, 15 male), and COVID-19+ hypertension (HT) (n=27; 16 female, 11 male). There was a statistically significant difference between the groups when they matched for age and gender ($p < 0.05$). In this study, the data of 39 female and 42 male patients were studied. The mean age of the COVID-19+DM and COVID-19+HT groups was higher than the COVID-19 group ($p < 0.05$).

COVID-19 group 55.96±15.545 years, COVID-19+DM 68.29±12.849 years, COVID-19+HT 71.48±11.416 years.

Only 32 patients had positive PCR tests, and the rate was 39.5%. The number of patients with CT is 69, and the rate is 85.2%. The number of CT-positive patients is 56 and the positivity rate is 81%. The PCR test positivity rate is lower than the CT positivity rate. It suggests that the COVID-19 virus has passed to the lower respiratory tract. The patient may have gone to the hospital long after the symptoms.

Ground-glass opacity, pleural fluid, consolidation, lymphadenopathy, cobblestone appearance, pericardial fluid, air bronchogram, cavitation, airway changes, air cyst, reticular appearance, and nodules

(with halo and inverted halo sign) are radiological findings seen in COVID-19 infection.

Of all patients, there were many typically abnormal laboratory test results (Table 1, 2, and 3). The serum FBG and CRP levels were significantly higher in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group and COVID-19+HT group ($p<0.05$). The serum Na and Cl levels were significantly lower in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group and COVID-19+HT group ($p<0.05$). The serum creatinine and P levels were significantly higher in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 group ($p<0.05$). The serum Ca levels were significantly lower in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19 group ($p<0.05$).

Table 1. Comparison of laboratory parameters all groups (mean±SD)

	COVID-19 (n=26)	COVID-19+DM (n=28)	COVID-19+HT (n=27)
FBG (mg/dL)	134.04±53.789 ^a	230.39±121.165 ^{a,c}	127.19±47.079 ^c
CRP (mg/dL)	6.444±7.210 ^a	13.329±10.951 ^{a,c}	7.501±6.968 ^c
Urea (mg/dL)	39.25±20.561	58.25±41.666	58.03±58.677
Creatinine (mg/dL)	0.794±0.182 ^a	1.385±1.302 ^a	1.263±1.165
T Bil (mg/dL)	0.520±0.257	0.635±0.402	0.606±0.263
D Bil (mg/dL)	0.172±0.145	0.165±0.829	0.192±0.118
ALT (U/L)	35.85±31.844	26.93±15.251	29.52±28.967
AST (U/L)	43.50±27.946	38.14±23.975	41.44±39.557
LDH (U/L)	390.46±230.216	388.86±156.044	328.93±162.232
Na (mmol/L)	135.69±7.519 ^a	134.46±4.880 ^{a,c}	138.07±5.615 ^c
K (mmol/L)	4.399±0.625 ^a	4.401±0.637 ^a	4.232±0.665
Cl (mmol/L)	101.23±3.881 ^a	98.29±5.747 ^{a,c}	102.96±4.743 ^c
Ca (mg/dL)	9.012±0.592 ^b	8.824±0.898	8.530±0.514 ^b
CK (U/L)	304.377±428.989	198.521±236.376	112.278±90.755
CK-MB (U/L)	53.35±142.035	22.57±10.039	19.48±7.842
P (mg/dL)	2.462±0.988	2.965±0.818	2.797±0.903

Abbreviations: HT:Hypertension, DM:Diabetes mellitus, FBG:Fasting blood glucose, CRP:C:reactive protein, T Bil:Total bilirubine, D Bil:Direct bilirubine, ALT:Alanine transaminase, AST:Aspartate transaminase, LDH:Lactate dehydrogenase, Sodium:Na, Potassium:K, Chlorine:Cl, Calcium:Ca, CK:Creatine kinase, Creatine kinase isoenzyme MB:CK:MB, Phosphorus:P

^aFBG, CRP, Creatinine, Na, P, Cl (COVID-19+DM group vs. COVID-19 group)* ($p=0.000$, $p=0.01$, $p=0.003$, $p=0.04$, $p=0.032$, $p=0.02$, respectively)

^bCa, (COVID-19+HT vs. COVID-19 group)* ($p=0.006$)

^cFBG, CRP, Na, Cl (COVID-19+DM group vs. COVID-19+HT group)* ($p=0.000$, $p=0.04$, $p=0.01$, $p=0.001$, respectively)

Table 2. Comparison of hemogram parameters all groups (mean±SD)

	COVID-19 (n=26)	COVID-19+DM (n=28)	COVID-19+HT (n=27)
WBC 10 ³ /mL	7.273±4.032	7.907±3.332	6.730±3.317
LY10 ³ /mL	1.076±0.526	1.087±0.865	1.444±1.777
MO10 ³ /mL	3.344±9.481	0.611±0.383	0.591±0.390
NE10 ³ /mL	5.468±3.610	6.132±2.985	4.989±3.142
EO10 ³ /mL	0.111±0.153	0.078±0.076	0.064±0.046
BA10 ³ /mL	0.013±0.011	0.020±0.017	0.028±0.057
HGB g/dL	13.484±1.794 ^a	12.245±1.594 ^a	12.384±1.987
HCT %	40.735±5.377 ^{a, b}	37.361±4.705 ^a	37.511±5.8 ^b

Abbreviations: HT-Hypertension, DM-Diabetes mellitus, WBC-White blood cell, LY-Lymphocyte, MO-Monocyte, NE-Neutrophil, EO-Eosinophil, BA-Basophil, HGB-Hemoglobin, HCT-Hematocrit

^aHGB, HCT (COVID-19+DM group vs. COVID-19 group)* ($p=0.017$, $p=0.03$, respectively)

^bHCT (COVID-19+HT vs. COVID-19 group)* ($p=0.046$)

Table 3. Comparison of coagulation factors all groups (mean±SD)

	COVID-19 (n=26)	COVID-19+DM (n=28)	COVID-19+HT (n=27)
PT	11.739±0.985	11.800±0.758	16.096±15.602
INR	0.886±0.162	0.939±0.065	1.338±1.491
APTT	20.849±4.564	21.700±5.290	25.959±11.269
D-dimer (mg/L)	2.569±7.179 ^a	1.614±1.911	1.987±1.917 ^a
Troponin I (ng/mL)	0.043±0.140 ^a	0.061±0.151	0.255±1.157 ^a
Ferritin (ng/mL)	355.29±426.902	542.29±791.992	1365.37±3846.767

Abbreviations: HT-Hypertension, DM-Diabetes mellitus, PT-Prothrombin time, INR-International normalized ratio, APTT-Activated partial thromboplastin time

^aD-dimer, Troponin I (COVID-19+HT vs. COVID-19 group)* ($p=0.029$, $p=0.042$, respectively)

The serum HGB and HCT levels were considerably higher in the COVID-19 group compared to the COVID-19+DM group ($p<0.05$). The serum HCT levels were considerably higher in the COVID-19 group compared to the COVID-19+HT group ($p<0.05$).

The serum urea levels were lower in the COVID-19 group when compared to the COVID-19+DM and COVID-19+HT groups. However, this was not a significant difference ($p>0.05$). The serum ALT and AST levels were higher in the COVID-19 group when compared to the COVID-19+DM and COVID-19+HT groups. However, this was not a significant difference ($p>0.05$).

The serum PT, INR, and APTT levels were higher in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19+DM and COVID-19 groups. However, this was not a significant difference ($p>0.05$). The serum D-dimer levels were lower in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19 group ($p<0.05$). The serum troponin I levels were higher in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19 group ($p<0.05$). The serum ferritin levels were increased in the COVID-19+HT and COVID-19+DM groups when compared to the COVID-19 group. However, this was not a significant difference ($p>0.05$).

DISCUSSION

Infection with the newly emerging, extremely contagious coronavirus SARS-CoV-2 causes the unique coronavirus illness of 2019 (COVID-19) (18). SARS-CoV-2 mostly infects the lungs and respiratory tract, causing a new kind of coronavirus pneumonia (19). Acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock, and multiple organ distress syndrome (MODS) can all occur in severe COVID-19 instances (20).

Elderly individuals, along with those with pre-existing conditions, such as hypertension, cancer, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and acute kidney injury, have a demonstrated higher risk for developing more severe cases of COVID-19, as well as suffering a higher risk of mortality (13, 15).

Diabetes is commonly associated with higher mortality and morbidity from infectious diseases, although epidemiologic data to support this claim is surprisingly few. However, it appears to confirm that diabetes increases the risk of infection and death (10-13). However, it is still unclear whether diabetes is a risk factor for COVID-19 prognosis. Type 2 diabetes is commonly thought of as a chronic, low-grade inflammatory disease brought on by a long-term immune system imbalance, metabolic syndrome, or nutrient overload in obese people (21).

It has long been known that diabetic people are more susceptible to infections in general and have a worse prognosis once infected than non-diabetic patients (22). Other coronaviral epidemics have previously shown a similar increase in susceptibility. Pre-existing T2D, for example, was linked to poor outcomes in individuals with severe acute respiratory syndrome (SARS). Patients who died from SARS had a much higher percentage of known T2D history than those who survived (13). T2D was also found to be the predominant comorbidity related to severe or deadly MERS-CoV infections in epidemiological investigations. Regarding the present COVID-19 pandemic, multiple recent studies, though with small sample sizes, have already revealed that T2D is prevalent comorbidity

that affects a higher proportion of COVID-19 patients with severe and ICU-admitted cases than those with moderate symptoms (14, 23-25). These links between diabetes and poorer viral infection outcomes are unforeseen, as hyperglycemia deleterious viremia and inflammatory control, increase morbidity and mortality in a variety of patients (26). Overly strict glucose control, on the other hand, can raise the risk of severe hypoglycemia, which can lead to an increase in mortality. Data from human and animal studies, on the other hand, suggests that some viruses are diabetogenic (27). After being infected with chickenpox, Jali et al. (28) reported two patients who developed acute insulin-dependent diabetes mellitus for a brief and temporary duration. In a study of SARS, Yang et al. (13) discovered that fasting blood glucose levels are higher in non-severe patients who had not been treated with glucocorticoids. Another study discovered that ACE2 protein immunostaining is robust in islets of Langerhans but weak in exocrine tissues, implying that coronavirus may cause diabetes by gravely harming islets (13). Sharif et al. found that the risk increased many folds when cardiovascular diseases (CVD) and diabetes coexisted in patients in their study in Bangladesh (29). Harbuwono et al. in a study stated that DM is associated not only with the development of more COVID-19 clinical symptoms but also with a higher risk of COVID-19 mortality. They recommend that this finding may provide a basis for future policy regarding COVID-19 prevention and management among diabetes patients in Indonesia (30). Since viral infection may cause sharp fluctuation of the blood glucose level of diabetes patients, which adversely affects the recovery of patients, there is a reason to suspect that diabetes combined with SARS-CoV-2 pneumonia may form a vicious circle, which is detrimental to the prognosis of COVID-19.

It was demonstrated that FBG level was much higher in the diabetic group compared to the non-diabetic group. The serum FBG level was significantly higher in the COVID-19+DM when compared to the COVID-19 and COVID-19+HT groups in this study.

It is concluded that hypertension increases COVID-19 severity due to underlying endothelial dysfunctions and coagulopathy. COVID-19 might augment the hypertensive complications due to down-regulation of ACE2. The use of ACEIs or ARBs might be beneficial in the management of hypertensive patients with COVID-19 (31). It has been claimed that the interaction between ACEI administration and the inflammatory marker LDH influenced the stay duration (days) at the hospital, which could contribute to improve the clinical/pharmacological management of COVID-19 disease under a personalized medicine approach, where patients with a more severe inflammatory status may probably benefit more specifically by ACEI treatment (32). In a study was found that exposure to ACEIs or ARBs before prior to COVID-19 infection was not associated with an increased risk of hospitalization or all-cause mortality (33).

Aging, cognitive impairment, and higher levels of LDH, K, and FBG were found to be associated with an increased risk of death, while higher platelet levels and oxygen saturation, as well as taking oral glucose-lowering drugs, insulin, statins, and beta-blockers, were significantly associated with a reduced risk of in-hospital mortality (34). The mortality for patients in the older age group and those patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) was higher. In addition, six laboratory parameters were positively associated with the odds of mortality: WBC count, NE, creatine kinase myocardial band, CRP, urea, and LDH (35).

The meta-analysis of 305370 patients highlights that patients with cerebrovascular disease (CVD) and COVID-19 have more than 4-fold higher risk of mortality, as well as patients with HT or diabetes (36). The severity of COVID-19 can be suggested to be associated with ALT, AST, FBG, CRP, serum ferritin, segmented %, and NE/LY ratio (NLR) (37).

In another study, although no significant correlation was found between underlying comorbidities HT, coronary artery disease (CAD),

DM, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma, those with CT severity scores of the patients with pneumonia had two or more comorbidities (38). In severe COVID-19 patients with diabetes, there were significant sex differences in many laboratory characteristics with a higher risk of mortality among males (39). In another study found that male sex, age, and medical history of obesity, HT, diabetes, immunosuppression, or kidney disease were associated with an increased risk of hospitalization or death (40).

Biochemical results revealed that various suggestive enzymes, such as LDH, HBDH, ALT, and GGT, were abnormally high in the blood of patients with SARS-CoV-2 pneumonia, indicating myocardial, renal, and liver disease. This finding is in line with the widespread distribution of SARS-CoV-2 ACE2 receptors and may help to explain why some patients died of multiple organ failure (1). When comparing the COVID-19 group to the COVID-19+DM and COVID-19+HT groups, serum AST and ALT levels were found to be higher in the COVID-19 group. This was, however, not a significant difference.

Inflammation-related biomarkers such as IL-6, CRP, serum ferritin, coagulation index, and D-dimer were shown considerably higher in diabetic individuals when compared to those without diabetes (41). Cytokine storm is a life-threatening critical condition that requires intensive care and has a very high mortality rate. Early recognition and prompt treatment provide better clinical outcomes (42, 43).

In our study, we demonstrated that the serum CRP levels were higher in the COVID-19+DM group when compared to the COVID-19 and COVID-19+HT groups. The serum ferritin levels were higher in the COVID-19+HT and COVID-19+DM groups when compared to the COVID-19 group. However, this was not a significant difference. The serum HGB and HCT levels were significantly higher in the COVID-19 group compared to the COVID-19+DM group.

In our study, we demonstrated that the number of patients with CT is 69, and the rate is 85.2%. The number of CT-positive patients is 56 and the positivity rate is

81%. The PCR test positivity rate is lower than the CT positivity rate. It suggests that the COVID-19 virus has passed to the lower respiratory tract. The patient may have gone to the hospital long after the symptoms.

Possible reasons for the low positivity of the COVID-19 PCR test in our study are poor quality sample with very little patient material, for example being taken at very early or late stage of infection, for example, not being processed and sent properly, technical reasons inherent in the test such as PCR inhibition or virus mutation, and SARS A negative result was obtained from a patient with a high suspicion of COVID-19, the fluctuating scattering of the CoV-2 virus in symptomatic and asymptomatic cases.

It's noteworthy that for diseases that can induce a cytokine storm. In addition, a significant rise in serum ferritin indicates the activation of the monocyte-macrophage system, which is a crucial part of the inflammatory storm. In the present study, we determined that the serum ferritin, PT, INR, and APTT levels were higher in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19 and COVID-19+DM groups. However, this was not a significant difference. Serum troponin I levels were higher in the COVID-19+HT group when compared to the COVID-19 group. D-Dimer, on the other hand, is a well-known biomarker that has an important place in predicting the prognosis of COVID-19 and shows COVID-related coagulopathy. (34). We determined that the serum D-dimer levels were lower in the COVID-19+HT

group when compared to the COVID-19 group. In this respect, it seems that the use of D-dimer in predicting prognosis may be more effective in clinical decision making, especially in patients with a high burden of comorbidity with COVID-19.

Clinical medication showed that the insulin dose increased after the patients were infected with SARS-CoV-2, which shows that the virus affects the patient's glucose metabolism. Dysregulation of glucose metabolism will aggravate diabetes and then affect the severity of pneumonia, which works as an amplification loop. Meanwhile, the diabetic complications signify the seriousness of diabetes, and patients with diabetic complications showed a higher mortality rate, which further proves that diabetes is a risk factor for the prognosis of COVID-19, and the severity of diabetes is correlated positively with the poor prognosis.

Overall, we found that SARS-CoV-2 pneumonia patients with diabetes are more severe than those without diabetes in terms of organ damage, inflammatory variables, and are more likely to advance to a worse prognosis, regardless of whether additional comorbidities are present or not.

As a result, diabetes could be regarded a risk factor for the outcome of SARS-CoV-2 pneumonia, and diabetic patients should be given special attention in the event of rapid worsening. Further studies are required for randomized clinical trials may help confirm in confirming the results and hypotheses.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Siirt University Non-Interventional Research Ethics Committee (Date: 26.03.2021 and Number: 2021/01.01).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming Q, Fengyun G, Yang H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507-13.
2. Bai L, Yang D, Wang X, Tong L, Zhu E, Zhong N, et al. Chinese experts' consensus on the Internet of Things-aided diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical eHealth*, 2020; 3: 7-15.
3. Ye F, Xu S, Rong Z, Xu R, Liu X, Deng P, et al. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int J Infect Dis*, 2020; 94:133-8.
4. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 2020; 21: 100331.
5. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*, 2020; 80(5): e7-e13.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579(7798): 270-3.
7. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Feng G, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 2005; 11: 875-9.
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Olubukola A, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020; 367: 1260-3.
9. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 Axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*, 2016; 118: 1313-26.
10. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? -a mini-review. *Gerontology*, 2013; 59: 99-104.
11. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: 281-8.

12. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*, 2015; 144: 171-85.
13. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med*, 2006; 23: 623-8.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; 323: 1061-9.
15. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a Nationwide analysis. *Eur Respir J*, 2020; 55: 2000547.
16. Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British society of thoracic imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*, 2020;75:329-34.
17. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200047.
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 7: 323: 1239-42.
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020; 382: 727-33.
20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020; 382: 1708-20.
21. Shu CJ, Benoist C, Mathis D. The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes. *Semin Immunol*, 2012; 24: 436-42.
22. Xu M, Liu PP, Li H. Innate immune signaling and its role in metabolic and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*, 2019; 99: 893-948.
23. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*, 2020; 9: E575.
24. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020; 75: 1730-41.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395: 1054-62.
26. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2018; 6: 476-86.
27. Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ*, 2019; 367: 15887.
28. Jali MV, Shankar PS. Transient diabetes following chicken pox. *J Assoc Physicians India*, 1990; 38: 663-4.
29. Sharif N, Ahmed SN, Opu RR, Tani MR, Dewan D, Daullah UD, et al. Prevalence and impact of diabetes and cardiovascular disease on clinical outcome among patients with COVID-19 in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr*, 2021; 15: 1009-16.
30. Harbuwono DS, Handayani DOTL, Wahyuningsih ES, Supraptowati N, Kurniawan F, Ananda, et al. Impact of diabetes mellitus on covid-19 clinical symptoms and mortality: Jakarta's covid-19 epidemiological registry. *Prim Care Diabetes*, 2021; 9918: 1-4.
31. Batiha GE, Gari A, Elshony N, Shaheen HM, Abubakar MB, Adeyemi SB, et al. Hypertension and its management in COVID-19 patients: The assorted view. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*, 2021; 11: 200121.

32. Martínez-Urbistondo M, Moreno-Torres V, Mora-Vargas A, Exposito-Palomo E, Castejon-Diaz R, Daimiel L, et al. Interaction of ACEI antihypertensive agent's administration with the inflammatory status at admission concerning COVID-19 clinical stay outcomes. *Vascul Pharmacol*, 2022; 143: 106955.
33. An J, Zhou H, Wei R, Luong TQ, Gould MK, Mefford MT, et al. COVID-19 morbidity and mortality associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use among 14,129 patients with hypertension from a US integrated healthcare system. *Int J Cardiol Hypertens*, 2021; 9: 100088.
34. Kabootari M, Habibi Tirtashi R, Hashemina M, Bozorgmanesh M, Khalili D, Akbari H, et al. Clinical features, risk factors and a prediction model for in-hospital mortality among diabetic patients infected with COVID-19: data from a referral centre in Iran. *Public Health*, 2022; 202: 84-92.
35. Albalawi O, Alharbi Y, Bakouri M, Alqahtani A, Alanazi T, Almutairi AZ, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality among COVID-19 patients in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*, 2021; 14(8): 994-1000.
36. Cordero A, Santos García-Gallego C, Bertomeu-González V, Facila L, Rodríguez-Manero M, Escribano D, et al. Mortality associated with cardiovascular disease in patients with COVID-19. *REC: Cardio Clinics*, 2021;56 :30-8.
37. Eid RA, Attia AM, Hassan M, Shaker MA, Kamal MA. Demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients with COVID-19 during the second and third waves of the pandemic in Egypt. *J Infect Public Health*, 2021; 14(10): 1358-66.
38. Yılmaz A, Sabirli R, Seyit M, Ozen M, Oskay A, Cakmak V, et al. Association between laboratory parameters and CT severity in patients infected with Covid-19: A retrospective, observational study. *Am J Emerg Med*, 2021; 42: 110-4.
39. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*, 2020; 40: 1278-81.
40. Çavuş Z, Tezdönen M, Çekme M, Türkmen ÜA. Determination of plateletcrit, mean platelet volume in patients with COVID-19 pneumonia. *J Immunol Clin Microbiol*, 2021; 6: 81-9.
41. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; 36: 1-9.
42. Karageçili H, Yıldırım Z. Epidemiological and clinical aspects of the COVID-19 pandemic and world common experiences in treatment: Turkey experience. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77 (3): 355-66.
43. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, 2020; 13: 1265-75.

Evaluation of water/fluid intake of inpatient's relatives and affecting factors

Yatan hasta yakınlarının su/sıvı tüketimi ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

İrem DİLAVER¹ (ID), Büşra PARLAK SOMUNCU² (ID), Kübra ŞAHİN¹ (ID), Medine Gözde ÜSTÜNDAĞ¹ (ID), Murat TOPBAŞ¹ (ID), Gamze ÇAN¹ (ID), Nazım Ercüment BEYHUN¹ (ID), Sevil TURHAN¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: The aim of this study to evaluation of water/fluid intake of inpatient's relatives and affecting factors.

Methods: In this descriptive study, 608 relatives of inpatient were included, between June-July 2019. The data were collected by using face-to-face interview method with a questionnaire form. In the evaluation of daily fluid intake sufficiency from beverages and water, National Academy of Medicine's (NAM) recommendation of 2.2 L/day fluid intake for females, 3.0 L/day for males was taken as a basis. The values by gender groups equal to these amounts or above were evaluated as sufficient while the values below these amounts were considered as insufficient fluid intake. In data analysis, SPSS 23.0 statistical package program was used.

Results: In this study, the amount of water intake of patient relatives staying full time in the hospital was found as 1361.0±796.9 (0-5000) mL/day and the fluid intake was 1826.8±998.2 (0-6600) mL/day. According to base on the recommendations of NAM, it was determined that 482 (79.3%) of the patient relatives

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan hasta yakınlarının su/sıvı alımını ve etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma tanımlayıcı tipte yapılmıştır. Çalışmaya Haziran-Temmuz 2019 tarihleri arasında yatan hasta yakını olarak bulunan 608 kişi dahil edilmiştir. Veriler anket formu aracılığıyla, yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. İçecek ve sudan günlük sıvı alımının yeterliliğinin değerlendirilmesinde, Amerikan Ulusal Tıp Akademisi'nin (NAM) kadınlarda 2,2 L/gün, erkeklerde 3,0 L/gün sıvı alımı önerisi esas alınmıştır. Cinsiyet gruplarına göre bu miktarlara eşit ve üzeri değerler yeterli olarak değerlendirilirken, bu miktarların altındaki değerler yetersiz sıvı alımı olarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada hastanede tam gün kalan hasta yakınlarının su tüketim miktarı 1361,0±796,9 (0-5000) mL/gün, sıvı tüketim miktarı 1826,8±998,2 (0-6600) mL/gündür. NAM'a göre değerlendirildiğinde, 482 (%79,3) hasta yakınının sıvı alım miktarı yetersiz,

* This research was presented as oral presentations at the 3rd International Water and Health Congress, 12-15.11.2020, Antalya-Turkey.

¹Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Public Health Department, Trabzon
²Erzincan Community Health Center, Erzincan



İletişim / Corresponding Author : İrem DİLAVER
KTÜ Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD. 61000 Ortahisar / Trabzon - Türkiye
E-posta / E-mail : dr.iremhekimoglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.02.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 29.04.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.53765

Dilaver İ, Parlak Somuncu B, Şahin K, Üstündağ MG, Topbaş M, Çan G, Beyhun NE, Turhan S. Evaluation of water/fluid intake of inpatient's relatives and affecting factors. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 375 - 384

consume insufficient amount of fluid and 126 (20.7%) patient relatives were sufficient. It was found that daily water and fluid intake amounts of males, having jobs and daily fluid intake of participants staying in hospital for more than three days were high ($p<0.05$). According to the statements of patient relatives related to change in their water consumption amount compared to other times, it was seen that the water consumption of 66 (10.9%) relatives increased, 262 (43.1%) relatives did not change, and 280 (46.0%) relatives decreased.

Conclusion: In the study, it was found that daily water intake amount of patient relatives staying full time in the hospital was 1.4 L/day and the amount of fluid intake was 1.8 L/day. Daily fluid intake amount of 79% of patient relatives was lower than the amount recommended by NAM for adult male and female groups. The amount of water and fluid intake of women, those not working in an income generating work, those living in another city/abroad and those who stated that their water intake amount decreased in the hospital was found lower.

Key Words: Hospital, water intake, water consumption

126 (%20,7) hasta yakınının yeterli olduğu saptanmıştır. Erkeklerde, gelir getirici işte çalışanlarda günlük su ve sıvı tüketim miktarı, üç günden uzun süredir hastanede kalan katılımcılarda günlük sıvı tüketim miktarı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Hastanedeki su tüketim miktarlarının diğer zamanlara göre değişimi sorgulandığında 66'sı (%10,9) su tüketim miktarının arttığını, 262'si (%43,1) değişmediğini, 280'i (%46,0) azaldığını belirtmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, hastanede tam gün kalan hasta yakınlarının su tüketim miktarı 1,4 L/gün, sıvı tüketim miktarı 1,8 L/gündür. Hasta yakınlarının günlük toplam sıvı tüketim miktarı, katılımcıların %79'unda NAM'ın yetişkin erkek ve kadınlar için önerdiği miktardan düşük bulunmuştur. Kadınların, gelir getirici bir işte çalışmayanların, başka bir şehirde / yurtdışında yaşayanların ve hastanede su alım miktarının azaldığını belirtenlerin su ve sıvı alım miktarı daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hastane, su alımı, su tüketimi

INTRODUCTION

Water is an essential resource for the maintenance of health and life as it is one of the elements for the physiological functioning of human body (1,2). Since the water required in the body cannot be produced by the body itself, it is necessary to provide water intake from outside and replace the fluid lost through some mechanisms (3). There are several recommendations regarding the total amount of daily water and fluid intake that a healthy adult should consume. European Food Safety Authority (EFSA) recommends the total water intake (TWI)

amount from plain water, beverages, and nutrients as 2.0 L/day for adult females and 2.5 L/day for adult males (4). According to the NAM, the amounts should be 2.7 L/day for adult females and 3.7 L/day for adult males. NAM also recommends the amount of total fluid intake from water and beverages as 2.2 L/day for females and 3 L/day for males (5). These recommendations are taken into consideration in the evaluation of daily water and fluid intake amounts of individuals. However, it is also known that the water need of the body is determined mainly by factors such as health condition, water content of the body, physical activity, environmental conditions

(temperature, humidity, altitude, air volume, clothes, etc.) and diet (5, 6).

Water needs of the inpatient's relatives staying in hospitals may be affected due to changing environmental conditions, physical effort, dietary characteristics and other variables (sleep, stress, etc.) affecting metabolism. During their stay in hospital, in addition to drinking water and using water for preparing drinks and food, relatives of the patients consume water in many settings such as body and environmental cleaning that can directly or indirectly affect human health (7). In all these settings, water amount and water resources used by the relatives may be affected by some factors such as availability of water source, being clean, reliable, and economical. Many factors such as not giving priority to their own needs while giving care to the patient, not knowing the environment and facilities around them, and accompanying the patient constantly may cause insufficient water intake and decrease in water intake. Decrease in water intake causes acute dehydration and may end up with negative health consequences depending on the degree of dehydration (8). In conditions such as not being able to reach enough water or accessing water through unhealthy ways may also threaten the patient's health either directly or indirectly, apart from their own health.

Although there are studies in the literature investigating water intake among many specific groups, there is no study evaluating water intake of inpatient's relatives. In a study conducted with the participants over the age of 18 in Trabzon province, the mean daily water intake amount was reported as approximately six glasses. This shows that the mean amount of water intake of citizens in Trabzon is approximately 1.2 L/day (9). This amount is much lower than the recommended water intake amount for adults. Relatives of the patients are considered as a risky group in terms of water intake during their stay in hospital. Patient relatives are both individuals who needs to be protected and an integral part of health services regarding patient care and delivery

of health care. It constitutes a great importance for public health to evaluate water intake in this group accompanying patients and facing many risks caused by insufficient water intake.

In this study, it was aimed to evaluate the water/ fluid intake amounts of the relatives of inpatients in a public university hospital in Trabzon and relevant affecting factors.

MATERIAL and METHOD

The study was conducted as a descriptive study. The permission of the Chief Physician of Karadeniz Technical University (KTU) Farabi Hospital (Date:25.04.2019 and Number: E.5732) and the Ethics Committee of KTU Faculty of Medicine (Date:20.05.2019 and Number:24237859-396) were obtained for the study. In data collection phase, patient relatives were informed about the aim of the study and their verbal and written consent was obtained.

This study was carried out with the participation of the relatives of inpatients between June and July 2019 in selected wards in public hospital of Karadeniz Technical University (KTU) Farabi Hospital in Trabzon. The wards included in the study were selected by the researchers among the wards where patients receive long-term inpatient treatment and more likely to have accompanying persons. In this scope, from the surgery department, General Surgery, Gynecology and Obstetrics, Orthopedics, Brain Surgery and Pediatric Surgery; from the internal wards department, Neurology, Chest Diseases, Pediatrics (Infant, Infection, Hematology) and Internal Medicine (Nephrology, Gastroenterology, Oncology, Hematology) were included in the study. Following the selection of the wards for the study, the number of beds in these wards was determined and it was assumed that there were two different patient relatives for each patient. It was envisaged to include patient relatives two times more than the number of beds in each ward. Accordingly, as the total number

of beds in these wards was 304, it was planned to include 608 patient relatives in the study and this number of participants was ensured.

As the data collection method, a questionnaire was conducted among the patient relatives through face-to-face interview. The questionnaire form consisted of three parts. 1st Part -Questions related to socio-demographic and personal characteristics: In this part, gender, age, working status in an income generating job, monthly household income, place of residence, chronic illnesses and regular drug use of the patient relatives were investigated. 2nd Part -Questions related to hospital-stay: In this part, the ward where inpatient's relatives stay, for how long and days they stay with the patient and when they stay with the patient during the day were investigated. 3rd Part -Questions related to water intake: In this part, the reasons of water consumption and preferred water sources during their stay in hospital, the amount of water and fluid intake during the period of hospital stay, change in the amount of water intake during hospital stay compared to past and the underlying reasons were investigated. In the literature, there is no value for sufficient daily drinking water intake of adults. In the evaluation of daily fluid intake sufficiency from beverages and water, NAM's recommendation of 2.2 L/day fluid intake for females, 3.0 L/day for males was taken as a basis (5). The values by gender groups equal to these amounts or above were evaluated as sufficient while the values below these amounts were considered as insufficient fluid intake. In the evaluation of water and fluid intake of patient relatives, fluids were classified as: water (tap and packaged water); milk and milk derivatives; hot drinks (coffee, tea, and other hot drinks); non-alcoholic beverages (carbonated and non-carbonated non-alcoholic beverages, energy drinks, diet drinks and other beverages).

In data analysis, SPSS 23.0 statistical package program was used. Descriptive statistics presented as number and percentage for categorical variables and mean, standard deviation, minimum and maximum

for numerical variables. Normal distributions of numerical variables were evaluated by Shapiro Wilk test. Mann Whitney U test and Student-T test was used to compare two independent groups. In comparing more than two independent groups, Kruskal Wallis test was used. To determine the source of the significant difference between the groups, Bonferroni test, one of the post-hoc test statistics, was used. Statistical alpha significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 608 patient relatives participated in the study conducted at KTU Farabi Hospital. Among the participants, 438 (72.0%) of the patient relatives were female. The mean of the patient relatives was 41.9 ± 13.2 (13-81). Total monthly household income was found as 3873.2 ± 2402.5 (500-15000) TL. Socio-demographic and personal characteristics of the patient relatives are presented in Table 1.

Among the patient relatives, 350 (56.6%) of them were in internal wards, and 258 (43.4%) of them were in surgical wards. The mean days the patient relatives stayed in hospital was 13.1 ± 42.8 (1-40) and the mean duration of daily hospital stay was 19.7 ± 6.8 (2-24) hours. While 423 (69.6%) of patient relatives were staying full time in the hospital, 145 (23.8%) of them were staying only in the daytime and 40 (6.6%) of them only in the evening.

Daily mean amount of water and fluid intake (mL/day) of patient relatives was evaluated based on the intake amounts of patient relatives staying full time in hospital ($n=423$). Accordingly, the amount of water intake of patient relatives staying full time in the hospital was found as 1361.0 ± 796.9 (0-5000) mL/day and the fluid intake was 1826.8 ± 998.2 (0-6600) mL/day. Daily water and fluid intake amount of patient relatives staying full time in the hospital are presented in Table 2. According to the analysis of patient relatives' daily fluid intake based on the recommendation of NAM, the amounts of fluid intake

of 482 (79.3%) patient relatives were insufficient and 126 (20.7%) patient relatives were sufficient.

The amount of water and fluid intake of patient relatives during their stay in the hospital were presented hourly (mL/h) to ensure standardization. As a result, the amount of hourly water and fluid intake of patient relatives staying full time in the

hospital was found as significantly lower than the others (Table 3).

Among patient relatives, 582 (95.7%) of them preferred packaged water as drinking water during their stay in hospital. Descriptive analysis of the water source preferences of patient relatives to meet their nutritional needs is presented in Table 4.

Table 1. Sociodemographic and personal characteristics of patient relatives

	n	%
Gender		
Female	438	72.0
Male	170	28.0
Place of residence		
Trabzon city center	210	34.5
Trabzon village/district	147	24.2
Another province/abroad	251	41.3
Working in an income generating job		
Yes	220	36.2
No	388	63.8
Presence of a chronic disease		
Yes	252	58.6
No	356	41.4
Regular medication intake		
Yes	217	35.7
No	391	64.3

Table 2. Daily water and fluid intake of patient relatives staying full time in the hospital

Fluid intake amount (ml)	Mean±SD	Min.-Max.	Proportion in TFI (%)
Water	1361.0±796.9	0-5000	74.5
Hot beverages			
Tea	281.3±369.7	0-3000	15.4
Coffee	32.2±103.5	0-1000	1.8
Milk and milk derivates	59.0±120.7	0-1000	3.2
Non-alcoholic beverages			
Carbonated beverages	31.0±176.2	0-2500	1.7
Fruit juice	52.9±143.8	0-2000	2.9
Other	9.4±59.3	0-660	0.5
Total fluid intake	1826.8±998.2	0-6600	100.0

Table 3. Comparison of hourly water and fluid intake of patient relatives

	Water intake amount (mL/h)	Fluid intake amount (mL/h)
Relatives staying full day	56.9±33.1	76.4±41.5
Relatives staying only during the day	97.1±67.5	135.3±93.4
Relatives staying only in the evening	91.3±44.4	116.1±55.3
p	<0.001*, +	<0.001*, +

*a:full day vs daytime; +: full day vs evening

Table 4. Water source preference of patient relatives to meet their needs

Water source preference *	Drinking water		Preparing beverages		Washing fruits and vegetables	
	n	%	n	%	n	%
Patient room	11	1.8	4	0.7	95	15.6
Ward kitchen	0	0.0	4	0.7	45	7.4
Packaged water	582	95.7	58	9.5	30	4.9
Other	12	1.9	2	0.3	3	0.5

*: More than one water source preference can be specified for each need.

According to the statements of patient relatives related to change in their water consumption amount compared to other times, it was seen that the water consumption of 66 (10.9%) relatives increased, 262 (43.1%) relatives did not change, and 280 (46.0%) relatives decreased. Regarding the reasons of water consumption, among the patient relatives who stated that their amount of water consumption increased during their stay in the hospital, 37 (56.1%) of them stated that the room was hot, 29 (43.9%) of them felt thirstier, 17 (25.8%) of them felt relaxed psychologically when drinking water, six (9.1%) of them thought their own health and 10 (13.5%) of them for other reasons increased their water intake. Among the patient relatives who stated that their amount of water consumption decreased, 83 (29.6%) of them felt less thirsty, 77 (27.5%) of them did not think of it, 65 (23.2%) of them did not have time, 56 (20.0%) of them thought that the hospital environment was not clean, 47 (16.8%) of them had difficulty to access water, 38 (13.6%) of them thought it increased the need for

toilet, 38 (13.6%) of them neglected, 33 (11.8%) did not want psychologically and nine (3.3%) of them for other reasons consumed less water. Daily water and fluid intake amount of the patient relatives staying full time in the hospital according to some parameters are presented in Table 5.

DISCUSSION

For daily water/ fluid intake, a single amount to meet everyone's need cannot be defined as the individual water need varies according to many factors such as caloric consumption, insensitive water losses, body size, body composition and concentration/dilution capacity of the kidney (5,8). However, to encourage sufficient water intake at the population level, several national and international authorities have developed recommendations for water intake based on national estimations (10). According to the recommendation of NAM for sufficient fluid intake, female adults should consume 2.2 L/day and the males, 3.0 L/day water in a day (5). In the literature, there is no study related to

Table 5. Daily water and fluid intake of patient relatives staying full time in hospital according to some parameters (n=423)

		Daily water intake (L)	Daily fluid intake (L)
Gender	Female	1.3±0.8	1.6±0.9
	Male	1.6±0.8	2.4±1.1
	p	<0.001	<0.001
Age (year)	≤ 35	1.4±0.9	1.9±1.0
	36-55	1.3±0.8	1.8±1.0
	≥56	1.3±0.7	1.7±0.9
	p	0.266	0.203
Working in an income generating job	Yes	1.5±0.8	2.1±1.1
	No	1.3±0.8	1.7±0.9
	p	0.006	<0.001
Total monthly household income (TL)	Less than 3000 TL	1.3±0.7	1.7±0.8
	3000 TL or more	1.4±0.8	1.9±1.0
	p	0.520	0.492
Place of residence	Trabzon city center	1.3±0.8	1.8±1.1
	Trabzon village/district	1.3±0.7	1.7±0.9
	Another province/abroad	1.5±0.8	1.8±1.0
	p	0.017*	0.028
Presence of a chronic disease	Yes	1.3±0.9	1.7±1.0
	No	1.4±0.8	1.9±1.0
	p	0.095	0.153
Regular medication use	Yes	1.3±0.8	1.8±1.0
	No	1.4±0.8	1.9±1.0
	p	0.141	0.328
Ward where the patient is staying	Surgical ward	1.4±0.8	1.8±1.0
	Internal medicine ward	1.3±0.8	1.9±1.0
	p	0.796	0.570
Hospital stays of patient relatives (days)	3 days or less	1.3±0.9	1.7±1.0
	More than 3 days	1.4±0.7	2.0±0.9
	p	0.097	0.001
Total number of people in the hospital room	2 people	1.5±0.9	1.9±1.0
	More than 2 people	1.3±0.8	1.8±1.0
	p	0.145	0.176
Change in water intake during the hospital stay	Increased	1.7±0.8	2.2±0.9
	Not changed	1.5±0.9	2.1±1.1
	Decreased	1.1±0.6	1.5±0.8
	p	<0.001^{*,**}	<0.001^{*,**}

*: Trabzon city center vs other province/abroad; +: Increased vs decreased; **: Same vs decrease.

the water and fluid intake of patient relatives staying in hospital. In the Turkey Nutrition and Health Survey, it was reported that the mean amount of fluid intake in Turkey in 2010 was 1841.9 mL/day among males and 1497.2 mL/day among females, over the age of 19 (11). In the present study, the mean fluid intake of the patient relatives staying full time in the hospital was found as 2368.1 mL/day among males and 1648.0 mL/day among females. According to the analysis of daily fluid intake of patient relatives based on the recommendation of NAM, it was determined that 482 (79.3%) of them consume insufficient amount of fluid. Accordingly, it can be said that the rate of insufficient fluid intake is extremely high among patient relatives. On the other hand, the recommendation of NAM is a standard amount, and it is thought that there are many factors that may increase the daily fluid need of patient relatives. These factors are increased physical activity due to patient care, being in crowded, close, and narrow environment, exposure to temperature and humidity as the study was carried out in the summer season and having to spend a more active and awake time than their normal lives. Therefore, it is considered that the insufficient fluid intake rate was even higher. In this study, hourly water, and fluid intake of patient relatives during their stay in hospital was compared to analyze the effect of their stay time on water and fluid consumption. As a result, hourly water, and fluid intake of those staying full time in the hospital was found to be statistically significantly lower than those staying only in the evening or during the day. This finding suggests that being in the hospital environment for a long time affects people's water and fluid intake negatively. It is important to consider the proportion of different fluid sources in daily total fluid intake. It is reported that consumption of fluids other than water have various effects on health (12-14). In this regard, it is thought that the main determining factor is the differences in energy and nutrient ingredients. It is reported in the study of Guelinckx et al. (14) on water and fluid intake among adults conducted in 13 countries that the proportion of water in TFI was the highest. In six countries including Turkey, this ratio was

% 47-78 and the second highest proportion in TFI was found as hot beverages in all those countries (14). In the same study, TFI in Turkey was found as 2.21 L/day and fluids having the highest proportion in TFI were respectively water (1.04 L/day), hot beverages (0.51 L/day), non-alcoholic beverages (0.20 L/day) and milk derivatives (0.06 L/day) (14). In the present study, TFI of patient relatives was 1.82 L/day. Fluids having the highest proportion in TFI were respectively water (1.36 L/day), hot beverages (0.31 L/day), non-alcoholic beverages (0.08 L/day) and milk derivatives (0,06 L/day). In this study, the was lower than TFI in Turkey the findings in the study of Guelinckx et al. (14), while the proportion of water in TFI was higher. These findings reveal the effect of staying in a hospital environment on people's fluid intake behaviors. In this study, the contribution of water to TFI was high compared to the studies in the literature. This was considered as a positive finding and associated with the easy access to water compared to other fluids in the hospital environment. In this study, approximately half of the patient relatives stated that their water intake decreased during their hospital stay and the reasons were mostly feeling less thirsty, not thinking of it, having no time and believing that the hospital environment is not clear. This negative effect of hospital stay on the amount of water intake may cause many health problems among patient relatives due to insufficient fluid intake. Therefore, this finding of the study should be taken into consideration and underlying causes should be evaluated to determine the possible interventions. According to the evaluation of the findings of the study obtained so far, together with other studies in the literature, there are differences in the amount of water and fluid intake of patient relatives among societies. It is suggested to evaluate water and fluid intake amounts of patient relatives according to some personal parameters or parameters related to the duration of hospital stay to determine intervention points in this group. In the literature, different findings related to the relationship between gender and fluid/water intake have been found in the studies on societies. In addition to many studies not

associating gender with daily fluid and water intake (15-17), there are also studies reporting that daily fluid intake of males is statistically significantly higher than females (18-19). In the present study, it was found that males consumed significantly more water and fluid than females during their hospital stay. It is thought that the most powerful reason of this difference was the effect of gender on daily fluid need due to different physiological and metabolic processes.

Many physiological changes occurring in the body with increasing age cause decrease in water and fluid intake (4). In the studies investigating the relationship between age and daily water/fluid intake, it has been reported that the amount of daily water and fluid intake decreases with increasing age (15-17). In this study, no statistically significant difference was found between age groups in terms of daily water and fluid consumption. It is thought that the reasons for this is that most of the patient relatives participated in the study were in the young and middle age group.

In the literature, according to the studies on the society, it has been reported that high income level affects daily water intake positively (15,19). In this study, as almost all the patient relatives consumed packaged water as drinking water during their stay in hospital, it was implicated that there was a positive relationship between income level and water/fluid intake amounts. However, no statistically significant relationship was found between the monthly income levels of the patient relatives and the amount of daily water/fluid intake. In this study, daily water and fluid intake amounts of patient relatives working in an income generating job were found to be statistically significantly higher.

The daily amount of water and fluid intake of individuals can take a role in the etiology of chronic diseases and can be an affective determinant in their prognosis. In this study, daily water, and fluid intake amount of patient relatives with chronic disease was less than others; however, this difference was not statistically significant. Nevertheless, this finding should be taken into consideration as individuals with chronic diseases are more vulnerable to health problems caused

by low water and fluid intake in hospital environment.

In this study, the daily fluid intake amount of patient relatives staying in hospital for more than three days was found as statistically significantly higher than the patient relatives staying in hospital for three days or less, and there was no statistically significant difference in the amount of water intake. The positive correlation between the length of the duration of hospital stay and the increase in the amount of daily fluid intake may be a result of getting to know the environment, adapting to the process, and realizing their own needs.

The most important limitation of the study is that the data related to the amount of water and fluid intake was collected by recall method and comprised the last 24 hours, since the time of patient relatives to be present in the hospital was not known beforehand. However, it is still believed that the findings of this study provide valuable results about the water/fluid intake patterns of patient relatives.

In conclusion, it is expected that the daily fluid/water intake need will increase during the hospital stay due to environmental conditions, physical load and the active time spent during the day. However, in this study, daily fluid intake of patient relatives was found well below the amount recommended by NAM for adult females and males. In addition, approximately half of the patient relatives stated that their water intake decreased during their hospital stay and among the most remarkable reasons for this decrease, there were negligence and not having time to get water. This situation may confront patient relatives with many health problems caused by insufficient fluid intake. In this regard, it is suggested that the hospital management can create opportunities for patient relatives to access clean and reliable water in a clean environment. When the factors affecting the daily water and fluid intake of patient relatives were evaluated, the amount of water and fluid intake of women, those not working in an income generating work, those living in another city/abroad and those who stated that their water intake amount decreased in the hospital was found to be significantly low. This finding reveals the effect of social and personal determinants on water consumption.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the KTU Faculty of Medicine Ethics Committee (Date: 20.05.2019 and Number: 24237859-396).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Sawka MN, Cheuvront SN, Carter R. Human water needs. *Nutr Rev*, 2005;63(6):30-9.
2. Güler Ç. Çevre Sağlığı. Ankara: Yazıt Yayıncılık, 2012.
3. Montgomery KS. Nutrition column: an update on water needs during pregnancy and beyond. *J Perinat Educ*, 2002; 11(3):40-2.
4. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *EFSA J*, 2010;8(3):1459.
5. Institute of Medicine (NAM). Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: The National Academies Press. 2005:13.
6. Greenleaf JE. Environmental issues that Influence Intake of Replacement Beverages. In: Marriot MB, ed. *Fluid Replacement and Heat Stress*. Washington (DC):National Academies Press (US), 1994: 195-214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231133/>, Accessed Dated: 01 July 2020.
7. Collett S, Samarin I, Bhalchandra R, Soundaranayagam JR, Garai S, Chandy M, et al. Water usage in a multi-speciality hospital and its effective management. *J Acad Clin Microbiol*, 2016;18(2):135-7.
8. Grandjean AC. Water requirements, impinging factors, and recommended intakes. Geneva: World Health Organization; 2004, https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/nutrientschap3.pdf, Accessed Dated: 01 July 2020..
9. Ufacık A, Topbaş M, Nas SS, Kolaylı CC, Ortahisar E, Sağdıç T, et al. Drinking-utility water preferences of the people who live in the centre of Trabzon province and the reasons for these. *JEPE*, 2016; 17(2): 453-59.
10. Gibson S, Shirreffs SM. Beverage consumption habits "24/7" among British adults: association with total water intake and energy intake. *Nutr J*, 2013; 12 (9).
11. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. 2014.
12. InterAct Consortium; Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*, 2013; 56 (7): 1520-30.
13. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*, 2007;97(4):667-75.
14. Guelinckx I, Ferreira-Pego C, Moreno LA, Kavouras SA, Gandy J, Matrinez H, et al. Intake of water and different beverages in adults across 13 countries. *Eur J Nutr*, 2015;54 (2):45-55.
15. Goodman AB, Blanck HM, Sherry B, Park S, Nebeling L, Yaroch AL. Behaviors and attitudes associated with low drinking water intake among US adults, Food Attitudes and Behaviors Survey, 2007. *Prev Chronic Dis*, 2013;10:E51.
16. Ferreira-Pêgo C, Babio N, Fernández-Alvira JM, Iglesia I, Moreno LA, Salas-Salvadó J. Fluid intake from beverages in Spanish adults; cross-sectional study. *Nutr Hosp*, 2014;29(5):1171-8.
17. Gazan R, Sondey J, Maillot M, Guelinckx I, Lluch A. Drinking water intake is associated with higher diet quality among French adults. *Nutrients*, 2016;8(11):689.
18. Drewnowski A, Rehm CD, Constant F. Water and beverage consumption among adults in the United States: cross-sectional study using data from NHANES 2005-2010. *BMC Public Health*, 2013;13:1068.
19. Sui Z, Zheng M, Zhang M, Rangan A. Water and beverage consumption: analysis of the Australian 2011-2012 national nutrition and physical activity survey. *Nutrients*, 2016;8(11):678.

Effect of postnatal thiamine deficiency on central auditory processing during adulthood

Postnatal tiamin eksikliğinin yetişkinlik döneminde merkezi işitsel işlemeleme etkisi

Deniz KANTAR¹ (ID), Betül DANIŞMAN¹ (ID), Nevreste Didem SONBAY YILMAZ² (ID)

ABSTRACT

Objective: Thiamine deficiency (TD) during the developmental period is a very rare condition in the developed countries but it is becoming more frequent worldwide because of worsened socioeconomic status in some communities. Thiamine has many metabolic and structural functions in the brain especially in the developmental period. Postnatal TD may cause long-lasting effects in the brain. Chronic TD causes hearing deficit but the effects of postnatal TD to the central auditory processing during adulthood have not been investigated sufficiently. The loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) provides a well established marker of the central serotonin activity. Besides, paired-click responses (PRs) are associated with glutamatergic/GABAergic transmission. Investigating these responses and underlying oscillations that reflect the neuronal correlate of auditory processing provides important information about auditory changes due to TD condition.

Methods: Rats were divided into two groups as follows; Control whose dams fed with normal diet (C), thiamine deficient whose dams fed with thiamine_deficient diet during postnatal period (TD). In adulthood, we recorded AEPs and PRs and analyzed LDAEP, components and

ÖZET

Amaç: Gelişim döneminde tiamin eksikliği (TD) gelişmiş ülkelerde çok nadir görülen bir durumdur, ancak bazı topluluklarda kötüleşen sosyoekonomik durum nedeniyle dünya çapında daha yaygın hale gelmiştir. Tiaminin beyinde özellikle gelişim döneminde birçok metabolik ve yapısal işlevi vardır. Doğum sonrası TD, beyinde uzun süreli etkilere neden olabilir. Kronik TD işitme kaybına neden olur, ancak doğum sonrası TD'nin yetişkinlikte merkezi işitsel işlemeleme etkileri yeterince araştırılmamıştır. İşitsel uyarılmış potansiyellerin şiddet bağımlılığı (İUPŞB) merkezi serotonin aktivitesinin iyi bilinen bir belirticidir. Çift-klik (ÇK) yanıtları ise glutamaterjik/GABAerjik ileti ile ilişkilidir. İşitsel süreçlerin nöronal eşdeğerini yansıtan bu yanıtların ve altta yatan osilasyonların incelenmesi TD'ye bağlı işitsel değişimler hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır.

Yöntem: Bu çalışmada sıçanlar aşağıdaki gibi iki gruba ayrıldı; Anneleri normal diyet ile beslenen grup (C), anneleri doğum sonrası tiamin yetersiz diyetle beslenen grup (TD). Yetişkinlik döneminde üç aylık sıçanlardan İUP ve ÇK yanıtları kaydedildi ve İUP'lerin ses şiddeti bağımlılığı, bileşenleri ve spektral

¹Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Antalya

²Antalya Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Deniz KANTAR

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dekanlık Binası, B Blok 2. Kat. Biyofizik AD., Antalya - Türkiye

E-posta / E-mail : dkantar@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 24.05.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.68466

Kantar D, Danişman B, Sonbay Yılmaz ND. Effect of postnatal thiamine deficiency on central auditory processing during adulthood.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 385 - 396

spectral changes to unravel the network alterations.

Results: The N1/P2 responses for two loadest stimulus were significantly increased in the TD group versus the C group. In parallel, higher LDAEP value was obtained in the TD group. As gamma level was significantly attenuated in the TD group, elevated theta/alpha response was observed in the TD group compared with the C group. For PRs, higher N1 response to second stimuli and lower suppression rate detected in the TD group. Concomitant increment of theta responses to second stimuli was observed in the TD group.

Conclusion: Postnatal TD causes degenerative changes with long-term implications observed in auditory network dynamics which could be partly explained by altered serotonergic and glutamatergic/GABAergic transmission.

Key Words: Thiamine deficiency, loadness dependence of auditory evoked potentials, pair-click response

değişiklikler analiz edilerek ağ değişiklikleri incelendi.

Bulgular: En şiddetli iki uyaran için N1/P2 yanıtlarının TD grubunda C grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı bulundu. Buna paralel olarak TD grubunda daha yüksek İUPŞB değeri elde edildi. TD grubunda gama yanıtlarında anlamlı düzeyde zayıflama ve C grubuna göre artan teta/alfa yanıtları gözlemlendi. ÇK yanıtları için, TD grubunda ikinci uyarana daha yüksek N1 yanıtı ve daha düşük baskılama oranı tespit edildi. TD grubunda ikinci uyarana karşı teta yanıtlarının da eşzamanlı olarak arttığı gözlemlendi.

Sonuç: Postnatal TD'nin işitsel ağ dinamiklerinde gözlenen uzun vadeli etkileri olan dejeneratif değişikliklere neden olduğu saptanmıştır. Bu etkilerin serotonerjik ve glutamaterjik/GABAerjik ileti değişimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiamin eksikliği, işitsel uyarılmış potansiyel şiddet bağımlılığı, çift-klik yanıtları

INTRODUCTION

Thiamine deficiency (TD) has occurred frequently in refugees and low socioeconomic populations depend on malnutrition (1,2). Although the frank deficiency is rare nowadays, subclinical deficiency has seen in large segments of the world's population due to the limited intakes of thiamine riched foods (3). Especially, pregnant women are at higher risk because of increased body demands in both pre and postnatal periods. Thiamine has many obligatory functions in the brain biochemistry and membrane structure (4,5). It is essential for the enzymes involved in energy metabolism, synthesis of neurotransmitters and antioxidant defense system (4,6,7). Also, thiamine has many structural roles in axoplasmic and synaptosomal membranes which is necessary for proper synaptic transmission (4). It has been shown that thiamine facilitates synaptic

transmission by enhancing synaptosome release (8) and deficiency causes neural circuit defects for example in GABAergic and glutamatergic circuits (6,9,10). Previous studies also reported serotonergic abnormalities due to TD conditions (6,11). Serotonergic system dysfunction occurs in mice fed with a TD diet (12). So, postnatal thiamine deficiency may cause long-term consequences at multiple brain processes as well as neural circuit changes. But those effects of TD diet on central auditory processing are not known.

Brain circuits can be examined by recording evoked potentials and analyzing spectral changes of brain oscillations. These oscillatory patterns are defined as the brain's fingerprints and reflect neural circuit dynamics (13). Previous studies showed that thiamine deficiency caused abnormalities in the wave shape, amplitude and latencies of auditory brainstem response (ABR) (14,15). The results showed that

infantile TD leads to auditory neuropathy of brainstem origin which was determined with ABR abnormalities at later periods up to seven years old (15).

However, to date, there has been no detailed study investigating the effects of postnatal thiamine deficiency on neural circuit dynamics of the central auditory system during adulthood. Therefore, we recorded loudness dependent auditory evoked potentials and pair click responses in order to examine the different auditory processes from postnatally TD rats during their adulthood period. Loudness dependence of AEPs (LDAEP) is generally used to investigate the serotonergic system as a marker and LDAEP is inversely correlated with the level of serotonergic transmission (16,17). Besides, paired-click responses (PRs) reflect sensory gating mechanisms and glutamatergic/GABAergic systems have been implicated in sensory gating (18-20). In addition to evoked amplitudes, spectral characteristics evolved to unravel the oscillatory changes underline evoked responses. So, the aim of the present study is to determine the developmental effects of thiamine deficiency on central auditory processing during the adulthood period.

MATERIAL and METHOD

Animals

All experiments were approved by the Akdeniz University Animal Care and Use Committee and were performed in accordance with the European Community directive. Sixteen Wistar rats, aged three months, were used. All rats were kept in steel cages with a 12-hour light/dark cycle at a mean temperature of 25°C. The thiamine-deficient diet used in the study was purchased from Test-Diet® company. The experiments were performed between 9:00 and 17:00. Rats were randomly divided into two groups (n=8 for each): Group 1: the group dams received a normal diet before birth and after birth; Group 2: the group dams received a normal diet before birth and a thiamin-deficient diet after birth for 21 days.

Throughout the pregnancy, all the rats were fed with normal diet. Rats gave birth at mean 23 days (range, 20-28 days). During the postnatal lactation period, nutrition was continued as per the protocol for each group. All experimental protocols were conducted on 3 months old rats.

AEPs recordings

AEPs were recorded between 09:00 am and 02:00 pm. Rats aged 3 months were anesthetized (24 g/100 ml) with intraperitoneal injections of urethane (1.2 g/kg, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). The head of the anesthetized animal was attached to the standard stereotaxic frame and four small holes (1.5 mm diameter) were drilled for the placement of the stainless steel electrodes. Recording electrodes were placed laterally on auditory cortex (AP: -5.0 mm, ML: +6.5) and reference, ground electrodes were placed on cerebellar skull. The rats were confirmed to have normal external auditory canal and tympanic membranes. The anesthetized animal was moved into a sound-attenuated recording room. Mean background noise level of the recording room measured 46 dB with a sound level meter (Testo 816 Sound Level Meter, Germany). The EEG signal was amplified (Brainamp EEG/EP Amplifier, Brain Products, Munich, Germany), band-pass filtered (0.1-300 Hz) and digitized at a 1000 Hz sampling rate (Brainvision Recorder, Brain Products, Munich, Germany).

AEPs were recorded using randomized sinus tones of 4 ms duration and 2000 Hz frequency. Tones were presented in four different intensities: 87, 96, 104 and 111 dB. Each tone was used 70 times with a 1.5-2.0 s ISI in a random order. For auditory sensory gating measure, two equal tones at 2500 Hz, 80 dB were used as pair click stimulation. The duration of the tones was 4 ms with an ISI of 300 ms. The tones were presented through a loudspeaker at a distance of 15 cm from the ear.

Data Analysis

All analyses were performed by using BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH). AEPs were processed in 100 ms anterior to stimulus and 300 ms poststimulus

epochs. All data were corrected for technical and other artifacts by visual analysis of the single sweeps. Data were filtered (0.1-150 Hz) and baseline corrected. AEPs responses were averaged for each rat. Subsequently, amplitudes of the components were determined as highest positive or negative values in the latency Windows as follows: P1, 10-30 ms; N1, 41-80 ms; P2, 80-130 ms; N2, 130-200 ms. The loudness dependence of each component was calculated as the median slope of all possible straight lines connecting the different amplitude values to each intensity level. The mean slope indicates the amplitude change due to increasing stimulus intensity. Then, spectral amplitudes of oscillatory activity in the time-frequency domain were calculated by the means of complex Morlet's wavelet transform, with wavelets of about 5 and 7 cycles between 0.5-20 Hz and 30-90 Hz, respectively in 0.5 Hz steps. Gamma, alpha, and theta spectral changes were averaged over the trials of each subject, separately for each condition.

Statistical analysis

The statistical analysis of the obtained data was performed by SPSS (SPSS 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL) software for Windows. Statistical comparisons were performed by using the repeated measures ANOVA with stimulus as the within-subject factor, and groups

as the between-subject factors. Post-hoc Bonferroni test was performed. Student-t test was performed for 2 independent means.

This study was approved by the Akdeniz University Animal Experiment Local Ethics Committee (Date:29.08.2016 and No: 71).

RESULTS

No significant difference could be observed in the body weight change among different experimental groups (data not shown).

P1, N1, P2, N2 components of AEPs for experimental groups are presented in Figure 1. Mean \pm SEM of AEP components (P1/N1, N1/P2 and P2/N2) are shown in Table 1. There was a main group effect in N1/P2 amplitudes for S3/S4 stimulus [$F(1,10)=10.13$, $p<0.05$]. Also, analysis revealed significant stimulus [$F(3,30)=58.56$, $p<0.001$] and group \times stimulus [$F(3,30)=9.56$, $p<0.001$] effects for N1/P2 amplitude. Post-hoc comparisons showed that N1/P2 responses were higher in the TD group in comparison with the control group for S3/S4 stimulus at both electrode regions ($p<0.05$). For P1/N1 [$F(1,10)=4.96$, $p>.05$] and P2/N2 [$F(1,10)=1.88$, $p>.05$] components, no such effect was observed.

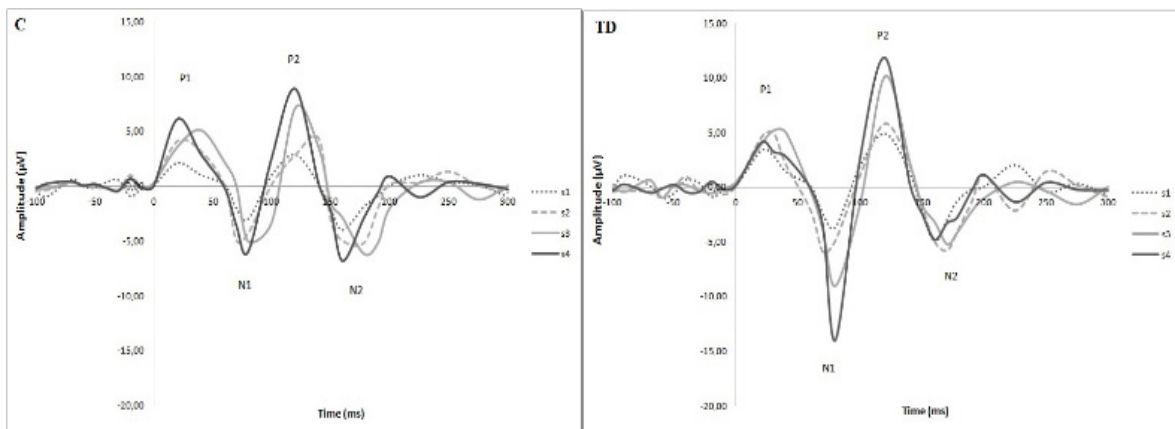


Figure 1. Representative AEPs in response to increasing stimulus intensity level for all groups (S1=87, S2=96, S3=104 and S4=111 dB). Two positive (P1,P2) and two negative (N1,N2) peaks were presented.

Table 1. The mean and standard errors of peak-to-peak amplitudes (μV) of AEP components in response to four stimulus with increasing loudness level in all experimental groups

Aux	Stim	Control	TD
P1/N1	S1	5,16 \pm 1,14	6,11 \pm 0,41
	S2	9,37 \pm 0,75	12,66 \pm 1,12
	S3	10,44 \pm 1,12	14,01 \pm 2,13
	S4	12,11 \pm 1,29	15,98 \pm 0,99
N1/P2	S1	6,55 \pm 1,50	8,60 \pm 0,83
	S2	9,38 \pm 1,37	12,15 \pm 2,58
	S3	11,58 \pm 1,61	20,34\pm2,40*
	S4	14,90 \pm 1,76	25,31\pm2,64*
P2/N2	S1	7,57 \pm 1,04	8,74 \pm 0,67
	S2	9,73 \pm 0,56	12,62 \pm 0,91
	S3	12,46 \pm 1,13	13,79 \pm 1,06
	S4	14,93 \pm 1,54	14,04 \pm 1,81

*: Significant difference versus control group

The LDAEP values were presented in Table 2. The AEPs of all rats showed a clear loudness dependence. In the TD group we found a significant increase in LDAEP of the N1/P2 component versus the control group [t(10)=2.97, $p < 0.05$].

Auditory evoked gamma band spectrograms for S4 stimulus were presented in Figure 2. The ERSP values in the gamma band were presented in Table 3. There

was no group difference in terms of gamma ERSP values [$F(1.10)=0.294$, $p > 0.05$]. However, repeated ANOVA indicated a significant stimulus effect [$F(1.10)=318.92$, $p < 0.001$]. Post-hoc test showed that auditory evoked gamma ERSP values decreased in the TD group versus the control group for S4 stimulus ($p < 0.01$).

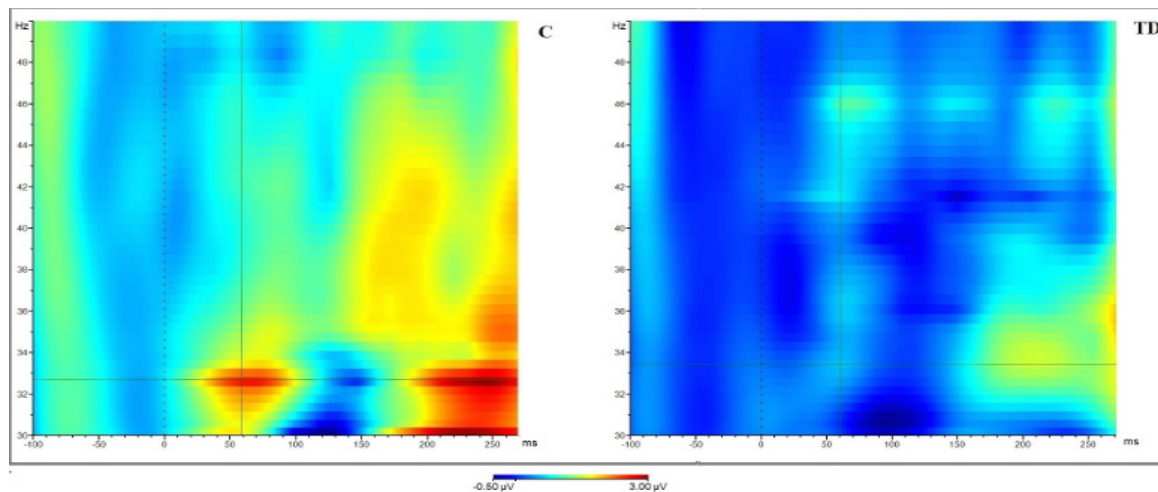


Figure 2. Auditory evoked spectral changes in gamma band activity during the loudest stimuli (S4 =111 dB) for all groups. Time-frequency plots illustrate the spectral changes upon stimulus onset.

Table 2. The mean and standard errors of LDAEP values in all experimental groups

LDAEP	Group	Mean
	Control	2,78±0,29
	TD	5,57±1,08*

*: Significant difference versus control group

Table 3. The mean and standard errors of gamma spectral values (μV) of AEPs in response to four stimulus with increasing loudness level in all experimental groups.

Aux	Stim	Control	TD
Gamma	S1	1,24±0,07	1,132±0,44
	S2	1,48±0,33	1,33±0,21
	S3	2,24±0,23	1,82±0,25
	S4	2,91±0,30	2,10±0,13*

*: Significant difference versus control group

Auditory evoked theta/alpha band spectrograms for S4 stimulus were presented in Figure 3. The ERSP values in the theta/alpha band was presented in Table 4. In the theta frequency band, analysis revealed no significant group [$F(1.10)=0.28$, $p>0.05$] or stimulus

effect [$F(3.30)=0.364$, $p>0.05$]. Besides, there was a significant group x stimulus effect for theta band [$F(1.10)=9.27$, $p<0.05$]. Theta/alpha ERSP evoked by S4 was more prominent in TD group compared to control group ($p<0.01$).

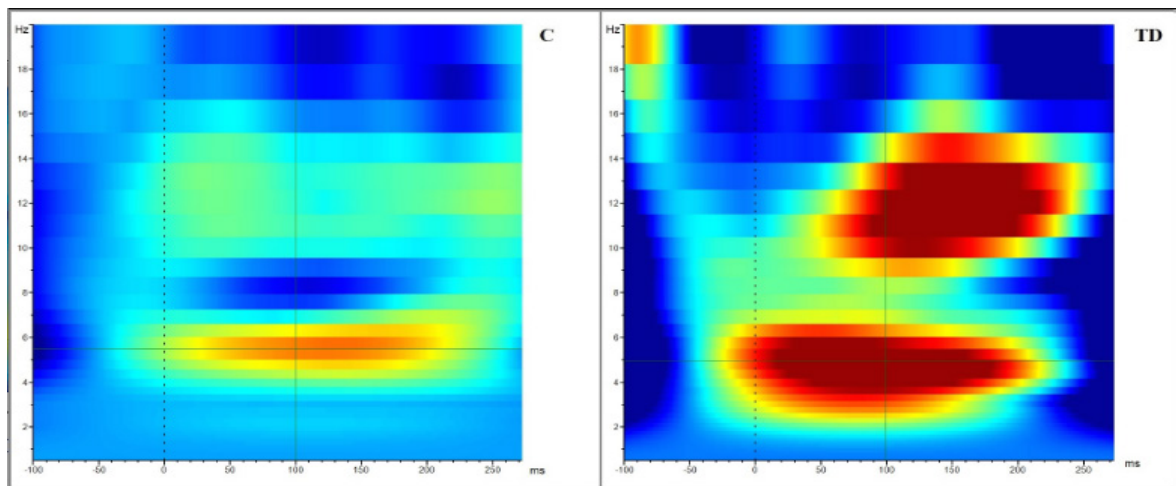


Figure 3. Auditory evoked spectral changes in theta/alpha band activity during the loudest stimuli (S4 =111 dB) for all groups. Time-frequency plots illustrate the spectral changes upon stimulus onset.

Table 4. The mean and standard errors of theta/alpha spectral values (μV) of AEPs in response to four stimulus with increasing loudness level in all experimental groups

Aux	Stim	Control	TD
Alpha	S1	8,66±2,90	13,67±5,37
	S2	11,40±3,13	12,20±2,92
	S3	10,40±1,25	13,76±3,07
	S4	14,37±2,88	16,83±2,15*
Theta	S1	12,03±3,07	13,70±2,15
	S2	11,42±3,69	12,57±3,57
	S3	13,91±3,60	17,30±3,01
	S4	15,37±1,77	19,73±2,17*

*: Significant difference versus control group

P1, N1 components of AEPs to PRs for experimental groups are presented in Figure 4. Peak amplitudes of mid-latency auditory AEP components (P1 and N1) and suppression and difference values are shown in Table 5. Repeated ANOVA indicated significant stimulus effect for P1 [$F(1,10)=122.95$, $p<.001$] and N1 [$F(1,10)=13.24$, $p<.01$] amplitudes. There was no significant group [$F(1,10)=0.007$, $p>0.05$] and group x stimulus [$F(1,10)=1.78$, $p>0.05$] effects in P1 amplitude. There was a main group effect in N1 amplitude [$F(1,10)=5.88$, $p<0.05$]. Post hoc comparisons showed that N1 amplitudes were higher in controls than in TD group at both electrode region ($p<0.05$).

There was a significant difference between groups for N1 difference (S1-S2) [$t(10)=7.72$, $p<0.001$] and N1 ratio [$t(10)=2.72$, $p<.05$]. N1 difference and ratio were significantly reduced in TD group versus the control group (difference: $p<0.01$, ratio score: $p<0.05$).

The ERSP values in the gamma band were presented in Table 6. The auditory evoked ERSP was clearly present after the first click and less prominent after the second click in the gamma frequency band in both groups. Repeated ANOVA analysis indicated a significant stimulus effect for gamma ERSP values [$F(1,10)=13,50$, $p<0.01$]. There was no significant group [$F(1,10)=0,01$, $p>0.05$] or group x stimulus [$F(1,10)=0,03$, $p>0.05$] effect.

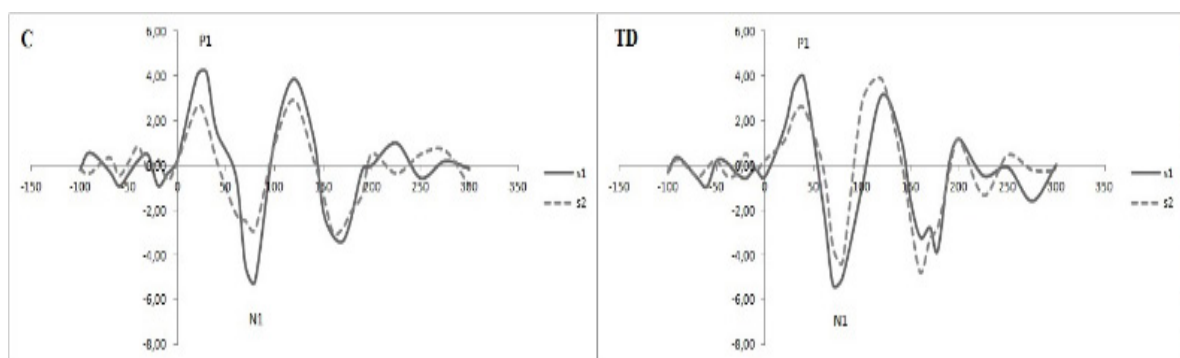


Figure 4. Representative PRs for all groups (S1=first, S2=second stimulus). Two positive (P1,P2) and two negative (N1,N2) peaks were presented.

Table 5. The mean and standard errors of peak amplitudes (μV) of AEP components in response to pair-click stimulus in all experimental groups.

Aux	Stim	Control	TD
P1	S1	4,37 \pm 1,05	3,95 \pm 0,62
	S2	1,62 \pm 0,60	1,93 \pm 0,38
	%Sup	31,82 \pm 2,24	28,03 \pm 2,17
	Dif	3,76 \pm 0,55	3,68 \pm 2,78
N1	S1	5,75 \pm 2,47	5,36 \pm 1,18
	S2	2,36 \pm 0,69	4,28 \pm 1,30*
	Sup	45,87 \pm 3,34	21,52 \pm 2,68*
	Dif	8,89 \pm 0,75	4,28 \pm 0,34*

*: Significant difference versus control group

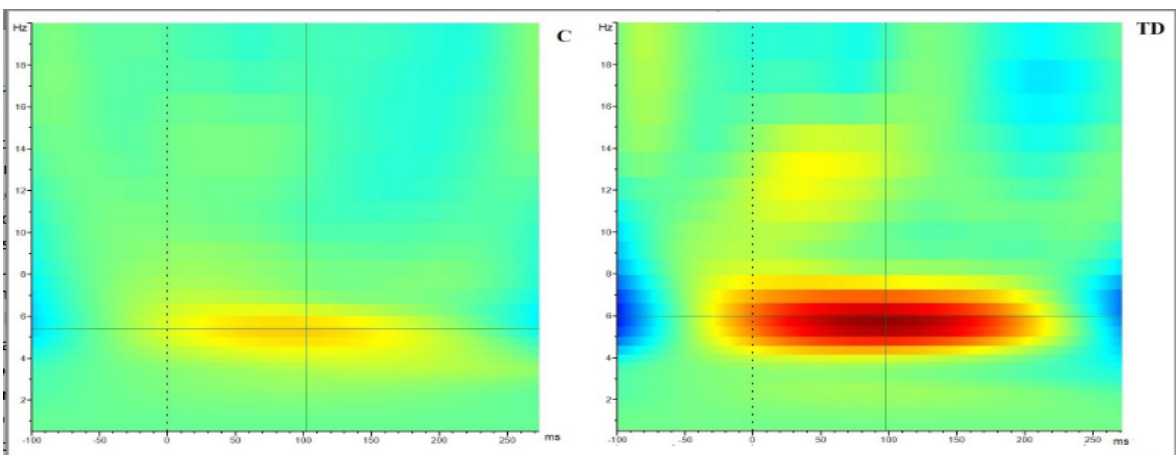
Table 6. The mean and standard errors of gamma/theta spectral values (μV) of AEPs in response to pair-click stimulus in all experimental groups.

	Condition	Control	TD
Gamma	S1	2,72 \pm 0,32	2,46 \pm 0,42
	S2	1,65 \pm 0,28	1,89 \pm 0,83
Theta	S1	12,70 \pm 1,53	15,43 \pm 2,02
	S2	7,91 \pm 1,30	12,20 \pm 4,49*

*: Significant difference versus control group

Auditory evoked theta band spectrograms for S4 stimulus were presented in Figure 5. The ERSP values in the theta band were presented in Table 6. Repeated ANOVA analysis revealed a borderline significant group effect for theta ERSP values [$F(1,10)=5.09$, $p=0.05$].

But there was a significant group x stimulus effect. In the theta frequency band, ERSP evoked by S2 was more prominent in TD group versus the control group ($p<0.01$) and this theta difference was not observed for the S1 stimulus.

**Figure 5.** Spectral changes in theta band activity during the second stimuli (S2) of PRs for all groups. Time-frequency plots illustrate the spectral changes upon stimulus onset.

DISCUSSION

The present study was designed to investigate the effects of postnatal thiamine deficiency on auditory neuronal processing estimated by the LDAEP and sensory gating. In order to investigate neurophysiological correlates of information processing, evoked and event-related potentials have been widely used in the previous studies (21,22). So, two different paradigm were used to analyze auditory processing at postnatal TD condition. LDAEP represents an increase in the neuronal response in the auditory cortex with an increase in sound intensity. This means a variation in amplitude which reflects the increment the amount of reactivity of the neuronal networks. This increment ratio is not linear and attenuates to protect the brain from overstimulation (23,24). Although glutamate/GABA transmission has a role in generating the AEPs (25,26), LDAEP is most likely a consequence of different levels in the serotonergic transmission (16,27,28). Previous studies showed that a strong LDAEP reflects a low serotonergic activity and a weak LDAEP reflects a high serotonergic activity (28,29). Thiamine deficient group showed stronger LDAEP than the control group. This result indicates that postnatal TD causes an alteration in serotonergic neurotransmission at adulthood and decreases serotonergic activity at the auditory cortex. This is in accordance with the previous studies showing that TD leads selective serotonergic fiber loss, serotonin uptake decrement and certain behavioral alterations related with serotonergic system (6, 1,12). In the spectral analyses, decreased gamma responses were observed in the TD group versus the control group for the loudest stimuli (S4). This finding indicates an alteration at network dynamics. It is known that TD causes regionally selective changes at multiple neurotransmitter functions (6). In addition to serotonergic deficit, glutamatergic/GABAergic deficit might be involved in postnatal TD related pathophysiological changes. In accordance with this notion, decrement of cerebral

glutamate, GABA levels and glial abnormalities have been reported as a consequences of TD (30,31). This may inturn influence gamma oscillatory dynamics at loadness dependent responses due to the role of GABAergic and glutamatergic network at gamma generation (32,33). In parallel to amplitude changes, theta/alpha responses were higher in the deficiency condition for S4 stimulus. Auditory stimuli typically elicits theta/alpha compound responses mainly related to primary sensory processing (34). Increment of these compound responses reflects the TD related disinhibition of over-stimulation. Theta/alpha response has the same increment trend as the late N1/P2 component in the TD group. It is reasonable to suggest that impaired serotonergic transmission may partly contribute to the theta/alpha increment at TD group. However we can not ruled out the possible effects of other neurotransmitter systems.

In TD condition, examining the disturbances of mid-latency auditory ERP components are interesting because they reflect mostly preattentive aspects of the sensory information processing. As LDAEP selectively reflects serotonergic neurotransmission at auditory system, both glutamat and GABA transmission has regulatory role at auditory sensory gating (18-20). Supression of P1 and N1 responses showed a different pattern in the TD group. The reduction of N1 response after second stimuli was more prominent in controls than in TD group. In paralel, both supression and difference values for N1 response were significantly attenuated in the TD group. However, no significant difference was observed between groups for P1 amplitude, supression and difference values. In parallel, theta response after second stimuli increased in the TD group versus the control group. This finding indicates a sensory gating deficit at the later component in TD group. Our results on theta response correspond to our amplitude results as the N1 amplitude showed the same pattern with a reduced decrement after S2 in the TD group versus the control group. This pattern of N1 and theta frequency changes can be interpreted

as correlate of a deficient habituation in auditory information processing especially in the later components. In addition, the gamma ERSP values for both stimulus did not differ between group similar to the P1 response. While TD cause a disturbance at late component of AEP, sensory gating mechanism was intact at early P1 component. Although gamma values and early P1 response was not affected, N1 difference in the TD group can be partly related with changes in GABAergic transmission. It should be noted that reduction of excitatory physiology might also contribute this result in addition to GABAergic dysfunction because of the known glutamatergic alterations caused by TD (31,35). These results suggest that gamma frequency do not contribute to the deficiency in auditory habituation and early auditory information processing is intact in the TD group. Postnatal TD affects selectively the neural network related with the late components of auditory

processing. Although observed changes at sensory gating responses are partly related to glutamate/GABA system, other modulatory neurotransmitter systems can be involved. In addition to neurotransmitter systems, TD leads to both metabolic consequences such as disturbance of energy metabolism, glial dysfunction, oxidative damage, cellular deficit and structural consequences such as membrane damage, altered synaptic transmission and synapse formation in the developing brain (4,6,7). Structural alterations constitute the main effects of postnatal TD accompanied with biochemical modifications result in neuronal cell loss. Previous studies revealed that thiamine interferes with the membrane structure and function, acts against agents-induced cytotoxicity by binding on biological membranes (4). Taken together, all these factor may influence the development of central auditory network with long-term implications through the adulthood period.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study was approved by the Akdeniz University Animal Experiment Local Ethics Committee (Date:29.08.2016 and No: 71).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. 1999; WHO/NHD/99.13.
2. McGready R, Simpson JA, Cho T, Dubowitz L, Changbumrung S, Böhm V, et al. Postpartum thiamine deficiency in a Karen displaced population. *Am J Clin Nutr*, 2001; 74: 808-13.
3. Butterworth RF. Maternal thiamine deficiency: still a problem in some world communities, *Am J Clin Nutr*, 2001; 74: 712-3.
4. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues, *Cell Mol Neurobiol*, 2008; 28: 923-31.
5. Hazell AS., Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: Focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation, *Alcohol Alcoholism*, 2009; 44: 141-7.
6. Butterworth RF. Neurotransmitter function in thiamine-deficiency encephalopathy. *Neurochem Int*, 1982; 4: 449-64.
7. Gibson GE., Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem Int*, 2002; 40: 493-504.
8. Haas RH. Thiamin and the brain. *Annu Rev Nutr*, 1988; 8: 483-515.
9. Page MG, Ankoma-Sey V, Coulson WF, Bender DA. Brain glutamate and gamma-aminobutyrate (GABA) metabolism in thiamin-deficient rats. *Br J Nutr*, 1989; 62: 245-53.
10. Dodd PR, Thomas GJ, McCloskey A, Crane DI, Smith ID. The neurochemical pathology of thiamine deficiency: GABAA and glutamate/NMDA receptor binding sites in a goat model. *Metab Brain Dis*, 1996; 11 :39-54.
11. Murata A, Nakagawasai O, Yamadera F, Oba A, Wakui K, Arai Y, et al. Dysfunction of serotonergic systems in thiamine-deficient diet fed mice: effects of SSRI on abnormality induced by thiamine deficiency. *Jpn J Psychopharmacol*, 2004; 24: 93-9.
12. Chan-Palay V, Plaitakis A, Nicklas W, Berl S. Autoradiographic demonstration of loss of labeled indoleamine axons of the cerebellum in chronic diet-induced thiamine deficiency. *Brain Res*, 1977; 138: 380-4.
13. Basar E, Guntekin B. Darwin's evolution theory, brain oscillations, and complex brain function in a new "Cartesian view". *Int J Psychophysiol*, 2009; 71 :2-8.
14. Chan YW, Mcleod JG, Tuck RR, Feary PA. Brain-stem auditory evoked-responses in chronic-alcoholics. *J Neurol Neurosur Ps*, 1985; 48: 1107-12.
15. Attias J, Raveh E, Aizer-Dannon A, Bloch-Mimouni A, Fattal-Valevski A. Auditory system dysfunction due to infantile thiamine deficiency: Long-term auditory sequelae. *Audiol Neuro-Otol*, 2012; 17: 309-20.
16. Wutzler A, Winter C, Kitzrow W, Uhl I, Wolf RJ, Heinz A, et al. Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials as Indicator of Central Serotonergic Neurotransmission: Simultaneous Electrophysiological Recordings and In Vivo Microdialysis in the Rat Primary Auditory Cortex. *Neuropsychopharmacol*, 2008; 33: 3176-81.
17. Wyss C, Hitz K, Hengartner MP, Theodoridou A, Obermann C, Uhl I, et al. The loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with predominant schizophrenic negative symptoms. *PLoS one*, 2013; 12: 8-7.
18. Swerdlow NR, Geyer MA, Shoemaker JM, Light GA, Braff DL, Stevens KE, et al. Convergence and divergence in the neurochemical regulation of prepulse inhibition of startle and N40 suppression in rats. *Neuropsychopharmacol*, 2006; 31: 506-15.
19. Ma JY, Leung LS. GABA(B) receptor blockade in the hippocampus affects sensory and sensorimotor gating in Long-Evans rats. *Psychopharmacology*, 2011; 217: 167-76.
20. Rowland LM, Edden RAE, Kontson K, Zhu H, Barker PB, Hong LE. GABA predicts inhibition of frequency-specific oscillations in schizophrenia. *J Neuropsych Clin N*, 2013; 25: 83-7.

21. Basar E. A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int J Psychophysiol*, 2012; 86: 1-24.
22. Basar E, Duzgun A. The brain as a working syncytium and memory as a continuum in a hyper timespace: Oscillations lead to a new model. *Int J Psychophysiol*, 2016; 103: 199-214.
23. Buchsbaum M. Individual differences in stimulus intensity response. *Psychophysiology*, 1971; 8: 600-11.
24. Juckel G, Csepe V, Molnar M, Hegerl U, Karmos G. Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996; 100: 527-37.
25. Javitt DC, Schroeder CE, Steinschneider M, Arezzo JC, Ritter W, Vaughan HG. Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: Implications for the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995; 44: 161-75.
26. Zheng J, Wu X, Li L. Metabotropic glutamate receptors subtype 5 are necessary for the enhancement of auditory evoked potentials in the lateral nucleus of the amygdala by tetanic stimulation of the auditory thalamus. *Neuroscience*, 2008; 152: 254-64.
27. Juckel G., Molnar M., Hegerl U., Csepe V., Karmos G. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity-First evidence in behaving cats, *Biol Psychiatry*, 1997; 41: 1181-95.
28. Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos G. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity - A study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT1A autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacol*, 1999; 21: 710-6.
29. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked-potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission- a new hypothesis. *Biol Psychiatry*, 1993; 33: 173-87.
30. Robertson DM, Wasan SM, Skinner DB. Ultrastructural features of early brain stem lesions of thiamine-deficient rats, *Am J Pathol*, 1968; 52 :1081-97.
31. Le O, Heroux M, Butterworth RF. Pyriithiamine-induced thiamine-deficiency results in decreased Ca²⁺-dependent release of glutamate from rat hippocampal slices. *Metab Brain Dis*, 1991; 6: 125-32.
32. Brunel N, Wang XJ. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance, *J Neurophysiol*, 2003; 90: 415-30.
33. Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev*, 2010; 90: 1195-268.
34. Schurmann M, Basar E. Topography of alpha-oscillatory and theta-oscillatory responses upon auditory and visual-stimuli in Humans. *Biol Cybern*, 1994; 72: 161-74.
35. Carvalho FM, Pereira SRC, Pires RGW, Ferraz VP, Romano-Silva MA, Oliveira-Silva IF, et al. Thiamine deficiency decreases glutamate uptake in the prefrontal cortex and impairs spatial memory performance in a water maze test. *Pharmacol Biochem Be*, 2006; 83: 481-9.

Hastanemize başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı: 5 yıllık retrospektif veri

HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV and Anti-HIV seroprevalence among patients admitted to our hospital; five-year retrospective data

Havva AVCIKÜÇÜK¹ (ID), Dilek DÜLGER² (ID), Feray AYDIN³ (ID), Ümmü Sena SARI⁴ (ID)

ÖZET

Amaç: Viral hepatitler ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık sorunlarındandır. Çalışmamızda hastanemize başvuran hastalarda HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin yıllara, cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre dağılımını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2019 yılları arasında hastanemize başvuran hastaların, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 266.891 serum örneğinin 77.562'sinde HBsAg, 45.045'inde anti-HBs, 73.223'ünde anti-HCV ve 71.061'inde anti-HIV testleri, kemilüminesans mikropartikül immunoassay (Architect i2000, Abbott, USA) ve elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas e601, Roche Diagnostic GmbH, Germany) yöntemleri ile çalışılmıştır. Veriler hastanemizin veri tabanından elde edilmiş olup istatistiksel analizinde IBM SPSS 24.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare (χ^2) testi ve Fischer's Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

ABSTRACT

Objective: Viral hepatitis and human immunodeficiency virus (HIV) infections are important health problems in our country as well as all over the world. We aimed to investigate the distribution of seropositivity of HBsAg, anti-HBs, anti-HCV and anti-HIV according to years, genders and age groups in patients who applied to our hospital.

Methods: Results of HBsAg, anti-HBs, anti-HCV and anti-HIV tests performed during 2015-2019 in our hospital were reviewed retrospectively. 77,562 serum samples were studied for HBsAg, 45,045 for anti-HBs, 73,223 for anti-HCV and 71,061 for anti-HIV of a total of 266,891 samples. The tests were analysed using chemiluminescent microparticle immunoassay (Architect i2000, Abbott, USA) and electro-chemiluminescence immunoassay (Cobas 6000, Roche Diagnostic GmbH, Germany) methods. Data were collected from the database of our hospital. Data were analyzed using the SPSS software ver. 24.0. Chi-Square (χ^2) analysis and Fisher's Exact test were used for comparison of categorical variables. The $p < 0.05$ was considered statistically significant.

¹Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Karabük

³Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

⁴Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Havva AVCIKÜÇÜK

Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : havva.sakar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 24.05.2021

Bulgular: Çalışmamızda HBsAg %2.3 (1808/77562), anti-HBs %46.6 (20.975/45.045), anti-HCV %0.6 (456/73.223) ve anti-HIV %0.05 (35/71.061) oranında pozitif saptanmıştır. HBsAg pozitif saptanan 1.808 hastanın %55'inin erkek, %45'inin kadın olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyette de en fazla pozitifliğin 31-50 yaş aralığında (%38.1), en düşük ise ≤ 18 yaş grubunda olduğu (%0.6) saptanmıştır. Anti-HCV pozitif saptanan 456 hastanın %63.6'sının kadın, %36.4'ünün erkek olduğu görülmüştür. Anti-HCV testinde en fazla pozitifliğin ≥ 65 yaş grubunda (%32) olduğu belirlenirken, en düşük pozitiflik oranı ise yine ≤ 18 (%2) yaş grubundadır. Anti-HIV pozitif bulunan hastalar incelendiğinde ise pozitif bulunan tüm hastaların erkek olduğu ve en fazla pozitiflik oranının 19-30 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda tespit ettiğimiz HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranlarının ülke verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. HBsAg ($p < 0,001$), anti-HCV ($p < 0,05$) ve anti-HIV ($p < 0,001$) seropozitiflik oranlarında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, HIV, seropozitivite, seroprevalans

Results: HBsAg, antiHBs, anti-HCV and anti-HIV positivity were 2.3% (1,808/77,562), 46.6% (20,975/45,045), 0.6% (456/73,223) and 0.05% (35/71,061) respectively. Of the 1,808 patients were positive for HBsAg, 55% were males, 45% were females. Of the 456 anti-HCV positive patients, 63.6% were females and 36.4% were males. When assessed by age groups, HBsAg positivity was found to be the highest in the age group 31-50 (38.1%) and lowest in the age group ≤ 18 (0.6%). Anti-HCV positivity was found to be the highest in the age group ≥ 65 (32%) and lowest in the age group ≤ 18 (2%). All patients who were found to be anti-HIV positive were male and the highest positivity rate was between the ages of 19-30.

Conclusion: Our HBsAg, anti-HBS, anti-HCV and anti-HIV results were found to be similar with the country statistical data. There was significant difference in the seropositivity of HBsAg ($p < 0,001$), anti-HCV ($p < 0,05$) and anti-HIV ($p < 0,001$) during the measurement period.

Key Words: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, HIV, seropositivity, seroprevalence

GİRİŞ

Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli halk sağlığı sorunlarındandır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; 2015 yılında tüm dünyada yaklaşık 257 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu, 71 milyon kişi ise kronik HCV enfeksiyonu ile yaşamaktadır ve 2015 yılında, viral hepatitlere bağlı olarak gelişen siroz ve

hepatosellüler karsinoma sebebi ile 1,34 milyon ölüm gerçekleşmiştir (1). DSÖ verilerine göre ülkemiz, HBV için orta düzeyde endemik bölgeler arasında, HCV için ise düşük düzeyde endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, HBsAg seropozitivite oranlarının %2-%7 arasında olduğu görülmekte olup bu veriler daha çok kan donörleri ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (2). Ülkemizde HCV seropozitivitesinin ise %1-%1,9 arasında değiştiği görülmektedir (3).

HIV tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu

olmaya devam etmektedir. DSÖ verilerine göre tüm dünyada, 2019 yılı sonunda HIV ile enfekte tahmini 38 milyon (31,6- 44,5 milyon) insan bulunmakta ve 2018 yılı verilerine göre 770.000 insan HIV ile ilişkili sebeplerden dolayı hayatını kaybetmektedir (4). Ülkemizde ilk HIV olgusu 1985 yılında tespit edilmiş olup 2020 yılı Kasım ayı sonu itibari ile toplam 25.809 HIV(+) kişi ve 1958 AIDS vakası bulunduğu görülmektedir (5). Ülkemizde HIV pozitif saptanan hastaların en sık 20-49 yaş aralığında olduğu ve vakaların %70'inin erkek, %30'unun ise kadın olduğu görülmektedir (6).

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV seropozitifliği ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte, bu çalışmaların büyük kısmı yalnızca kan donörlerinde yapılmıştır. Toplumdaki seropozitiflik oranlarının belirlenebilmesi için, spesifik bir grubu içeren çalışmalar yerine, genel popülasyonu yansıtacak şekilde daha geniş bir hasta grubunu içeren çalışmalar daha yararlı olabilir. Bu sebeple çalışmamıza; 2015-2019 yılları arasında hastanemize çeşitli sebeplerle başvuran ve HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV testleri istenen tüm hastalar dahil edilerek, bu testlerdeki seropozitiflik oranlarının incelenmesi, oranların yıllara, cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre dağılımının belirlenmesi, elde edilen verilerin ülkemiz verileri ile karşılaştırılması ve ülke verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında, hastanemize çeşitli nedenlerle başvuran HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV testleri istenilen hastaların tamamına ait sonuçlar, hastane bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir. Her bir test için, aynı yıl içinde ve yıllar arasında tekrarlayan hasta sonuçları çalışma dışı bırakılarak, 5 yıllık süre içinde bir hastaya ait yalnızca tek bir test sonucunun çalışmada yer alması sağlanmıştır. Tekrarlanan hastaların çalışmadan çıkarılması için, pozitif ve negatif hasta sonuçları için ayrı ayrı olmak üzere, hasta

kimliği esas alınarak Microsoft Excel-2007 programı ile bir sorgulama yapılmış ve tekrarlanan veriler silinmiştir. Testler; 2015, 2016 ve 2017 yıllarında kemilüminesans mikropartikül immunoassay (Architect i2000, Abbott, USA), 2018 ve 2019 yıllarında ise elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas e601, Roche Diagnostic GmbH, Germany) yöntemleri ile üretici firma talimatları doğrultusunda çalışılmıştır. Cihazlarda kullanılan kitlerin prospektüslerinde belirtilen referans aralıklarına göre, HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testlerinde; Architect i2000 için ≥ 1.0 S/CO, Cobas e601 için >1.0 COI olan sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-HBs testi için ise ≥ 10 IU/ml değerler her iki cihaz için de pozitif olarak değerlendirilmiştir. ELISA cihazında anti-HIV reaktif saptanan hastaların örnekleri, doğrulama testi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarına gönderilmiştir. Burada HIV1/2 antikör ayırt edici hızlı doğrulama testi sonucunda pozitif çıkan örnekler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Çalışma sonunda, referans değerinin üzerinde tespit edilen test sonuçları pozitif olarak kaydedilmiştir. Verilerin analizi IBM SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Her bir test için, 2015-2019 yılları arasında pozitiflik saptanan hasta sayılarının dağılımları belirlenmiş, kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler gösterilmiştir. Yıllara göre pozitif saptanan hasta sayıları, cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre pozitiflik sayıları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra, kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare (χ^2) testi ve Fischer's Exact testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda farklılığı bulmak için post hoc analiz uygulanmıştır. Bonferroni düzeltmesinde yeni p değeri hesaplanmıştır. Her bir testin yıllara göre pozitiflik değişimi arasındaki fark, çok gözlü tabloda ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemize çeşitli sebeplerle başvuran, yaşları 1 ay ile 106 yıl arasında değişen toplam 79.602 hastaya ait test sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların %49,8 (n=39.680)'ünün kadın, %50,2 (n=39.922)'sinin ise erkek olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait test sonuçları incelendiğinde; HBsAg testinin toplam 77.562 hastanın 1808 (%2,3)'ünde pozitif olduğu, anti-HBs testinin 45.045 hastanın 20.975 (%46,6)'inde, anti-HCV testinin 73.223 hastanın 456 (%0,6)'sında ve anti-HIV testinin 71.061 hastanın 35 (%0,05)'inde pozitif olduğu görülmüştür. Çalışmamızın kapsadığı yıllar içindeki tekrar eden hastalar ve aynı hastaya ait birden fazla sayıdaki sonuçlar elenmiş ve her bir hastanın çalışma süresince bir kez değerlendirmeye alınması sağlanmıştır.

Anti-HBs pozitif saptanan hastaların yıllara göre dağılımlarına bakıldığında, 2015 yılında; %44 (2281/5186 hasta), 2016 yılında; %43 (4128/9617 hasta), 2017 yılında; %44 (4527/10.281 hasta), 2018 yılında; %46,7 (3764/8059 hasta) ve 2019 yılında; %52,7 (6275/11.902 hasta) oranında pozitiflik

saptanmıştır. 2015-2019 yılları arasında toplam 20.975 hastada (% 46,6) pozitif olarak bulunmuştur.

HBsAg ($p<0,001$), anti-HCV ($p<0,05$) ve anti-HIV ($p<0,001$) pozitif hasta sayılarında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yıllara göre anlamlı değişim, tüm yıllar boyunca saptanmamış olup, belli yıllar arasında saptanmıştır (Tablo 1).

Cinsiyetlere göre bakıldığında; kadınların %2,1'inin HBsAg, %0,7'sinin anti-HCV pozitif, erkek hastaların da %2,5'inin HBsAg, %0,4'ünün de anti-HCV pozitif olduğu saptanmıştır. HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitif bulunan hastaların yıllara, cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. HBsAg pozitif saptanan hastaların %55'inin erkek olduğu görülmüştür. HBsAg pozitif saptanan hastaların cinsiyetlerinde yıllara göre anlamlı farklılık saptanmış olup; p değeri 0,001 bulunmuştur. Anti-HCV pozitif saptanan hastaların dağılımına bakıldığında %63,6'sının kadın olduğu görülmüştür. Anti-HCV testinde yıllara göre, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,51$).

Tablo 1. HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV testlerinde yıllara göre pozitiflik ve negatif hasta sayıları ve oranları.

		2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019	p
		% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
HBsAg	Pozitif	%2,6 (265 _a)	%2,3 (349 _{a,b})	%1,9 (329 _b)	%2,6 (409 _a)	%2,4 (456 _a)	%2,3 (1808)	$p<0,001^*$
	Negatif	%97,4 (9883 _a)	%97,7 (15145 _{a,b})	%98,1 (16747 _b)	%97,4 (15223 _a)	%97,6 (18756 _a)	%97,7 (75754)	
Anti-HCV	Pozitif	%0,5 (55 _a)	%0,5 (95 _{a,b})	%0,8 (109 _b)	%0,8 (98 _b)	%0,6 (99 _{a,b})	%0,6 (456)	$p<0,05^*$
	Negatif	%99,5 (11594 _a)	%99,5 (17329 _{a,b})	%99,2 (14065 _b)	%99,2 (12804 _b)	%99,4 (16978 _{a,b})	%99,4 (72770)	
Anti-HIV	Pozitif	%0,02 (2 _a)	%0,02 (3 _a)	%0,02 (2 _a)	%0,06 (8 _{a,b})	%0,1 (20 _b)	%0,05 (35)	$p<0,001^*$
	Negatif	%99,98 (11104 _a)	%99,98 (15597 _a)	%99,98 (13247 _a)	%99,94 (13983 _{a,b})	%99,9 (17095 _b)	%99,95 (71026)	

*Hbsag, Anti-HCV ve Anti-HIV testlerinin her biri için yıllara göre farklılıkların hangi yıllar arasında olduğunun anlaşılması için hasta sayıları (n) yanında harf işaretleyicileri (a,b) kullanılmıştır. Her bir satır için aynı türden harflerin bulunduğu değerler arasında farklılık yoktur.

Tablo 2. HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV pozitif hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

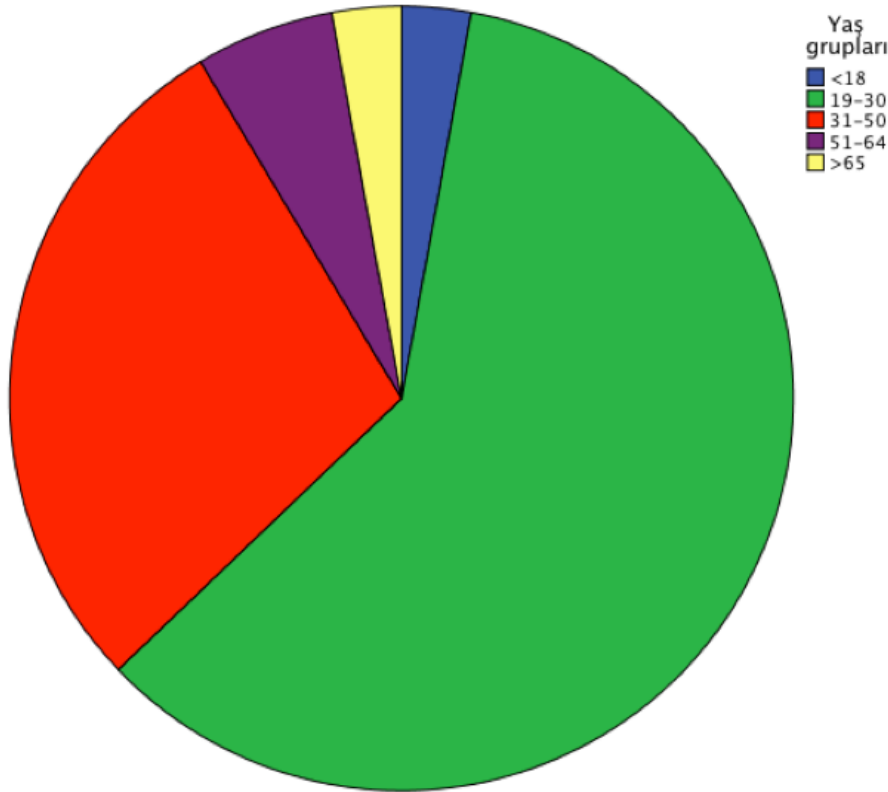
HBsAg	2015		2016		2017		2018		2019		2015-2019	
	Kadın (n=137)	Erkek (n=128)	Kadın (n=177)	Erkek (n=172)	Kadın (n=147)	Erkek (n=182)	Kadın (n=177)	Erkek (n=232)	Kadın (n=177)	Erkek (n=279)	Kadın (n=815) (%45)	Erkek (n=993) (%55)
	n(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤18	1(0,7)	1(0,8)	2(1,1)	1(0,6)	1(0,7)	1(0,5)	0	0	1(0,6)	2 (0,7)	5(0,6)	5(0,5)
19-30	27 (19,7)	32 (25)	29 (16,4)	43 (25)	12 (8,2)	52 (28,6)	21 (11,9)	35 (15,1)	21 (11,9)	34 (12,2)	110 (13,5)	196 (19,7)
31-50	64 (46,7)	41 (32)	64 (36,2)	57 (33,1)	56 (38,1)	56 (30,8)	71 (40,1)	100 (43,1)	63 (35,6)	116 (41,6)	318 (39)	370 (37,3)
51-64	25 (18,2)	34 (26,6)	58 (32,8)	45 (26,2)	47 (32)	44 (24,2)	53 (29,9)	55 (23,7)	66 (37,3)	88 (31,5)	249 (30,6)	266 (26,8)
≥65	20 (14,6)	20 (15,6)	24 (13,6)	26 (15,1)	31 (21,1)	29 (15,9)	32 (18,1)	42 (18,1)	26 (14,7)	39 (14)	133 (16,3)	156 (17,7)
Anti-HCV	Kadın (n=40)	Erkek (n=15)	Kadın (n=59)	Erkek (n=36)	Kadın (n=71)	Erkek (n=38)	Kadın (n=62)	Erkek (n=36)	Kadın (n=58)	Erkek (n=41)	Kadın (n=290) (%63,6)	Erkek (n=166) (%36,4)
≤18	2 (5)	0	1(1,7)	3(8,3)	1(1,4)	1(2,6)	0	0	0	1(2,4)	4(1,4)	5(3)
19-30	5 (12,5)	4 (26,7)	7 (11,9)	12 (33,3)	10 (14,1)	12 (31,6)	5 (8,1)	13 (36,1)	4 (6,9)	9 (22)	31 (10,7)	50 (30,1)
31-50	10 (25)	4 (26,7)	13 (22)	8 (22,2)	15 (21,1)	9 (23,7)	17 (27,4)	6 (16,7)	13 (22,4)	10 (24,4)	68 (23,4)	37 (22,3)
51-64	9 (22,5)	3 (20)	19 (32,2)	4 (11,1)	26 (36,6)	7 (18,4)	17 (27,4)	7 (19,4)	16 (27,6)	7 (17,1)	87 (30)	28 (16,9)
≥65	14 (35)	4 (26,7)	19 (32,2)	9 (25)	19 (26,8)	9 (23,7)	23 (37,1)	10 (27,8)	25 (43,1)	14 (34,1)	100 (34,5)	46 (27,7)
Anti-HIV	Kadın	Erkek (n=2)	Kadın	Erkek (n=3)	Kadın	Erkek (n=2)	Kadın	Erkek (n=8)	Kadın	Erkek (n=20)	Kadın	Erkek (n=35)
≤18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (2,9)
19-30	0	2(100)	0	3(100)	0	1(50)	0	2(25)	0	13(65)	0	21 (60)
31-50	0	0	0	0	0	1(50)	0	5 (62,5)	0	4 (20)	0	10 (28,6)
51-64	0	0	0	0	0	0	0	1 (12,5)	0	1 (5)	0	2 (5,7)
≥65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (2,9)

HBsAg testinde; her iki cinsiyette de en fazla pozitiflik saptanan hastaların 31-50 yaş aralığında (%38,1) olduğu görülmüştür. Bu grubu %28,5 ile 51-64 yaş, %16,9 ile 19-30 yaş ve %16 ile ≥65 yaş grubu takip etmiş olup, en düşük seropozitivite %0,6 ile ≤18 yaş grubunda saptanmıştır. HBsAg pozitif saptanan yaş gruplarında yıllara göre anlamlı farklılık saptanmış olup; *p* değeri; 0,002 bulunmuştur. Anti-HCV testinde, her iki cinsiyete bakıldığında, pozitif olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı; ≥65 yaş (%32), 51-64 (%25,2), 31-50 (%23), 19-30 (%17,8) şeklinde olmuş, en düşük oran yine ≤18 (%2) yaş grubunda gözlenmiştir. Anti-HCV testinde yıllara göre, yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*=0,70).

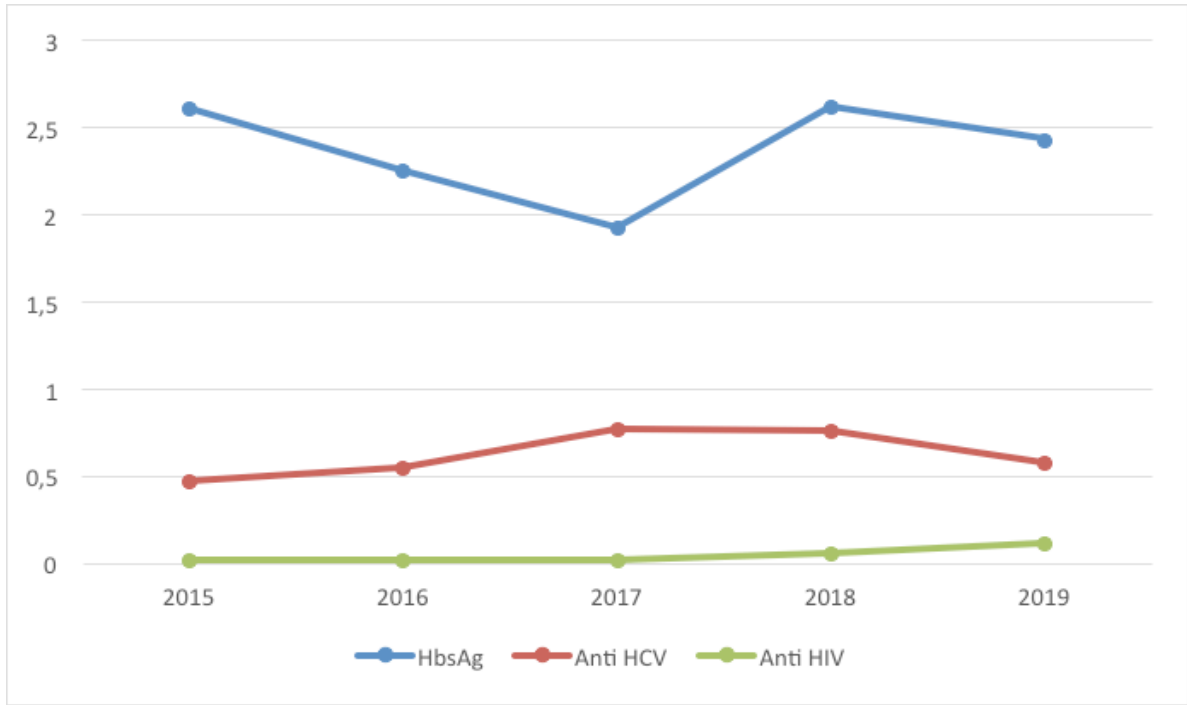
HIV doğrulama sonucuna göre pozitif saptanan

hastalar incelendiğinde, pozitif hasta sayılarında; yıllara göre anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (*p*<0,001) (Tablo 1). Pozitif bulunan tüm hastaların erkek olduğu görülmüş, kadın cinsiyette hiç anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır. Pozitif saptanan hastalarda, yıllara göre yaş grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (*p*=0,22). Ancak pozitif saptanan tüm hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en fazla pozitiflik oranının 19-30 yaş aralığında (%60) olduğu görülmüştür (Şekil1).

HBsAg, Anti-HCV ve anti-HIV testleri için, 2015-2019 yılları arasındaki seroprevalans değişimini göstermek için frekans dağılımları, çizgi diyagramda gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 1. Anti-HIV pozitif saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 2. 2015-2019 yılları arasında HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV testleri seroprevalans değişimi.

TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu olup, akut bir enfeksiyona yol açabileceği gibi kronik hepatit B enfeksiyonuna da yol açabilir. Kronik hepatit B enfeksiyonu, düşük dereceli karaciğer inflamasyonuna, fibrozis ve siroza yol açabilir ve vakaların %25-40'ında hepatosellüler karsinoma gelişebilir (7). DSÖ verilerine göre; Türkiye HBV için orta endemisite bölgeleri arasında yer almakta olup, bu veri daha çok kan donörlerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ülkemizde, 1998 yılında HBV aşısının çocukluk dönemi aşılama takvimine girmesi ve risk gruplarının aşılama ile insidanda düşüş gözlemlenmiştir. Aşılama öncesi dönemde 0-15 yaş grubunda %5,9 olan prevalans, aşılama sonrasındaki yıllarda, aynı grup için %2,84'e düşmüştür (8).

Ülkemizde HBV seroprevalansını araştıran çalışmalarda, HBsAg pozitiflik oranlarının %2,7 ile %13,4 arasında değişen oranlarda saptandığı görülmüştür (9-12). Ülke genelinde HBV seroprevalansının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada ise, ülkemizdeki HBsAg seropozitiflik oranının %4 olduğu görülmüştür (2). Yapılan çalışmalarda Türkiye'nin batı bölgelerinde tespit edilen oranların, doğu bölgelerinden elde edilen oranlara göre daha düşük olduğu görülmektedir. Köksaldı ve ark çalışmasında HBsAg pozitiflik oranı %1,3, Bayırlı-Turan ve ark yaptığı çalışmada %2,97, Aynalı ve ark çalışmasında %5,9, Furuncuoğlu ve ark tarafından 20 yıllık verilerin taranması ile yapılan çalışmada ise %4,24 oranında HBsAg pozitiflik oranı saptanmıştır (13-16). Doğu illerimizde yapılan çalışmalarda da benzer oranlar saptanmakla birlikte, daha yüksek oranda HBsAg seropozitifliği olduğunu

gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dede ve ark çalışmasında %4,5, Denk ve ark çalışmasında %5,7 seropozitiflik saptanırken, Kaya ve ark çalışmasında bu oranın %10,4'e, Turhanoglu ve ark çalışmasında ise %13,4'e yükseldiği görülmüştür (9,12,17,18). Ankara'da kan donörleri ile yapılan bir çalışmada %1 oranında HBsAg pozitifliği saptanırken, bir başka çalışmada bu oran donörlerde %0,87, diğer hastalarda %5,58 olarak tespit edilmiştir (19,20). Bizim çalışmamızda HBsAg seropozitiflik oranı %2,3 olarak bulunmuş olup batı bölgelerinden elde edilen oranlara benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Cinsiyetlere göre bakıldığında; erkeklerde kadınlara göre yüksek HBsAg seropozitifliği olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Dede ve ark çalışmasında erkeklerde %7,4 oranında pozitiflik saptanırken, kadınlarda bu oran %3 olarak tespit edilmiştir (9). Yapılan benzer çalışmalarda erkeklerdeki pozitiflik oranının kadınlara göre yüksek olduğu görülmüştür (14,17). Çalışmamızda ise, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda HBsAg pozitifliği görülmüş olup, yıllara göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Erkek cinsiyet HBV için risk faktörleri arasında tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, erkeklerde serum HBsAg prevalansının daha yüksek olduğunu, HBV taşıyıcısı olan kadınlarda, erkeklere göre daha düşük viral yük tespit edildiğini ve yine erkeklerde HBV ilişkili hepatosellüler karsinoma gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler HBV enfeksiyonu ve patogenezinin cinsiyet hormonları ile düzenleniyor olabileceğini düşündürmektedir. Fare modelleri ile yapılan çalışmalara göre; HBV ile enfekte dişi farelerde erkeklere göre daha yüksek CD8+T hücre aktivitesi tespit edildiği ve daha az sayıda intra hepatik Treg hücresi saptandığı görülmüştür. Ancak HBV enfeksiyonuna karşı gelişen doğal ve kazanılmış bağışık yanıtta, cinsiyet hormonlarının etkisi tam olarak bilinmemektedir (21). HBV aşısının çocukluk çağı aşılama takvimine girmesi ile birlikte çocuklarda HBV seropozitiflik oranlarında azalma meydana gelmiştir.

Altan ve arkadaşlarının çalışmasında, çocuklarda %0,8 HBsAg pozitifliği saptanmış olup, yaş gruplarına göre bakıldığında, en yüksek seropozitivitenin HBV aşısının rutin aşılama takviminde olmadığı dönemde doğanlarda olduğu görülmüştür (22). Güçlü ve ark çalışmasında, yaş gruplarına göre HBV serolojisi araştırılmış; en düşük pozitiflik oranının 0-12 yaş grubunda, en yüksek pozitiflik oranlarının ise 51-60 yaş grubunda olduğunu tespit etmişlerdir (23). Yapılan farklı çalışmalarda anti-HBs pozitifliği %34,4-45,7 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (9,11,17). Çalışmamızda da, Güçlü ve ark çalışmasına benzer şekilde HBsAg pozitiflik oranı en düşük 0-18 yaş grubunda (%0,6) bulunmuştur. Çalışmamızda en yüksek pozitiflik oranı ise 31-50 (%38,1) yaş grubunda görülmüş ve yıllara göre yaş grupları arasında pozitif hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Pozitiflik oranı yüksek tespit edilen grupların, hepatit B aşısının çocukluk çağı aşılama takvimine alınmasından önceki yıllarda doğan kişiler olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 2015 ve 2017 yıllarında %44, 2016'da %43, 2018'de %46,7 ve 2019 yılında %52,7 oranında anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır. Tüm yıllara bakıldığında Anti-HBs pozitiflik oranının %46,6 (45.045 hastada 20.975 pozitif) olduğu ve ülke verileri ile benzer olduğu görülmüştür.

HCV prevalansının, batı ve merkez Avrupa ülkelerinde %2,4 iken, doğu Avrupa ülkelerinde %2,9 olduğu görülmektedir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, bölgelere göre %0,29-1,35 arasında değişen oranlar görülmektedir. Viral Hepatit Derneği tarafından yapılan ve 78 ili kapsayan çalışmada anti-HCV seropozitifliği %0,6 olarak bulunmuştur (25). Çalışmamızda HCV seropozitivite oranı %0,6 bulunmuş olup, bu değer ülke verileri ile benzerdir. Cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre bakıldığında; bazı çalışmalarda kadınlarda daha yüksek oranda tespit edildiği görülmekle birlikte, genel olarak cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (10,14,17,26). Çalışmamızda ise anti-HCV pozitif saptanan hastaların %63,6'sının kadın olduğu görülmüş ancak yıllara

göre, cinsiyetler ($p=0,51$) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aydemir ve ark çalışmasında anti-HCV seropozitifliği %1,12 olarak saptanmış olup, en yüksek pozitiflik oranı 50 yaş ve üstünde (%2,1) görülmüştür (27). Çalışmamızda da en fazla pozitifliğin (%32) ≥ 65 yaş grubunda olduğu görülmekte olup, anti-HCV testinde yıllara göre, yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,70$).

DSÖ verilerine göre Avrupa'da 2,5 milyon kişi HIV ile enfektedir (28). Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün verilerine göre yıllar içinde vaka sayılarında artış olduğu görülmekte olup, doğrulama testi sonucuna göre her bir yılda pozitif tespit edilen hasta sayıları; 2016 yılında 2.684, 2017 yılında 3.271, 2018 yılında 3.953, 2019 yılında ise 4.037'dir. 30 Kasım 2020 tarihi itibarı ile 2020 yılında bildirilen hasta sayısı ise 1.492'dir. 2020 yılında bildirilmiş olan vakaların %85,86'sı erkek, %14,14'ü kadındır ve en fazla 25-29 yaş grubundadır (5). Türkiye'de HIV seropozitifliğini araştıran çalışmalarda, hiç pozitiflik saptanmayan çalışmalar olduğu gibi, değişik oranlarda pozitifliklerin de tespit edildiği görülmüştür. Ege ve ark çalışmasında hiç pozitif hasta saptanmazken, Dede ve ark çalışmasında %0,007, Şamlıoğlu ve ark çalışmasında ise %0,08 olarak saptanmıştır (9,29,30). Dinç ve arkadaşlarının çalışmasında %0,11 oranında pozitiflik saptanırken, Bayındır-Bilman ve ark çalışmasında %0,02 bulunmuştur (31,32). Gürkan ve ark tarafından Ankara'da yapılan çalışmada ise anti-HIV seropozitiflik oranı %0,087 olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda %0,05 oranında anti-HIV seropozitifliği saptanmış olup, ülke verilerine benzer olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda anti-HIV pozitif saptanan hastaların genellikle erkek olduğu görülmüştür (9,17,30). Dinç ve ark 2015-2018 yıllarını kapsayan çalışmasında, pozitif bulunan hastaların %89,2'sinin erkek olduğu ve daha çok 24-35 yaş arasında olduğu görülmüştür. Yıllara göre pozitiflik oranlarına bakıldığında, yıllar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (31). Bayındır-Bilman ve ark 2014-2018 yılları arasında inceledikleri çalışmalarında da pozitif bulunan hastaların %90,9'unun erkek olduğu

ve ortalama yaşın da 32,5 olduğu görülmüştür. Bu çalışmada önceki yıllara göre, 2018 yılında pozitif tespit edilen hasta sayısının fazla olduğu görülmektedir (32). Çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde anti-HIV pozitif saptanan tüm hastaların erkek olduğu ve pozitif saptanan hastaların en fazla 19-30 (%60) yaş grubunda olduğu görülmüştür. Yıllara göre bakıldığında 2015-2017 yılları arasında 1-3 arasında değişen sayılarda pozitiflik saptanırken, 2019 yılı en fazla pozitif hastanın ($n=20$) saptandığı yıl olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda tespit ettiğimiz HBsAg, Anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranlarının ülke verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitivitesi açısından yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Ancak bu farklılığın tüm yılları kapsayan bir artış eğilimi şeklinde olmadığı, belirli yıllar arasında olduğu görülmüştür. HBsAg, Anti-HCV ve anti-HIV testlerinde seropozitivite oranlarında yıllara göre değişiklikler olmakla birlikte, 2015-2019 yılları arası seroprevalans değişim grafiğine bakıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Yıllar arasında pozitif bulunan hasta sayılarındaki artışın sebebinin, artan test sayısına bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Her ülkenin, bölgenin ve hatta merkezlerin seropozitiflik oranları değişkenlik gösterebilmektedir. Hastanemizin geniş bir bölgeye hizmet vermemesinden dolayı çalışmamız, bölgemizin veya ülkemizin seropozitiflik oranlarını yansıtmada yetersiz kalabilir. Ancak, çalışmamızdan elde edilen sonuçların, bölge verilerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Her merkezin seropozitiflik verilerini belirlemesi, ülkemizdeki gerçek prevalansın ortaya konmasında önemli katkılar sağlayacaktır.

HBsAg pozitif saptanan kişilerin daha çok aşılama programından önce doğanlar olması, aşılamanın HBV enfeksiyonundan korunmadaki etkinliğini göstermektedir. Aşılama programlarının etkili bir şekilde uygulanması, topluma yönelik eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının yapılması, hepatit ve HIV enfeksiyonlarının azaltılmasında önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report; 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Erişim tarihi: 11 Haziran 2020.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect, 2015; 21 (11): 1020-6.
3. Kıyak Çağlayan E, Sarı N, Kader Ç, Balcı M, Uyar M, Seçkin L, ve ark. Polikliniğimize başvuran hastalarda hepatit B, C, HIV seroprevalansı ve hepatit B aşılama düzeyi. Bozok Tıp Derg, 2013; 3 (3): 27-30.
4. World Health Organization (WHO). Data on the size of the HIV/AIDS epidemic. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/data-on-the-size-of-the-hiv-aids-epidemic>. Erişim tarihi: 2 Ocak 2021.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS İstatistik. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>. Erişim tarihi: 02 Ocak 2021.
6. Uzun B, Güngör S, Er H, Pektaş B, Demirci M. İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran poliklinik hastalarında HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi, 2013; 19 (3): 123-5.

7. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature reviews*, 2018; 4:18035.
8. Özkan H. Epidemiology of chronic hepatitis B in Turkey. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 2018; 8 (1): 73-4.
9. Dede G, Gülen G, Paşa Ö, Çanak F, Haykır Solay A. Bitlis ve Tatvan Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2015; 16: 122-5.
10. Şafak B. Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HCV ve Anti HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013; 19 (2): 43-5.
11. İnci A, Okay M, Güven D. Artvin Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013; 19 (1): 41-4.
12. Turhanoğlu M, Onur A, Bayındır Bilman F, Ayaydın Z, Samancı Aktar G. Eight year seroprevalence of HBV, HCV and HIV in Diyarbakir Training and Research Hospital. *Int J Med Sci*, 2013; 10 (11): 1595-601.
13. Köksaldı Motor V, Evirgen Ö, Aksakal M, İnci M, Önlen Y, Ocak S. Hatay Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'ne Başvuran Kadınlarda Hepatit B ve Hepatit C Seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 2010; 16 (2): 53-6.
14. Bayırlı Turan D, Kuruoğlu T, Gümüş D, Kalaycı F, Şerefhanoglu K. Seroprevalence of HBsAg and anti-HCV for patients who admitted to third step hospital: Six-year retrospective data. *Ege Journal of Medicine*, 2019; 58 (2): 149-53.
15. Aynali A, Cicioğlu Arıdoğan B, Nurlu Temel E, Çarsancaklı AS, Sesli Çetin E. Bir üniversite hastanesinde çalışılan örneklerde HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV seropozitiflik oranları. *Genel Tıp Derg*, 2016; 26 (4): 106-8.
16. Furuncuoğlu F, Sağlam F, Bolukbaş FF, Bolukbaş C, Ozturk R. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in İstanbul: A 20-year survey. *Viral Hepatitis Journal*, 2016; 22: 88-91.
17. Denk A, Demircan F, Özden M, Kılınç F. Elazığ ilinde özel bir hastaneye başvuran kişilerde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seropozitifliklerinin araştırılması. *F Ü Sağ Bil Tıp Derg*, 2014; 28 (2): 51-4.
18. Kaya Ş, Baysal B, Temiz H, Karadağ Ö, Ozdemir K, Bilman F. Seroprevalence of hepatitis B and C among patients admitted to a tertiary hospital. *Viral Hepatit Dergisi*, 2014; 20 (3): 120-4.
19. Dinç B, Karabiber N, Yağcı S, Aykut Arca E, Gürbüz A, Tolunay EA. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan donörlerinin serolojik profili. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68 (1): 17-22.
20. Gurkan Y, Toyran A, Aksoy A, Alaca Coşkun F, Sezer A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların ve kan donörlerinin hepatit ve HIV seroprevalansının belirlenmesi ve Anti-HCV pozitif hastaların HCV RNA seviyelerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013; 19 (3): 131-5.
21. Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: Synergy of sex hormones and immun responses? *Front Immunol*, 2018; 9:2302.
22. Altan H, Demirtaş S, Taş D, Budakoğlu İ. Ankara'da bir devlet hastanesine başvuran çocuklarda hepatit B seroprevalansının belirlenmesi. *Ankara Med J*, 2017; 1: 1-8.
23. Guclu E, Ogutlu A, Karabay O. A study on the age-related changes in hepatitis B and C virus serology. *Eurasian J Med*, 2016; 48: 37-41.
24. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Digestive and Liver Disease*, 2014; 46: 158-64.
25. Tosun S, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, et al. Evaluation of risk factors associated with HBsAg and anti- HCV seropositivity: Results of a nationwide population-based epidemiological survey study in Turkey. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*, 2018; 7: 34.
26. Copur Cicek A, Duygu F, İnakçı İH. Şanlıurfa ilinde kadın hastalıkları ve doğum hastanesine başvuran kadınlarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı: Üç-yıllık değerlendirme. *Viral Hepatit Dergisi*, 2012; 18 (1): 15-8.

27. Aydemir Ö, Demiray T, Koroğlu M, Ciftci İH, OzbekA, Altındış M. Farklı yaş gruplarında hepatit C sıklığı; elli yaş üstü bireyler Anti-HCV yönünden bir kez taranabilir. *Viral Hepatit Dergisi*, 2015; 21 (2): 40-3.
28. World Health Organization (WHO). Data and statistics. <https://www.who.int/hiv/data/en/>. Erişim tarihi:15 Haziran 2020.
29. Ege B, Ozcan Kucuk A, Koparal M. Investigation preoperative seroprevalence of HBsAg, anti-HBS, anti-HCV, anti-HIV and vaccination level of patients undergoing dental surgical procedure under local anesthesia. *Annals of Medical Research*, 2019; 26 (8): 1503-7.
30. Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Yılmaz Hancı S, Doğan G, Bayram A, Ağuş N, ve ark. Üçüncü basamak bir hastanede iki yıllık HIV pozitifliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76 (4): 391-4.
31. Dinç HÖ, Özbey D, Sirekbasan S, Gareayaghi N, Kocazeybek BS. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2018 dönemi HIV tarama ve doğrulama verilerinin seroepidemiyolojik değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 2019; 33 (3): 89-94.
32. Bayındır Bilman F. HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevalence among patients presenting to a state hospital between 2014 and 2018. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*, 2019; 8: 14.

Parent's attitude and knowledge on HPV vaccination: A descriptive study

Ebeveynlerin HPV aşılması hakkındaki bilgileri ve tutumları: Tanımlayıcı çalışma

Serkan TURSUN¹ (ID), Hüsnüye YÜCEL² (ID), Esmâ ALTINEL AÇOĞLU² (ID)

ABSTRACT

Objective: Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease and can be prevented by vaccination. The most important factors affecting the vaccination rates may be parents' knowledge levels and opinions on the issue and their total income levels. Moreover, parental hesitancy against vaccination, including even those in the national vaccination programs, has recently gradually increased in Turkey and worldwide. Ultimately, in this study, it was aimed to determine parents' knowledge and opinions on the HPV vaccination and the factors affecting their vaccination decisions.

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted with 552 parents of 9-18-year-old daughters and sons at two research hospitals in 2020 in Turkey. Face-to-face interviews were carried out to collect data on the parental knowledge levels and attitudes regarding HPV vaccination, as well as reasons for refusal.

Results: Of the 552 parents, 438 were mothers and 114 were fathers. More than half of the parents (69%) stated that they had not heard of HPV vaccines. After a short briefing, the parents were separately

ÖZET

Amaç: Human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıktır ve aşı ile önlenir. HPV enfeksiyonu için aşılanma oranlarını etkileyen en önemli faktörlerin, ebeveynlerin konuyla ilgili bilgi düzeyleri ve düşünceleri ile toplam gelir düzeyleri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ulusal aşılanma programlarında olanlar da dahil olmak üzere, ebeveynlerin aşılanmaya karşı tereddütleri, Türkiye'de ve Dünya'da son zamanlarda giderek artmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma ebeveynlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi ve görüşlerini ve aşılanma kararlarını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Bu kesitsel tanımlayıcı çalışma, Türkiye'de 2020 yılında iki araştırma hastanesinde 9-18 yaş arası kız ve erkek çocukları olan 552 ebeveyn ile gerçekleştirilmiştir. Ebeveynlerin HPV aşısı ile ilgili bilgi düzeyleri ve tutumları ile aşılanmayı reddetme nedenleri hakkında oluşturulan anket yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan 552 ebeveynin 438'i anne ve 114'ü babadır. Ebeveynlerin yarısından fazlası (%69) HPV aşısı ile ilgili daha önce herhangi bir bilgiye sahip olmadıklarını belirtmiştir. Kısa bir bilgilendirmenin

¹Kırıkkale University, School of Medicine, Pediatrics Department, Kırıkkale

²Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Pediatrics Department, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Serkan TURSUN

Kırıkkale Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Genel Pediatri Polikliniği, Kırıkkale - Türkiye

E-posta / E-mail : drtursun@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 15.06.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.75725

Tursun S, Yücel H, Altinel Açoğlu E. Parent's attitude and knowledge on HPV vaccination: A descriptive study.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 409 - 418

asked about their thoughts on having their daughters and sons vaccinated with HPV. The majority of the parents with daughters (76.7%; among 532) and 74.6% of 508 parents with sons were positive for vaccination. After informed of the cost of vaccines and the required number of doses, 11.2% of the parents (n=62) stated that they would not have their children vaccinated even if the vaccine was provided by the state for free. The main reason for such an approach may be since they did not have enough information about vaccines [59.6% (n=37)].

Conclusion: Most of the parents did not have enough information about HPV vaccines. The parental vaccine acceptance rates were significantly affected by the paid vaccination. Healthcare professionals have a great responsibility for enlightening families on raising vaccination awareness and increasing vaccine acceptance rates among parents.

Key Words: Human papillomavirus, HPV vaccines, parental knowledge

ardından, ebeveynlere ayrı ayrı kızlarına ve oğullarına HPV aşısı yaptırma konusundaki düşünceleri sorulmuştur. Kız çocuğu olan ebeveynlerin çoğunluğu (%76,7; 532) ve erkek çocuğu olan 508 ebeveynin %74,6'sı aşılamaya için pozitif tutum sergilemiştir. Aşıların maliyeti ve gerekli doz miktarı konusunda bilgilendirildikten sonra, ebeveynlerin %11,2'si (n=62) aşı devlet tarafından ücretsiz sağlansa bile çocuklarına aşı yaptırmayacağını belirtmiştir. Böyle bir yaklaşımın ana nedeni olarak ebeveynlerin aşılar hakkında yeterli bilgiye sahip olmamaları gösterilebilir [%59,6 (n=37)].

Sonuç: Araştırmaya katılan ebeveynlerin çoğunun HPV aşıları hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, ücretli aşılamaya, ebeveynlerin aşı kabul oranlarını önemli ölçüde etkilediği sonucuna varılmıştır. Sağlık çalışanlarının, aileleri aşılamaya konusunda bilinçlendirme ve ebeveynler arasında aşı kabul oranlarını artırma konusunda büyük sorumlulukları olduğu aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Human papilloma virüsü, HPV aşıları, ebeveyn bilgisi

INTRODUCTION

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease. Its role in the etiology of cervical, anal, penile, and oropharynx cancers, as well as genital warts, was well-defined (1). The International Agency for Research on Cancer classifies HPV genotypes in connection with the oncogenic potential. HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, and 70 are considered as high risk genotypes (2,3). HPV 16 and 18 are the most common genotypes in women worldwide and associated with most of the cases in invasive cervical and anal cancers (4-6). HPV 6 and 11 are responsible

for 90% of anogenital warts, which may reduce the life quality (7). HPV-related diseases can be prevented successfully by prophylactic vaccination. Vaccines are more effective if administered before sexual intercourse (8). Three types of HPV vaccine are currently available. These are Cervarix® (bivalent vaccine against HPV 16 and 18), Gardasil® (quadrivalent vaccine against HPV 16, 18, 6, and 11), and Gardasil®-9 (NanoValent vaccine against HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, and 11). They are all effective against strains of the virus leading to precancerous lesions (1). Those HPV vaccines are recommended to be administered in two doses to both girls and boys aged 9-14 years and three doses

after the age of 15 (9).

In the United States (US), routine HPV vaccination started to be recommended for females and males between the ages of 9-26 in 2006 and 2011, respectively. However, HPV vaccination rates remained suboptimal due to a lack of adequate knowledge and awareness on HPV (10). Australia, New Zealand, Brazil, Canada, Israel, and most European countries have already included HPV vaccine into their national vaccine programs for boys and girls (11). Bivalent and quadrivalent HPV vaccines are also available in Turkey, but they are not listed in the National Vaccine Program of the Ministry of Health.

The most important factors affecting the vaccination rates may be parents' knowledge levels and opinions on the issue and their total income levels. Moreover, parental hesitancy against vaccination, including even those in the national vaccination programs, has recently increased in Turkey and worldwide (12,13). Ultimately, in this study, it was aimed to determine parents' knowledge levels and opinions on the HPV vaccination.

MATERIAL and METHOD

This cross-sectional descriptive study was carried out with 552 parents with 9-18-years-old daughters and sons at Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital and the School of Medicine, Kırıkkale University between January-February, 2020. Ethics committee approval was obtained from Kırıkkale University Non-invasive Research Ethics Committee (Date: 08.01.2020, Number: 2019.12.20), and signed informed consent forms were sought from all the parents (either from the father or the mother).

Face-to-face interviews were performed to collect data on the parental knowledge levels and attitudes regarding the HPV vaccination, as well as their reasons for refusal. The parents were recruited to the interviews after examining their children, and each interview lasted for approximately 10 minutes.

The participants were read out the questions, from an anonymous questionnaire adapted from previous studies, and their responses were recorded on the questionnaire form. The survey instrument is given in the Appendix. Open-ended, close-ended, and multiple-choice questions were asked to the participants about their socio-demographic information and knowledge and opinions on HPV vaccines. The parents were not assisted when responding to the questions. The parents having healthcare-related jobs were excluded from the study since they could have been informed of HPV vaccines.

Close-ended questions were asked to the parents to uncover their knowledge levels on HPV vaccines and their awareness of the fact that cervical cancer is a vaccine-preventable disease. Multiple-choice questions were used to collect information about the parents' educational attainment, monthly income levels, and vaccination approaches after they were informed about HPV. After informing the parents briefly about HPV, their opinions were asked about having their children vaccinated. The parents were informed about two available types of HPV vaccine in our country, their costs, and the requirement that three doses should be administered within 6 months. Then, those stating that they would not allow their children to be vaccinated even if the vaccine was provided by the state for free were inquired with an open-ended question about the reasons for disallowance. The utilized questionnaire is available in the Appendix.

SPSS version 15.0 (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. Continuous variables were shown as means and standard deviations, and categorical variables were displayed as numbers and percentages.

RESULTS

Of the 552 parents; 438 were mothers and 114 were fathers. The mean age of the parents was 39.1±5.9 years. In terms of educational attainment,

Appendix: Questionnaire Form

1. How old are you?
2. What is your educational background?
a) Illiterate b) Primary school c) Middle school d) High school e) University
3. What is your monthly income level? (") *
a) <"2000 b) "2.000-5.000 c) >"5.000
4. How many children do you have alive?
5. **Can you write down the age and gender of your child(ren)?**
6. What is your relationship with your child(ren)?
a) Mother b) Father
7. Have you heard of HPV vaccines before?
a) Yes b) No
8. Do you know that cervical cancer is a vaccine-preventable disease?
a) Yes b) No
9. Cervical cancer is one of the most common cancer types in women. Cervical cancer can be prevented in the future with HPV vaccines administered to children starting from the age of 9. In line with this information, would you consider having your daughter(s) vaccinated to prevent her future cervical cancer?
a) Yes b) No
10. Men can carry the HPV germ in their genitals without any symptoms and infect their partners. More rarely, it can cause cancer in the genitals of men. These risks can be greatly reduced with HPV vaccines that can be administered to boys from the age of 9 on their arms. Based on this information, would you consider having your son(s) vaccinated?
a) Yes b) No
11. There are two types of HPV vaccine. For the HPV vaccine to prevent cervical cancer, it should be administered in 2 doses to children at 9-14 years of age and 3 doses after 15 years of age. The price of each vaccine varies between 300-450 TL and is not covered by the state. In this case, would you consider having your daughter(s) vaccinated?
a) I would consider getting my daughter(s) vaccinated if the vaccine was provided by the state for free.
b) I accept it under any circumstances.
c) Even if the vaccine is provided by the state for free, I will not accept it.
12. If your answer to the above question is "c" (even if it is provided by the state free of charge, I will not accept it), can you write down your reason?

*1 USD ="5.95 (January, 2020)

35.4% of mothers and 16.7% of fathers had poor education (illiterate or primary school graduates). The frequencies of mothers having graduated from middle school, high school, and university were 18.3, 31.5%, and 14.8%, respectively. For fathers, they were 19.3%, 39.5%, and 24.6%, respectively (Table 1).

Monthly income levels were divided into three groups as "below "2000" (53.1%), "between "2000-5000" (36.8%), and "over "5000" (10.1%), respectively. There were 321 (73%) housewife mothers, while others were employed. Twenty-six fathers (22.8%) were unemployed.

Table 1. The demographic characteristics of the parents and their opinions on HPV vaccines

Parameters	Mothers (n=438)	Fathers (n=114)
Mean Age	38.7±5	40.8±5
Educational Attainment		
Illiterate	9 (2.1%)	-
Primary School	146 (33.3%)	19 (16.7%)
Middle School	80 (18.3%)	22 (19.3%)
High School	138 (31.5%)	45 (39.5%)
University	65 (14.8%)	28 (24.6%)
Monthly Income		
<"2000	257 (58.7%)	36 (31.6%)
"2000-5000	139 (31.7%)	64 (56.1%)
>"5000	42 (9.6%)	14 (12.3%)
Ever heard of HPV vaccines?		
Yes	157 (35.8%)	14 (12.3%)
No	281 (64.2%)	100 (87.7%)
Question 8*		
Yes	160 (36.5%)	14 (12.3%)
No	278 (63.5%)	100 (87.7%)
Question 9*		
Yes	316 (74.8%)	92 (83.6%)
No	106 (25.2%)	18 (16.4%)
Parents without a daughter	16	4
Question 10*		
Yes	291 (73.3%)	88 (79.3%)
No	101 (25.4%)	21 (18.9%)
Indecisive	5 (1.3%)	2 (1.8%)
Parents without a son	41	3
Question 11*		
a) If the vaccine was provided by the state free of charge, I would have it done.	350 (79.9%)	99 (86.8%)
b) I would have it done under any circumstances	36 (8.2%)	5 (4.4%)
c) Even if the vaccine was provided by the state free of charge, I would NOT have it done.	52 (11.9%)	10 (8.8%)
Question 12*	(n=52)	(n=10)
I don't know enough about vaccines	30	7
I don't trust vaccines	13	3
I don't think vaccines are necessary	4	0
I fear their side effects	3	0
I don't think vaccines are useful	1	0
My child would not want to be vaccinated when grown up	1	0

*Appendix questions

It was found that the majority of the participants (69%) had never heard of HPV vaccines before. About the same number of the participants (68.5%) did not know that cervical cancer is a vaccine-preventable disease. After a short briefing, the parents were asked separately about their thoughts on having their children vaccinated. It was found out that 76.7% of 532 parents with daughters and 74.6% of 508 parents with sons were positive for vaccination for their children. The parents were also informed about the costs and required number of doses of the vaccines. Accordingly, 88.7% of the parents (n=490) accepted having their children to be vaccinated. Nearly four-fifths of the parents (81.3%; n=449) were positive for vaccination if the vaccine was provided by the state free of charge. The number of those accepting the vaccination for their children under all circumstances was 41 (7.4%). Finally, 11.2% (n=62) were negative

even if the state provided the vaccine for free.

Then, it was inquired what kind of reasons were proposed by those against the vaccination in any case. An open-ended question about the reason was asked to participants who reply "I will not accept even if the vaccine is provided free of charge by the state". The major (59.6%; n=37) reason was that they did not have enough information about the vaccines (Table 1). This was followed by lack of confidence in the vaccines (25.8%; n=16), feeling vaccines being unnecessary (6.4%; n=4), and concerns about the possible side effects (4.8%; n=3). Besides, a parent (1.6%) had a thinking that vaccines are not beneficial, another (1.6%) thought that children would not want to be vaccinated when they grew up. The parental responses are shown in Table 1, and Table 2 displays the characteristics of parents who did not intend to have their children vaccinated.

Table 2. The characteristics of the parents who did not consider vaccination to their children even if the vaccine was provided by the state free of charge

Total Numbers and Percentages	n=62 (100%)
Mean Age	39.3±6.1
Educational Attainment	
Illiterate	1 (1.6%)
Primary School	15 (24.2%)
Middle School	17 (27.4%)
High School	19 (30.6%)
University	10 (16.1%)
Monthly Income	
<"2000	34 (54.8%)
"2000-5000	24 (38.7%)
>"5000	4 (6.5%)
Ever heard of HPV vaccines?	
Yes	11 (17.7%)
No	51 (82.3%)
Do you know that cervical cancer is a vaccine-preventable disease?	
Yes	15 (24.2%)
No	47 (75.8%)

DISCUSSION

Cervical cancer can be diagnosed early with regular cervical cancer screening and is a disease that can be prevented by vaccination. HPV infections are responsible for nearly all cervical and anal cancers, approximately 70% of the vulva, vaginal, and oropharyngeal cancers and 60% of the penile cancers (14). Nevertheless, treatment of the disease is more difficult and expensive and requires a longer time compared to vaccination. Parental attitudes and decisions play an important role in the HPV vaccination of adolescents, especially in countries that do not include HPV vaccines in their national vaccination programs, like Turkey. There are many factors affecting the vaccination decision, including parental knowledge level on HPV vaccines, gender differences, socio-demographic variables, cultural characteristics, religious beliefs, and income levels.

In the present study, about two-third of the parents declared that they had never heard HPV vaccines and did not know that cervical cancer is a vaccine-preventable disease. The poor knowledge and awareness among parents are not surprising since the vaccines have not yet been included in the national vaccination program. Furthermore, since people are not informed regularly about HPV vaccines, cervical cancer occurs in women at advanced ages. Poor knowledge of parents on HPV-related diseases and HPV vaccines are widespread worldwide (1,8,15,16). In Thailand, where HPV vaccines are not included in the national vaccine program, 54% of the parents were determined to have no knowledge about these vaccines. In the same study, Grandahl et al. found that there was a relationship between the parents' knowledge and religious beliefs and their vaccine acceptance (8). In a study conducted with 746 parents in Indonesia, it was determined that 66.0%, 16.6%, and 15.8% heard about cervical cancer, HPV, and HPV vaccination, respectively. It was reported that the HPV vaccine acceptance rate was very high (96.1%) after receiving information about vaccination (16).

Different results were reported in similar studies in many countries. The acceptance rate of HPV vaccines was found to be 52%, 77%, and 88% in China, Mexico, and the Netherlands, respectively (17-19). After brief information via questionnaire in our study, 88.7% of the parents thought to have their children vaccinated. Informing parents about HPV vaccines and physician recommendations of these vaccines can be among the main factors affecting vaccination rates.

The USA is among the countries where HPV vaccines are implemented free of charge; it was reported that 28% of parents refused HPV vaccines and 8% delayed them. The most common reasons for refusal or delay were that the parents thought their children were not sexually active, concerned about persistent health problems, or their children did not need such vaccines (20). Mendes Lobao et al. reported that parents who refused HPV vaccines indicated that they did not find HPV vaccines safe since they could cause severe reactions and adverse event, that girls aged 9-13 years were too young for vaccination, and that HPV vaccines could cause unexpected sexual activity in girls (21). In our study, it was discovered that 11.2% of the parents refused to have their children vaccinated even after being informed via the questionnaire. They commonly showed having no relevant knowledge and mistrust as reasons for vaccination refusal, which suggests that parents should be informed more about this issue to increase HPV vaccination rates.

Although HPV vaccines are recommended for girls and boys, parents can think the opposite about the HPV vaccination of their daughters and sons. In Brazil, parents agreed to have their daughters (92%) and sons (86%) vaccinated. The most apparent reason suggested by those who accepted vaccination to their daughters, but sons, was that they knew that the vaccine was not recommended to boys (21). Parental acceptance of HPV vaccination for their sons and daughters was reported price-sensitive in China; the study inquired the parent's vaccination decisions by vaccine fees. As a result, parental acceptance of vaccines for their sons vs. daughters

was 14.9% vs. 27.4% if the vaccine was available at market price, while it was about 30% vs. 50% if the price was halved. About half of the parents (50% vs. 60%) accepted vaccination if free HPV vaccines were available. However, vaccine acceptance rates of parents were lower for their sons under all three price estimations (22). In our study, 76.6% of the parents with a daughter and 74.6% of those with a son agreed to have their children vaccinated. However, 1.26% (n=7) of the parents remained undecided about the vaccination of their sons. It may be because more than half of the parents had heard of HPV vaccines for the first time at the time of the study and the questionnaire provided the parents with limited information. The fact that parental acceptance of vaccination for their sons was relatively low compared to daughters suggests that they have different opinions on sexually-transmitted HPV. HPV vaccines can be purchased from pharmacies in Turkey. More than half of the parents in our study had a very low-income level [below monthly minimum wage; "2020 for 2019 December (23)]; 73% of mothers were housewives and 22.8% of fathers were unemployed. After giving information about the cost of vaccines and the required number of doses, 88.7% (n=490) of parents accepted vaccination to their children. The majority of them (81.3%) stated that they could only get vaccines if they were free. This result may be related to the fact that our hospital serves people with a low socio-economic level as considering the economical and educational status of participants. Because 53.1% of the parents who answered the questionnaire had a monthly income below "2000 and 35.4% of mothers and 16.7% of fathers had poor education (illiterate or primary school graduates).

Parental acceptance of vaccination for girls was reported as 88% in Canada, and there was no significant relationship between the educational attainment of the parents who accepted and refused vaccination and vaccine acceptance (24). In our study, among parents refusing HPV vaccination for their

children even if the vaccine was free of charge, 16.1% were university graduates, while 30.6% had a high school degree. This result suggests that knowledge level on HPV vaccines outweighs educational attainment in terms of vaccine acceptance.

In recent years, parental vaccine hesitancy and refusal, including routine vaccines, has been increasing worldwide. As a result of this, many countries have reported an increase in vaccine-preventable diseases (12, 13). In the present study, it was concluded that vaccine acceptance rates would increase if HPV vaccines were provided free of charge, because the average income level of the parents was low. However, 11.2% (62/552) of the parents reported that they would not have their children vaccinated even if the vaccine was provided by the state free of charge. It may be because more than half of the parents refusing vaccination (59.6%) did not have enough information about vaccines.

Most of the parents participating in this study consisted of mothers, and also due to the onset of the Covid-19 pandemic in our country (March 2020), the duration of the study could not be kept longer, so more participants could not be reached. Limited information was available to parents who had heard of HPV and HPV vaccines for the first time during the study. The data assessment was limited with descriptive analysis and we could not use a validated scale.

The present study suggested that most participating parents did not have relevant information about HPV vaccines, but they tended to accept HPV vaccination to their children after brief information. The paid administering of vaccines inevitably and adversely affected parental vaccine acceptance. However, some parents did not consider vaccination to their children even if the vaccine was provided free of charge by the state. Healthcare professionals have a great responsibility for enlightening families on raising vaccination awareness and increasing vaccine acceptance rates among parents.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study was approved by the Kırıkkale University Non-invasive Research Ethics Committee (Date:08.01.2020 and No:2019.12.20).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Radisic G, Chapman J, Flight I, Wilson C. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. *Prev Med*, 2017; 95: 26-37.
2. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 (11).
3. Güney G. Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76 (3): 321-8.
4. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Turan G, Altındış M, Karakeçe E. Servikal örneklerde human papillomavirüs pozitifliği ve genotip dağılımı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77 (1): 33-40.
5. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*, 2014; 50 (16): 2846-54.
6. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010; 202 (12): 1789-99.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 55 (4): 244-65.
8. Grandahl M, Chun Paek S, Grisurapong S, Sherer P, Tyden T, Lundberg P. Parents' knowledge, beliefs, and acceptance of the HPV vaccination in relation to their socio-demographics and religious beliefs: A cross-sectional study in Thailand. *PLoS One*, 2018; 13 (2): e0193054.
9. Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 582-90.
10. Victory M, Do TQN, Kuo Y-F, Rodriguez AM. Parental knowledge gaps and barriers for children receiving human papillomavirus vaccine in the Rio Grande Valley of Texas. *Hum Vaccin Immunother*, 2019; 15 (7-8): 1678-87.

11. Prue G, Baker P, Graham D, Nutting C, Greenhouse P, Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *The Lancet*, 2018; 392 (10151): 913-4.
12. Lane S, MacDonald NE, Marti M, Dumolard L. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015-2017. *Vaccine*, 2018; 36 (26): 3861-7.
13. Özceylan G, Toprak D, Esen ES. Vaccine rejection and hesitation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother*, 2020; 16 (5): 1034-9.
14. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, D. Thompson T, et al. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016; 65 (26): 661-6.
15. Yu Y, Xu M, Sun J, Li R, Li M, Wang J, et al. Human papillomavirus infection and vaccination: awareness and knowledge of HPV and acceptability of HPV vaccine among mothers of teenage daughters in Weihai, Shandong, China. *PLoS One*, 2016; 11 (1): e0146741.
16. Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, Henderson F, Peters A. Parental acceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: a cross-sectional study. *Vaccine*, 2011; 29 (44): 7785-93.
17. Chan SSC, Cheung TH, Lo WK, Chung TKH. Women's attitudes on human papillomavirus vaccination to their daughters. *J Adolesc Health*, 2007; 41 (2): 204-7.
18. Oh J-K, Lim MK, Yun EH, Lee E-H, Shin H-R. Awareness of and attitude towards human papillomavirus infection and vaccination for cervical cancer prevention among adult males and females in Korea: a nationwide interview survey. *Vaccine*, 2010; 28 (7): 1854-60.
19. Lenselink CH, Gerrits MM, Melchers WJ, Massuger LF, van Hamont D, Bekkers RL. Parental acceptance of human papillomavirus vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008; 137 (1): 103-7.
20. Gilkey MB, Calo WA, Marciniak MW, Brewer NT. Parents who refuse or delay HPV vaccine: differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. *Hum Vaccin Immunother*, 2017; 13 (3): 680-6.
21. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One*, 2018; 13 (11): e0206726.
22. Wang Z, Wang J, Fang Y, Gross DL, Wong MC, Wong EL, et al. Parental acceptability of HPV vaccination for boys and girls aged 9-13 years in China-A population-based study. *Vaccine*, 2018; 36 (19): 2657-65.
23. https://www.csgeb.gov.tr/media/3278/2019_onikiyay.pdf. (Date of access 18.05.2021).
24. Krawczyk A, Knäuper B, Gilca V, Dubé E, Perez S, Joyal-Desmarais K, et al. Parents' decision-making about the human papillomavirus vaccine for their daughters: I. Quantitative results. *Hum Vaccin Immunother*, 2015; 11 (2): 322-9.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin antibiyotik direnç profili ve virülans genleri

Antibiotic resistance profile and virulence genes of coagulase negative staphylococcus isolates causing catheter-associated bloodstream infection

Nur Gamze BOSTAN¹ (ID), Bayrı ERAÇ² (ID)

ÖZET

Amaç: Deri ve mukozal yüzeylerde mikrobiyota üyeleri arasında yer alan Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) türleri, özellikle kateter gibi tıbbi araçlarla ilişkili enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Antibiyotik direncinin önemli bir toplumsal sağlık sorunu olduğu günümüzde, KNS türlerinin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni KNS kökenlerinde, antibiyotik direnç profilinin ve virülansla ilişkili başlıca genlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, 2016-2017 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde yatan hastalardan izole edilen 43 KNS suşunun, ampicilin, klindamisin, mupirosin, linezolid, tigesiklin, tetrasiklin, sefotaksim, gentamisin, vankomisin, siprofloksasin, eritromisin ve fusidik asit antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları, klonal yakınlıkları ve bazı virülans faktörlerinin varlığı araştırılmıştır. Bu suşlarda sefoksitin (metisilin) duyarlılığı disk difüzyon, diğer

ABSTRACT

Objective: Although Coagulase Negative Staphylococci (CoNS) species are among the microbiota members of the skin and mucosal surfaces, they cause infections especially related to medical devices such as catheters. Nowadays, antibiotic resistance is an important public health problem and rational use of antibiotics is of great importance in the treatment of bloodstream infections caused by CoNS species. The aim of this study was to investigate the antibiotic resistance profile and some virulence genes of CoNS isolates that cause catheter related bacteremia.

Methods: In our study, 43 CoNS strains isolated from patients hospitalized in Manisa Celal Bayar University Hospital between 2016-2017, were evaluated for their susceptibility to ampicillin, clindamycin, mupirocin, linezolid, tigecycline, tetracycline, cefotaxime, gentamicin, vancomycin, ciprofloxacin, erythromycin and fusidic acid. The presence of clonal relationships and some virulence factors were also investigated. Susceptibility of cefoxitin (methicillin) was determined

¹İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Meslek Yüksekokulu, Avcılar, İstanbul
²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, İzmir



İletişim / Corresponding Author : Bayrı ERAÇ

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, Bornova, İzmir - Türkiye
E-posta / E-mail : eracb@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 30.06.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.65391

Bostan NG, Eraç B. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin antibiyotik direnç profili ve virülans genleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 419 - 432

antibiyotiklerinin duyarlılıkları ise mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Aminoglikozid direnci için *aacA-aphD* ve *aphA3*, metisilin direnci için *mecA* ve *mecC*, tetrasiklin direnci için *tetK* ve *tetM*, makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) tip B direnci için *ermA*, *ermB*, *ermC* ve *msrA* genleri ile virülans genleri olan *icaA*, IS256, *nucA* ve *sasX* polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır. Tür düzeyinde klonal yakınlıklar, Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC)-PZR ile incelenmiştir.

Bulgular: İncelenen tüm KNS türleri dikkate alındığında, en yüksek direncin %93 ile ampisiline, en düşük direncin ise %2 ile linezolid karşı olduğu saptandı. Hiç bir KNS türünde tigesiklin ve vankomisine direnç gözlenmedi. Çalışılan tüm KNS türlerinin, kendi içlerinde genellikle farklı klonlara dahil oldukları saptandı. İncelenen suşlarda *mecA*, *aacA-aphD*, *aphA3*, *ermB*, *ermC*, *msrA* antibiyotik direnç genlerinin ve bunlara ek olarak *icaA*, IS256 ve *sasX* virülans genlerinin varlığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, incelenen bakteriyemi etkeni KNS'lerin, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazanmış olduklarını ve çeşitli virülans genlerini barındıran bu suşların dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Koagülaz negatif stafilokok, antibiyotik direnci, virülans faktörleri

by disk diffusion and susceptibilities of other antibiotics were determined by microdilution method. *AacA-aphD* and *aphA3* for aminoglycoside resistance, *mecA* and *mecC* for methicillin resistance, *tetK* and *tetM* for tetracycline resistance, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *msrA* for macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) type B resistance, *icaA*, IS256, *nucA* and *sasX* virulence genes were investigated by polymerase chain reaction (PCR). Clonal relationships at species level were examined by Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC)-PCR.

Results: Considering all species of CoNS examined, the highest and the lowest resistance rates were observed for ampicilin (93%) and linezolid (2%), respectively. There wasn't any resistant CoNS isolate to tigecycline and vancomycin. We found that all the examined CoNS species were generally clustered in different clones. We detected *mecA*, *aacA-aphD*, *aphA3*, *ermB*, *ermC* and *msrA* antibiotic resistance genes as well as *icaA*, IS256 and *sasX* virulence genes in the studied strains.

Conclusion: The results of our study revealed that the examined CoNS isolates causing bacteremia had acquired resistance to commonly used antibiotics and that these strains harboring various virulence genes. Therefore, those isolates and their infections should be carefully monitored.

Key Words: Coagulase negative staphylococci, antibiotic resistance, virulence factors

GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS'ler), deri mikrobiyotasının kalıcı üyeleridir ve çoğunlukla koltuk altı, ayak tabanı, karın bölgesi gibi nemli bölgelerde kolonize olmaktadır. İnsanda en sık izole edilen türler, başta *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere, *Staphylococcus saprophyticus*,

Staphylococcus haemolyticus, *Staphylococcus capitis* ve *Staphylococcus hominis*'tir.

Önceleri, patojen olarak kabul edilmeyen KNS'ler, günümüzde başta bakteriyemi olmak üzere birçok nozokomiyal enfeksiyondan sorumludurlar. Daha çok immun sistem yetersizlikleriyle ilişkili durumlarda, apse, pnömoni, artrit, menenjit, sepsis, konjunktivit, sistit gibi enfeksiyonlara yol açarlar (1). KNS'lerin

patojenitesi asıl olarak biyofilm oluşturmalarına dayanır. Biyofilm içindeki hücrelerin metabolik faaliyetleri azaldığından ve katmanlardan oluşan biyofilme antibiyotiklerin penetrasyonu çok kısıtlı olduğundan, enfeksiyonun tedavisi zorlaşır (2). Hastanelerde kateter takılan hastalar için büyük risk oluştururlar. Çoğunlukla damar yoluna giren cisimlerin üstünde üreyip bu yolla kan dolaşımına katılırlar ve iç organlarda enfeksiyona neden olurlar (1). İmmünsüpresyonu olan ve kateter takılan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının nedeni çoğunlukla KNS'dir (3). KNS enfeksiyonların çoğalmasında, immunsuprese hasta sayısının artması, kateter gibi medikal aletlerin ve seçici antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması gibi faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir (4).

Antibiyotik direnci, günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir. Birçok mikroorganizmada olduğu gibi KNS'lerde de antibiyotik direnci çok önemli bir sorundur. *S. epidermidis* başta olmak üzere hastane kökenli KNS suşlarında, metisilin yanı sıra aminoglikozidlere, makrolidlere ve daha az oranda tetrasiklin, kloramfenikol, klindamisin ve linezolid karşı direnç görülmektedir (1,5). Bu veriler ışığında, özellikle medikal aletlerde biyofilm oluşturarak, sıklıkla ciddi enfeksiyonlara yol açabilen KNS'lerin antibiyotik direnç profillerini ve virülans faktörlerini araştırmak enfeksiyonların kontrolü açısından gereklidir. Aminoglikozid direncine yol açan *aacA-aphD* ve *aphA3*, metisilin ve hemen hemen tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençte rol oynayan *mecA* ve *mecC*, tetrasiklin direncine neden olan *tetK* ve *tetM*, makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) tip B direnci sağlayan *ermA*, *ermB*, *ermC* ve *msrA* genleri ile biyofilm ilişkili virülans genleri olan *icaA*, IS256, *nucA* ve *sasX*, KNS'lerin patogeneğinde önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda, bir üniversite hastanesinde izole edilen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni KNS kökenlerinin, çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının ve virülansla ilişkili başlıca genlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteriler

Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesinde kateterlerden ve hastaların kanlarından eş zamanlı alınan kültürlerde (semikantitatif kültürde >15 koloni oluşturan birim (kob) veya kantitatif kültürde >10³ kob) aynı tür ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip olduğu görülen ve böylece kateter ilişkili enfeksiyon etkeni olduğu tespit edilen 16 *S. epidermidis*, 12 *S. hominis*, 5 *S. haemolyticus*, 5 *S. cohnii*, 3 *S. lentus* ve 2 *S. capitis* olmak üzere toplam 43 KNS suşu incelendi. Cam boncuklar bulunan gliserollü sıvı besiyerindeki KNS suşları, çalışmada kullanılabilecek kadar -80 °C'de saklandı. Kökenleri canlandırmak için Brain Heart Infusion Agar (BHIA)'a ekimleri yapıp 35 °C'de 24 saat inkübe edildi.

Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerleri 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST) kriterlerine göre mikrodilüsyon testi ile belirlendi. Kontrol suşu olarak ise *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Ampisilin, sefotaksim ve eritromisin için 256-0.25 µg/ml arası, gentamisin, klindamisin ve siprofloksasin için 128-0.125 µg/ml arası, vankomisin, fusidik asit, tetrasiklin, tigesiklin, mupirosin ve linezolid için ise 64-0.032 µg/ml arası dilüsyonlarda çalışıldı. Üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu MIK değeri olarak kabul edildi. Bu prosedür, tüm suşlarda her antibiyotik için üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi ve sonuçların ortalamaları alındı.

KNS kökenlerinde metisilin direncini belirlemek için sefoksitin disk difüzyon testi uygulandı (6-8). EUCAST standartlarına göre, 22 mm'den küçük zon çapı olanlar dirençli, 22 mm ve daha büyük zon çapı olanlar duyarlı olarak yorumlandı.

Antibiyotik Direnç ve Virülans Genlerinin PZR ile Araştırılması

Moleküler araştırmalar için suşlardan genomik DNA izolasyonu yapıldı. Öncelikle suşların, KNS türleri olduğunu doğrulama ve metisilin direnci araştırması

için, stafilokokal 16S rRNA, *nucA* ve *mecA* genlerini kapsayan üçlü PZR yapıldı. PZR karışımı son hacim 50 µl olacak şekilde; 1 X PCR Buffer, 2 mM MgCl₂, 0.6 mM 16S rRNA primerleri, 0.4 mM *mecA* ve *nuc* primerleri (Tablo 1), 25 mM dNTP karışımı, 2 U Taq DNA polimeraz ve 5 µl hedef DNA örneği kullanıldı.

Amplifikasyon koşulları ise; 94 °C'de 10 dakika

ilk denatürasyon basamağı sonrasında 23 siklus olacak şekilde 94 °C'de 1 dakika (denatürasyon), 47 °C'de 1 dakika (bağlanma), 72 °C'de 2 dakika (uzama) basamakları ve son olarak 72 °C'de 5 dakika olarak ayarlandı. *Nuc* geni kontrolü olarak *S. aureus* ATCC 29213 suşu kullanıldı.

Tablo 1. Kullanılan primer dizileri ve PZR ürün büyüklükleri

Hedef gen	Primer	PZR Ürün Büyüklüğü	Kaynak
16S rRNA	(F)5'-GTTATTAGGGAAGACATATGTG-3' (R)5'-CCACCTTCTCCGGTTTGTACC-3'	750 bç	(9)
<i>aacA-aphD</i>	(F)5'-CCAAGAGCAATAAGGGCATAACC-3' (R)5'-CACACTATCATAACCACTACCG-3'	222 bç	(10)
<i>aphA3</i>	(F)5'-CTGATCGAAAAATACCGCTGC-3' (R)5'-TCATACTTCCGAGCAAAGG-3'	269 bç	(10)
<i>mecA</i>	(F)5'-AAAATCGATGGTAAAGGTTGGC-3' (R)5'-AGTTCTGCAGTACCGGATTGC-3'	533 bç	(11)
<i>mecC</i>	(F)5'-GAAAAAAGGCTTAGAACGCCTC-3' (R)5'-GAAGATCTTTCCGTTTTCAGC-3'	631 bç	(12)
<i>tetK</i>	(F)5'-TCGATAGGAACAGCAGTA-3' (R)5'-CAGCAGATCCTACTCCT-3'	169 bç	(13)
<i>tetM</i>	(F)5'-GTGGACAAAGGTACAACGAG-3' (R)5'-CGGTAAAGTTCGTACACAC-3'	406 bç	(13)
<i>ermA</i>	(F)5'-TAT CTT ATC GTT GAG AAG GGA TT-3' (R)5'-CTA CAC TTG GCT TAG GAT GAA A-3'	421 bç	(14)
<i>ermB</i>	(F)5'-CCGTTTACGAAATTGGAACAGGTAAAGGGC-3' (R)5'-GAATCGAGACTTGAGTGTGC-3'	359 bç	(15)
<i>ermC</i>	(F) 5'-CTT GTT GAT CAC GAT AAT TTC C-3' (R)5'-ATC TTT TAG CAA ACC CGT ATT C-3'	572 bç	(14)
<i>msrA</i>	(F)5'-GGCACAATAAGAGTGTAAAGG-3' (R)5'-AAGTTATATCATGAATAGATTGCCTGT-3'	940 bç	(15)
<i>icaA</i>	(F)5'-GACCTCGAAGTCAATAGAGGT-3' (R)5'-CCCAGTATAACGTTGGATACC-3'	814 bç	(16)
<i>IS256</i>	(F)5'-TGAAAAGCGAAGAGATTCAAAGC-3' (R)5'-ATGTAGGTCCATAAGAACGGC-3'	1103 bç	(17)
<i>nucA</i>	(F)5'-GCGATTGATGGTGATACGGT-3' xxc (R)5'-AGCCAAGCCTTGACGAACAAAGC-3'	347 bç	(18)
<i>sasX</i>	(F)5'-AGAATTAGAAGTACGTCTAAATGC-3' (R)5'-GCTGATTATGTAATGACTCAAATG-3'	522 bç	(19)
<i>ERIC</i>	(F)5'-ATGTAAGTCCTGGGGATTCA-3' (R)5'-AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG-3'	100-1100 bç	(20)

Bç : Baz çifti

KNS suşlarında, antibiyotik direnç genleri (*AacA-aphD*, *aphA3*, *mecA*, *mecC*, *tetK*, *tetM*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *msrA*) ve özellikle biyofilm oluşumunda rol oynayan virulans (*icaA*, *sasX* ile *IS256*) genlerinin varlığı, özgün primerler kullanılarak araştırıldı (Tablo 1). PZR karışımı bütün genler için total hacmi 50 µl olacak şekilde; 1X PZR Buffer, 2mM MgCl₂, forward ve reverse primerlerden 50 pikomol, 25mM dNTP, 2U Taq DNA Polimeraz ve 5 µl kalıp DNA olarak hazırlandı. Primerlerin özelliklerine göre bağlanma dereceleri 47-55 °C arasında ayarlandı.

İzolatların Klonal İlişkilerinin Araştırılması

KNS izolatların klonal ilişkileri Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC)- PZR yöntemi ile incelendi. *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. hominis*, *S. lentus* ve *S. haemolyticus* türlerine ait suşların klonal ilişkileri kendi içlerinde araştırıldı. Total hacim 50µl olacak şekilde, 5µl kalıp DNA, 1 X PZR Buffer, 2 mM MgCl₂, 25 mM dNTP, 100 pM her bir primer, 3 U Taq Polimeraz kullanıldı. Amplifikasyon koşulları; 95 °C'de 7 dakika, 30 siklus olmak üzere 90 °C'de 30 saniye denatürasyon, 58 °C'de 1 dakika bağlanma, 65 °C'de 8 dakika uzama basamakları ve son olarak 68 °C'de 16 dakika olmak üzere ayarlandı.

Tüm bantları tamamen aynı olan izolatlar aynı suş (klon), bir veya iki bant farklılığı olan izolatlar benzer (klonal ilişkili), iki banttan fazla farklılık gösteren izolatlar ise farklı suşlar olarak kabul edildi. $SJ = nAB / (nAB + a + b)$ formülüne göre hesaplanan Jaccard katsayısı esas alınarak, KNS izolatlarına kendi türleri arasında "MEGA version 7" programı ile filogenetik analizler yapıldı. (nAB =A ve B izolatlarında ortak olan bant sayısı, a =A izolatında olup B'de olmayan bant sayısı, b =B izolatında olup A'da olmayan bant sayısı).

DNA Dizi Analizi

Tüm PZR ürünleri için çift yönlü DNA dizi analizi gerçekleştirildi (Triogen, İstanbul, Türkiye). Elde edilen dizi analizi sonuçları hem nükleotid hem de aminoasit düzeyinde, National Center for Biotechnology Information (NCBI)'ın web tabanlı servisleri kullanılarak referans dizilerle karşılaştırıldı. (16S *rRNA*, *mecA*, *aacA-aphD*, *aphA3*, *ermB*, *ermC*,

msrA, *icaA*, *IS256* ve *sasX* için sırasıyla; KY623260, MH106551, KY788648, KY788642, MG778119, MG787087, KJ710361, DQ846812, MF185208 ve MH551474).

BULGULAR

İncelenen KNS suşlarında en fazla direnç gelişimi 40/43 (% 93) ile ampisiline; en düşük direnç oranı ise 1/43 (% 2) ile linezolidle karşı saptandı. Kırk üç KNS suşunun hiç birinde tigesiklin ve vankomisine direnç gözlemlenmedi. İncelenen bakteriyemi etkeni KNS suşlarının bazı antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir.

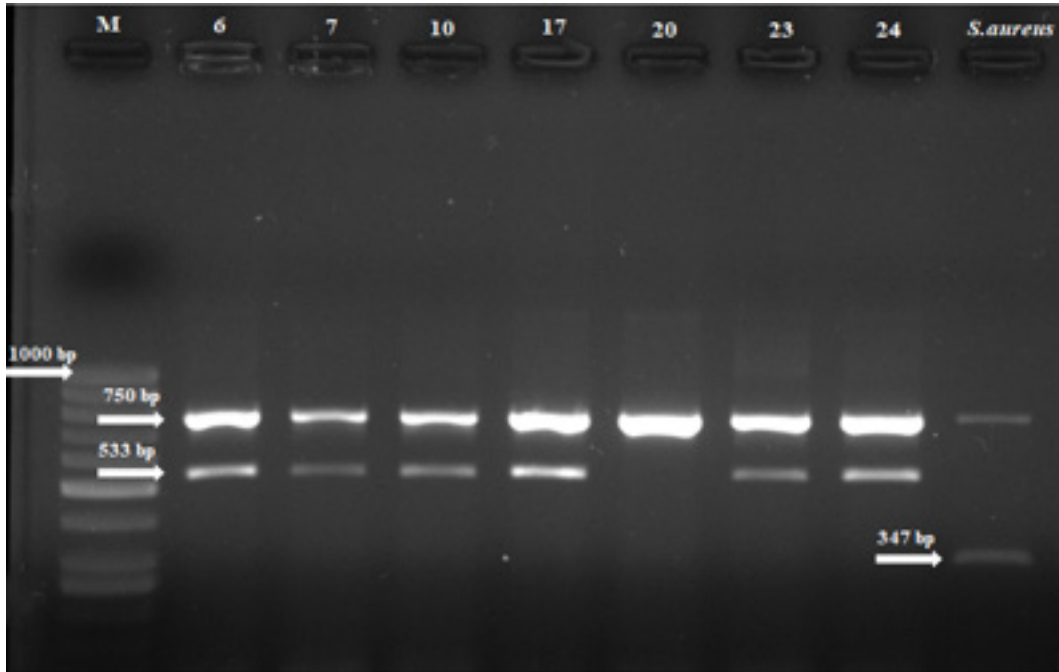
Metisilin direnci, EUCAST standartlarına göre sefoksitin disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. İki *S. cohnii*, iki *S. capitis*, 11 *S. epidermidis*, 11 *S. hominis*, bir *S. lentus* ve iki *S. haemolyticus* olmak üzere toplam 29 (%67) köken metisiline dirençli bulundu. Geri kalan 14 suş ise metisiline duyarlıydı.

KNS kökenlerinin moleküler identifikasyonu ve *mecA* varlığı araştırması için yapılan üçlü (16S *rRNA*, *mecA*, *nucA*) PZR sonucu, suşların tümünde 16S *rRNA* geni varlığı kanıtlanırken, 29 suşta *mecA* geninin varlığı saptandı. *MecA* tespit edilen suşların hepsi sefoksitin disk difüzyon çalışmasında dirençli olarak bulunan suşlardı. İncelenen 43 suşun hiçbirinde *Nuc* genine rastlanmadı (Şekil 1).

Yapılan ERIC-PZR sonuçlarına göre *S. epidermidis* suşlarında 1700-150 baz çifti (bç), *S. capitis* suşlarında 450-110 bç, *S. cohnii* suşlarında 1000-150 bç, *S. lentus* suşlarında 90-150 bç, *S. hominis* suşlarında 120-350 bç ve *S. haemolyticus* suşlarında 1000-250 bç arasında olmak 3 ile 16 arasında değişen bant sayıları görüldü. *S. capitis* suşlarından ikisi (26 ve 42) aynı klonla dahildi. Beş *S. cohnii* suşundan iki tanesinin (10 ve 11) aynı klon, ikisinin (12 ve 15) klonal ilişkili ve bir suşun (9) bunlardan farklı olduğu saptandı. *S. haemolyticus* suşlarından ikişer suşun (7 ile 35 ve 8 ile 13) aynı klon, geri kalan bir suşun (33) bunlardan farklı olduğu gözlemlendi. *S. lentus* suşlarının üçünün de farklı klonlara ait olduğu saptandı. *S.*

Tablo 2. Kateter ilişkili bakteriyemi etkeni KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları

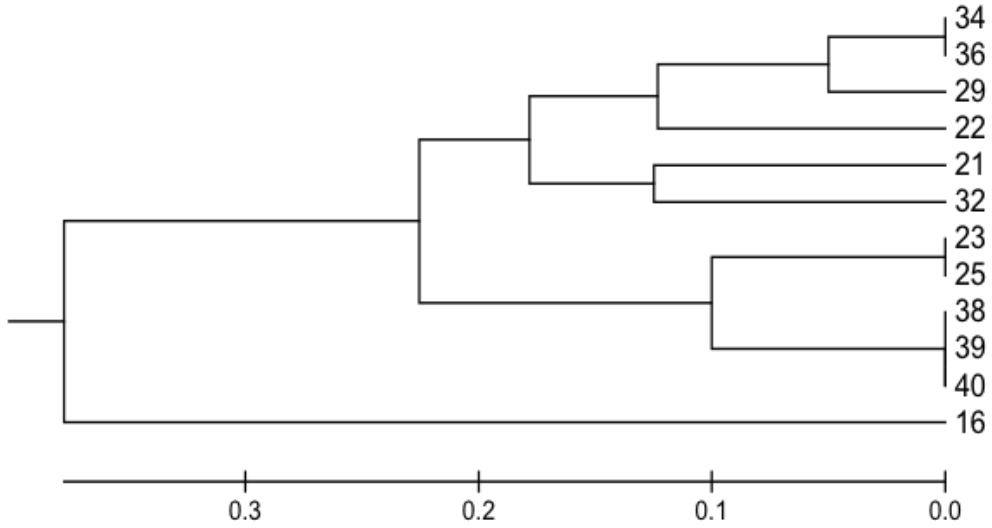
Antibiyotikler	<i>S. cohnii</i> n:5 (%)	<i>S. epidermidis</i> n:16(%)	<i>S. hominis</i> n:12(%)	<i>S. lentus</i> n:3(%)	<i>S. haemolyticus</i> n:5(%)	<i>S. capitis</i> n:2(%)	Toplam n:43(%)
Ampisilin	4 (80)	15 (93)	12 (100)	2 (66)	5 (100)	2 (100)	40 (93)
Sefotaksim	4 (80)	13 (81)	6 (50)	1 (33)	2 (40)	2 (100)	28 (65)
Eritromisin	5 (100)	13 (81)	12 (100)	2 (66)	5 (100)	2 (100)	39 (91)
Gentamisin	3 (60)	7 (43)	8 (66)	3 (100)	5 (100)	2 (100)	28 (65)
Linezolid	0	1 (6)	0	0	0	0	1 (2)
Siprofloksasin	5 (100)	9 (56)	8 (66)	3 (100)	5 (100)	2 (100)	32 (74)
Fusidik Asit	1 (20)	6 (37)	7 (58)	1 (33)	2 (40)	0	17 (39)
Tetrasiklin	0	4 (25)	3 (25)	0	2 (40)	0	9 (21)
Tigesiklin	0	0	0	0	0	0	0
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0
Mupirosin	1 (20)	1 (6)	1 (8)	0	0	0	3 (7)
Klindamisin	4 (80)	13 (81)	9 (75)	2 (66)	5 (100)	2 (100)	35 (81)

Şekil 1. Bir grup kateter ilişkili bakteriyemi etkeni KNS kökeninde, moleküler identifikasyon ve *mecA* varlığı araştırması için yapılan üçlü (16S rRNA-750bp, *mecA*-533 bp, *nucA*-347 bp) PZR elektroforez görüntüsü

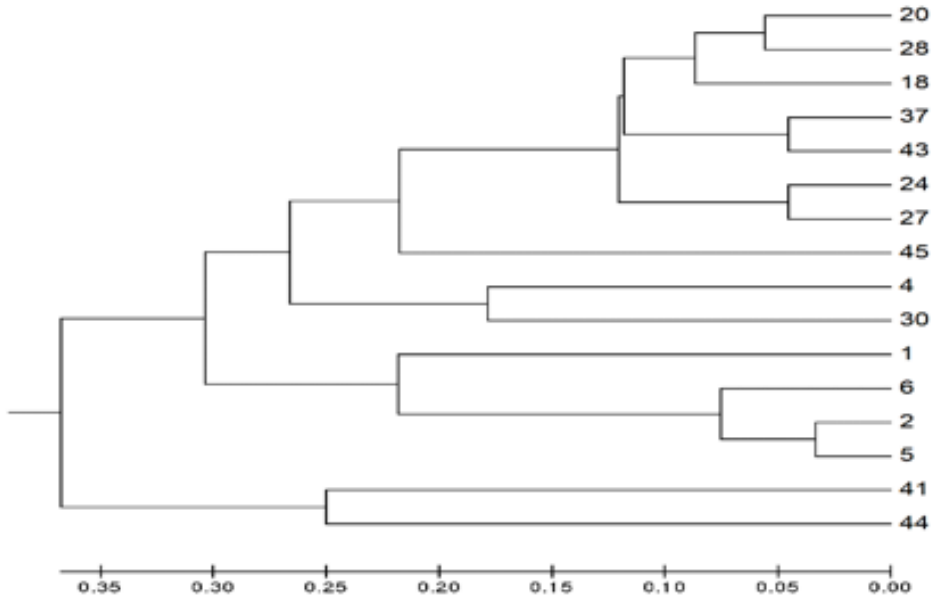
hominis suşlarında, ikisinde ikişer ve birinde üç suşun bulunduğu 3 farklı klon olduğu (34 ile 36, 23 ile 25 ve 38,39 ile 40), 16 nolu köken dışında geri kalan dört suşun da (21, 22, 29, 32) birbirleriyle klonal ilişkili olduğu sonucuna varıldı (Şekil 2). *S. epidermidis*

suşlarının hiçbiri aynı klona dahil değildi. Sekiz suşun (2,5 ve 6; 18,20 ve 27; 28 ile 43) klonal ilişkili olduğu, geri kalan sekiz suşun farklı klonlara dahil olduğu gözlemlendi (Şekil 3).

Antibiyotik direnç genlerinin PZR ile araştırılması



Şekil 2. *Staphylococcus hominis* suşlarının klonal ilişkisini gösteren dendrogram



Şekil 3. *Staphylococcus epidermidis* suşlarının klonal ilişkisini gösteren dendrogram

sonucu, suşların hiç birinde *mecC*, *ermA*, *tetK* ve *tetM* genlerine rastlanmadı. Bir *S. epidermidis* suşunda araştırılan üç virülans geni de saptandı. İncelenen tüm KNS suşlarında PZR ile saptanan antibiyotik direnç ve virülans genleri Tablo 3’de

sunulmaktadır. Elde edilen tüm PZR ürünlerine ait dizi analizi sonuçları, hem nükleotid hem de aminoasit düzeyinde, NCBI’ın web tabanlı servislerinde referans dizilerle karşılaştırılarak, ilgili genlere ait oldukları doğrulandı.

Tablo 3. Kateter ilişkili bakteriyemi etkeni KNS suşlarında saptanan antibiyotik direnç ve virülans genleri

Tür	n	<i>mecA</i>	<i>aacA</i>	<i>aphA3</i>	<i>ermB</i>	<i>ermC</i>	<i>msrA</i>	<i>IS256</i>	<i>icaA</i>	<i>sasX</i>
<i>S. epidermidis</i>	16	11	9	1	13	9	8	2	1	3
<i>S. hominis</i>	12	11	5	1	7	12	4	6	1	1
<i>S. lentus</i>	3	1	3	0	1	2	0	1	0	0
<i>S. cohnii</i>	5	2	3	0	5	5	2	1	0	4
<i>S. capitis</i>	2	2	2	0	2	2	0	0	0	2
<i>S. haemolyticus</i>	5	2	5	0	2	2	3	3	0	0
Toplam	43	29	27	2	30	32	17	13	2	10

TARTIŞMA

Koagülaz Negatif Stafilocokların insan mikrobiyotasının üyesi olmaları ve fırsatçı enfeksiyon oluşturabilmeleri, enfeksiyon etkeni olarak tanı konulmasında önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca rutin tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirebilmeleri de global bir sorun haline gelmiştir. Uygun olmayan bir antibiyotik tedavisinde bu enfeksiyonlar hızla kronik enfeksiyonlara dönüşebilmekte ve hayatı tehdit edebilen noktalara gelebilmektedir. Bu bakımdan hastadan izole edilen suşun antibiyotik duyarlılık profilini bilmek büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, biyofilm oluşturabilmeleri dolayısıyla, kateter gibi medikal gereçler üzerinde kalıcı olarak bulunabilmeleri, neden oldukları enfeksiyonların tedavisini zorlaştıran bir diğer unsurdur.

Çalışmamızda beta laktam grubunu temsilen ampisilin, sefotaksim ve sefoksitin antibiyotikleri kullanılmıştır. Ampisiline %93, sefotaksime %65, metisiline (sefoksitin) %67 oranında direnç saptanmıştır. Türkiye’de KNS’ler üzerinde 2006 ve 2017 yılları arasında yapılan bazı çalışmalarda metisilin direnç oranları %12-80 arasında değişmekte olup, zaman içinde arttığı görülmektedir (8,21-23). 1987 ile 2017 yılları arasında yurt içi ve yurt dışında gerçekleştirilmiş *S. epidermidis* ve KNS suşları ile yapılan bazı araştırmalarda ampisilin direnç oranları %10,8 ile 100 arasında değişmektedir (24-26). Sefotaksim için ise, 1980’li yıllardan günümüze kadar yapılan bazı çalışmalardaki direnç oranları %9 ile 84,2 arasında bulunmakla beraber, yıllara göre önemli bir değişim görülmemektedir (27,28). Bizim bulgularımız da, yurt içi ve dışında gerçekleştirilen bu çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Koagülaz Negatif Stafilokoklarda beta laktam antibiyotiklere direncin yaygınlaşması ve çoklu direnç gösteren suşların ortaya çıkmasıyla glikopeptidlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak, vankomisin MİK değerlerindeki artış tedavi başarısını tehdit etmektedir. Khorshed ve arkadaşlarının 150 KNS izolatında yaptığı çalışmada sadece bir suş vankomisin dirençli bulunmuştur (24). 2008'de Hope ve arkadaşlarının çalışmasında bir KNS izolatının vankomisine orta duyarlı olduğu saptanmıştır (29). İki binli yıllarda yurt içi ve yurtdışında KNS izolatlarında yapılan birçok çalışmada vankomisin direncine rastlanmamıştır (21,25,30,31). Çalışmamızda da 43 KNS izolatından hiçbirinde vankomisin direnci gözlemlenmemiştir.

Linezolid, vankomisine direnç gösteren stafilokokların enfeksiyonlarında kullanılabilecek bir alternatif olarak görülmektedir. 2009 yılına kadar linezolid dirençli KNS bildirilmemiştir. Linezolid duyarlılığı 26 Avrupa ülkesinde 18.527 stafilokok izolatında çalışılmış ve %0,1 oranda direnç gözlemlenmiştir (32). Türkiye'de 2010, 2013 ve 2014 yıllarında KNS suşları üzerinde yapılan araştırmalarda linezolid direnci tespit edilmemiştir (25,29,33). 2017'de yapılan bir araştırmada ise 125 KNS izolatından üçü (2 adet metisilin dirençli *S. epidermidis*, 1 adet metisilin dirençli *S. hominis*) linezolid dirençli bulunmuştur (30). Çalışmamızda da metisilin dirençli bir *S. epidermidis* suşunda linezolid direnci saptanmıştır.

Stafilokoklarda saptanan makrolid, linkozamid ve streptogramin (MLSB) direnci, bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olan klindamisin ve eritromisin etkinliğini azaltmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar göz önüne alındığında, 2011 yılında KNS'lerin eritromisin direnç oranları %5,6-12,6 arasında iken son yıllarda bu oranlar %75-80 arasında bulunmuştur (24,26,30,31,34). Klindamisin için 2012-2017 yılları arasında KNS suşları üzerinde yapılan çalışmalarda direnç oranları %45-60 arasında stabil kalmış olduğu görülmektedir (24,30,31,34). Çalışmamızda elde edilen %91'lik eritromisin ve

%81'lik klindamisin direnç oranları, birçok çalışmada belirtilen oranların üzerindedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, KNS izolatlarında tetrasiklin direncinin %6,8 ile 69 arasında değiştiği görülmektedir (26,30,31,34). Çalışmamızda, tetrasikline %21 gibi düşük sayılabilecek bir oranda direnç saptanması, tigesikline ise hiç direnç gözlemlenmemiş olması olumlu bir sonuçtur. Bir *S. epidermidis* suşunda tigesiklin MİK'i sınır değer olan 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. Tigesikline MİK'i sınırda olan bu suş, vankomisin ve mupirosin hariç diğer antibiyotiklerin hepsine direnç göstermiştir.

Türkiye'de yaklaşık son 20 yıllık süreçte KNS suşlarındaki gentamisin direnç oranları %0,4 ile 83 arasında değişiklik göstermektedir (24,26,30,31). Çalışmamızda incelenen 43 KNS kökeninde gentamisin direnç oranı %65 olarak saptanmış ve önceki yıllarda yapılan araştırma sonuçlarıyla benzerlik görülmüştür.

KNS suşları ile yapılan bazı çalışmalarda siprofloksasin direnç oranları, en az %2,2 en fazla %50 olarak rapor edilmiştir (26,30,35). Çalışmamızda siprofloksasin direnç oranının %74 gibi diğer çalışmalara göre daha yüksek bir değerde olması, kinolonların KNS enfeksiyonlarında daha dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Bir grup çalışmada KNS'lerde fusidik asit direnç oranlarının %13-57 arasında olduğu görülmektedir (30,33,36). Çalışmamızda saptanan %39'luk fusidik asit direnç oranı, bu çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Bathoorn ve arkadaşlarının 2006-2011 yılları arasında gerçekleştirdikleri çalışmada 595 KNS izolatı incelenmiş, 2006 yılında %8 olan mupirosin direncinin artarak 2011 yılında %22'ye ulaştığı saptanmıştır (37). Çalışmamızda mupirosine %7 gibi düşük bir oranda direnç tespit edilmiştir. Türkiye'de 1999-2008 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise %3,6-41 oranları arasında mupirosin direnci saptanmıştır (36,38). Mupirosin direnç verilerimiz de Türkiye ve yurt dışı çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda klonal ilişkileri araştırılan bakteriyemi etkeni KNS suşlarının genellikle

farklı klonlara ait oldukları, tek bir klonun yayılım göstermediği görülmektedir. Türkiye’de gerçekleştirilen bir çalışmada da benzer şekilde, çoğunlukla klonal olarak ilişkisiz KNS suşları saptanmıştır (39).

MecA geni, penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a)’yı kodlamakta ve bu proteinin üretimi sonucu hemen hemen tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir. İspanya’da yapılan bir çalışmada, stafilocoklarda metisilin direncinin 1986-1994 yılları arasında stabil kaldığı, 2002’de araştırıldığında ise çok hızlı bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (40). *MecA* geni, heterojen olarak ifade edildiğinden, fenotipik yöntemlerle metisilin direnci kesin olarak ortaya konulamaz. Metilsilin direnci için altın standart, *mecA* genini PZR ile saptamaktır. Metisilin direncini oksasilin ve safoksitin disk difüzyon yöntemleri ile araştırıp *mecA* geni için PCR uygulaması yapılan bir çalışmada, 105 KNS izolatından 83’ü oksasilin, 80’i sefoksitin dirençli bulunurken 83 suшта *mecA* geni bulunmuştur (23). Çiftçi ve arkadaşlarının 193 stafilocok suşu üzerinde yaptığı çalışmada, oksasilin disk difüzyon yöntemi ile 141 izolat metisilin dirençli bulunurken 144 izolatta *mecA* geni varlığı gözlemlenmiştir (34). Duran ve arkadaşlarının 159 KNS suşu üzerindeki disk difüzyon çalışmasında 30 metisilin dirençli suş saptanmış ancak 47 izolatta (%29,6) *mecA* geninin varlığı tespit edilmiştir (31). Çalışmamızda metisilin direncini tayin etme amaçlı yapılan sefoksitin disk difüzyon çalışmasında, dirençli bulunan 29 suşun tümünde PZR çalışması sonucu *mecA* geni varlığı da belirlenmiştir.

AacA-aphD geninin kodladığı bifonksiyonel enzim olan AAC(6’)/APH(2’), streptomisin dışındaki diğer aminoglikozidlere dirence yol açmaktadır. Bu enzimin Avrupa’nın pek çok ülkesinde stafilocoklarda gentamisin direncinden sorumlu olduğu saptanmıştır (20). Çalışmamızda 28 KNS suşu fenotipik olarak gentamisin dirençli bulunmuş, bunların 27 tanesinde *AacA-aphD* geni, 2 tanesinde de *aph(3’)-3a* geni saptanmıştır.

Makrolid linkoazmid streptogramin (MLS) direncinden sorumlu olan genlerden en sık görülenler, *erm* ve *msr* genleridir. *ErmC*’nin koagülaz negatif stafilocoklarda en fazla bulunan eritromisin direnç geni olduğu bilinmektedir. Duran ve arkadaşları, 159 KNS izolatında fenotipik olarak 61’inde eritromisin, 87’sinde klindamisin direnci saptarken yapılan PZR sonucu 18 adet *ermA*, 5 adet *ermB*, 37 adet *ermC* ve 8 adet *msrA* gen bölgelerinin varlığını gözlemlenmiştir (31). Bizim çalışmamızda ise *ermA* genine hiç rastlanmazken, *ermB* geni 30 suшта, *ermC* geni 32 suшта ve *msrA* geni ise 17 suшта saptanmıştır.

Tetrasiklin direncine, *tet* genleri neden olmaktadır. Çalışmamızda araştırılmak üzere *tetK* ve *tetM* genleri seçilmiş olup, KNS izolatlarımızda bu genler bulunamamıştır. Bu sonuç, MİK çalışmamızda tetrasiklin dirençli bulunan on adet suшта farklı *tet* genlerinin bulunduğunu veya diğer direnç mekanizmalarının kullanıldığını düşündürmektedir.

icaA, *IS256* ve *sasX* genleri stafilocoklarda biyofilm ile ilgili genler olup bakterinin virülansı açısından önemlidirler. Bu genleri bulunduran suşlarda antibiyotiklere karşı daha fazla direnç olması beklenmektedir (25). Çalışmamızda 2 suшта *icaA*, 13 suшта *IS256*, 9 suшта *sasX* genlerinin varlığı gözlemlenmiştir. Bir *S. epidermidis* suşunun bu üç gene birden sahip olup, test edilen birçok antibiyotiğe dirençli bulunduğu ve *mecA*, *aacA-aphD*, *ermB*, *ermC* ve *msrA* genlerine de sahip olduğu belirlenmiştir. Bu suшта olduğu gibi, birçok antibiyotik direnç ve virülans genine sahip KNS suşlarının varlığı, tedavisi güç enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Antibiyotik direnci gibi bir problem ile başa çıkabilmek ancak akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile mümkündür. Çalışmamızın sonuçları önemli bir hastane enfeksiyonu etkeni olan KNS’lerin antibiyotik direnci ve patogenezi hakkında önemli veriler içermektedir. İncelenen KNS suşlarının yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazanmış oldukları ve çeşitli virülans genlerini barındıran bu suşların dikkatle izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızda kullanılan suşların temininde yardımcı olan, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. öğretim üyesi, sayın Prof. Dr. Semra KURUTEPE'ye çok teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Şakar H, Mumcuoğlu İ, Aksu N, Karahan ZC, Kurşun Ş, Kuştımur S. Koagülaz negatif stafilokoklarda makrolid-linkozamid-streptogramin B grubu antibiyotiklere karşı nadir direnç genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2012;46(2):170-9.
2. Fox A. Bacteriology. In: Microbiology and Immunology On-line. University of South Carolina School of Medicine, Columbia South Carolina. 2016. Erişim Adresi: <http://www.microbiologybook.org/Turkish-bact/bactchapter13bturk.htm>.
3. Tunçcan Ö, Keten D, Dizbay M, Şenol E. Hematolojik malignansili hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz-negatif stafilokok türlerinde teikoplanin ve daptomisin duyarlılıkları. Flora. 2011;16(2):67-70.
4. Adaleti R, Nakipoglu Y, Ceran N, Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey. Braz J Infect Dis. 2010;14(1):11-14.

5. Yalçın B, Selek MB, Bektöre B, Hoşbul T, Özyurt M. (2014). Investigation of linezolid resistance in *Staphylococcus epidermidis*: First reported linezolid resistant coagulase negative staphylococcus in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2014;44:1136-38.
6. Fernandes CJ, O'Sullivan MVN, Cai Y, Kong F, Zeng X, Gilbert GL, Kotsiou G. Agar dilution method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):4018-20.
7. Jain A, Agarwal J, Bansal S. Prevalence of methicilin resistant, coagulase negative staphylococci in neonatal intensive care units: Findings from a tertiary care hospital in India. *J Med Microbiol*. 2004;53(9):941-44.
8. Kaynarca S, Türkyılmaz S. Sığır mastitislerinden izole edilen stafülokoklarda metisilin direnci ve slaym pozitifliği. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2010;16(4):567-72.
9. Jaffe RI, Lane JD, Albury S, Niemeyer DM. Rapid extraction from and direct identification in of clinical samples of meticilin resistant staphylococci using the PCR. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3407-12.
10. Vanhoof R, Godard C, Content J, Nyssen HJ, Hannecart-pokorni R. Detection by polymerase chain reaction of genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of epidemic phage types. *J Med Microbiol*. 1994;41:282-90.
11. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicilin resistance strains of Staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1991;29(10):2240-44.
12. Deplano A, Vandendriessche S, Nonhoff C, Denis O. Genetic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying the mecC gene in Belgium. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1457-60.
13. Ng LK, Martin I, Alfa M, Mulvey M. Multiplex PCR for the detection of tetracycline resistant genes. *Mol Cell Probes*, 2001;15(4):209-15.
14. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellette M. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(2):231-38.
15. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(5):1062-66.
16. Kozitskaya S, Olson ME, Fey PD, Witte W, Ohlsen K, Ziebuhr W. Clonal analysis of *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying of lacking biofilm mediating genes by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4751-57.
17. Kozitskaya S, Cho SH, Dietrich K, Marre R, Naber K, Ziebuhr W. The bacterial insertion sequence element IS256 occurs preferentially in nosocomial *Staphylococcus epidermidis* isolates: Association with biofilm formation and resistance to aminoglycosides. *Infect Immun*. 2004;72(2):1210-15.
18. Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. *J Clin Microbiol*. 1992;30(7):1654-60.

19. Soumya KR, Sugathan S, Mathew J, Radhakrishnan EK. Studies on coexistence of mec gene, IS256 and novel sasX gene among human clinical coagulase negative staphylococci. 3 Biotech. 2016;6(2):233.
20. Bello-López JM, Noguerón-Silva J, Castañeda-Sánchez JI, Rojo-Medina J. Molecular characterization of microbial contaminants isolated from umbilical cord blood units for transplant. Braz J Infect Dis. 2015;19(6):571-77.
21. Orak F. Mardin Devlet Hastanesi'nde 2011-2013 yılları arasında metisiline dirençli stafilocoklarda direnç profilleri. Turk Hij Deney Biyol Derg. 2015;72(3):191-98.
22. Özel G, Aslan V, Bahar Erdem G, Çağatay M, Şencan İ, Mert A. Stafilocoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalaktam disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):258-65.
23. Peksel H. Hastane kökenli koagülaz negatif stafilocok suşlarında oksasilin direncinin müküller ve geleneksel yöntemlerle araştırılması. [Tıpta uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2006.
24. Khorshed A, Özbal Y. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Sağlık Bilim Derg. 2012;21(3):153-63.
25. Tetik T, Eryılmaz M, Akın A. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında slime oluşumu ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2010;39(3):187-94.
26. Yücel, N., Anıl, Y. Çiğ süt ve peynir örneklerinden Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocokların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı. Turk Hij Deney Biyol Derg. 2011;68(2):73-78.
27. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2015;45(1):48-54.
28. Smith DJ, Kaplan RL, Landau W, Trenholme GM. Speciation and antibiotic susceptibility patterns of coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol. 1982;1(4):228-32.
29. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-2006. J Antimicrob Chemother. 2008;6(2):65-74.
30. Dokutan A, Hacıseyitoğlu D, Çağ Y ve ark. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda linezolid direnci ve antibiyotik duyarlılıkları. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2017;9(1):19-23.
31. Duran N, Ozer B, Duran GG, Onlen Y, Demir C. Antibiotic resistance genes and susceptibility patterns in staphylococci. The Indian Journal of Medical Research. 2012;135(3):389-96.
32. Taşova Y. Dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarında güncel tedavi. Yoğun Bakım Dergisi. 2012;10(3):147-64.
33. Tuncer Ertem G, Öztürk B, Ataman Hatipoğlu Ç, İpekkan K, Erdem F, Adiloğlu AK. Stafilocok ve enterokok izolatlarının linezolid, daptomisin, teikoplanin ve fusidik aside in vitro duyarlılığı. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2017;9(1):19-23.

34. Çiftçi N. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tür tayini ve antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Dergisi, 2016;30(1):7-11.
35. Ma XX, Wang EH, Liu Y, Luo EJ. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci (CoNS): emergence of teicoplanin-non-susceptible CoNS strains with inducible resistance to vancomycin. J Med Microbiol. 2011;60:1661-68.
36. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. ANKEM Dergi. 2000;14(1):36-8.
37. Bathoorn E, Hetem DJ, Alphenaar J, Kusters JG, Bonten MJ. Emergence of high-level mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci associated with increased short-term mupirocin use. J Med Microbiol. 2012;50(9):2947-50.
38. Ünlü VG, Ünlü M, Yağmuroğlu A. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarında mupirosin direnci. ANKEM Dergi. 2006;20(4):222-25.
39. Doğurman F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Dergi. 2005;19(1):14-16.
40. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M. Evolution of antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(11):4240-45.

Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması

Comparison of in vitro activities of cefiderocol, imipenem/relebactam and other antibiotics against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates

Hasan Cenk MİRZA¹ (ID), Gizem İNCE CEVİZ¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Karbapenemler ciddi *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* izolatları son yıllarda artış göstermiş ve bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 92 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı (CLSI ve EUCAST kriterlerine göre tamamı imipenem dirençli; CLSI kriterlerine göre tamamı meropenem dirençli; EUCAST kriterlerine göre 84'ü meropenem dirençli, 8'i '1-duyarlı, yüksek dozda') dahil edilmiştir. İzolatların sefiderokol, imipenem/relebaktam, imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi kullanılmıştır. İzolatların meropenem, piperasilin/tazobaktam ve

ABSTRACT

Objective: Carbapenems are commonly used in treatment of severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. However, carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates have increased in recent years and have become a public health threat. The objective of this study was to compare in vitro activities of cefiderocol, imipenem/relebactam and other antibiotics against clinical isolates of carbapenem-resistant *P. aeruginosa*.

Methods: A total of 92 carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates (all isolates were resistant to imipenem according to both CLSI and EUCAST; all isolates were resistant to meropenem according to CLSI; 84 isolates were resistant and 8 isolates were '1-Susceptible, increased exposure' to meropenem according to EUCAST) were included in the study. Susceptibility of isolates to cefiderocol, imipenem/relebactam, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin, levofloxacin and gentamicin were determined by disk diffusion method. Susceptibility of isolates to

* Bu çalışma, 20-24 Ekim 2021 tarihinde düzenlenen 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde sunulmuştur.

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Hasan Cenk MİRZA

Başkent Üni. Tıp Fak., Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Bağlıca Kampüsü, Etimesgut, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : h_cenkmirza@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 20.07.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.79095

Mirza HC, Ince Ceviz G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 433 - 442

seftazidime karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla gradiyent difüzyon testi kullanılmış, CLSI ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Test edilen antibiyotikler arasında, izolatlar karşı in vitro etkinliği en yüksek antibiyotik sefiderokol olarak bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre izolatların tamamı sefiderokole duyarlı olarak saptanırken; EUCAST kriterlerine göre izolatların %97,8'i sefiderokole duyarlı olarak saptanmıştır. Sefiderokolden sonra etkinliği en yüksek antibiyotik gentamisin olup izolatların %87,0'si duyarlıdır. CLSI kriterlerine göre izolatların %66,3'ü, EUCAST kriterlerine göre ise %73,9'u imipenem/relebaktama duyarlı bulunmuştur. İzolatlar karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotik levofloksasindir. CLSI ve EUCAST kriterlerine göre izolatların sırasıyla %70,7'si ve %82,6'sı levofloksasine dirençlidir.

Sonuç: Sefiderokol karbapenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sefiderokol, imipenem/relebaktam, *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem direnci, antibiyotik duyarlılık testi

meropenem, piperacillin/tazobactam and ceftazidime were determined by gradient diffusion method. Results were interpreted according to CLSI and EUCAST criteria.

Results: The most active antibiotic tested against isolates were cefiderocol. All isolates were susceptible to cefiderocol using CLSI criteria, whereas 97.8% of isolates were susceptible to cefiderocol using EUCAST criteria. Gentamicin was the most active antibiotic after cefiderocol. Eighty-seven percent of isolates were susceptible to gentamicin. The imipenem/relebactam susceptibility rate among isolates were 66.3% and 73.9% according to CLSI and EUCAST criteria, respectively. Levofloxacin showed the lowest in vitro activity against isolates. The levofloxacin resistance rate among isolates were 70.7% and 82.6% according to CLSI and EUCAST criteria, respectively.

Conclusion: Cefiderocol may be an option for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *P. aeruginosa*.

Key Words: Cefiderocol, imipenem/relebactam, *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem resistance, antibiotic susceptibility testing

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa deri ve yara enfeksiyonları, bakteriyemi, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, özellikle kistik fibrozis hastalarında pulmoner hastalıklar, endokardit ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonların en iyi bilinen etkenlerindedir (1). Yoğun bakım ünitesinde gelişen pnömonilerin en sık nedeni olup, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni gram-negatif bakteriler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Bakterinin birçok antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç geliştirme özelliği, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (3).

Karbapenemler ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle ilk seçenek olarak düşünülen antibiyotiklerdir. Bununla birlikte karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* izolatları son yıllarda artış göstermiş ve bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir (4).

Relebaktam; TEM, SHV, CTX-M tipi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri ve KPC enzimlerinin içinde bulunduğu Ambler sınıf A beta-laktamazlar ile sınıf C beta-laktamazları inhibe eden, beta-laktam yapısında olmayan yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür (5). Relebaktamın, bir karbapenem olan imipenem ve renal dehidropeptidaz-I inhibitörü olan silastatin ile kombinasyonu (imipenem/silastatin/relebaktam); Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve

Avrupa Birliği'nde (AB) gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan hastane kökenli bakteriyel pnömoni, ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni, komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için kullanım onayı almıştır (6). Kullanım endikasyonlarına *P. aeruginosa* tarafından oluşturulan enfeksiyonlar da dahildir.

Sefiderokol yeni geliştirilen bir siderofor sefalosporindir (7). Sefiderokol, doğal siderofor moleküllerinin çalışma biçimini taklit etmekte, ferrik demir ile şelat kompleksi oluşturmakta ve bakteriyel demir transport sistemlerini kullanarak gram-negatif bakterilerin dış membranını geçmektedir (8,9). Sefiderokolün metallo-beta-laktamazlar da dahil olmak üzere karbapenemaz enzimlerine ve diğer birçok beta-laktamaz enzimine karşı yüksek dayanıklılığa sahip olduğu bilinmektedir (8,9). Sefiderokolün gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan hastane kökenli bakteriyel pnömoni, ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için kullanımı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (10).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol ile imipenem/relebaktamın in vitro etkinliklerinin araştırılması ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ile Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Mayıs-2014 ile Aralık-2018 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 92 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı (CLSI ve EUCAST kriterlerine göre tamamı imipenem dirençli; CLSI kriterlerine göre tamamı meropenem dirençli; EUCAST kriterlerine göre 84'ü meropenem dirençli, 8'i 'I-duyarlı, yüksek dozda') dahil edilmiştir. İzolatların hastane ve

klinalara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzolatlar derin trakeal aspirat (n=40), kan (n=19), yara (n=10), bronkoalveolar lavaj (n=7), idrar (n=6), balgam (n=5), doku biyopsisi (n=2), dren sıvısı (n=2), kateter (n=1) örneklerinden izole edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması için Gram boyama, koloni rengi, kokusu, oksidaz testi, üç şekerli demirli (TSI) besiyerindeki biyokimyasal özellikleri ve gerektiğinde otomatize sistemler [Ankara Hastanesi için BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD), Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi için VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır.

İzolatların sefiderokol, imipenem/relebaktam, imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi [MASTDISCS (Mast Group Ltd. Bootle, Birleşik Krallık)] kullanılmıştır. İzolatların meropenem, piperasilin/tazobaktam ve seftazidime karşı duyarlılıkları daha önce yapılan bir çalışma sırasında gradiyent difüzyon testi [MİK Test Strip (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, İtalya)] ile belirlenmiştir (11). Antibiyotik duyarlılık testleri için, 0,5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu steril bir eküvyon ile Mueller Hinton Agar (Condalab, Madrid, İspanya) yüzeyine yayılmıştır. Yüzeyin kuruması beklendikten sonra antibiyotik içeren diskler veya gradiyent difüzyon şeritleri besiyeri üzerine yerleştirilmiştir. On sekiz saat 35 °C'de inkübasyonun ardından sonuçlar değerlendirilmiştir. Duyarlılık kategorilerinin belirlenmesi amacıyla CLSI ve EUCAST rehberleri kullanılmıştır (12,13). *P. aeruginosa* için sefiderokol zon çapı sınır değerleri CLSI rehberinde "≥18mm duyarlı, 13-17mm orta duyarlı, ≤12mm dirençli"; EUCAST rehberinde ise "≥22mm duyarlı, <22mm dirençli" olarak belirtilmiştir. İmipenem/relebaktam zon çapı sınır değerleri CLSI rehberinde "≥23mm duyarlı, 20-22mm orta duyarlı, ≤19mm dirençli"; EUCAST rehberinde ise "≥22mm duyarlı, <22mm dirençli" olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alınmış (Tarih:25.08.2021 ve Karar No: 56210) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje no: DA21/12).

Çalışmanın verileri SPSS 25.0 programı ile analiz edilmiş, örneklem hacmi belirlenmesinde G-Power programı kullanılmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarının sefiderokol ile imipenem/relebaktama karşı duyarlılık oranlarının karşılaştırılması amacı ile “İki

Oran Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi” kullanılmıştır. Çalışma için gerekli minimum örnek genişliği %80 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak şekilde; “İki Oran Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi” için etki genişliği $p_1=0,9$ ve $p_2=0,6$ olmak üzere minimum 72 izolat olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza 92 izolat dahil edilmiştir. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

Tablo 1. *P. aeruginosa* izolatlarının hastane ve kliniklere göre dağılımı

	Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi (n=73)	Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi (n=19)
Anestezi Yoğun Bakım	31	-
Beyin Cerrahisi	2	-
Cerrahi Yoğun Bakım	1	1
Dahiliye Yoğun Bakım	-	1
Çocuk Cerrahisi	-	1
Enfeksiyon Hastalıkları	2	1
Gastroenteroloji	1	1
Genel Cerrahi	4	4
Genel Dahiliye	1	-
Göğüs Hastalıkları	4	-
Hematoloji	2	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	4	-
Kalp ve Damar Cerrahisi	6	1
Kardiyoloji	2	1
Nefroloji	4	-
Nöroloji	1	2
Onkoloji	1	-
Pediyatri	4	3
Plastik Cerrahi	1	2
Yanık Ünitesi	2	-

BULGULAR

Test edilen antibiyotikler arasında, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı in vitro etkinliği en yüksek antibiyotik sefiderokoldür. CLSI kriterlerine göre izolatların tamamı sefiderokole duyarlı saptanmış; EUCAST kriterlerine göre ise 92 izolatın 90'ı (%97,8) sefiderokole duyarlı saptanmıştır. İzolatların antibiyotiklere karşı duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Doksan iki izolattan dördü (%4,3) test edilen antibiyotikler içerisinde sadece sefiderokole karşı duyarlı saptanmıştır. EUCAST kriterlerine göre sefiderokole dirençli bulunan iki izolatın diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 3'de gösterilmiştir. *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmadığı için sadece CLSI

kriterleri kullanılmış; *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokolden sonra etkinliği en yüksek antibiyotik gentamisin bulunmuştur. Doksan iki izolatın 80 (%87,0)'i gentamisine duyarlı olarak saptanmıştır. CLSI kriterleri kullanıldığında izolatların %66,3 (61)'ü, EUCAST kriterleri kullanıldığında ise izolatların %73,9 (68)'u imipenem/relebaktama duyarlı bulunmuştur. CLSI kriterleri kullanıldığında izolatların sefiderokole duyarlılık oranı (%100), imipenem/relebaktama duyarlılık oranına (%66,3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [$p < 0,001$, $\chi^2 = 37,1$ (%95 CI; 24,0 - 43,8)]. EUCAST kriterleri kullanıldığında da sefiderokole duyarlılık oranı (%97,8), imipenem/relebaktama duyarlılık oranından (%73,9) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [$p < 0,001$, $\chi^2 = 21,5$ (%95 CI; 14,3 - 33,8)].

Tablo 2. Karbapenem dirençli 92 adet *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	CLSI			EUCAST		
	n(%) S	n(%) I ^a	n(%) R	n(%) S	n(%) I ^a	n(%) R
İmipenem	0 (0)	0 (0)	100 (100)	0 (0)	0 (0)	100 (100)
Meropenem	0 (0)	0 (0)	100 (100)	0 (0)	8 (8,7)	84 (91,3)
Sefiderokol ^b	92 (100)	0 (0)	0 (0)	90 (97,8)	-	2 (2,2)
İmpenem/ Relebaktam ^b	61 (66,3)	11 (12,0)	20 (21,7)	68 (73,9)	-	24 (26,1)
Gentamisin ^c	80 (87,0)	4 (4,3)	8 (8,7)			
Aztreonam	47 (51,1)	14 (15,2)	31 (33,7)	0 (0)	56 (60,9)	36 (39,1)
Siprofloksasin	27 (29,3)	4 (4,3)	61 (66,3)	0 (0)	27 (29,3)	65 (70,7)
Levofloksasin	16 (17,4)	11 (12,0)	65 (70,7)	0 (0)	16 (17,4)	76 (82,6)
Seftazidim	66 (71,7)	2 (2,2)	24 (26,1)	0 (0)	66 (71,7)	26 (28,3)
Piperasilin/ Tazobaktam	52 (56,5)	14 (15,2)	26 (28,3)	0 (0)	52 (56,5)	40 (43,5)

S: Duyarlı, R: Dirençli

^a 'I' kategorisi CLSI rehberinde 'orta duyarlı' şeklinde tanımlanırken, EUCAST rehberinde 'duyarlı, yüksek dozda' şeklinde tanımlanmaktadır.

^b EUCAST rehberinde sefiderokol ve imipenem/relebaktam için 'I' kategorisi bulunmamaktadır.

^c *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmamaktadır.

Tablo 3. EUCAST kriterlerine göre sefiderokole dirençli bulunan iki izolatın diğer antibiyotiklere duyarlılıkları

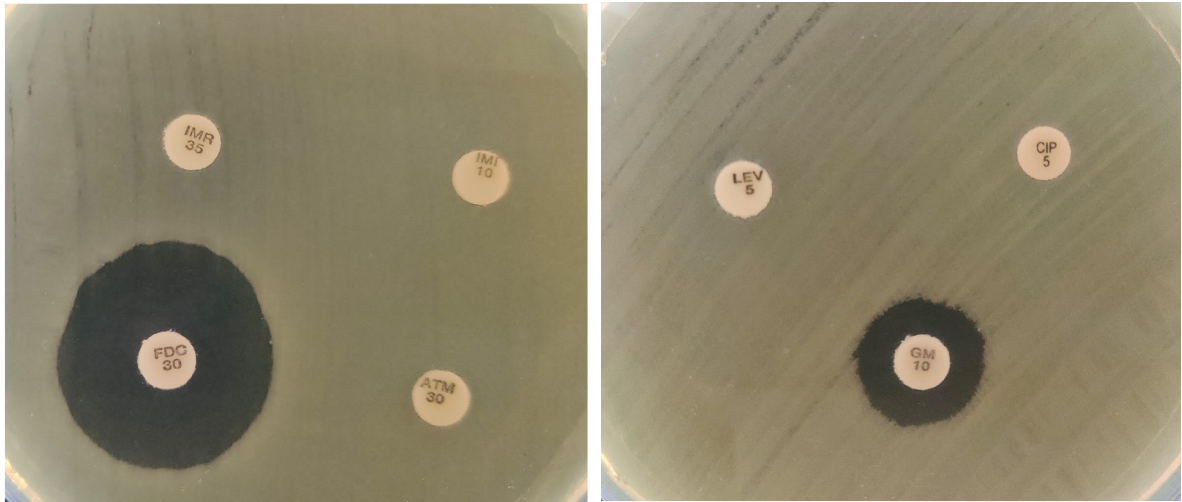
Antibiyotik	İzolat 1		İzolat 2	
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST
İmipenem	R	R	R	R
Meropenem	R	R	R	R
İmipenem/Relebaktam	S	S	R	R
Gentamisin ^a	S		S	
Aztreonam	R	R	R	R
Siprofloksasin	S	I ^b	R	R
Levofloksasin	I ^b	R	R	R
Seftazidim	R	R	R	R
Piperasilin/Tazobaktam	R	R	R	R

^a *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmamaktadır.

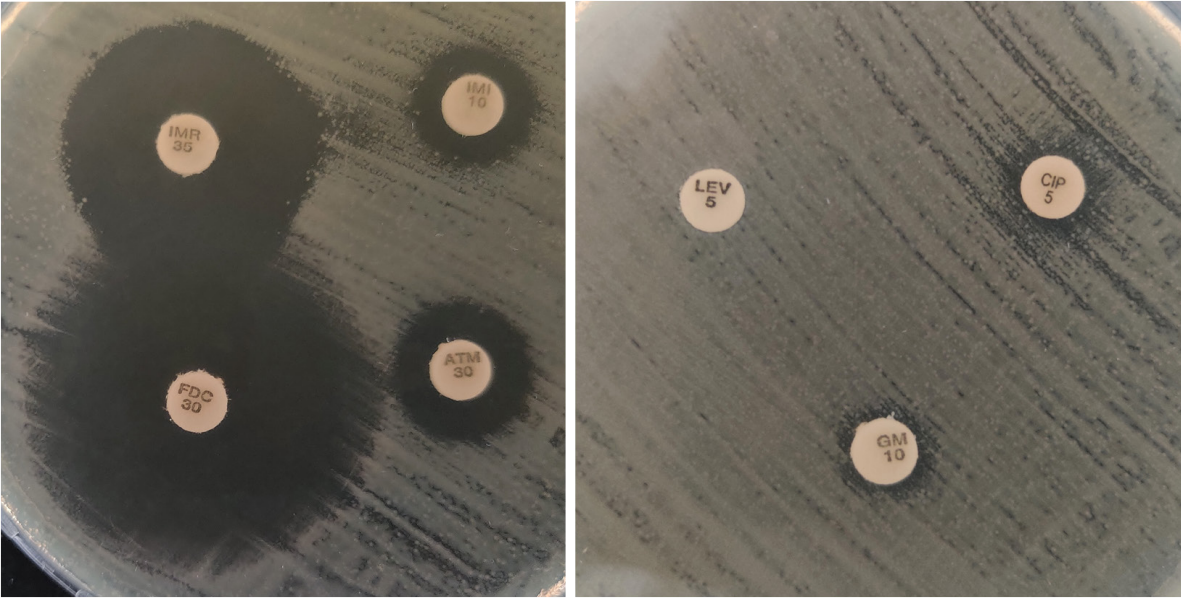
^b 'I' kategorisi CLSI rehberinde 'orta duyarlı' olarak tanımlanırken, EUCAST rehberinde 'duyarlı, yüksek dozda' şeklinde tanımlanmaktadır.

Test edilen antibiyotikler arasında sadece sefiderokole duyarlı bulunan bir izolata ait fotoğraflar Şekil 1'de gösterilmiştir. Sefiderokol ve imipenem/relebaktama duyarlı; imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine dirençli bulunan bir izolata ait fotoğraflar ise Şekil 2'de

gösterilmiştir. İzolatlara karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotik levofloksasin olarak bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre izolatların %70,7 (65)'si, EUCAST kriterlerine göre ise %82,6 (76)'sı levofloksasine dirençli bulunmuştur.



Şekil 1. Test edilen antibiyotikler arasında sadece sefiderokole duyarlı bulunan, idrardan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşu. FDC: Sefiderokol, IMR: İmipenem/relebaktam, IMI: İmipenem, ATM: Aztreonam, LEV: Levofloksasin, CIP: Siprofloksasin, GM: Gentamisin



Şekil 2. Sefiderokol ve imipenem/relebaktama duyarlı; imipenem, aztreonam, levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisine dirençli bulunan; kandan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşu

TARTIŞMA

Çalışmamızda karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotik, hem CLSI hem de EUCAST kriterlerine göre sefiderokoldür. İzolatların sefiderokole duyarlılık oranı, imipenem/relebaktama duyarlılık oranından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yapılan literatür taraması sonucunda, ülkemizdeki *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol veya imipenem/relebaktamın in vitro etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, sefiderokol ve imipenem/relebaktamın *P. aeruginosa* izolatlarına karşı etkinliğinin araştırıldığı, ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında; acil olarak yeni antibiyotik geliştirilmesi gereken on iki patojenden oluşan bir liste yayınlamıştır. Bu liste; yeni antibiyotik ihtiyacının aciliyetine göre kritik, yüksek ve orta öncelikli olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, listedeki 'kritik' kategoride yer almaktadır (14).

Karbapenem direncinin, *P. aeruginosa* kan dolaşımı enfeksiyonuna bağlı mortalite riskini artıran bir faktör olduğu bilinmektedir (4).

Çalışmamızda karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol yüksek in vitro etkinlik göstermiştir. Sefiderokole duyarlılık oranı CLSI kriterlerine göre %100; EUCAST kriterlerine %97,8 bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada Enterobacterales, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarına karşı sefiderokolün etkinliği araştırılmış, 130 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatının tamamı CLSI kriterlerine göre sefiderokole duyarlı bulunmuştur (7). Hackel ve ark. tarafından yürütülen çalışmada 262 adet çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatının %99,2'sinin sefiderokol MİK değeri ≤ 4 µg/ml (CLSI kriterlerine göre duyarlı) bulunmuştur (15). Diğer bir çalışmaya karbapenem dirençli 14 adet *P. aeruginosa* izolatı dahil edilmiş, sefiderokole duyarlılık oranı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle CLSI kriterlerine göre %93; EUCAST kriterlerine göre %71 bulunmuştur (16).

İmipeneme relebaktamın eklenmesi; çalışmamızdaki imipenem dirençli 92 izolatın CLSI kriterlerine göre %66,3'ünün, EUCAST kriterlerine göre ise %73,9'unun duyarlı hale gelmesini sağlamıştır. Karlowsky ve ark. tarafından yürütülen çalışmada dünyanın yedi farklı bölgesinden (Afrika, Asya, Avrupa, Latin Amerika, Orta Doğu, Amerika Birleşik Devletleri/Kanada, Güney Pasifik) toplanan *P. aeruginosa* izolatlarına karşı imipenem/relebaktamın etkinliği araştırılmıştır. İmipeneme relebaktamın eklenmesi; imipeneme duyarlı olmayan izolatların Latin Amerika'da %57'sinin, Orta Doğu'da %80,1'inin duyarlı hale gelmesini sağlamıştır. Toplamda 3.776 izolatın 2.656'sı (%70,3), relebaktamın eklenmesiyle imipeneme duyarlı hale gelmiştir (17). Çalışmamızın sonuçlarının; Karlowsky ve ark. tarafından yürütülen çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Hem sefiderokol hem de imipenem/relebaktam için; CLSI ve EUCAST tarafından önerilen sınır değerlerin birbirinden farklı olması, antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarının yorumlanmasında farklılıklara neden olmaktadır. CLSI kriterlerine göre sefiderokole duyarlı bulunan iki izolat,

EUCAST kriterlerine göre dirençli bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre imipenem/relebaktama orta duyarlı bulunan on bir izolatın yedisi EUCAST kriterlerine göre duyarlı; dördü ise EUCAST kriterlerine göre dirençli bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen diğer antibiyotikler için de rehberler arasındaki sınır değer farklılıklarından kaynaklanan yorum farklılıkları dikkati çekmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotiklerin kinolonlar olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte siprofloksasinin in vitro etkinliği levofloksasinden daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda da, çalışmamızla uyumlu olarak, *P. aeruginosa* izolatlarına karşı siprofloksasinin etkinliği levofloksasinden yüksek bulunmuştur (17-19).

Sonuç olarak, çalışmamızın bulgularına dayanarak, sefiderokolün karbapenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için göz önünde bulundurulabilecek antibiyotikler arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:25.08.2021 ve Karar No: 56210).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Aktaş Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbaşmacı O. Antibiotic susceptibility rates and beta-lactam resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* strains. Mikrobiyol Bul, 2012; 46 (3): 386-97.
2. Çekin Y, Karagöz A, Kızılateş F, Çekin AH, Öztoprak Çuvalcı N, Bülbüller N, et al. Evaluation of a hospital outbreak related to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Mikrobiyol Bul, 2013; 47 (4): 619-27.
3. Er H, Altındış M, Aşık G, Demir C. Molecular epidemiology of beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Mikrobiyol Bul, 2015; 49 (2): 156-65.
4. Yu Zhang, Xiao-Li Chen, Ai-Wei Huang, Su-Ling Liu, Wei-Jiang Liu, Ni Zhang, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. Emerg Microbes Infect, 2016; 5 (3): e27.
5. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. Activity of imipenem/relebactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* in Europe: SMART 2015-17. J Antimicrob Chemother, 2019; 74 (8): 2284-88.
6. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs, 2021; 81 (3): 377-88.
7. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of cefiderocol against enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* endemic to medical centers in New York City. Microb Drug Resist, 2020; 26 (7): 722-26.
8. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin. Ann Pharmacother, 2020; 54 (12): 1215-31.
9. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis, 2019; 69 (Suppl 7): S544-S551.

10. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf (Erişim tarihi: 24.08.2021)
11. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020; 20: 334-338.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2020.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
14. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Erişim tarihi: 26.08.2021)
15. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of Gram-Negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018; 62 (2): e01968-17.
16. Morris CP, Bergman Y, Tekle T, Fissel JA, Tamma PD, Simner PJ. Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility testing against multidrug-resistant Gram-Negative bacilli: a comparison of disk diffusion to broth microdilution. *J Clin Microbiol*, 2020; 59 (1): e01649-20.
17. Karlowsky JA, Lob SH, Young K, Motyl MR, Sahm DF. Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* with antimicrobial-resistant phenotypes from seven global regions: SMART 2015-2016. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018; 15: 140-147.
18. Pfaller MA, Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK. In vitro activity of delafloxacin against contemporary bacterial pathogens from the United States and Europe, 2014. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61 (4): e02609-16.
19. Tuon FF, Cieslinski J, Rodrigues SDS, Serra FB, Paula MD. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam against recent clinical bacterial isolates from Brazil-the EM200 study. *Braz J Infect Dis*, 2020; 24 (2): 96-103.

Hemodiyaliz hastalarında kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of blood culture results in hemodialysis patients

Selim GÖRGÜN¹ (ID), Mustafa USANMAZ² (ID)

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişen hastalarda hayat kurtarıcı invaziv bir işlemdir. Ancak, bu işlemde kateter uygulamasına bağlı olarak sıklıkla hasta ölümlerine neden olan enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu enfeksiyonlar hastaların kan ve/veya kateter kültürlerinin izlenmesi ile tespit edilir. Bu çalışmada, epidemiyolojik verilere katkı sunmak amacıyla hemodiyaliz uygulanan KBY hastalarının kan kültürü sonuçlarının bir analizi yapılmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada 2017-2020 yılları arasında SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde kateter enfeksiyonu olduğu düşünülen hastaların kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvara gönderilen kan kültürleri bir hafta süre boyunca hemokültür cihazında (Render, China) inkübe edildi ve üreme varlığı takip edildi. Cihazda üreme görülen örneklerle otomatik bakteri identifikasyon cihazı VITEK® 2 (BioMérieux, France) ile tanımlama ve antibiyogram işlemi yapıldı.

Bulgular: Kateter ilişkili bakteriyemi ve kateter enfeksiyonu düşünülerek kan kültürü istenen 56 hastanın 34 (%60,7)'ü erkek ve 22 (%39,3)'si kadındır. Hastaların

ABSTRACT

Objective: Hemodialysis is a life-saving invasive procedure in patients with chronic renal failure (CRF). However, in this procedure, infections, which often cause patient deaths, may develop due to catheter application. These infections are detected by monitoring the blood and/or catheter cultures of the patients. In the study, an analysis of the blood culture results of patients with CRF undergoing hemodialysis was performed in order to contribute to the epidemiological data.

Methods: In this study, the culture results of patients who were thought to have catheter infection in the Hemodialysis Unit of SBU Samsun Training and Research Hospital between 2017 and 2020 were evaluated retrospectively. Blood cultures sent to the laboratory were incubated in the hemoculture device (Render, China) for one week and the presence of growth was monitored. Identification and antibiogram procedures were performed with the automatic bacteria identification device VITEK® 2 (BioMérieux, France).

Results: Of the 56 patients whose blood culture was requested considering catheter-related bacteremia and catheter infection, 34 (60.7%) were male and 22

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun
²Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun



İletişim / Corresponding Author : Selim GÖRGÜN
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İlkadım, Samsun - Türkiye
E-posta / E-mail : selimgorgun55@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.06.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 30.06.2021

yaş ortalaması $62,38 \pm 14,8$ idi. Hastaların 35 (%62,5)'inden çeşitli patojenler izole edilmiştir. Olguların 5 (%8,9)'inde iki farklı bakteri birlikte üremiştir. Koagülaz negatif stafilocoklar tek başına ve başka bir organizmayla birlikte toplamda 24 suşla (%42,9) en sık üreyen organizmalar olmuş, bunu toplamda 6 suşla (%10,7) *S. aureus* izlemiştir. *Pseudomonas aeruginosa* (%5,4), *Enterococcus faecalis* (%3,6), *E. coli*, *Enterobacter cloacae* complex (%3,6) ve *Klebsiella pneumoniae* (%1,8) kan kültürlerinden izole edilen diğer organizmalar olmuştur. Koagülaz negatif stafilocokların 17 (%70,8)'si penisiline ve 18 (75,0)'i metisiline dirençli bulunmuştur. *S. aureus* suşlarının ise 3 (%50,0)'ü penisiline 3 (%50,0)'ü de metisiline dirençli bulunmuştur. Kan kültürlerinde KNS ve *S. aureus* üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Hastanemizde hemodiyaliz hastalarının kan kültürlerinden yüksek oranlarda bakteri izole edilmiştir. Bu sonuç hemodiyaliz işlemi aseptik koşullara dikkat edilmesini gerekli kılmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyonların önlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınmasında kan ve kateter kültürlerinin takibi, etkenlerin tespit edilmesi ve antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi anahtar rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, kan kültürü, kateter ilişkili enfeksiyon

(39.3%) were female. The mean age of the patients was 62.38 ± 14.8 . Various pathogens were isolated from 35 (62.5%) of the patients. Two different bacteria grew together in 5 (8.9%) of the cases. Coagulase negative staphylococci alone or together with another organism were the most frequently reproduced organisms with a total of 24 strains (42.9%), followed by *S. aureus* with a total of 6 strains (10.7%). Other organisms isolated from blood cultures were *Pseudomonas aeruginosa* (5.4%), *Enterococcus faecalis* (3.6%), *E. coli*, *Enterobacter cloacae* complex (3.6%), and *Klebsiella pneumoniae* (1.8%). Of the coagulase-negative staphylococci, 17 (70.8%) were resistant to penicillin and 18 (75.0%) to methicillin. Of the *S. aureus* strains, 3 (50.0%) were found to be resistant to penicillin and 3 (50.0%) to methicillin. A statistically significant difference was found between CNS and *S. aureus* growth in blood cultures ($p < 0.05$).

Conclusion: High rates of bacteria were isolated from blood cultures of hemodialysis patients in our hospital. This result makes it necessary to draw attention to aseptic conditions in the hemodialysis process. Monitoring of blood and catheter cultures, detection of causative agents and evaluation of antibiogram results will play a key role in preventing infections and taking necessary precautions in hemodialysis patients.

Key Words: Hemodialysis, blood culture, catheter-related infection

GİRİŞ

Dünya genelinde hemodiyaliz tedavisini gerektiren olgu sayısı milyonlarla ifade edilmektedir. Hemodializ uygulaması günümüze kadar pek çok kritik hastanın hayatını kurtarmasına rağmen zaman zaman farklı komplikasyonlarla hayatı tehdit edebilmektedir (1). Bu komplikasyonlardan en sık olanı hastalara takılan katetere bağlı gelişen enfeksiyonlardır. Bu

enfeksiyonlar sepsise ve ölüme sonuçlanabilen ciddi tablolara neden olur (2). Hemodializ hastalarında görülen kateter ilişkili enfeksiyonlar, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi yakından etkilemektedir (3).

Kateter kaynaklı bakteriyemiler özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla santral venöz kateter kullanımı sonrasında veya farklı servislerde artan periferik kateter kullanımına bağlı nozokomiyal enfeksiyon nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır

(4). Bu enfeksiyonların teşhisi kateter çevresinde sıklıkla hiçbir iltihabi reaksiyon olmaması nedeniyle zorlaşmaktadır. Teşhis, kan dolaşımından alınan kan kültür örneklerinde etken mikroorganizmanın üretilmesi ile koyulmaktadır. Ancak kateterle ilişkili sepsislerde kan kültür sonuçlarının bir hafta içerisinde alınmasından dolayı enfekte kateterin çıkarılması bu sürede tedaviye yardımcı olmaktadır (5,6). Diyalize başlayan hastalarda sıklıkla geçici veya tünelli hemodiyaliz kateteri kullanılmaktadır (7). Kateterli hemodiyaliz hastalarının, arteriyovenöz fistülü veya grefti olan hastalarla kıyaslandığında hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu hastalarda santral venöz kateter kullanımına bağlı olarak görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarının tek başına 1000 kateter günü başına ortalama 1,1 ila 5,5 epizod vakası olduğu gösterilmiştir (8). Diyaliz hastalarında katetere bağlı enfeksiyonlarda Gram pozitif bakteriler en sık karşımıza çıkan etkenlerdir. Gram negatif bakteriler daha az sıklıkla karşılaşılma birlikte tedavileri Gram pozitif bakterilere göre daha zordur. Bakteriyel etkenlere bağlı olarak aynı klinikte farklı hastalarda, belli zaman diliminde, aynı etkenin saptanması ise salgın olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda aynı bakterinin diğer hastalara bulaşması söz konusudur. Böylece herhangi bir enfeksiyonu olmayan hastalar bulaşan etkenden etkilenen ve genel durumu daha hızlı bozulacaktır (8,9).

Hemodiyaliz hastalarında katetere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisi zor olup bu enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatmakta ve hasta yaşam kalitesini azaltmaktadır. Kateter ilişkili sepsis, erken ve doğru tedavi tercihi ile yapılmazsa yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Ancak klinisyenin uygun antimikrobiyal tedaviye zamanında başlayabilmesihayat kurtarıcı olabilmektedir (1,2,7,8). Bunun için öncelikle kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmanın tanımlanmasının zaman kaybetmeden, doğru şekilde yapılması ve kısa sürede klinisyene bildirilmesi gerekmektedir. Ayrıca beklenen süre zarfında hastaların doğru ampirik tedaviyi almaları için her merkez kendi bölgesindeki

hastalarda üreyen etkenlerin varlığı hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu nedenle her merkez hemodiyaliz hastalarında üreyen etkenleri ve duyarlılıklarını belli sürelerle takip etmelidir. Bu düşünceler ışığında, hastanemizde kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastaların kan kültürü sonuçlarının mikrobiyolojik analizinin yapılmasına gerek duyulmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmada KBY tanısı ile S.B.Ü. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen ve mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hemodiyaliz ünitesi kan ve kateter kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 2017-2020 yılları arasındaki üç yıllık süreçte hastanemiz Hemodiyaliz Ünitesine başvuran ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından kateter kaynaklı enfeksiyonu olduğuna karar verilen hastalar dâhil edildi.

Örneklerin işlenmesi ve mikrobiyolojik tanı

KBY tanısı konulan hastalardan Hemodiyaliz Ünitesi'nde alınan kan örnekleri tam otomatize kan kültürü (Render, China) şişelerine aktararak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Kan kültürü şişeleri en fazla 7 gün süreye kadar hemokültür cihazında (Render, China) üreme kontrolü amacıyla inkübasyona bırakıldı. Hemokültür cihazından kültürde üreme olduğunu belirten sinyalin alınması halinde ilgili şişelerden preparatlar hazırlandı ve Gram boyama yöntemiyle incelendi. Mikroorganizma varlığı tespit edilenlerden %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve eosin metilen blue (EMB) agara (GBL, Türkiye) pasaj yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreme görülen besiyerlerindeki koloniler tam otomatik sistemle (VITEK® 2, bioMerieux, France) tür seviyesinde tanımlandı. Sonuçta aynı hastadan alınan birden fazla kan örneğinin herhangi birinde üreme olması durumunda o hasta kültür pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM®) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada bağımsız değişkenlere verilen yanıtların dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ve sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası numerik değişkenlerin karşılaştırılmalarında, bağımsız iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden çok gruplar için Kruskal- Wallis Yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki dağılım ilişkisi Chi-Square test ile incelenirken, nümerik verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Grup için t-Testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilerek değerlendirildi.

Bu çalışma Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni ile yapılmıştır (Tarih: 09.09.2020 ve Karar No: 2020/13/14).

BULGULAR

Hemodiyaliz Ünitesi'nde 34 (%60,7)'ü erkek ve 22 (%39,3)'si kadın olmak üzere toplam 56 kateter enfeksiyonu olan olgunun kan kültürleri incelendi. Hastaların yaş ortalaması $62,38 \pm 14,8$ yıl idi. Kadınların yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamasından daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hastaların 35 (%62,5)'inin kan kültüründen pozitif sonuç alındı.

Hemodiyaliz hastalarının kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi, kültür pozitif olan hastaların 5 (%8,9)'ünde iki farklı bakteri birlikte üremiştir. Bu hastaların üçünde iki farklı Gram-pozitif bakteri ürerken, ikisinde Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri birlikte üremiştir. Kan kültürlerinden en sık izole edilen bakterilerin 30 (%53,5) suşla stafilokoklar; en baskın üreyenlerin ise koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) olduğu görülmüştür. Tek başına ve başka bir organizmayla birlikte toplamda 24 suşla (%42,9) en sık üreyen KNS suşlarını ikinci sıklıkta toplamda altı suşla (%10,7) *S. aureus* izlemiştir. Kan kültürlerinde KNS ve *S. aureus* üremesi arasında

Tablo 1. Hemodiyaliz hastalarının kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin dağılımı (n=56)

Üreyen Organizmalar	Sayı	%
KNS	19	33,9
<i>S. aureus</i>	5	8,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,6
<i>E. coli</i>	2	3,6
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	2	3,6
KNS (<i>S. epidermidis</i>) + KNS (<i>S. haemolyticus</i>)	1	1,8
<i>S. aureus</i> + KNS (<i>S. sciuri</i>)	1	1,8
KNS (<i>S. epidermidis</i>) + <i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,8
KNS (<i>S. haemolyticus</i>) + <i>P. aeruginosa</i>	1	1,8
<i>E. faecalis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,8
Kültür pozitif	35	62,5
Kültür negatif	21	37,5

istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bakterilerin dışında diğer Gram-pozitif koklardan *Enterococcus faecalis* (%3,6; ikili üremeler dâhil edildiğinde) ve *Enterobacteriaceae* üyesi Gram-negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* (%5,4; ikili üremeler dâhil edildiğinde), *E. coli* (%3,6), *Enterobacter cloacae complex* (%3,6) ve *Klebsiella pneumoniae* (%1,8) suşları izole edilmiştir.

Tablo 2’de kan kültürlerinden izole edilen KNS ve *S. aureus* suşlarında penisilin ve metisilin direnç oranları verilmiştir. Görüldüğü gibi 24 koagülaz negatif stafilokok suşunun 17 (%70,8)’si penisiline, 18 (75,0)’i metisiline; Toplam 6 adet izole edilen *S. aureus* suşunun ise 3 (%50,0)’ü penisiline 3 (%50,0)’ü de metisiline dirençli bulunmuştur.

Tablo 2. KNS ve *S. aureus* suşlarında penisilin ve metisilin direnci

Stafilokoklar	Penisilin		Metisilin	
	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%
KNS (n=24)	17	70,8	18	75,0
<i>S. aureus</i> (n=6)	3	50,0	3	50,0
Toplam (n=30)	20	67,0	21	70,0

TARTIŞMA

KBY nedeniyle düzenli olarak hemodiyaliz uygulanması gereken hastalarda katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesi sıklıkla görülen bir durum olarak bilinmektedir. Katetere bağlı bakteriyemi tanısının erken ve doğru olarak konulması hayati önem taşımaktadır. Gelişen enfeksiyonun hızlı ve doğru tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Bunun için hemodiyaliz altındaki hastaların kan kültürlerinin ve etken mikroorganizmaların her merkez tarafından takip edilmesi gerekmektedir. Bilindiği gibi hemodiyaliz hastalarında kateter kolonizasyonuna bağlı bakteriyemi olgularının kan kültürlerinde yüksek sıklıkla cilt flora elemanı mikroorganizmalar üremektedir. Ancak risk faktörleri hastaya, hastaneye ve araştırmanın yapıldığı bölgeye göre değişebilmektedir. Bu nedenle farklı bölgelerde bu tür olguların kan kültür sonuçlarının bilinmesi önem arz etmektedir (10-12). Hemodiyaliz hastalarında vasküler kateter kullanımına bağlı gelişen enfeksiyonlar, hastanede yatışı gerektirebilen, çoklu antibiyotik direnci gösteren ve tedavisi zor olabilen enfeksiyonlardır. Hasta mortalite ve morbiditesini artıran bu olumsuzluklar tedavide etkili çözümleri zorunlu kılmaktadır (13).

Hemodiyaliz kateterlerinin altı aylık kullanımının kan dolaşımı enfeksiyonlarını %50’ye varan oranda arttırdığı bilinmektedir (3,14). Hemodiyaliz hastalarında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiğinde, enfeksiyonun kaynağını tespit etmek tedavinin yönetimi açısından önemlidir. Kateter yerleştirilirken mikroorganizmalar daha çok kateterin yerleştirildiği bölgeden veya kateterin lümeninden kana karışır. Ancak bakteriyel etkenlerin sıklığı risk faktörleri hastaya, hastaneye ve araştırmanın yapıldığı bölgeye göre değişebilmektedir. Hemodiyaliz kültürlerinde en çok tespit edilen etken KNS’lerdir ve kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık üçte birini oluşturur. KNS’lere göre *S. aureus*, genellikle daha etkili ve komplikasyonlarla daha fazla ilişkili olan bakterilerdir (5). Tünelli santral venöz kateterleri olan hemodiyaliz hastalarında *S. aureus*’un etken olduğu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları en ciddi enfeksiyonlar olarak görülmektedir (7,8). Saeed ve ark. (15), Sanavi ve ark. (16), Tanriover ve ark. (17) ve Suzuki ve ark. (18) yaptıkları çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında en sık kateter kaynaklı bakteriyemi etkeninin stafilokoklar olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık üreyen organizmalar toplamda %53,5 oranıyla *Staphylococcus cinsi* üyeleri olmuştur.

Kültürlerin %42,9'unda KNS, %10,7'sinde *S. aureus* üredi. Bu suşlardan %75'i metisilin dirençli koagülaz negatif, %50'si metisilin dirençli *S. aureus* idi. Mandolfo ve ark. 113 kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunda yaklaşık üçte birinde *S. aureus*'u etken olarak tespit etmişler yaklaşık olarak suşların yarısında metisilin direnci (19/40) bildirmişlerdir. *S. aureus* izole edilen hastalarda iyi prognostik gösterge olarak; kan kültürü pozitifliğine kadar 12 saatten fazla bir süre başarılı tedavi yapılmasına ve tünelli santral venöz kateter kullanımına vurgu yapmışlardır (6). Farrington ve Allon (3) hemodiyaliz kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu şüphesi olan 339 hastanın 40'ında çoklu mikroorganizma ürediğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise farklı bakteri üremesi olan hasta oranı benzer şekilde %8,9 idi.

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda kateter nedenli kan dolaşımı enfeksiyonu olgularında etken mikroorganizmanın Gram-negatif bir bakteri olması olasılık dâhilindedir. Çalışmamızda kültürde üreyen Gram-negatif bakteri enfeksiyonları irdelendiğinde; *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* complex ve *Klebsiella pneumoniae* %5,4-1,8 arasında düşük oranlarda üremişlerdir. Quittnat Pelletier ve ark. (19) yaptıkları çalışmada hemodiyaliz kültürlerin %17,2'sinde *Serratia marsescens*; Sahli ve ark. (20) hemodiyaliz hastalarının %9,6'sında *Klebsiella pneumoniae* ürediğini bildirmişlerdir. Alexandraki ve ark. (21) ise hemodiyaliz hastalarında en sık üreyen Gram-negatif bakterinin *Enterobacter* türleri olduğunu (%18,7) rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise üreme pozitif olguların %20'sinde Gram-negatif türler izole edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında Gram-negatif kaynaklı bir bakteriyemi, hastadan hastaya sağlık çalışanları ya da çevresel ortamlar aracılığı ile olan eksojen bulaş ve bağırsak florasının geçişiyle olan endojen bulaş sonucu ortaya çıkmaktadır (10,22). Bu nedenle Gram-negatif bir bakteriyle kolonize olan hastada gelişen bakteriyeminin yüksek riskli olduğu vurgulanmaktadır (23).

Pop-Vicas ve ark. (23) bakteriyemi gelişen hemodiyaliz hastalarında izole ettikleri Gram-negatif bakterilerin çoklu ilaç dirençli olduklarını

belirtmişlerdir. Sahli ve ark. (20) da çalışmalarında saptanan Gram-negatif bakterilerin yüksek direnç oranlarına sahip olduğunu vurgulamışlardır. Bu bulgular hemodiyaliz hastalarında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında Gram-negatif bakteri etkenlerinin daha az sıklıkla görülse de ilaç dirençleri düşünüldüğünde erken tanı ve tedavilerinin mortalite açısından önemini göstermektedir.

Quittnat Pelletier ve ark (19) ve Alexandraki ve ark (21) yaptıkları çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında mantar üremesi saptamamışlardır. Sahli ve ark. (20); 94 hastadan sadece ikisinde mantar üremesi gözlemlemişlerdir. Bu hastaların uzun süre antibiyotik baskısı altında olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da mantar üremesi görülmemiştir. Bu veriler hemodiyaliz kateteri kaynaklı bakteriyemilerde mantar üremesi beklenen bir durum olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar bulunmaktadır. Hastaların hemodiyaliz kateterlerinin geçici/kalıcı özellikte olması, takılma tarihi, yeri ve kateter enfeksiyonu sonrasında hemodiyaliz kateterinin çekilip çekilmediği ve çekildi ise çekilme tarihi bilgilerine ulaşılammıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı döneme ait sağlık çalışanları için bakteri kolonizasyon ya da taşıyıcılık durumu test edilememiştir. Bunun dışında hastalardan izole edilen bakterilerin klonal ilişkisi belirlenememiştir. Çalışmamızda bir hastanın farklı tarihlerdeki tek bir üreme sonucu değerlendirilmiş ve kateter takılmasında hemodiyaliz ünitesinde eğitimli kişilerin kullanılması ve antisepsi kurallarına dikkat edilmesi üreme sayısını azaltmıştır. Ek olarak seçilen vakalar acil şartlarda takılan kateterler olmayıp, elektif şartlarda takip edilmiş hastalardan oluşturulmuştur.

Hemodiyaliz hastalarını özellikle kateter kaynaklı enfeksiyonlar gibi komplikasyonlara karşı korumak kritik öneme sahiptir. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda kolonizasyon, üreme ve kontaminasyon durumları ayırt edilebilmeli; enfeksiyonların kontrolünde klinisyenler ile laboratuvar hekimleri ortak çalışmalıdır. Kültür sonuçlarında saptanan enfeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal direnç durumları izlenmeli,

gerektiğinde ek önlemler alınmalıdır (22,24). Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu düşünüldüğünde kateterin çıkarılması, kateterin değişimi veya sistemik antibiyotik verilmesi seçenekleri uygulanabilir (25). Kateter enfeksiyonlarının önlenmesinde klasik olarak kateter takılırken eğitilmiş personel kullanmak (her pansumanda povidine iyod uygulaması), asepsi kurallarına dikkat edilmesi (steril eldiven giyilmesi, el dezenfeksiyonu ve maske kullanılması), kateterlerin mümkünse doppler ultrasonografi eşliğinde takılması gibi önlemler sayılabilir. Ayrıca ekonomik kaygılarla kateterler steril edilip tekrar kullanılmamalı, kateter kullandıktan sonra kateter ucu açık bırakılmamalı ve kateterler başka amaçlarla kullanılmamalıdır. Kateter enfeksiyonlarında geçen süre riski arttırdığı için 4 haftadan uzun süre kalacağı düşünülen kateterlerde tünel kateter kullanılmalıdır (3,13,26). Ek olarak bu enfeksiyonların artan mortalite etkisi yeni çözüm arayışlarını da gündemde tutmaktadır. Bunlar sırasıyla

topikal antibiyotiklerin kullanılması, lümen içi kilitleme tekniği, antimikrobiyal kaplı kateterlerin kullanılması, kateter içinde oluşan biyofilmli uzaklaştırmak için fibrinolitik ajan kullanılması ve kateter değişiminin guide-wire üzerinden yapılması gibi yöntemler yer almaktadır (26,27).

Hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen, hastanelere ek mali yük getiren ve modern teknolojiye rağmen sıkça karşılaşmaya devam ettiğimiz kateterle ilişkili enfeksiyonlarda personel eğitimi ve asepsi kurallarına uymak halen en değerli silahımız olarak görülmektedir. Çalışmamız verilerinin bölgemizdeki epidemiyolojik çalışmalara katkı sunarak, hem hemodiyaliz kateteri kaynaklı bakteriyemilerde etken mikroorganizmalar hakkında klinisyenlere ve araştırmacılara bilgi verici olacağı, hem de hemodiyaliz hastalarının olası salgınlara karşı korunması amaçlı önlemlerin alınması adına dikkat çekici olacağı düşüncesindeyiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 09.09.2020 ve Karar No: 2020/13/14).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Murea M, Geary RL, Davis RP, Moossavi S. Vascular access for hemodialysis: A perpetual challenge. *Semin Dial*, 2019; 32 (6): 527-34.
2. Saha M, Allon M. Diagnosis, treatment, and prevention of hemodialysis emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017; 12 (2): 357-69.
3. Farrington CA, Allon M. Complications of hemodialysis catheter bloodstream infections: impact of infecting organism. *Am J Nephrol*, 2019; 50 (2): 126-32.
4. Ruiz-Giardin JM, Ochoa Chamorro I, Velázquez Ríos L, Jaqueti Aroca J, García Arata MI, SanMartín López JV, Guerrero Santillán M. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infect Dis*, 2019; 15;19 (1): 841.

5. Salzman MB, Rubin LG. Intravenous catheter-related infections. *Adv Pediatr Infect Dis*, 1995; 10: 337-68.
6. Mandolfo S, Anesi A, Maggio M, Rognoni V, Galli F, Forneris G. High success rate in salvage of catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*, on behalf of project group of Italian society of nephrology. *J Vasc Access*, 2020; 21 (3): 336-41.
7. Rabindranath KS, Kumar E, Shail R, Vaux EC. Ultrasound use for the placement of haemodialysis catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 9; (11): CD005279.
8. Miller LM, MacRae JM, Kiaii M, Clark E, Dipchand C, Kappel J, et al. Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Hemodialysis tunneled catheter noninfectious complications. *Can J Kidney Health Dis*, 2016; 27; 3: 2054358116669130.
9. Perondi F, Petrescu VF, Fratini F, Brovida C, Porciello F, Ceccherini G, et al. Bacterial colonization of non-permanent central venous catheters in hemodialysis dogs. *Heliyon*, 2020; 29; 6(1): e03224.
10. Dalrymple LS, Mu Y, Nguyen DV, Romano PS, Chertow GM, Grimes B, et al. Risk factors for infection-related hospitalization in in-center hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015; 7;10 (12): 2170-80.
11. Schwanke AA, Danski MTR, Pontes L, Kusma SZ, Lind J. Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Rev Bras Enferm*, 2018; 71 (3): 1115-21.
12. Thompson S, Wiebe N, Klarenbach S, Pelletier R, Hemmelgarn BR, Gill JS, et al. Alberta Kidney Disease Network. Catheter-related blood stream infections in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*, 2017; 8;18 (1): 357.
13. Vijayan A, Boyce JM. 100% use of infection control procedures in hemodialysis facilities: Call to action. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018; 6;13 (4): 671-73.
14. Aslam S, Vaida F, Ritter M, Mehta RL. Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. *J Am Soc Nephrol*, 2014; 25 (12): 2927-41.
15. Saeed Abdulrahman I, Al-Mueilo SH, Bokhary HA, Ladipo GO, Al-Rubaish A. A prospective study of hemodialysis access related bacterial infections. *J Infect Chemother*, 2002; 8: 242-6.
16. Sanavi S, Ghods A, Afshar R. Catheter associated infections in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2007; 18 (1): 43-6.
17. Tanriover B, Carlton D, Saddekni S, Hamrick K, Oser R, Westfall AO, et al. Bacteremia associated with tunneled dialysiscatheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int*, 2000; 57: 2151-5.
18. Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, Horita S, Seki G, Moriya K. Bacteremia in hemodialysis patients. *World J Nephrol*, 2016; 5 (6): 489-96.
19. Quittnat Pelletier F, Joarder M, Poutanen SM, Lok CE. Evaluating approaches for the diagnosis of hemodialysis catheter-related bloodstream infections. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (5): 847-54.
20. Sahli F, Feidjel R, Laalaoui R. Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. *J Infect Public Health*, 2017; 10 (4): 403-8.
21. Alexandraki I, Sullivan R, Zaiden R, Bailey C, McCarter Y, Khan A, et al. Blood culture isolates in hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. *Am J Med Sci*, 2008; 336 (4): 297-302.
22. Scheuch M, Freiin von Rheinbaben S, Kabisch A, Engeßer J, Ahrendt S, Dabers T, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in hemodialysis patients: a prospective 25months observational study. *BMC Nephrol*, 2019; 6;20 (1): 153.
23. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3 (3): 752-58.
24. Öcal D, Dolapçı İ. Central venous catheter-related infections. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2012; 42 (1); 1-9.
25. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*, 2018; 42 (1): 5-36.
26. Tonbul Hz, Altıntepe L. Catheter infections in hemodialysis patients. *Turkish J Nephrol*, 2003; 12 (2): 78-83.
27. Brunelli SM, Van Wyck DB, Njord L, Ziebol RJ, Lynch LE, Killion DP. Cluster-randomized trial of devices to prevent catheter-related bloodstream infection. *J Am Soc Nephrol*, 2018; 29 (4): 1336-43.

Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları

Distribution of gram negative bacteria isolated from blood culture and antibiotic resistance rates

Nihan ÇEKEN¹ (ID), Hülya DURAN² (ID), Tuğba KULA ATİK³ (ID)

ÖZET

Amaç: Bakteriyemi, hastaneye yatışa neden olabilen ve mortaliteyi arttıran ciddi bir durumdur. Etken olarak gram negatif bakteriler sık izole edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizdeki kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını değerlendirmektir.

Yöntem: 2016-2019 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) ve Render-BC128 (Çin) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle yapılmıştır.

Bulgular: 2016-2019 yılları arasında yatan hastalardan alınan 10.315 kan kültürü değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinin 3.177 (%30.8)'inde üreme saptanmıştır. 873(%27.5) kan kültüründe gram negatif bakteri izole edilmiş ve çalışmaya

ABSTRACT

Objective: Bacteremia is a serious condition that causes hospitalization and increases mortality. Gram negative bacteria are frequently isolated as causative agents. The aim of this study was to evaluate the distribution and antimicrobial resistance of the gram negative bacteria isolated from blood cultures in our hospital.

Methods: Gram negative bacteria isolated from blood culture samples sent to the microbiology laboratory between 2016-2019 were retrospectively analyzed. The blood cultures were performed by BacT/ALERT 3D (bioMérieux, France) and Render-BC128 (China). Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and BD Phoenix 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) automated systems.

Results: A total of 10,315 blood cultures obtained from hospitalized patients between 2016 and 2019 were evaluated. Microbial growth was detected in 3,177 (30.8%) of the blood cultures. Gram negative bacteria were isolated in 873 (27.5%) blood cultures

¹Balıkesir Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir

²Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tekirdağ

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Balıkesir



İletişim / Corresponding Author : Tuğba KULA ATİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Balıkesir - Türkiye

E-posta / E-mail : tkulaatik@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2021

dahil edilmiştir. Gram negatif bakteriler arasında *Escherichia coli* (%38.7) ve *Klebsiella pneumoniae* (%12.3) türleri en sık izole edilen patojenlerdir. *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç ampisiline (%76.6), *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacterales* türlerinde amoksisilin-klavulanata (%65.9 ve %43.9), *Acinetobacter baumannii*'de karbapenemlere (%95.4), *Pseudomonas aeruginosa*'da siprofloksasine (%26.1) karşı saptanmıştır. *Enterobacterales* türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotikler karbapenemler ve amikasin, *P. aeruginosa*'nın amikasin ve gentamisin, *A. baumannii*'nin amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda kan kültüründe gram negatif bakteri üreme sıklığı literatür verilerine benzer şekilde %27.5 olarak saptanmıştır. Belirlenen bakteri dağılımının farklı çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Kan kültürü, bakteriyemi tanısında ve doğru tedavinin yönlendirilmesinde en önemli testtir. Bakteriyemide izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranları çalışma yapılan merkezlere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle, her hastanenin kendi verilerini belirli aralıklarla belirlemesi ve bu sonuçlar doğrultusunda tedavi seçeneklerini düzenlemesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, bakteriyemi, antibiyotik direnci

and were included in the study. Among gram negative bacteria, *Escherichia coli* (38.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (12.3%) species are the most common pathogens. In our study, *E. coli* strains showed the highest resistance to ampicillin (76.6%), *K. pneumoniae* and other *Enterobacterales* species to amoxicillin-clavulonate (65.9% and 43.9%), *Acinetobacter baumannii* to carbapenems (95.4%), *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin (26.1%). The most susceptible antibiotics were carbapenems and amikasin for *Enterobacterales*, amikasin and gentamycin for *P. aeruginosa*, amikasin and trimethoprim-sulfamethaxazole for *A.baumannii*.

Conclusion: In our study, the frequency of gram-negative bacteria growth in blood culture was found to be 27.5%, similar to literature data. It was observed that the determined bacterial distribution was compatible with different studies. Blood culture is the most important test in the diagnosis of bacteremia and in directing the right treatment. The distribution of microorganisms isolated in bacteremia and their antibiotic resistance rates changes by center. For this reason, it was think that each hospital should determine its own data at regular intervals and guide antibiotic selection according to these results.

Key Words: Blood culture, bacteremia, antibiotic resistance

GİRİŞ

Bakteriyemi, hastaneye yatışa neden olabilen ve mortaliteyi arttıran ciddi bir sağlık sorunudur. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi hastaların prognozu açısından son derece önemlidir (1,2). Kan kültürü ile etken mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanarak tedavinin düzenlenmesi, hastanede kalış süresi ve morbiditeyi

azaltmada, sağkalımı ise arttırmada kritik role sahiptir (2-4).

Gram negatif bakteriler, bakteriyemi varlığında sık izole edilen etkenler arasında yer almaktadır (5). Geliştirdikleri direnç mekanizmaları ile gram negatif bakteri enfeksiyonları ile mücadele giderek zorlaşmaktadır (6). Tedavi genellikle ampirik olarak başlandığı için bakterilerin direnç profilinin bilinmesi önemlidir. Antibiyotik direnç oranlarının bölgesel

olarak değiştiği gibi, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı birimleri arasında da değişebileceği unutulmamalıdır (6,7). Bu amaçla çalışmamızda, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve diğer servislerden gönderilen kan kültürlerindeki gram negatif bakteri dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını tespit ederek ampirik tedaviye yol gösterilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

2016-2019 yılları arasında Balıkesir Devlet Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen, erişkin hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler çalışmamıza dahil edilmiştir. Antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastanemiz 400 yataklı olup bunun 51'i erişkin YBÜ, 349'u yataklı servis olarak hizmet vermekte, yenidoğan YBÜ bulunmamaktadır.

Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) (Ocak 2016-Ağustos 2018) ve Rende-BC128 (Çin) (Eylül 2018-Aralık 2019) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Pozitif üreme sinyali alınan tüm örnekler Gram boyama yöntemi ile incelenmiş ve eş zamanlı olarak kanlı agar, Eosine Methylene Blue (EMB) agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Tüm plaklar 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzolatlar, konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, oksidaz testi, karbonhidrat ve sitrat kullanımı, üreaz üretimi) ve BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır.

İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Otomatize sistemle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği saptanan izolatlar doğrulama yapılamamış, otomatize sistemden alınan olası sonuçlar bildirilmiştir (8). Kolistin ve tigesiklin EUCAST kriterlerine göre çalışılmadığından

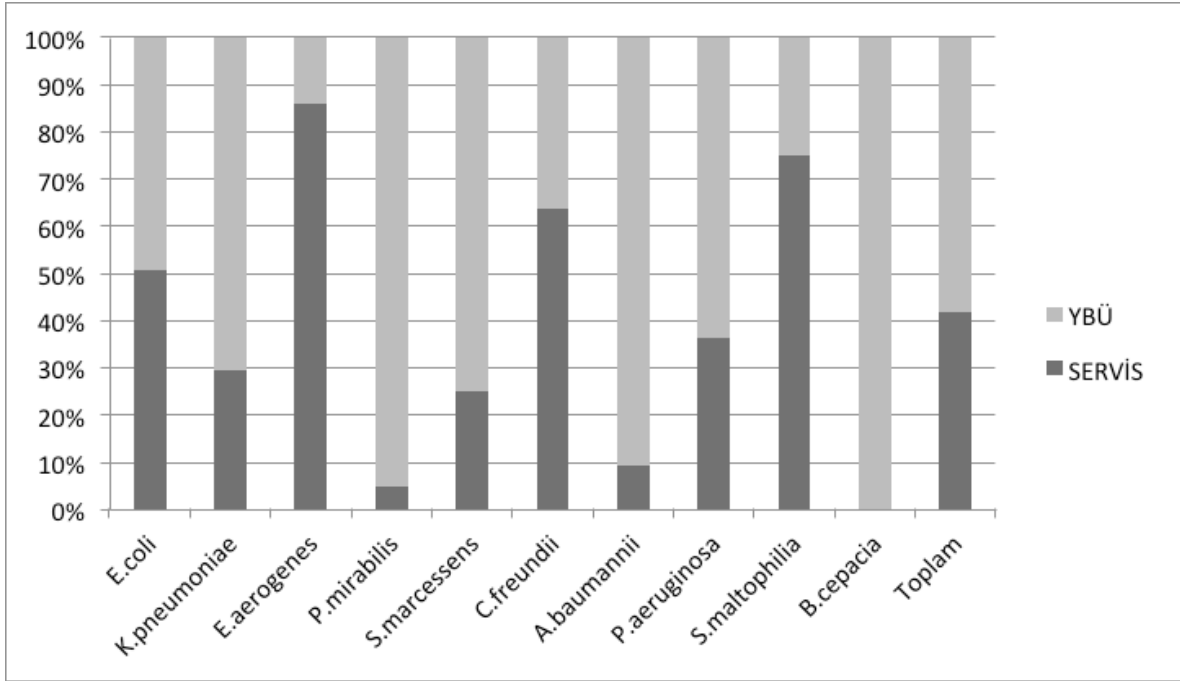
değerlendirme dışı bırakılmıştır. Hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen sadece ilk izolatlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. YBÜ ve servislerden gönderilen kan kültürlerindeki gram negatif bakteri dağılımlarının analizleri ve her bir antibiyotik için antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. *p* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 22.07.2020 ve Karar No: 2020/113).

BULGULAR

Dört yılda laboratuvarımıza toplam 10.315 kan kültürü (%52'si YBÜ, %48'i servislerden) gönderilmiş, bunların 3.177 (%30.8)'inde (%66.3 YBÜ, %33.7 servis) üreme tespit edilmiştir. Servislerden gelen örneklerin %21.6'sında, YBÜ'den gelen örneklerin ise %39.3'ünde üreme görülmüştür. Üreme tespit edilen kan kültürlerinin %27.5 (873 örnek: 508'i YBÜ, 365'i servis)'inde gram negatif bakteri izole edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen gram negatif bakterilerin %38.7'sinin *Escherichia coli*, %25'inin *Klebsiella pneumoniae*, %12.3'ünün diğer *Enterobacterales* türleri (*Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*), %10.1'inin *Pseudomonas aeruginosa*, %10'unun *Acinetobacter baumannii*, %3.9'unun diğer nonfermenter gram negatif bakteriler (*Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*) olduğu görülmüştür (Şekil 1). Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin dağılımı açısından servis ve YBÜ'de izole edilen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (*p*=0.003). Buna göre *E. aerogenes*, *C. freundii* ve



Şekil 1. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin dağılımı

* YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

S. maltophilia servis hastalarında daha sık izole edilirken *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *B. cepacia* YBÜ hastalarında daha sık saptanmıştır.

Çalışmamızda test edilen antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranları *A. baumannii* izolatlarında saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (%76.6), *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacterales* türlerinin amoksisilin-klavulanat (AMC) (%65.9 ve %43.9), *A. baumannii*'nin karbapenemler (%95.4), *P. aeruginosa*'nın ise siprofloksasin (%26.1) olarak saptanmıştır (Tablo 1). *S. maltophilia* izolatlarında sadece trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SXT) karşı antibiyotik duyarlılık testi çalışılmış ve tüm izolatlar duyarlı bulunmuştur.

E. coli'de AMC ($p=0.007$) ve seftriakson ($p<0.001$); *K. pneumoniae*'da AMC ($p<0.001$),

amikasin ($p=0.003$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p<0.001$), seftriakson ($p<0.001$), siprofloksasin ($p=0.001$), karbapenemler ($p<0.001$), piperasilin-tazobaktam (TZP) ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); diğer *Enterobacterales* türlerinde gentamisin ($p=0.003$), netilmisin ($p=0.001$), seftriakson ($p=0.005$), siprofloksasin ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *A. baumannii*'de amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.010$), siprofloksasin ($p=0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *P. aeruginosa*'da seftazidim ($p=0.002$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TZP ($p<0.001$)'ye karşı saptanan direnç oranları servis hastalarına kıyasla YBÜ hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. GSBL oranları açısından servis ve YBÜ arasında *E. coli* izolatlarında anlamlı fark tespit edilirken ($p=0.011$) *K. pneumoniae*'da fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin kliniklere göre antibiyotik direnç profili (%)

	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				Diğer <i>Enterobacterales</i> türleri				<i>A. baumannii</i>				<i>P.aeruginosa</i>			
	Ser n=171	YBÜ n=167	Top n=338	p değeri	Ser n=64	YBÜ n=154	Top n=218	p değeri	Ser n=66	YBÜ n=41	Top n=107	p değeri	Ser n=8	YBÜ n=79	Top n=87	p değeri	Ser n=32	YBÜ n=56	Top n=88	p değeri
AMP	71.9	81.4	76.6	0.098	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMC	48.5	67.7	58.0	0.007	42.2	75.3	65.6	<0.001	39.4	51.2	43.9	0.088	-	-	-	-	-	-	-	-
AK	4.1	6.6	5.3	0.516	7.8	22.1	17.9	0.003	1.5	4.9	2.8	0.174	37.5	64.6	62.1	<0.001	0.0	1.8	1.1	0.316
GEN	32.2	38.9	35.5	0.374	20.3	44.2	37.2	<0.001	7.6	22.0	13.1	0.003	50.0	89.9	86.2	<0.001	6.3	7.1	6.8	0.774
NET	-	-	-	-	21.9	45.5	38.5	<0.001	7.6	24.4	14.0	0.001	75.0	89.9	88.5	0.010	15.6	26.8	22.7	0.054
CRO	26.3	67.7	46.7	<0.001	39.1	75.3	64.7	<0.001	3.0	14.6	7.5	0.005	-	-	-	-	-	-	-	-
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.3	21.4	15.9	0.002
CEF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.3	12.5	10.2	0.138
CIP	49.7	58.1	53.8	0.202	40.6	63.0	56.4	0.001	3.0	24.4	11.2	<0.001	37.5	96.2	90.8	<0.001	6.3	37.5	26.1	<0.001
KARB	0.0	3.0	1.5	0.081	7.8	37.7	28.9	<0.001	0.0	2.4	0.9	0.155	50.0	100	95.4	<0.001	0.0	14.3	9.1	<0.001
TZP	17.0	18.0	17.5	0.852	23.4	64.3	52.3	<0.001	3.0	9.8	5.6	0.074	-	-	-	-	0.0	17.9	11.4	<0.001
TMP-SXT	48.0	58.1	53.0	0.157	29.7	61.7	52.3	<0.001	3.0	26.8	12.2	<0.001	37.5	62.0	59.8	<0.001	-	-	-	-
GSSL	46.2	64.7	55.3	0.011	31.3	37.7	35.8	0.370	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, AK: Amikasin, GEN: Gentamisin, NET: Netilmisin, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftezidim, CIP: Siprofloksasin, KARB: İmipenem ve Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SXT: Trimethoprim-Sülfametoksazol, GSSL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Ser: Servis, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, Top: Toplam

E. coli izolatlarında ampisilin ($p=0.004$), gentamisin ($p<0.001$), seftriakson ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.007$) ve TMP-SXT ($p=0.012$); *K. pneumoniae*'da AMC ($p=0.001$), amikasin ($p<0.001$), netilmisin ($p<0.001$), seftriakson ($p<0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$), TZP ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); diğer *Enterobacterales* türlerinde AMC ($p<0.001$), amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.013$), seftriakson ($p=0.015$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.002$) ve TMP-SXT ($p=0.009$); *A. baumannii*'de

amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p=0.038$), netilmisin ($p=0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *P. aeruginosa*'da amikasin ($p=0.028$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.001$), seftazidim ($p<0.001$), sefepim ($p<0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.004$) ve TZP ($p<0.001$)'ye karşı saptanan direnç oranlarında yıllar içinde anlamlı artış tespit edilmiştir. GSBL oranları açısından *K. pneumoniae* izolatlarında yıllar arasında anlamlı fark tespit edilirken ($p<0.001$) *E. coli*'de fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin yıllara göre antibiyotik direnç profili (%)

		AMP	AMC	AK	GEN	NET	CRO	CAZ	CEF	CİP	KAR	TZP	TMP-SXT	GSBL
<i>E. coli</i>	2016	86.5	54.8	-	42.9	-	31	-	-	61.1	4.0	23.0	58.0	54.0
	2017	67.4	58.9	-	34.7	-	57.9	-	-	49.5	0.0	15.8	54.7	57.9
	2018	76.2	63.1	-	34.5	-	60.7	-	-	52.4	0.0	13.1	60.7	60.7
	2019	66.7	54.5	-	12.1	-	39.4	-	-	42.4	0.0	12.1	39.4	54.5
	<i>p</i>	0.004	0.525	-	<0.001	-	<0.001	-	-	0.059	0.007	0.131	0.012	0.800
<i>K. pneumoniae</i>	2016	-	55.1	6.1	28.6	36.7	51	-	-	40.8	6.1	34.7	36.7	44.9
	2017	-	80.0	18.5	46.2	55.4	68	-	-	60.0	36.9	64.6	68.0	30.9
	2018	-	66.7	12.8	38.5	46.2	79.5	-	-	74.4	23.1	56.4	43.6	56.4
	2019	-	58.5	29.2	33.8	18.5	63.1	-	-	55.4	41.5	50.8	53.8	21.5
	<i>p</i>	-	0.001	<0.001	0.054	<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diğer <i>Enterobacterales</i> türleri	2016	-	10.6	0.0	10.6	12.8	10.6	-	-	10.6	0.0	6.4	8.5	-
	2017	-	61.8	2.9	17.6	20.6	5.9	-	-	8.8	0.0	5.9	11.8	-
	2018	-	70.6	11.8	17.6	5.9	5.9	-	-	23.5	5.9	5.9	11.8	-
	2019	-	100	0.0	0.0	11.1	0	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	-
	<i>p</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.015	-	-	<0.001	0.002	0.158	0.009	-
<i>A. baumannii</i>	2016	-	-	42.1	89.5	94.7	-	-	-	89.5	100	-	47.4	-
	2017	-	-	34.5	79.3	86.2	-	-	-	89.7	93.1	-	65.5	-
	2018	-	-	100	92.6	88.9	-	-	-	100	100	-	70.4	-
	2019	-	-	75.0	83.3	75.0	-	-	-	75.0	83.3	-	41.7	-
	<i>p</i>	-	-	<0.001	0.038	0.001	-	-	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	-
<i>P. aeruginosa</i>	2016	-	-	0.0	5.3	13.2	-	26.3	15.8	15.8	7.9	13.2	-	-
	2017	-	-	3.4	6.9	31.0	-	3.4	3.4	37.9	6.9	17.2	-	-
	2018	-	-	0.0	20.0	20.0	-	0.0	0.0	20.0	20.0	0.0	-	-
	2019	-	-	0.0	0.0	36.4	-	9.1	9.1	36.4	9.1	0.0	-	-
	<i>p</i>	-	-	0.028	<0.001	0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	-	-

*AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, AK: Amikasin, GEN: Gentamisin, NET: Netilmisin, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, CİP: Siprofloksasin, İM: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

TARTIŞMA

Bakteriyemi ve sepsis, yüksek mortalite, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önemli sağlık problemleri arasında yer alır (9). Kan dolaşımı örnekleri rehberine göre tanıda altın standart olan kan kültürünün pozitiflik oranı %6-12 arasında olmalıdır (10). Yaptığımız çalışmada tüm yatan hastalarda pozitiflik oranı %30.8 saptanırken serviste yatan hastalara ait kültürlerde %21.6, YBÜ'de yatan hastalara ait kültürlerde %39.3 olarak tespit edilmiş ve belirtilen orana göre yüksek saptanmıştır. Bu durum bize, hastanemizde kan dolaşımı örnekleri rehberine göre uygun sayıda kan kültürü alınmadığını, hastalardan daha fazla sayıda kültür örneği alınırca bu oranın azalacağını düşündürmektedir.

Kan kültüründe gram negatif bakteri üreme sıklığı farklı çalışmalarda %17-59.3 arasında bildirilmektedir (11). Çalışmamızda bu oran %27.5 olarak saptanmıştır ve bildirilen aralığa uygundur. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakteriler içinde *E. coli* genel olarak ilk sırada izole edilmektedir (12,13). Kan kültüründeki etken dağılımını değerlendiren farklı bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde gram negatif bakterilerin %59.7'sini *E. coli*, %23.6'sını *K. pneumoniae*, %9.7'sini *P. aeruginosa* ve %7'sini *A. baumannii* türlerinin oluşturduğunu saptamışlardır (14).

AMC, seftiakson, siprofloksasin ve TMP-SXT *Enterobacterales* kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla tedavide ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar (15). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2016 verilerine göre invaziv *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla; AMC direnci %64.6 ve %76.8, seftiakson direnci %51.1 ve %68.5, siprofloksasin direnci %54.2 ve %62.7 olarak saptanmış, her iki bakteri için de aminopenisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlara direnç yüzdelerinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Yaptığımız çalışmada da *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç oranları AMC, seftiakson, siprofloksasin

ve TMP-SXT'ye karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae*'da dört antibiyotik grubuna da yıllar içinde anlamlı direnç artışı görülürken *E. coli*'de sadece seftiakson ve TMP-SXT'ye karşı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar belirtilen antibiyotiklerin ampirik tedavide daha dikkatli kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

UAMDS 2016 yılında GSBL oranlarını *E. coli*'de %47.8, *K. pneumoniae*'da %58 olarak raporlamıştır (13). Çalışmamızda 2016 yılında saptanan GSBL pozitifliği *E. coli* izolatlarında Türkiye ortalamasının üzerinde, *K. pneumoniae*'da ise altında bulunmuştur. Ek olarak GSBL oranları *E. coli* izolatlarında YBÜ'den izole edilen izolatlarda servistekilere göre daha yüksek saptanmıştır. *K. pneumoniae*'da da GSBL pozitifliği yıllar içinde anlamlı artış göstermiştir. Hastanelerde yaygın enfeksiyonlara neden olabilen GSBL pozitif izolatların yayılımını önlemek için etkin enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada tüm *Enterobacterales* türlerinde en düşük direnç oranları karbapenemlere ve amikasinine karşı saptanmıştır. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kolistin ve tigesiklin EUCAST kriterleri doğrultusunda çalışmadığı için değerlendirilmeye alınmamıştır. Birçok çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kolistin ve tigesiklin dışında en düşük direnç oranları karbapenemlere ve amikasinine karşı bildirilmektedir (2-4,6). GSBL pozitif izolatların tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaları son yıllarda *K. pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacterales* türlerinde de karbapenem grubu antibiyotiklere direnç oranlarının artmasına neden olmuştur (16). Ülkemizin de katılımcısı olduğu Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) 2016 ve 2017 verilerine göre karbapenem direncinin *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* türlerinden sadece *K. pneumoniae* izolatlarında arttığı bildirilmiştir (2016 yılı %30, 2017 yılı %32) (17-18). Yaptığımız çalışmada *E. coli* ve diğer *Enterobacterales* türlerinde sifıra yakın direnç saptanırken bu oran *K. pneumoniae* izolatlarında %30'a yakın bulunmuş, yıllar içinde

de anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. Hatta YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerinde karbapenem direncinin %40'lara yaklaştığı ve servis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu oranlar karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının hastanemiz için tehdit oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Kontrolsüz antibiyotik kullanımı dirençli izolatların artmasına neden olmakta ve tedavi başarısını düşürmektedir (19). *A. baumannii* enfeksiyonlarında ilk tercih olarak sıkça kullanılan karbapenemlere direnç %88.2-100 oranında değişmektedir (11,12,20,21). Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarında karbapenemler %95.4 direnç oranıyla en yüksek dirence sahip antibiyotik olarak tespit edilmiştir. Amikasin ve TMP-SXT hariç diğer tüm antibiyotiklere de %85'in üzerinde ciddi direnç saptanmıştır. Direnç oranlarının yıllar içindeki seyrine baktığımızda artma-azalma şeklinde bir grafik sergilediği, en yüksek oranların 2016 ve 2018 yılında tespit edildiği izlenmektedir. Bu dalgalanmanın direncin yüksek olduğu yıllarda kombine tedavi rejimlerinin sıklıkla tercih edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının büyük çoğunluğunun YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerinden izole edildiği görülmüştür. Tüm bu sonuçlar *A. baumannii* enfeksiyonlarının yatan hastalar, özellikle de YBÜ'de yatanlar, için hem görülme sıklığı hem de direnç oranları açısından önemli bir problem olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aminoglikozit grubunda amikasin, gentamisin ve netilmisin değerlendirilmiştir. Amikasin, *A. baumannii* hariç diğer tüm izolatlarda en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptanırken *A. baumannii*'de ikinci etkili antibiyotik olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* hariç tüm izolatların gentamisine ve netilmisine karşı direnç oranlarının amikasine göre daha yüksek olduğu görülmüş, netilmisin aminoglikozitler içerisinde en yüksek direnç saptanan antibiyotik olmuştur. Yapılan çalışmalara baktığımızda birçoğunda çalışmamıza benzer şekilde

aminoglikozitler arasında duyarlılık oranı en yüksek ajan olarak amikasin bildirilmektedir (1,4,6,7). Bu durumun hastanemizde amikasinin, gentamisin ve netilmisine göre daha az reçete edilmesi ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Piperasilin-tazobaktam (TZP), anti-psödomonal etkinliği de olan geniş spektrumlu bir beta laktam/ beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur (22,23). Günümüzde gram negatif bakterilerde karbapenem direncinin artması TZP'nin özellikle *Enterobacterales* kaynaklı enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesine neden olmuştur (24). Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında TZP'ye %52.3 oranında direnç saptanırken *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da bu oran sırasıyla %17.5 ve %11.4 olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*'da yıllar içinde TZP direnci anlamlı olarak azalırken *K. pneumoniae*'da tam tersine anlamlı artış göstermiştir. *K. pneumoniae* enfeksiyonları için iyi bir seçenek olmasa da TZP'nin diğer gram negatif bakteriler için tercih edilebilir bir antibiyotik olduğunu düşünmekteyiz.

YBÜ'de yatan hastaların tedavisinde olduğu gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması bakterilerde direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır (25). Yaptığımız çalışmada da, YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakterilerin test edilen tüm antibiyotiklere direnç oranlarının beklenen şekilde serviste yatan hastalarınkine göre daha yüksek olduğu, birçoğunda ise servis ve YBÜ arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Bu da antibiyotik direncine bizlerin de katkı sağladığımızı göstermektedir.

Sonuç olarak gram negatif bakteriler bakteriyemide sık karşılaşılan etkenlerdir. Yaptığımız çalışmada *Enterobacterales* türlerinde en yüksek direnç oranları AMC, seftiakson, siprofloksasin ve TMP-SXT'ye karşı saptanmış ve ampirik tedavide bu ajanları seçerken daha dikkatli olunması gerektiği kanaatine varılmıştır. TZP, *K. pneumoniae*'nın aksine *E. coli* ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için düşük direnç oranlarıyla iyi bir seçenek gibi gözükmektedir. *A. baumannii*'den sonra *K.*

pneumoniae'da da artış gösteren karbapenem direnci yatan hastalarda bu ilaçların zorunlu durumlar dışında kullanılmaması gerektiğini, aksi takdirde ilerleyen süreçte hastanemiz için karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'nın da *A. baumannii* gibi ciddi problem olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bakterilerde saptanan düşük aminoglikozit direnç oranları kombine tedavi için iyi birer seçenek olabileceklerini göstermektedir. Ayrıca antibiyotik direnç oranlarının yıllar içinde artma ya da dalgalanma şeklinde

değişkenlik göstermesi de belli aralıklarla kan kültüründe üreyen mikroorganizma dağılımı ve direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik antibiyotik seçeneklerinin bu veriler ışığında güncellenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 22.07.2020 ve Karar No: 2020/113).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Arabacı Ç, Kutlu O. Evaluation of microorganisms isolated from blood cultures and their susceptibility profiles to antibiotics in five years period. *J Surg Med*, 2019;3(10):729-33.
2. Tartar AS, Akbulut A. Bir enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde tedavi edilen hastaların kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi: üç yıllık bir retrospektif analiz. *Klimik Derg*, 2018;31(3):218-22.
3. Demirkaya MH, Yeşilkaya A, Ok MA, Azap ÖK. İmmünokompromize hastalarda gelişen bakteriyemilerde etken dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi. *Klimik Derg*, 2017;30(1):32-5.
4. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki*, 2016;54:97-102.
5. Bolukçu S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinin prospektif olarak değerlendirilmesi. *Klimik Derg*, 2018;31(2):120-4.
6. Demirel A. Özel bir hastanede Gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Derg*, 2019;15:292-8.

7. Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, Barış A, Gözün-Şaylan E, Habip Z, ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74(1):55-70.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, <http://www.eucast.org> [erişim10.05.2020].
9. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Med J*, 2019;44(Suppl 1):521-8.
10. KLİMUD. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Kan Dolaşımı Örnekleri, s.43, KLİMUD, Ankara (2017).
11. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S, ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019;76(3):231-42.
12. Ergül AB, Işık H, Altıntop YA, Torun YA. Bir çocuk yoğun bakım biriminde kan kültürlerinin geriye dönük değerlendirilmesi: üç yıllık sonuçlar. *Türk Pediatri Ars*, 2017;52:154-61.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu.
14. Taşçı L, Güreşer AS, Boyacıoğlu Zİ, Karasartova D, Özkan AT. Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *FLORA*, 2016;21(1):27-32.
15. Duran H, Çeken N, Atık TK. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Derg*, 2020;34(2):41-47.
16. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Türk Soc Intensive Care*, 2017;15:21-7.
17. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2017.
18. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2018.
19. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Aral M, ve ark. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağ Bil Derg*, 2019;4(2):156-69.
20. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN, Berktaş M, Baysan BÖ, Kınıklı S, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Derg*, 2017;9(2):51-5.
21. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74(3):269-78.
22. Buehrle DJ, Shields RK, ChenL, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the invitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016;60(5):3227-31.
23. Suntur BM, Kuşcu F, Kaya H, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktam bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. *Ege Tıp Derg*, 2015;54(3):148-50.
24. Sönmez U, Çalık Ş, Çayıröz MU, Olut AI, Arı A, Tosun S, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*, 2018;32(1):1-8.
25. Kılınç Ç, Ulutaş KT, Akçimen B, Çelik L, Duran N. Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu. *Cukurova Med J*, 2016;41(1):178-82.

Association of KIR2DL4 gene polymorphisms with obesity

KIR2DL4 gen polimorfizmlerinin obezite ile ilişkisi

Huda AHMED¹ (ID), Deniz MIHÇIOĞLU² (ID), Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER³ (ID), Başar AKSOY⁴ (ID)

ABSTRACT

Objective: Obesity is seen at many parts of the world and has become one of the main issues of public health. Obesity is the consequence of genetic, behavioral, environmental, physiological, social and cultural variables resulting in energy imbalance and encouraging unnecessary accumulation of fat. In our country, as in other countries, the incidence of obesity is increasing day by day. It has been shown that obesity contributes to the development of many risky diseases such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes, hypertension. Another important disease group accompanying obesity is immune system diseases. Inflammation changes and immune cell functions in obese individuals play an important role in the pathophysiological effects of obesity. Obesity is a multifactorial and complex disease. Natural killer (NK) cell is cytotoxic lymphocytes, which is essential element of innate immune system. The human killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) which is a class of transmembrane glycoproteins expressed on NK cell as well as a subgroup of T cell. KIR2DL4 is atypical KIR which varies by other family members in terms of cellular location, signaling, specificity of ligands, as well as protein function. The aim of the study was to investigate the relationship between KIR2DL4

ÖZET

Amaç: Obezite dünyanın pek çok yerinde görülmekte olup halk sağlığının temel sorunlarından biri haline gelmiştir. Obezite, genetik, davranışsal, çevresel, fizyolojik, sosyal ve kültürel değişkenlerin sebep olduğu enerji dengesizliği ve gereksiz yağ birikimi sonucu oluşur. Ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Obezitenin, kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon gibi birçok riskli hastalığın gelişmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Obeziteye eşlik eden bir diğer önemli hastalık grubu da immün sistem hastalıklarıdır. Obez bireylerdeki inflamasyon değişiklikleri ve immün hücre fonksiyonları, obezitenin patofizyolojik etkilerinin oluşmasında önemli bir role sahiptir. Obezite, multifaktöryel ve kompleks bir hastalıktır. Doğal öldürücü hücreler (NK) sitotoksik lenfositlerdir ve doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Doğal öldürücü hücre immunoglobulin benzeri reseptörler (KIR) hem NK hücrelerinde eksprese olan transmembran glikoproteinleridir hem de T hücrelerinin alt grubudur. KIR2DL4, hücresel konum, sinyalleşme, ligandların özgülüğü ve protein işlevi açısından diğer KIR geni aile üyelerine göre atipiktir. Çalışmada, KIR2DL4 polimorfizmleri ile obezite arasındaki ilişkiyi

¹Gaziantep University, School of Natural and Applied Sciences, Department of Biochemistry Science and Technology, Gaziantep

²SANKO University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Gaziantep

³Gaziantep University, Faculty of Arts and Science, Department of Biology, Gaziantep

⁴SANKO University School of Medicine, Department of General Surgery, Gaziantep



İletişim / Corresponding Author : Deniz MIHÇIOĞLU

SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Gaziantep - Türkiye

E-posta / E-mail : denizmihcioglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 30.06.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.95776

Ahmed H, Mihçioğlu D, Özbaş Gerçeker F, Aksoy B. Association of KIR2DL4 gene polymorphisms with obesity.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 461 - 468

polymorphisms and obesity.

Methods: 50 obese (BMI \geq 30) and 50 non-obese (BMI \leq 30) individuals participated in the study. After collecting blood samples, DNA isolations and PCR reaction, the relevant regions of the KIR2DL4 gene were amplified and digest with the suitable enzyme. Allele and genotype frequencies were calculated by direct counting and genotype distributions in the groups were compared by chi-square analysis.

Results: No statistically significant association was found between obesity and rs649216, rs660773 polymorphisms ($p>0.05$). However, a significant difference was determined as a result of the comparison of genotype frequencies of KIR2DL4 rs660437-9769 C>A polymorphism between obese and control group ($p=0.004$). CC genotype frequency was found to be higher in obese group (44%) than in control group (24%).

Conclusion: rs660437 C allele frequency was significantly higher in obese group, so it might be a risk factor for the development of the disease ($p=0.004$).

Key Words: Obesity, KIR2DL4 gene, polymorphism

araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, 50 obez (BKI \geq 30) ve 50 obez olmayan (BKI \leq 30) birey katılmıştır. Kan örnekleri toplanarak, DNA izolasyonları yapılmış PCR reaksiyonu ile KIR2DL4 geninin ilgili bölgeleri çoğaltılıp uygun enzimle kesildikten sonra genotip sayımı yapılmıştır. Allel ve genotip frekansları direk sayım yöntemi ile hesaplanmış ve gruplardaki genotip dağılımları ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Obezite ve rs649216 ve rs660773 polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Fakat, KIR2DL4 rs660437-9769 C>A polimorfizminin genotip sıklıklarının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0.004$). CC genotip sıklığı obez grupta (%44) kontrol grubuna (%24) göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: rs660437 C allel frekansı obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, bu nedenle hastalığın gelişimi için bir risk faktörü olabilir ($p=0.004$).

Anahtar Kelimeler: Obezite, KIR2DL4 geni, polimorfizm

INTRODUCTION

Obesity is defined as a situation related with an abnormal accumulation of fat. Its prevalence is increasing day by day especially in developed countries (1). Obesity is a multi-factorial disease such as affected from genetic, behavioral, environmental, physiological factors (2). Many diseases accompanied with obesity like type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease, reproductive dysfunction, respiratory abnormalities, psychiatric conditions, and it even increase the risk for certain types of cancer. Most of these diseases progressively

related with body mass index (BMI) (3). Obesity is detected by kind of ways like BMI, body surface area (BSA), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), and waist to height ratio. BMI is below 18.5 defines the underweight. BMI ranges from 18.5 to <25 means normal weight and from 25.0 to <30 is accepted as overweight. When BMI is 30.0 or higher, this indicates presence of obesity. Obesity is often classified into 3 groups; class 1 (BMI 30 to <35), class 2 (BMI 35- 40) and class 3 (BMI 40 or higher). Obesity in Class 3 is also called as “extreme” or “severe” obesity (4).

Obesity is a multifactorial disease which has a complicated pathogenesis. Researches reported that

there is relationship between obesity and genes. Genetically there are two kinds of obesity; syndromic and nonsyndromic. Prader-Willi, Cohen, fragile X syndrome are forms of syndromic obesity and POMC, PC1, leptin, leptin gene receptor, NPY gene mutations are examples of nonsyndromic obesity (1). Energy imbalance in obesity induces metabolic defects and finally tissue stress occurs (5). Studies about obesity involving diabetes or insulin resistance exhibited that there is a strong correlation between innate immune system and consumption of too much food. One of the most characteristics of obesity is inflammation. Many researches showed that inflammation is the result of obesity and linked with energy homeostasis, damaged insulin secretion (6). The human major histocompatibility complex (MHC), also called human leukocyte antigen (HLA), distinguish the non-self molecules of immune system. HLA genes are located on chromosome 6 in three main groups; HLA class I, HLA class II, and HLA class III (7).

Natural killer (NK) cells are cytotoxic lymphocytes essential for innate immunity. NK cell activation is defined by the interplay for both inhibitory and activating signals transmitted from a range of cell surface receptors that include the immunoglobulin-like killer cell family (KIR) in humans (8).

The human killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) belong to immunoglobulin family. KIR genes are located in chromosome 19q13.4 in human genome, expressed on the surface of Natural Killer Cells (NK) and some subset of T cells (9). NK cell activation is adjusted by KIR signals which could be inhibitory or activating (10). There are 17 genes described, 6 of them activating, 9 of them inhibitory and 2 of them are pseudogenes interacting with HLA (9). KIR genes are polymorphic and researches have indicated that KIR genes and HLA association may lead to autoimmune diseases, cancer and infection (10).

KIR2DL4 is atypical KIR which varies from other family members in terms of cellular location, signaling, specificity of ligands, as well as protein

function. The structure of KIR2DL4 is unique; domain D1 is unavailable but alternatively it still has a domain structure D0-D2. KIR2DL4 have inhibitory as well as signaling domains in a unique way (11). Many polymorphism studies related to obesity were carried out before, but there is no report for the study on the association of KIR2DL4 gene polymorphism with obesity in the literature. The aim of this study was to analyze rs660773 G>A (intron 7), rs660437 C>A (intron 7) and rs649216 C>T polymorphisms in KIR2DL4 gene in obese individuals and normal weight control group and consequently to search for an association of these polymorphisms with obesity.

MATERIAL and METHOD

This study was approved by the Gaziantep University Clinic Research Ethics Committee (Date:28.09.2020, Number: 176). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

The present study included 50 adult obese patients (BMI \geq 30) who were recruited at the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, SANKO University during the period September 2018 to September 2019.

The control group consist of sex-matched, unrelated 50 adult subjects with normal BMI \leq 30 who came to the clinic for non-obesity reasons and had no diagnosis related to obesity or associated disorders.

Peripheral blood samples from the obese and control groups were collected in EDTA tubes. Specimens were kept at +4°C until DNA isolation. Whole genomic DNA was isolated from 200 μ l of the fresh blood samples by Invitrogen by Thermo Fisher Scientific Pure Link Genomic DNA mini kit. The purity and concentration of DNA samples were measured by Nanodrop spectrophotometer. DNA concentrations of obese group were ranged between 31.6 and 267 ng/ μ l, and the average concentration was 77.60 ng/ μ l. The DNA concentrations of control group were ranged between 27.56 and 399.6 ng/ μ l and the average

concentration was 71.46 ng/μl.

The polymorphic region of the KIR2DL4 gene were amplified by PCR using specific primer sequences and 297 bp PCR product was obtained. A total of 50 μl reaction mixture was prepared and the amplification was carried out in the following conditions: 94°C for 5 min, 35 cycles 94°C for 40 seconds, 55°C for 40 seconds, 72°C for 40 seconds and final extension 72°C for 5 min. PCR products were electrophoresed on a 2% agarose gel containing ethidium bromide for visualization and then were digested with specific restriction enzymes (EaI, BspMI, HpyCH4III) according to the manufacturer guidelines. For the analysis of rs649216-9571 C>T polymorphism, digestion was performed at 37°C for 5 hours and the products were separated by agarose gel (3%) electrophoresis

at 100V for 30 minutes. The PCR samples were digested at 37°C for 16 hours and restriction products were separated by agarose gel (4%) electrophoresis at 80V for 75 minutes for the rs660437-9769 C>A polymorphism. rs660773-9797 G>A polymorphism was analysed after digestion of samples at 65°C for 3 hours and separation of fragments by agarose gel (3%) electrophoresis at 90V for 60 minutes. Restriction enzymes used in this study and digestion products are given in Table 1.

Allele and genotype frequencies were calculated by direct counting. Genotype frequencies of polymorphisms in obese group and control group were compared by chi-square (χ^2) analysis. "SPSS 22.0 for Windows" program was used for statistical analysis.

Table 1. Restriction enzymes and digestion products

Polymorphism	Restriction Enzyme	Digestion products (bp)
rs649216-9571 C>T	EaI	TT 297 CT 297/253/44 CC 253/44
rs660437-9769 C>A (intron7)	BspMI	CC 297/150/147 CA 297/147/103/47 AA 147/103/47
rs660773-9797 G>A (intron7)	HpyCH4III	AA 297 GA 297/286/11 GG 286/11

RESULTS

The female/male ratio in both obese group and control group was 1:1. Twenty-five men and 25 women were included in each group. The ages of obese group mean age was 41.64 ± 10.62. The age in control group mean age was 42.14 ± 11.27. The demographaic datas are given at Table 2. The genotype frequencies of KIR2DL4 gene polymorphisms in obese and control group are given Table 3.

KIR2DL4 rs649216 - 9571 C>T polymorphism were

compared between obese group and control group and no significant difference was found ($p>0.05$).

KIR2DL4 rs660437- 9769 C>A polymorphism were compared between obese group and control group, a significant difference was found ($p=0.004$). CC genotype frequency was found to be higher in obese group (44%) than in control group (24%). AA genotype was seen in 74% of the control group, however the frequency of this genotype in obese group was 40%. CA genotype frequency was significantly higher in obese group (16%) than in control group (2%) ($p=0.004$) (Table 3).

Table 2. Comparison of demographic factors between obese and control groups

Variables	Obese group	Control group
Age (years)	41.64 ± 10.62	42.14 ± 11.27
Weight (kg)	114.3 ± 18.68	60.46 ± 8.94
Height (m ²)	2.86 ± 0.25	2.77 ± 0.26
BMI (kg/m ²)	40.02 ± 6.6	21.7 ± 2.04

Table 3. Genotypes frequencies of KIR2DL4 gene polymorphisms in obese and control group

Genotypes	Obese (n=50) n (%)	Control (n=50) n (%)	χ^2	<i>p</i>
rs649216- 9571 C>T				
TT	14 (28)	17 (34)	4.35	0.114
CT	19 (38)	25 (50)		
CC	17 (34)	8 (16)		
rs660437- 9769 C>A				
CC	22 (44)	12 (24)	10.87	0.004
CA	8 (16)	1 (2)		
AA	20 (40)	37 (74)		
rs660773 - 9797 G>A				
AA	28 (56)	18 (36)	5.01	0.082
GA	10 (20)	19 (38)		
GG	12 (24)	13 (26)		

DISCUSSION

Obesity is one of the most important illness all over the world. The major reasons of obesity are known as energy imbalance, age, sex, poorly physical activity. Obesity lead to many diseases such as diabetes mellitus, cancers, cardiac disorders and hypertension (12-15). Researches demonsrated that genetic and other factors (nutrition, physical activity, educational level etc.) may affect obesity. Up to now many studies have been performed but it is not enough to understand

the relationship between obesity and genes. Leptin gene, leptin receptors, uncoupling proteins (UCP), Fat Mass and Obesity-associated (FTO) are the most important genes which have a connection with obesity.

In a FTO gene polymorphism study, it has been reported that rs9939609e “AA” genotype is related with greater values of BMI (16). Relationship between obesity and FTO gene is verified by single-nucleotide polymorphisms (SNPs) such as rs9939609, rs17817449, rs3751812, rs1421085 (17). A research showed that FTO gene rs9939609 polymorphism could increase

the strength of insulin resistance and obesity (18). The Uncoupling Protein 1 (UCP1) rs1800592 and rs3811791 promoter polymorphisms were found to be associated with obesity (19). IL-18 has an effect in immune response, inflammation, autoimmune and infectious diseases, and also in obesity by enhancing adipogenesis (20). In a study about IL18RAP gene, it was demonstrated that there is a relationship between high BMIs and rs7559479 AG-GG genotypes (21).

Interleukin (IL)-6 have inflammatory and anti-inflammatory effects. In a meta-analysis research in the IL-6 promoter region, -174G>C polymorphism was associated with a significantly increased risk of obesity (22).

Leptin receptor gene is crucial for obesity. In a research, three polymorphisms (K109R, Q223R, and K656N) have been investigated in obese group. There was no significant difference in allele frequencies or genotype distributions for the K109R and K656N polymorphisms, however Q223R polymorphism was reported to be an important predictor of 5% of the variation in the structure of the body (23). Another important gene for obesity is Insulin-induced gene 2 (INSIG2) in which regulates adipogenesis and lipid storage. significant association has been found between rs12464355 polymorphism INSIG2 gene and LDL in children (24).

KIR2DL4 is a member of the Killer Cell Ig-like receptor (KIR) family and the gene is positioned on chromosome 19p13.4. KIR2DL4 has a high degree of conservation; it has a low value of polymorphism among other KIR genes. This might be a possible reason of limited number of studies on KIR2DL4 polymorphisms.

In a KIR2DL4 gene polymorphism research with asthma, it has been reported that KIR2DL4 9A/10A polymorphism has no significant relation with asthma (25).

Protein expression study with KIR 2D (L1, L3, L4, S4) and KIR 3DL1 in non-small cell lung cancer (NSCLC). High expression of KIR2D (L1, L3, L4, S4) and KIR3DL1 have been reported in non-small cell pulmonary cancer (NSCLC) tumor cells and tumor infiltrating

lymphocyte (TIL). Besides, positive expression of KIR2D (L1, L3, L4, S4) and KIR3DL1 on tumor cells or TILs in NSCLC patients was linked with weak prognosis (26).

In an SNP study for KIR2DL4 gene in pre-eclampsia and normal pregnancy condition, no significant difference in genotype distributions and allele frequencies in obese group and controls was found. But, expression analysis resulted that KIR2DL4 mRNA level was significantly lower in placenta tissues with pre-eclampsia than those with normal pregnancy (27).

KIR2DL4 gene polymorphisms were studied in spontaneous miscarriage. KIR2DL4 9A/10A genotype were higher in male partners of miscarriage group than the control group, but no association was found between KIR2DL4 polymorphism and spontaneous abortion susceptibility in female (28).

A meta-analysis study about association between KIR polymorphisms and T1DM reported that KIR2DL1 and 2DS1 polymorphism might be a potential protective factor for T1DM in the specific ethnicity (29).

The goal of this study was to analyze rs660773 G>A (intron 7), rs660437 C>A (intron 7) and rs649216 C>T polymorphisms in KIR2DL4 gene in obese and normal weight control group and consequently to search for an association of these polymorphisms with obesity. There was no significant difference between obese and control group for rs660773 and rs649216 ($p>0.05$), however there was significant difference for rs660437 ($p=0.004$). rs660437 C allele frequency was significantly higher in obese group, so it might be a risk factor for the development of the disease. While rs660773 and rs649216 polymorphisms seem to have no effect on the development of the disorder.

This is the first study about the role of KIR2DL4 gene on obesity in literature. The major drawback for this study is the small size of the study groups. When the post-hoc power analysis was performed, the power =0.80 was obtained, the effect size (OR) =0.31, and alpha =0.05. Further comprehensive researches with increased number of samples are needed for better understanding the relationship between immune system and obesity.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Scientific Research Projects Governing Unit of Gaziantep University. The study is presented in “1st International Congress On Sustainable Agriculture and Technology”.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study was approved by the Gaziantep University Clinic Research Ethics Committee (Date:28.09.2020 and No:176).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*, 2017;340(2):87-108.
2. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther*, 2003;83(3):276-88.
3. Kyrou I, Randeva HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.; 2018.
4. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, heart failure, and obesity paradox. *J Tehran Heart Cent*, 2017;12(1):1.
5. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*, 2016;7(1):66-75.
6. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 2017;127(1):1-4.
7. Bertaina A, Andreani M. Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: beyond the classical HLA polymorphism. *Int J Mol Sci*, 2018;19(2):621.
8. Moradi S, Berry R, Pymm P, Hitchen C, Beckham SA, Wilce MC, et al. The structure of the atypical killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR2DL4. *J Biol Chem*, 2015;290(16):10460-71.
9. Liang H-l, Ma S-j, Tan H-z. Association between killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE) in populations: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 2017;96(10).
10. Augusto DG, Norman PJ, Dandekar R, Hollenbach JA. Fluctuating and geographically specific selection characterize rapid evolution of the human KIR region. *Front Immunol*, 2019;10:989.
11. Faure M, Long EO. KIR2DL4 (CD158d), an NK cell-activating receptor with inhibitory potential. *J Immunol*, 2002;168(12):6208-14.

12. Väremo L, Nookaew I, Nielsen J. Novel insights into obesity and diabetes through genome-scale metabolic modeling. *Front Physiol*, 2013;4:92.
13. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*, 2010;33(5):386-93.
14. Hastuti P, Zukhrufia I, Padwaswari MH, Nuraini A, Sadewa AH. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. *Egypt J Medical Hum Genet*, 2016;17(3):271-6--6.
15. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol*, 2015;36(4):535-41.
16. Khan SM, Chehadeh SEH, Abdulrahman M, Osman W, Al Safar H. Establishing a genetic link between FTO and VDR gene polymorphisms and obesity in the Emirati population. *BMC Med Genet*, 2018;19(1):1-9.
17. Zhao X, Yang Y, Sun B-F, Zhao Y-L, Yang Y-G. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*, 2014;14(5):486.
18. Tupikowska-Marzec M, Kolačkov K, Zdrojowy-Wetna A, Słoka NK, Szepietowski JC, Maj J. The Influence of FTO Polymorphism rs9939609 on Obesity, Some Clinical Features, and Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Patients with Psoriasis. *Biomed Res Int*, 2019;2019.
19. Chathoth S, Ismail MH, Vatte C, Cyrus C, Al Ali Z, Ahmed KA, et al. Association of Uncoupling Protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: a case-control study. *BMC Med Genet*, 2018;19(1):203.
20. Wood IS, Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005;337(2):422-9.
21. Martínez-Barquero V, de Marco G, Martínez-Hervas S, Adam-Felici V, Pérez-Soriano C, Gonzalez-Albert V, et al. Are IL18RAP gene polymorphisms associated with body mass regulation? A cross-sectional study. *BMJ open*, 2017;7(11):e017875.
22. Hu M, Yu Z, Luo D, Zhang H, Li J, Liang F, et al. Association between-174G>C polymorphism in the IL-6 promoter region and the risk of obesity: A meta-analysis. *Medicine*, 2018;97(33).
23. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(9):4434-9.
24. Kaulfers A-M, Deka R, Dolan L, Martin LJ. Association of INSIG2 polymorphism with overweight and LDL in children. *PLoS one*, 2015;10(1):e0116340.
25. Le Page M, Goodridge J, Zhang G, Holt P, Sly P, Witt C. Genetic polymorphism of KIR2DL4 (CD158d), a putative NK cell receptor for HLA-G, does not influence susceptibility to asthma. *Tissue Antigens*, 2013;82(4):276-9.
26. He Y, Bunn PA, Zhou C, Chan D. KIR 2D (L1, L3, L4, S4) and KIR 3DL1 protein expression in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016;7(50):82104.
27. Wang D, Tian Y, Zhao Y, Liu L, Liu X, Wu F. KIR2DL4 expression rather than its single nucleotide polymorphisms correlates with pre-eclampsia. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015;8(11):14535.
28. Nowak I, Malinowski A, Barcz E, Wilczyński JR, Wagner M, Majorczyk E, et al. Possible role of HLA-G, LILRB1 and KIR2DL4 gene polymorphisms in spontaneous miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp*, 2016;64(6):505-14.
29. Liu S-L, Zheng A-J, Ding L. Association between KIR gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus (T1DM) susceptibility: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 2017;96(52).

Siğirlerde koyun ilişkili Ovine gammaherpesvirus-2'nin moleküler karakterizasyonu ve risk faktörlerinin belirlenmesi

Molecular characterization and determination of risk factors of sheep-associated Ovine gammaherpesvirus-2 in cattle

Mehmet Özkan TİMURKAN¹ (ID), Nergis ULAŞ² (ID), Hakan AYDIN¹ (ID), Şükrü DEĞİRMENÇAY² (ID)

ÖZET

Amaç: Malignant catarrhal fever (MCF), *Herpesvirales* takımında *Herpesviridae* ailesinde, *Gammaherpesvirinae* alt ailesinde ve *Macavirus* cinsi içerisinde bir grup virus tarafından sebep olunan sporadik seyirli ölümcül (mortal) bir hastalıktır. Macavirus cinsinde yer alan *Alcelaphine gammaherpesvirus-1* (ALHV-1) ve *Ovine gammaherpesvirus-2* (OvHV-2), MCF enfeksiyonu etiolojisinde yer alan en önemli iki patojendir. Dünya genelinde koyunların asemptomatik taşıyıcısı olduğu OvHV-2, koyunlarla yakın teması olan evcil siğirlere bulaşarak lenfoproliferatif ve ölümcül bir enfeksiyon olan MCF oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Koyun ve siğirlerin bir arada yetiştirilmesi veya pazar alanlarında bir arada satışa sunulması OvHV-2'nin saçılımında oldukça önemlidir. Bu çalışmada, 2017 yılı Kurban bayramında kurulan hayvan pazarında koyun ilişkili bir temas yaşanan bir boğada, çeşitli klinik bulgularla seyreden enfeksiyonun etiolojisinin ve risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda kan ve oküler sürüntü örneklerinde virus varlığının tespiti amacıyla konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanıldı. PCR sonrası

ABSTRACT

Objective: Malignant catarrhal fever (MCF), is a sporadic disease with high mortality caused by a group of viruses that are classified in *Herpesviridae*, in subfamily *Gammaherpesvirinae* and genus *Macavirus*. *Alcelaphine gammaherpesvirus-1* (ALHV-1) and *Ovine gammaherpesvirus-2* (OvHV-2), are two pathogens in the *Macavirus* genus that play an important role in the etiology of the disease. OvHV-2 of which the sheep is an asymptomatic carrier worldwide, is transmitted to cattle with close contact and results in a lymphoproliferative and fatal disease of MCF. The Husbandry of cattle and sheep together or selling of the species in animal markets in close contact has a role in spreading of OvHV-2. In this study, we aimed to investigate a bull that was purchased in a market at the 2017 Festival of Sacrifice, after 3 weeks of incubation period, that had symptoms of opacity in the eyes, nasal and ocular mucopurulent discharge and accompanying nervous system symptoms.

Methods: We used conventional polymerase chain reaction (PCR) to investigate virus presence in blood and swab samples. Amplicons that were obtained

¹Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum



İletişim / Corresponding Author : Mehmet Özkan TİMURKAN
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji AD., Erzurum - Türkiye
E-posta / E-mail : motimurkan@atauni.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 10.12.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 14.02.2022

elde edilen ampikonlar sekans reaksiyonuna tâbî tutuldu. Sekans sonrası elde edilen ham veriler Gen-Bank'ta bulunan referans sekanslarla karşılaştırıldı. Filogenetik analizler ise MEGA 5.0 programıyla gerçekleştirildi.

Bulgular: Kan ve sürüntü örneklerinde OvHV-2'nin tegument proteinini kodlayan gen bölgesine yönelik gerçekleştirilen PCR analizi sonrası 422-bp büyüklüğünde pozitif PCR ampikonu elde edildi. Sekans ve filogenetik analizi yapılan OvHV-2 suşunun; Hindistan, Mısır ve Irak suşları ile oldukça yakın genetik ilişkili olduğu, Almanya, Kanada, Brezilya, ve Afrika suşları ile daha uzak genetik ilişkili olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda müslüman ülkelerde Kurban bayramlarında kurulan kontrolsüz hayvan pazarlarının OvHV-2 enfeksiyonun saçılımı açısından risk oluşturduğu ve satış alanlarında farklı hayvan türlerinin bir arada satışa sunulmaması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malignant catarrhal fever, moleküler karakterizasyon, ovine gammaherpesvirus-2, Türkiye

from PCR were sequenced and raw data of reference sequences were compared to references previously recorded to GenBank. Phylogenetic analysis was performed with MEGA 5.0 software.

Results: After PCR analysis of blood and swab samples, targeting the tegument protein coding region of OvHV-2, an amplicon of 422-bp was obtained. Sequencing and phylogenetical analyses revealed that OvHV-2 strain in this study was closely related to India, Egypt and Iraq strains and relatively distant to German, Canadian, Brazilian and African strains.

Conclusion: We conclude that, in Muslim countries unregulated animal markets which are formed during the Festival of Sacrifice have a significant risk of spread for OvHV-2 and different species should not be sold together in these areas.

Key Words: Malignant catarrhal fever, molecular characterization, ovine gammaherpesvirus-2, Turkey

GİRİŞ

Malignant catarrhal fever (MCF) diğer adıyla *Coryza gangrenosa bovum* (CGB) dünya genelinde evcil ve yabani sığırların lenfoproliferatif ölümcül bir hastalığıdır. Sığırlar haricinde domuz ve rodentleri etkilediği de bildirilmektedir (1). MCF hastalığına *Ovine gammaherpesvirus-2* (OvHV-2) ve *Alcelaphine gammaherpesvirus 1* (ALHV-1) ismi verilen iki farklı virus sebep olabilmektedir. MCF enfeksiyonunun ortaya çıkışı dünya genelinde iki farklı epidemiyolojik formla gerçekleşmektedir. Afrika Formu; Afrika'da ALHV-1, virusun taşıyıcısı olan yabani antilopların kendi aralarında veya evcil sığırlara hastalığı bulaştırması yoluyla gerçekleşmektedir. Bu form yalnızca Afrika ile sınırlı kalmayıp hayvanat bahçelerine getirilen vahşi ruminantların hastalığı

taşımasıyla birçok ülkeye saçılmaktadır. Bir diğer epidemiyolojik form ise koyun ilişkili formdur ve OvHV-2 taşıyıcısı koyunların; sığır, bizon ve geyiklere virusu aktarması sonucu gerçekleşmektedir (2-3). Koyunların klinik belirti göstermeksizin taşıyıcısı olduğu OvHV-2, *gammaherpesvirinae* alt ailesinde ve *Macavirus* cinsinde yer almaktadır (3).

Tedavisi bulunmayan ve letalitesi oldukça yüksek olan MCF enfeksiyonu, dünya genelinde ekonomik açıdan önem arz etmektedir (4-5). MCF enfeksiyonu, koyunlarla beraber yetiştiriciliği yapılan sığırcılık işletmelerinde veya birlikte satışa sunulan hayvan pazarlarında risk oluşturmaktadır. Türkiye ve diğer Müslüman ülkelerde her yıl Kurban bayramı olarak isimlendirilen dini bir festival düzenlenmektedir. Bayram süresince yüzlerce sığır ve koyun aynı pazar alanında satışa sunulmaktadır. Satılmayan sığırların

bayram sonrası çiftliğe geri getirilmesi sonrasında (OvHV-2 inkübasyonunun ardından) MCF enfeksiyonu belirtileri ortaya çıkabilmekte ve sığır ölümleri görülebilmektedir. Gerek Kurban bayramı yoğunluğu sebebiyle kontrolsüz hayvan satışlarının gözlemlendiği Müslüman ülkeler olsun, gerekse her türlü kontrolsüz hayvan satışının yapıldığı ülkelerde ki durum olsun, koyun ve sığırın aynı ortamda yakın teması sonucu her zaman MCF riski bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, Türkiye'nin doğu sınırındaki ülkelerden (Suriye, Irak, vb.) Türkiye'ye doğru kontrolsüz hayvan hareketleri gerçekleşmektedir. Bunun sonucu olarak ise, son yıllarda sığırlar üzerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarında ortaya koyduğu üzere viral enfeksiyonlardaki artış dikkati çekmektedir (6-11). Bu nedenle, OvHV-2 ve diğer viral ajanlar için pmoleküler epidemiyolojik çalışmaların periyodik olarak yapılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak Türkiye'de OvHV-2 üzerine yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12-15). Türkiye'de koyun ilişkili MCF epidemiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır ve bu alandaki bilgileri genişletmek için OvHV-2'nin moleküler epidemiyolojisi hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. OvHV-2'ye karşı bağışıklık kazandırma ve hastalık kontrolü üzerine yapılacak çalışmalar açısından, Türkiye'de sığır popülasyonunda OvHV-2'nin epidemiyolojisi ve genetik karakterinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışma ile Türkiye'de OvHV-2'nin moleküler karakterizasyonu ve biyoinformatik analizleri gerçekleştirilerek, MCF enfeksiyonu risk faktörleri bakımından irdelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Materyal

2017 yılı Kurban bayramı hayvan satışlarından üç hafta sonra, bir sürüdeki iki yaşlı erkek bir boğa tipik sinirsel ve solunum sistemi problemleri göstermesi şikayetiyle Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirildi. Kurban bayramı sonrası virusun inkübasyon süresi ve klinik bulgular da göz önüne alınarak hayvandan alınan örnekler MCF enfeksiyonu yönünden araştırıldı. Anamnezde ilgili

hayvanın Kurban bayramı döneminde Erzurum ili kurban satış merkezinde bulunduğu, koyunlarla yakın temasta olduğu ve dönem sonunda satış için talep edilen ücretin alınmadığı gerekçesiyle işletmeye geri götürüldüğü bilgisi alındı.

Nükleik Asit Ekstraksiyonu

Rutin tanı faaliyetleri kapsamında alınan kan ve oküler sürüntü örnekleri alınarak viroloji laboratuvarına gönderildi ve burada ticari kit (GF-1 Viral Nucleic acid kit, GF-100, Vivantis, Malezya) ile viral nükleik asit izolasyonu total olarak gerçekleştirildi. Örnekler kullanılıncaya kadar -80 °C'da saklandı.

PCR Bileşen Konsantrasyonları ve Reaksiyon Koşulları

Coryza gangrenosa bovm enfeksiyonunu yapan etken Ovine gammaherpesvirus-2 olduğundan direk PCR işlemine geçilmiştir. PCR işlemi Taq DNA polimeraz enzimi (Taq DNA Polymerase, recombinant (5 U/μL), Thermo Fisher Scientific, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Nükleik asit ekstraktlarında OvHV-2'nin tegument proteinini kodlayan gen bölgesine spesifik; primer 556 - 5'-AGTCTGGGG TATATGAATCCAGATGGCTCTC-3' ve primer 755 - 5'-AAGATAAGCACCAGTTATGCATCTGATAAA-3' primer çifti kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gerçekleştirildi (16). Kısaca reaksiyon bileşenleri 10 X Taq buffer (3 μl), MgCl₂ (25 mM ve 2,4μl), 10 mM dNTP mix (0,5 μl), primer F (10 pmol/μl, 0,5μl), primer R (10 pmol/μl, 0,5 μl), Taq DNA polimerase (5u/μl, 0,25 μl), nükleaz free Su 19,85 μl ve bu karışım üzerine ekstrakte nükleik asit DNA'dan 3μl eklenerek toplam 30 μl reaksiyon koşuluyla PCR gerçekleştirildi. Reaksiyon koşulları ise; 94 °C'de 5 dk ön denaturasyonu takiben, 94 °C'de 1 dk, 55 °C'de 1 dk ve 72 °C'de 1 dk 35 siklus ile 72 °C'de 10 dk son uzama ile reaksiyon sonlandırıldı.

PCR sonucunda elde edilen ürünleri görüntülemek için, ethidium bromide içeren (Sigma, ABD) %1'lik agaroz jel (Agarose, Sigma, ABD) hazırlandı. Agaroz jelin hazırlanmasında ve tank tamponunda Tris Asetat - EDTA (TAE) solüsyonu kullanıldı. Isı yardımıyla 0,5xTAE solüsyonu içinde çözölen agaroz, biraz

soğutulduktan sonra üzerine ethidium bromide (0,5 µg/ml, Sigma, ABD) solüsyonu eklendi. Soğutulan agaroz jel karışımı, jel tarakları yerleştirilmiş olan jel taşıyıcısına döküldü. Donan agaroz jeldeki taraklar çıkarılarak, elektroforez tankına yerleştirildi. PCR ürünleri ise yükleme boyası (6x Loading Dye, Thermo Fisher, ABD) ile karıştırılarak, tarakların çıkarılmasıyla oluşan kuyucuklara eklendi. Ürün büyüklüğünün yaklaşık olarak belirlenebilmesi için 100 bp'lik marker (GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder, Thermo Fisher, ABD) solüsyonundan her bir kuyucuğa 1 µl olarak yüklendi. Daha sonra ürünler elektrik akımına tabi tutularak (8 volt/cm), yaklaşık 30 dk sonra jel görüntüleme sistemi (Vilber Lourmart, Fransa) ile PCR sonucu oluşan DNA bantları görüntülendi. UV ışığı altında yaklaşık 422-bp büyüklüğünde PCR bandı OvHV-2 için pozitif olarak değerlendirildi. Biyoinformatik analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla, pozitif PCR amplikonu, çift yönlü olarak sekanslamaya tabi tutuldu. Sekans işlemi hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi (Medsantek, İstanbul). Sekans sonrası alınan ham veriler GenBank'ta konfirme edildi.

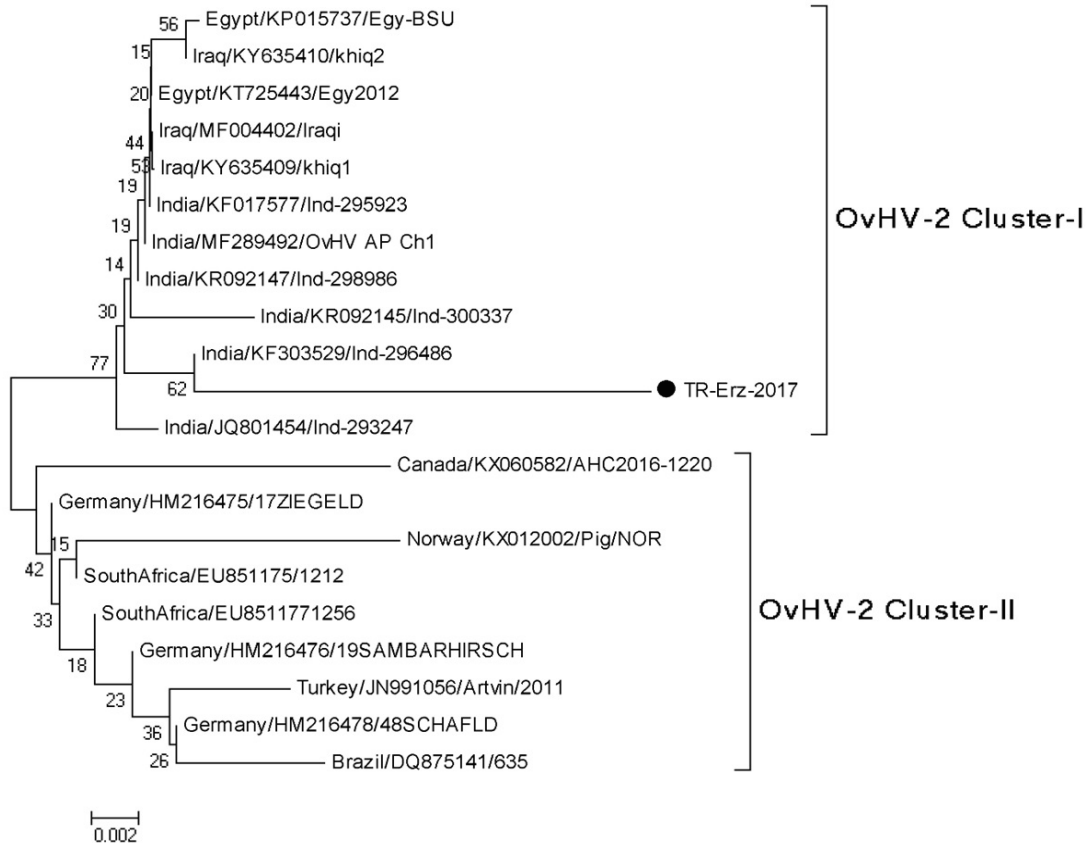
Biyoinformatik Analizler

OvHV-2'nin 422-bp büyüklüğünde kısmi tegument protein gen dizisi, BLAST programı (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) ile GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) veri tabanında yer alan referans dizileri ile karşılaştırıldı. Dizi hizalamaları BioEdit V7.0.5 ile yapıldı. Filogenetik ağaç, MEGA 5.0 yazılımı ile Neighbor-Joining (NJ) istatistik metodu yapıldı (17). ClustalW algoritmasına dayalı 1.000 bootstrap veri seti (replikasyon değeri, tekrar değeri) kullanılarak analiz edilen dizilerde, filogenetik uzaklık değerleri Kimura 2 parameter model kullanılarak hesaplandı. Şekil 1'de düğümlerdeki sayılar, ön yükleme değerlerini gösterirken, bar, pozisyon başına nükleotid ikamelerini temsil etmektedir.

BULGULAR

Ülkemizde kurulan bazı hayvan satış merkezlerinde hayvan satışları bir arada (sığır-koyun) gerçekleşmektedir. Özellikle Kurban bayramında

bu durum daha kontrolsüz olabilmektedir. 2017 yılı Kurban Bayramı hayvan satışları sonrasında koyun ve sığırların bir arada tutulması sonucu meydana geldiği düşünülen MCF vakası moleküler ve filogenetik analizlerle ortaya konmuştur. Klinik olarak MCF'nin sinirsel ve solunum formunu birlikte gösteren bir sürüdeki iki yaşındaki sığırın her iki gözünde ve burnunda purulent akıntı mevcuttu. Kan ve sürüntü örnekleri OvHV-2 yönünden PCR ile araştırılarak pozitiflik tespit edildi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz tegument proteini kısmi sekansının ve dünyadan ve ülkemizden GenBank'tan elde edilen OvHV-2 referans dizilerin filogenetik analizi sonucu (Şekil 1), OvHV-2 suşlarının (koyun ilişkili suş) iki farklı dalda kümelenildiği görüldü. Çalışmaya yani filogeniye dahil edilen suşlar ülkemizin coğrafik konumu gereği orta doğu/Asya ve Avrupa kıtasında bulunan ülkelerin suşlarından seçilmiştir. Bu amaçla Irak, Mısır, Hindistan olmak üzere Asya kıtasından ve Almanya, Norveç gibi Avrupa ülkelerinden ve Kanada ve Brezilya gibi uzak coğrafyadaki ülkelere de suşlar seçilerek filogeni oluşturulmuştur. Kısmi tegument proteini ile ülkemizden Artvin (JN991056) ilinden bir suş filogeniye dahil edilmiştir. OvHV-2 Tegument proteinin kısmi sekansında çalışmaya dahil edilen suşların iki farklı cluster oluşturduğu dikkat çekmiştir. Bu clusterlara çalışmamızda cluster I ve cluster II isimlerini verdik. Hindistan, Mısır ve Irak suşları ile çalışmamızda belirlediğimiz OvHV-2 suşunun oldukça yakın filogenetik yakınlık (aynı cluster, cluster-I) sergilediği belirlenirken, Almanya, Kanada, Brezilya, Norveç ve Güney Afrika ile kısmen uzak ilişkili olduğu (cluster-II) belirlendi. Ayrıca çalışmamızda belirlediğimiz OvHV-2 suşunun daha önce Türkiye'den bildirilen suşla (JN991056, Artvin2011) uzak ilişkili olduğu belirlendi. OvHV-2 suşumuzun BLAST analizleri sonucu, Gen-Bank'ta yer alan diğer OvHV-2 sekansları ile %98-100 oranında benzerlik gösterdiği belirlendi. Çalışmada tespit edilen suşumuz GenBank'ta MT253536 accession numarası ve "Ovine gammaherpesvirus 2 strain TR-Erz-2017" adıyla yer almaktadır.



Şekil 1. OvHV-2 tegument gen dizilerinin filogenetik ağacı. MEGA5, neighbor-joining yöntemi, ClustalW algoritmasına dayalı 1.000 bootstrap veri seti kullanılarak analiz edilen diziler.

Çalışma suşumuzun filogenetik yeri yuvarlak şekil ile gösterilmiştir (●).

Düğümlerdeki sayılar, ön yüklem değerlerini gösterir. Bar, pozisyon başına nükleotid ikamelerini temsil eder.

TARTIŞMA

Malignant catarrhal fever sığırların sporadik ve lethal karakter sergileyen bir viral hastalığıdır. Ülkemizde daha önce bildirimleri sınırlı olan bu hastalığın risk faktörlerinin ve epidemiyolojisinin belirlenmesi, hastalığın eradikasyonu ve bağışıklama çalışmaları açısından önem taşımaktadır. OvHV-2 taşıyıcısı olan koyunların yetiştiricilik açısından sığırların yetiştirilme alanlarından uzak olmalı, satışa sunulan hayvanlar için ayrı alanlar planlanmalı ve farklı meralarda otlatılması zorunluluğunu doğurmaktadır. Bu ve olası risk faktörleri günümüzde daha sağlıklı yürütülmeye çalışılsa da zaman zaman bu tür risk faktörlerinin göz ardı edilmesi

sonucu koyun ilişkili OvHV-2 enfeksiyonu sonucu sığır ölümleri gözlenmektedir. Özellikle müslüman ülkelerde Kurban bayramı süresince kontrolsüz hayvan satış alanlarının kurulması OvHV-2'ye bağlı MCF enfeksiyonlarının sporadik yayılım göstermesinin aksine daha fazla yayılmasına sebep olmakla birlikte bu hastalığın eradikasyonunun önüne geçmektedir. OvHV-2'nin moleküler yöntemlerle araştırıldığı ve risk faktörlerine dikkat çekildiği bu çalışmada koyun ilişkili OvHV-2 suşu tespit edilmiştir. OvHV-2'nin teşhisinde ve moleküler karakterizasyon çalışmalarında konvansiyonel PCR analizi en hızlı ve güvenilir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Moleküler karakterizasyonu yapılan OvHV-2 suşlarının iki farklı grupta (cluster) toplandığı görülmüştür.

Cluster-I Ortadoğu ve Cluster-II Avrupa kökenli suşlardan oluşmaktadır. Ülkemiz coğrafik olarak Asya ve Avrupa kıtası arasında bir köprü konumundadır. Dolayısıyla zaman zaman bu coğrafik özellikten dolayı tespit edilen suşlar -hayvan hareketleri sayesinde- bazen Asya kıtasındaki ülkelerin suşlarına bazen de Avrupa kıtasındaki ülkelerin suşları ile yakın ilişkili olarak belirlenmektedir. Şekil-1'de sunulan filogenetik analizde çalışmamızdan elde edilen OvHV-2 suşu (TR-Erz-2017) Ortadoğu ülkeleri suşlarıyla aynı grupta yer aldığı ortaya konmuştur.

Ülkemizde MCF enfeksiyonunun varlığını bildiren veya tespit edilen suşların moleküler karakterizasyonunun yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 4 yaşındaki dişi sığırdan tespit edilen MCF olgusunda makroskopik olarak göz kapaklarında ve konjonktivada ödem ve tüm lenf yumrularında şişlik belirlenmiş olup virusun varlığı patolojik analizlerle birlikte moleküler olarak ortaya konulmuş ancak bioinformatik karakterizasyonu yapılmamıştır (4). Kırbaş ve ark., (12) tarafından yapılan bir çalışmada ise PCR ile OvHV-2 tespit edilen bir olguda beyin, karaciğer, omurilik, kalp, üst solunum yolları ve lenfoid dokular patolojik olarak incelenmiş ancak virusun moleküler karakterizasyonu yapılmamıştır.

Turan ve ark., (18) tarafından Türkiye'de Sivas ve Elazığ illerinde yapılan çalışmada ise MCF pozitif olgularda filogenetik analizler gerçekleştirilerek OvHV-2'nin aminoasit değişimleri ve sekans varyasyonları ortaya konulmuştur. Yapılan bir diğer moleküler çalışmada çalışmamızın yapıldığı Erzurum ilinin komşusu olan Kars ilinde ise OvHV-2 varlığı bildirilerek, tespit edilen suşlar arasındaki filogenetik farklılıklar ortaya konmuştur (13). Ülkemizde yapılan bir diğer moleküler çalışmada ise sığır ve koyunlarda OvHV-2'nin glikoprotein ve tegument geni PCR ile ortaya konularak sekans analizleri yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada OvHV-2 suşları arasında sınırlı oranda genetik varyasyon tespit edilmiştir (19). MCF enfeksiyonu ile vitamin D arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir dahiliye çalışmasında ise, MCF enfeksiyonlu sığırlarda D vitamininin arttığı bildirilmiştir (20). Ülkemizde hastalığın prevalansını araştırmak için MCF üzerine sınırlı sayıda serolojik

çalışma yer almaktadır. Aslında enfeksiyon lethal seyretse de sınırlı sayıda hayatta kalan sığırlarda serolojik çalışmalar da yapılmıştır. Yavru ve ark. (21) tarafından 189 sığır üzerinde gerçekleştirilen serolojik araştırmada %12.16 oranında prevalans belirlenmiştir. Yeşilbağ (15) tarafından dört farklı lokasyonda gerçekleştirilen serolojik tabanlı çalışmada OvHV-2 prevalansı ise sığırlarda %15, koyunlarda %97.5 ve keçilerde ise %96.0 oranında belirlenmiştir. Bu oran ülkemizde MCF enfeksiyonunun yaygınlığının önemli bir orana sahip olduğunu ve risk faktörleri üzerine yapılacak çalışmaların önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte seropozitiflik belirlenen sığırların MCF enfeksiyonu ile enfekte olduktan sonra iyileştikleri veya sub-klinik olarak atlattıkları anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda filogeniye dahil ettiğimiz ülkeler açısından dünyadaki çalışmalarda da benzer durumlar tespit edilmiştir. Sood ve ark. (2014) Hindistan'da koyun ilişkili MCF olgusunda virusun iki farklı gen bölgesini PCR analizi ile kanıtlamışlardır. NJ yöntemiyle yaptıkları filogeni de tespit edilen suşun dünyanın başka yerlerinde rapor edilen diğer OvHV-2 ile yakın genetik ilişkide olduğunu bildirmişlerdir (22). Abd El Rahman ve ark. (2020) Mısır'da yaptığı bir çalışmada 427 sığır örneği incelemiş 18 pozitiflik tespit etmişlerdir. Etkilenen tüm sığırların, klinik olarak belirti göstermeyen koyunlarla temas halinde yetiştirildiğini vurgulamışlar ve tahmini morbidite ve vaka ölüm oranları sırasıyla %4.2 ve %72.2 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında tespit edilen tüm Mısır örneklerinin ORF27 nükleotid dizisinin aynı olduğunu, ancak ülkelere komşu olan Afrika ve Akdeniz'in diğer bölgelerinde bulunan viruslardan farklı olduğunu bildirmişlerdir (23). Khudhair ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada Irak'ta 23 hayvandan aldıkları numulardan 2 tanesinde OvHV-2 pozitifliği tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı bir filogeni software (T-coffee) ile yapılan NJ analizde tespit edilen suşların ülke coğrafyasına yakın ülkelere alınarak (Almanya, Mısır ve Hindistan) yakın olsa da Türkiye, İtalya, Kanada ve Brezilya suşları ile uzak olduğunu bildirmişlerdir (24). Pesca ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada İtalya'da bir buzağıda tespit edilen suşun sürekli koyunlarla yakın temasta

olduğunu bildirmiştir. Tespit edilen suşun daha önceden yine italyan ve İngiliz suşlarıyla yakın çıkmasını ülke genelinde epidemiyolojik veri eksikliğe ve hastalığın nüksetmesine bağlamışlardır (25). Tüm bu bilgiler ışığında çevre ülkelerde de hastalığın var olduğu ve sadece koyun ilişkili durumların değil hayvan hareketlerinin kontrollü yapılması gerekliliği vurgulanabilir.

Çeşitli hayvan türlerini etkilen Macavirus'lar (AIHV-1, AIHV-2, CpHV-2, ibex-MCFV, MCFV-muskox, MCF-WTD, OvHV-2), domuz, fare ve geyiklerde de enfeksiyon oluşturmaktadır. Çin'de 2015 yılında geyiklerde ortaya çıkan lenfoproliferatif karakterde semptomlar gösteren ölümcül bir salgında OvHV-2 sorumlu ajan olarak bulunmuştur (1). Dünyanın çeşitli ülkelerinde yetiştiriciliği yapılan farklı ruminant türlerinde, örneğin Yeni Zelanda ve Çin'de yüksek

potansiyelde geyik yetiştiriciliği yapılan işletmelerde MCF büyük kayıplara yol açmıştır (1, 26).

Sonuç olarak, enfeksiyöz hastalıkların takibi, biyolojisinin ve patogenezinin belirlenmesi, risk faktörlerinin ortaya konulması açısından moleküler ve bioinformatik çalışmalar oldukça önem arz etmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar sınırlı olup, kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Henüz etkili bir aşısı bulunmayan MCF enfeksiyonundan korunma ve kontrol tedbirlerinin başında koyunlarla sığırların aynı ortamda bulundurulmaması, hayvanat bahçelerinde yabani ruminantlarla evcil ruminantların temasının engellenmesi ve kontrollü hayvan satış alanlarının oluşturularak risk faktörlerinin bertaraf edilmesi önerilmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zhu H, Sun N, Li Y, Feng T, Jiang L, Yu X, et al. Malignant catarrhal fever: An emerging yet neglected disease in captive sika deer (*Cervus nippon*) herds in China. *Transbound Emerg Dis*, 2020; 67(1): 149-58.
2. OIE (2021). Alcelaphine Herpesvirus 1 and Ovis Herpesvirus 2. (Erişim tarihi 30 Aralık 2021) <https://www.oie.int/app/uploads/2021/05/alcelaphine-herpesvirus-1-or-ovine-herpesvirus-2-infection-with.pdf>
3. MacLachlan N.J, Edward J. *Veterinary and Zoonotic Viruses*. Fenner's Veterinary Virology. 5th ed. Academic Press, San Diego, California, 2017; 210-2.
4. Avcı H, İpek E, Babaoğlu AR, Epikmen ET, Aydoğan A. Malignant Catarrhal Fever caused by Ovine Herpesvirus-2 in a cow. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 2020; 31 (1): 82-6.
5. Plowright W. Malignant Catarrhal Fever Virus, in *Virus Infections of Ruminants*, 3rd ed In: Dinter Z, Morein B, editors. New York: Elsevier Science; 1990; 123-50.
6. Aydın H, Timurkan MO, Acar-Kirmizi G. Sequence analysis of Turkish field strains of bovine torovirus shows unique amino acid changes in the partial M gene. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2019; 9(3): 129-34.

7. Çomaklı S, Sağlam YS, Timurkan MÖ. Comparative detection of bovine herpesvirus-1 using antigen ELISA, immunohistochemistry and immunofluorescence methods in cattle with pneumonia. *Turk J Vet Anim Sci*, 2019; 43(3): 306-3.
8. Özkaraca M, Timurkan MÖ. Immunohistochemistry and PCR methods for the diagnosis of BVDV in cattle with pneumonia in Erzurum Region. *Van Vet J*, 2016; 27(2): 85-8.
9. Timurkan MÖ, Aydın H, Belen S. The detection and molecular characterization of bovine respiratory coronavirus infection by RT-PCR in Erzurum. *Atatürk Üniversitesi J Vet Sci*, 2015; 10(3): 186-92.
10. Timurkan MÖ, Özkaraca M, Aydın H, Sağlam YS. The detection and molecular characterization of lumpy skin disease virus, northeast Turkey. *Int J Vet Sci*, 2016; 5(1): 44-7.
11. Timurkan MO, Aydın H. Cirit atlarında influenza A virus enfeksiyonunun serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Atatürk Üniversitesi J Vet Sci*, 2019; 14(1): 71-7.
12. Kirbas A, Oruc E, Ozkanlar Y, Sozdutmaz I, Aktas MS, Saglam YS. Sheep-associated malignant catarrhal fever: First report in a calf in Northeastern Turkey. *Isr J Vet Med*, 2013; 68(3): 195-200.
13. Yildirim Y, Bilge-Dağalp S, Yılmaz V, Faraji Majarashin A. Molecular characterisation of ovine herpesvirus type 2 (OvHV-2) in Turkey. *Acta Vet Hung*, 2012; 60(4): 521-7.
14. Yazici Z, Arslan HH, Gumusova S, Meral Y, Albayrak H. Occurrence of ovine herpesvirus type-2 infection in sheep and cattle in Samsun Province, Turkey. *DTW. Dtsch Tierarztl*, 2006; 113(9): 348-50.
15. Yeşilbağ K. Seroprevalence of malignant catarrhal fever-related gammaherpesviruses in domestic ruminants in Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 2007; 39(5): 363-8.
16. Baxter SI, Pow I, Bridgen A, Reid HW. PCR detection of the sheep-associated agent of malignant catarrhal fever. *Arch Virol*. 1993; 132: 145-59.
17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol* 2011; 28: 2731-9.
18. Turan T, Isidan H, Atasoy MO, Sozdutmaz İ, Bulut H. Genetic diversity of ovine herpesvirus 2 strains obtained from malignant catarrhal fever cases in Eastern Turkey. *Virus Res*, 2020; 276: 197801.
19. Oğuzoğlu TÇ, Salar S, Adıgüzel E, Demirden C, Ülgenalp O. Detection and characterisation of sheep-associated malignant catarrhal fever infection from ruminants by using tegument and gB gene sequences of OvHV-2. *J Vet Res*, 2020; 87(1): 1-4.
20. Dabak M, Dabak DO, Karapinar T, Bulut H. Vitamin D status in cattle with malignant catarrhal fever. *J Vet Med Sci*, 2012; 74(1): 125-8.
21. Yavru S, Şimşek A, Yapıcı O, Bulut O, Avcı O. Determination of prevalence of malignant catarrhal fever by using competitive inhibition ELISA in domestic cattle. *Bionature*, 2018; 38(3): 214-8.
22. Sood R, Khandia R, Bhatia S, Hemadri D, Kumar M, Patil SS, et al. Detection and molecular characterization of naturally transmitted sheep associated malignant catarrhal fever in cattle in India. *Trop Anim Health Prod*. 2014; 46(6): 1037-43.
23. Abd El Rahman S, Ateya A, El-Beskawy M, Wernike K, Hoffmann B, Eschbaumer M. Field observations and genetic characterization of sheep-associated malignant catarrhal fever in Egypt, 2018. *Vet Sci*. 2020; 7(4):201.
24. Khudhair YI, Ayyez HN, Hussain MH. Phylogenetic analysis of ovine herpes virus-2 (OHV-2) in malignant catarrhal fever infected cattle in AL-Qadisiyah of Iraq. *Iraqi J Vet Sci*, 2019; 33(1): 51-8.
25. Pesca C, Gobbi M, Palombi C, Forte C, Pavone S, Stazi M, Pela M, Cruciani D, D'Avino N. Bovine malignant catarrhal fever: case reporting in Central Italy. *Vet Ital*, 2019; 55: 279-83.
26. McAllum HJ, Mavor NM, Hemmingsen P. A malignant catarrhal fever-like disease in red deer (*Cervus elaphus*) in New Zealand. *N Z Vet JI*, 1982; 30(7): 99- 101.

Üriner kateter bakım demeti uyumunun kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları üzerine etkisi

The effect of urinary catheter care bundle compliance on catheter-associated urinary tract infections

Tuğba YANIK YALÇIN¹ (ID), Çiğdem EROL¹ (ID), Fatma İrem YEŞİLER² (ID), Burcu GÖNÜLAL³ (ID), Saliha AYDIN⁴ (ID)

ÖZET

Amaç: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) tüm dünyada giderek önemi artan küresel bir sorundur. Tedavisi zor olan bu enfeksiyonların önlenmesi mümkündür. Bu nedenle tüm dünyada enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemi artmıştır. Literatürde enfeksiyon kontrol önlemlerinin ayrı ayrı uygulanması yerine birkaç önlemin bir arada (demet) uygulanmasının daha etkin olduğu yayımlanmıştır. Bu çalışmada üriner kateter bakım demetinin kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (Kİ-İYE) üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Başkent Üniversite Hastanesi'ndeki yoğun bakım ünitelerinde Haziran 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Kİ-İYE hızları ve bu hızlar üzerine üriner kateter bakım demeti uyum oranlarının etkisi değerlendirilmiştir. Kİ-İYE tanısı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi tanı kriterlerine göre konulmuştur. Üriner kateter bakım demeti üç bileşenden oluşmaktadır: 1. Sonda takılma endikasyonunun devamı; 2. İdrar torbasının mesane seviyesinin altında olması; 3. Günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği.

ABSTRACT

Objective: Healthcare-associated infections (HAI) are a global problem of increasing importance all over the world. HAI's, which are difficult to treat are possible to prevent. Therefore, the importance of infection control strategies has increased around the world. The application of several measures together (bundle) has been published more effective than the application of infection control measures separately. The purpose of this study was to assess the effects of the urinary catheter care bundle on catheter-associated urinary tract infections (CA-UTI).

Methods: Between June 2015 and December 2020, the rates of urinary catheter care bundle compliance and the effects on CA-UTI rates were evaluated in intensive care units at Başkent University Hospital. The diagnosis of CA-UTI was made according to the diagnostic criteria of the National Health Care-associated Infections Surveillance Guidelines. The urinary catheter care bundle consists of three parameters: 1. Continuation of the catheter insertion indication; 2. The catheter is below the level of the bladder; 3. Cleaning the catheter twice a day with a soapy sponge.

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara

⁴Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Tuğba YANIK YALÇIN

Yukarı Bahçelievler Mah. Mareşal Fevzi Çakmak Cd. 10. Sk. No: 45, Bahçelievler, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : drtugbayalcin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 09.04.2022

Bulgular: Haziran 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında üriner kateter bakım demeti uyumu ve Kİ-İYE standardize enfeksiyon oranları (SIR) karşılaştırılmıştır. Demet uyumu 2015 yılında 0,80 (0,75-0,83) iken, 2016'da 0,88 (0,84-0,90), 2017'de 0,89 (0,87-0,91), 2018'de 0,90 (0,88-0,91), 2019'da 0,88 (0,85-0,89), 2020' de ise 0,87 (0,84-0,88) olarak saptanmıştır. Kİ-İYE SIR değerleri ise 2015 yılında 4,06; 2016'da 2,91; 2017'de 2,3; 2018'de 1,52; 2019'da 1,74 ve 2020'de 2,81 olarak hesaplanmıştır. Üriner kateter bakım demetinin etkisi (2015-2018 yıllarında) analiz edildiğinde neredeyse %60'lık bir azalmaya denk gelmektedir. Tüm yıllarda en düşük uyumun olduğu bileşen "günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği" olarak bulunmuştur.

Sonuç: Demet uyumu arttıkça Kİ-İYE hızının düştüğünü kaydettik. Ancak SIR değerlerinin >1 olması enfeksiyon kontrol önlemlerimizin yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu sonuçlar bize demet bileşenlerinin gözden geçirilmesi gerektiğini ve/veya demet uyumu gözleminde eksiklik olduğunu düşündürmektedir. Demetler, disiplinli ve güvenilir bakım sağlamak için teşvik edici olabilir, ancak genel iyileştirme stratejisinin yalnızca bir bileşenidir. Enfeksiyon kontrolündeki temel sistemler işlerken (izolasyon, sürveyans, el hijyeni gibi), demet uygulamaları bu sistemlere entegre edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon kontrolü, üriner kateter, demet uygulaması

Results: Urinary catheter care bundle compliance and standardized infection rates (SIR) of CA-UTI were assessed between June 2015 and December 2020. In 2015, bundle compliance was 0.80 (0.75-0.83), 0.88 (0.84-0.90) in 2016, 0.89 (0.87-0.91) in 2017, 0.90 (0.88-0.91) in 2018, 0.88 (0.85-0.89) in 2019, and 0.87 (0.84-0.88) in 2020. CA-UTI SIRs were 4.06 in 2015, 2.91 in 2016, 2.3 in 2017, 1.52 in 2018, 1.74 in 2019, and 2.81 in 2020. When the effect of the urinary catheter care bundle (in the years 2015-2018) is analyzed, it corresponds to a reduction of approximately 60%. "Catheter cleaning twice a day with a soapy sponge" was found to have the lowest compliance across all years.

Conclusion: We observed that as bundle compliance increased, our CA-UTI rate decreased. However, the fact that our SIR values are >1 indicates that our infection control measures are inadequate. These findings imply that bundle components should be reviewed and/or that bundle compliance observation is lacking. Bundles can be used as an incentive to provide consistent and disciplined maintenance, but they are only one component of a larger improvement strategy. While main infection control systems (such as isolation, surveillance, and hand hygiene) are in routine, bundle applications should be integrated into these systems.

Key Words: Blood culture, bacteremia, antibiotic resistance

GİRİŞ

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE); kişiye bir sağlık kurumunda bakım veya hizmet verilmesinden sonra gelişen ve başvuru sırasında olmayan enfeksiyonlar olarak tanımlanır (1). Dünyada giderek artan yaşam süresine bağlı olarak sağlık hizmeti alımında artış, gelişen teknoloji ile invaziv girişimlerin daha kolay ve sık uygulanması, hastanede yatış sürelerinin uzaması gibi nedenlerle SHİE'lar küresel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Antimikrobiyal

ajanların yaygın ve kontrolsüz kullanımı ise antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların artışına ve bu etkenlere bağlı enfeksiyonlar da kısıtlı tedavi seçeneğine neden olmaktadır (2). Aslında SHİE'lar kolay ve basit uygulamalar ile önlenirler. Bu nedenle tüm dünyada enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemi artmıştır. Literatürde enfeksiyon kontrol önlemlerinin ayrı ayrı uygulanması yerine birkaç önlemin bir arada (demet halinde) uygulanmasının daha etkin olduğu yayımlanmıştır (3-5). Uygulanan demet bileşenlerinin yedi gün 24 saat uygulanabilir

ve denetlenebilir olması önemlidir (6). Enfeksiyon kontrol demetleri ile standardize, kanıta dayalı ve geri bildirim yapılabilecek bir yaklaşım hedeflenmektedir. Enfeksiyon kontrol komiteleri demet uygulamaları ile uyum ve enfeksiyon oranlarını takip edip ilgili birimlere geri bildirim yapmaktır. SHİE gelişme riski yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ndeki hastalarda yüksektir ve en sık üriner sistem enfeksiyonları ile karşımıza çıkmaktadırlar (7).

Bu çalışmanın amacı, üriner kateter bakım demeti uygulamasına uyumun kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (Kİ-İYE) hızı üzerine etkisini göstermektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'ndeki altı farklı yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) (anestezi ve reanimasyon YBÜ, cerrahi birimler YBÜ, dahili birimler YBÜ, kalp-damar cerrahisi YBÜ, koroner YBÜ, yanık yoğun bakım YBÜ) Haziran 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında üriner kateter bakım demeti uyum oranları ve Kİ-İYE hızı arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastanemizde Haziran 2015 tarihinden itibaren üriner kateter bakım demeti uygulanmaya başlanmıştır. Üriner kateter bakım demeti uygulamasına beş bileşen ile başlanmıştır:

1. Sonda takılma endikasyonunun devamı; 2. İdrar torbasının mesane seviyesinin altında olması; 3. Günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği; 4. İdrar torbasının zemin ile temas etmemesi; 5. Torba boşaltılırken aseptik koşulların sağlanması.

2016 ve sonrasında ilk üç bileşen ile devam edilmiştir. "İdrar torbasının zemin ile temas etmemesi" bileşenine uyumun %100 olması nedeni ile demetten çıkarılmıştır. Beşinci bileşen olan "İdrar torbası boşaltılırken asepsiye dikkat edilmesi" ise nöbet saatlerinde takip edilemediği ve/veya gözlem sırasında kişilerin aseptik koşullara uyumu %100 olduğu için demetten çıkarılmıştır.

Uygulama öncesinde ilgili personele demet bileşenleri ve uyum takibi hakkında bilgilendirici

eğitimler verilmiştir. Her yıl eğitimler yeni başlayan sağlık çalışanlarına ulaşmak hedeflenerek tekrarlanmıştır.

Enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından günlük olarak üriner kateter bakım demeti formu doldurularak, demet uyumu verileri Excel programına girilmektedir. Bileşenlerden birine uyulmadığı takdirde demete uyumsuz kabul edilmektedir.

Demet uyum oranı=Demete uygun gözlem sayısı / toplam gözlem sayısı formülü ile hesaplanır. %95 güven aralıkları www.openepi.com adresinden hesaplanmış ve oranların yanında parantez içinde verilmiştir (8).

Hastanemizde yoğun bakımlarda invaziv araç ilişkili enfeksiyon sürveyansı enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından aktif, prospektif ve hastaya dayalı sürdürülmektedir. Kİ-İYE tanısı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi tanı kriterlerine uygun olarak konulur (1). Veriler Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi'ne kaydedilmektedir. Standardize enfeksiyon oranları (SIR) SIR-MATİK ile hesaplanmıştır (9).

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alınmış (Tarih: 14.09.2021 ve Karar No: 61289) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje no: DA21/12).

BULGULAR

Hastanemizde Haziran 2015-Aralık 2020 arasında toplam 54 yataklı altı farklı YBÜ'deki üriner kateter bakım demeti uyumları ile Kİ-İYE SIR'ları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

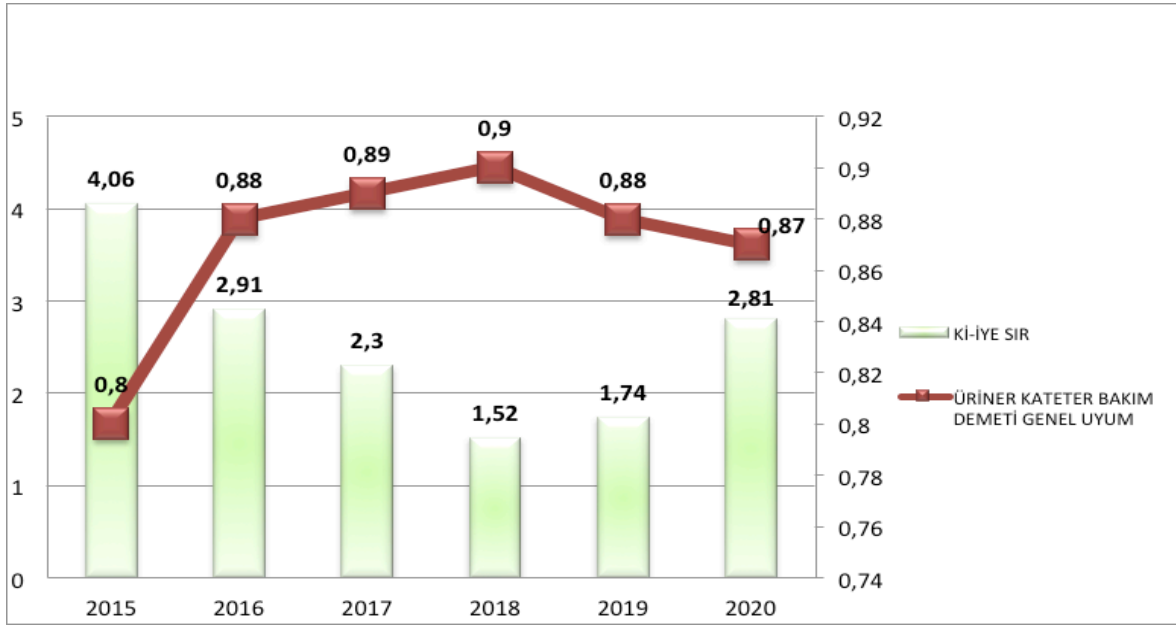
Demet uyumu 2015 yılında 0,80 (0,75-0,83) iken, 2016'da 0,88 (0,84-0,90), 2017'de 0,89 (0,87-0,91), 2018'de 0,90 (0,88-0,91), 2019'da 0,88 (0,85-0,89), 2020'de ise 0,87 (0,84-0,88) olarak saptanmıştır. Kİ-İYE SIR'ları ise 2015 yılında 4,06; 2016'da 2,91; 2017'de 2,3; 2018'de 1,52; 2019'da 1,74 ve 2020'de 2,81 olarak hesaplanmıştır. Demet uyum oranları ve Kİ-İYE SIR değerleri karşılaştırması Şekil 1'de sunulmuştur.

Demet uygulamasından önce sağlık çalışanlarına

konu ile ilgili (demet uygulamasının amacı, demet bileşenleri, uyumun nasıl hesaplandığı gibi) eğitim verilmiştir. 2015'te dokuz, 2016'da üç, 2017'de iki, 2018'de ik, 2019'da iki, 2020'de iki eğitim verilmiştir. 2015 yılında 484 kişiye eğitim verilerek ilgili personelin %100'üne eğitim verilmiştir. Takip eden yıllardaki eğitimlerde konu ile ilgili yeni başlayan sağlık çalışanlarına ulaşmak hedeflenmiştir ve 2016'da 149

kişiye (%48,5), 2017'de 17 kişiye (%25,7), 2018'de 77 kişiye (%91,6), 2019'da 52 kişiye (%96,2), 2020'de ise 28 kişiye (%46,6) eğitim verilmiştir.

Demet bileşenlerinin ayrı ayrı uyum oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tüm yıllarda en düşük uyumun olduğu parametre "Günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği" olarak bulunmuştur.



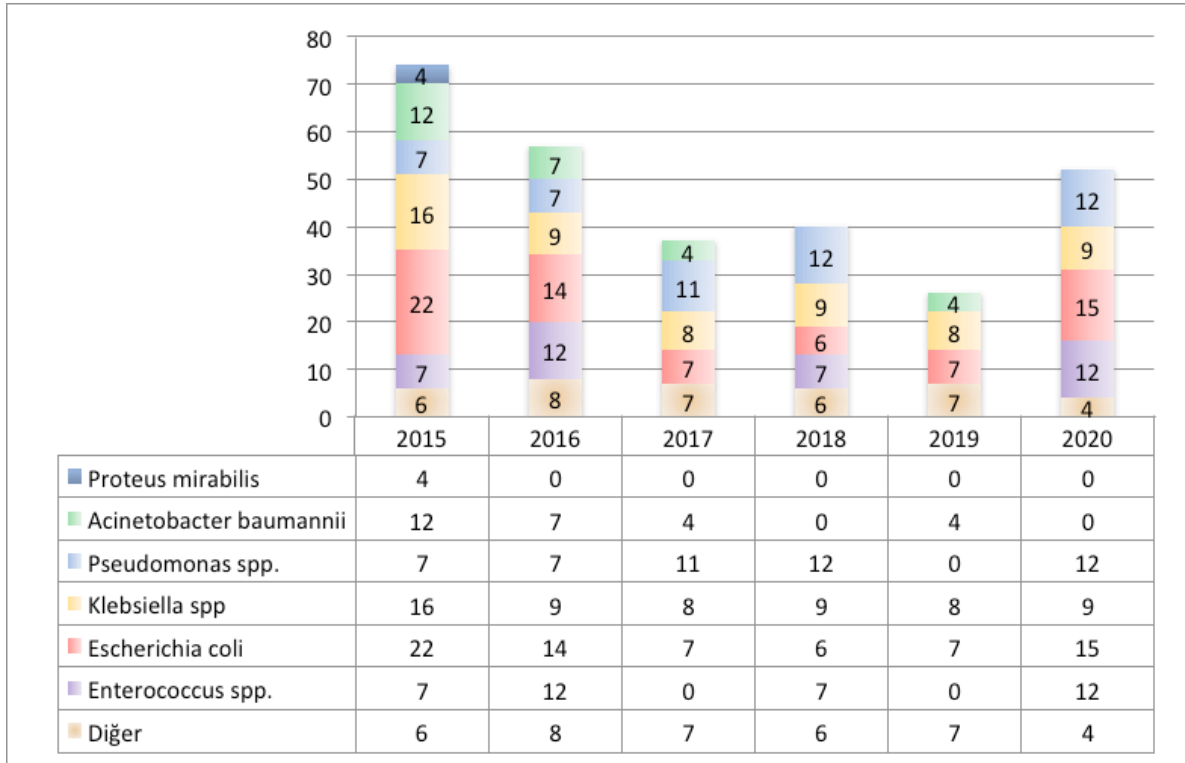
Şekil 1. Yıllara göre üriner kateter bakım demeti uyum oranları ve kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu standardize enfeksiyon oranlarının karşılaştırması

Tablo 1. Üriner kateter bakım demeti bileşenlerine uyum oranlarının yıllara göre dağılımı

Demet bileşenleri	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Sonda takılma endikasyonunun devamı	%92	%95	%100	%99	%99	%99
İdrar torbasının mesane seviyesinin altında olması	%96	%98	%99	%100	%99	%99
Günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği	%88	%92	%89	%91	%91	%88
İdrar torbasının zemin ile temas etmemesi	%95	-	-	-	-	-
Torba boşaltılırken aseptik koşulların sağlanması	%96	-	-	-	-	-
Genel uyum	%80	%88	%89	%90	%88	%87

Hastanemizdeki yıllara göre genel el hijyeni uyumu oranları ise 2015 yılında %52,2 iken; 2016'da %56,1; 2017'de %62,7; 2018'de %55,8; 2019'da %57,4; 2020'de %63,5 olarak bulunmuştur.

Kİ-İYE etkenlerinin yıllara göre dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. 2015 ve 2016 yıllarında en sık etken *E. coli* iken, 2017 ve 2018'de *Pseudomonas spp.*, 2019 yılında *Klebsiella spp.* ve 2020 yılında *E. coli* olduğu saptanmıştır.



Şekil 2. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyon etkenlerinin yıllara göre dağılımı

TARTIŞMA

Ülkemizde sağlıkta kalite çalışmaları 2003 yılında Sağlıkta Dönüşüm Programı ile gündeme gelmiştir. Sağlık hizmet kalitesini ölçmeye ve izlemeye yönelik olarak Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) geliştirilmiştir. Ayrıca “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği” ile 2005 yılından beri ülkemizde YBÜ’lerdeki invaziv araç ilişkili enfeksiyonların bildirim yapılmaktadır (10). Haziran 2020’de yayımlanan SKS (sürüm 6.1)’de enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü bölümünde üriner demet uygulamaları hastaneler için zorunlu kılınmıştır (11). Ülkemizde ulusal enfeksiyon önleme ve kontrol danışma kurulu Mart 2021’de SHİE’lar ulusal önlem paketi uygulamaları rehberi yayımlamış ve konunun önemini vurgulamıştır (12). Enfeksiyon kontrol uygulamalarının ülke genelinde benimsenmesi sonucunda SHİE’larda istikrarlı bir azalma kaydedildiği

belirtilmiştir. Demet kavramı, Amerika’da Sağlık Hizmetlerini Geliştirme Enstitüsü (The Institute for Healthcare Improvement) tarafından temel sağlık hizmetlerinin güvenilirliğinin artırılmasına yönelik olarak ortaya çıkmıştır (13). Demetlerin etkinliği, parametrelerin kanıt gücüne, parametrelerin yaygın ve doğru uygulanmasına bağlıdır. Bu çalışmada hastanemizde son altı yıldaki üriner kateter bakım demetimizin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışma gibi demet uyum oranı ile Kİ-İYE hızı arasında ters ilişki saptadık (14-16). Kateter bakım demetinin etkisi neredeyse %60’lık bir azalmaya denk gelmektedir. Bu bulgu demet uygulaması sonra Kİ-İYE oranında %51,4 (1000 kateter günü başına 4,86’dan 2,36’ya) ve %50 (1000 kateter günü başına 8,4’ten 4,3’e) düşüş bildiren çalışmalar ile benzerdir (17,18) Kİ-İYE YBÜ’deki invaziv araç ilişkili enfeksiyonlar içinde oldukça sık görülmektedir. Bir çalışmada gelişmekte

olan ülkelerde Kİ-İYE hızı 8,9 ve araç ilişkili enfeksiyonların %29'unu oluşturduğu bildirilmiştir (19). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise Kİ-İYE hızı 7,5 ve YBÜ'deki kaba mortalite üzerinde %10 artışa neden olduğu saptanmıştır (20).

Demet uygulamalarında önemli olan ihtiyaçların belirlenmesi, eksikliklerin giderilmesi, uyumun sağlanması ve uyumun artırılmasıdır. İlk uygulamayı başlattığımızda beş bileşen belirlemiştik, ancak idrar torbasının zemine değmemesi parametresine %100 uyumun sağlandığını gördüğümüz için bu bileşeni sonraki yıllar aklımızın bir kenarında tutarak demet içerisinden çıkardık. Bir diğer bileşen olan torba boşaltılırken aseptik koşulların sağlanmasını ise torba boşaltımı sırasında sağlık personelinin nöbet esnasında gözlemleyemediğimiz veya gözlemediğimizde %100 uyum sağlandığı için demetten çıkardık. Bilindiği üzere demet bileşenleri uygulanabilir olduğu gibi gözlenebilir de olmalıdır.

Kİ-İYE hasta güvenliği için küresel bir problemdir ve kanıta dayalı uygulamalar ile %17-69 oranında önlenilebileceği belirtilmiştir (13). Aseptik teknik, el hijyeni, kateter bakımı ve kateterizasyon süresi gibi birçok faktör Kİ-İYE hızını etkilediğinden, hızı azaltmak için bütüncül bir yaklaşım gerekir (15). Bulgularımızda demet bileşenleri arasında en düşük uyum "Günde iki defa sabunlu sünger ile sonda temizliği" bileşenindedir. Bu uyum düşüklüğünün sağlık çalışanlarındaki konu ile ilgili bilgi eksikliği, sık sağlık çalışanı değişimi, iş yükü fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Benzer şekilde Lai ve ark.larının çalışmasında da en düşük uyumun perine bakımı olduğu bulunmuştur (19). Demetler bize bu geri bildirim sağladığı için bu parametre üzerinde düzeltici faaliyetler yapmamız gerekliliğini göz önüne sermektedir.

Enfeksiyon hızını kurumsal düzeyde standardize edebilmek için SIR değerini kullandık. SIR değeri gözlenen enfeksiyon sayısının öngörülen enfeksiyon sayısına oranı ile hesaplanmaktadır (9,12). $SIR > 1$ ise enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz kaldığını göstermektedir. Demet uyumuna artış ile enfeksiyon hızında azalma gözlemlensek dahi, tüm yıllarda $SIR > 1$

idi. Bu sonuçlar bize demet bileşenlerinin gözden geçirilmesi gerektiğini ve/veya demet uyumu gözleminde eksiklik olduğunu düşündürmektedir. 2019 yılında demet uyumunda azalma ile birlikte Kİ-İYE hızında artış görülmüştür. Bu artış sadece demet uyumundaki azalmaya bağlanamaz. İnvaziv araç ilişkili enfeksiyonları önlemede demetler multidisipliner yaklaşımın sadece bir parçasıdır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin en önemli bileşeni olan el hijyeni uyum oranlarımızı artırmak, konu ile ilgili personele eğitim sayısını artırmak ve devamlılığını sağlamak düzeltici faaliyetlerimiz içerisinde yer almaktadır.

Bulgularımızda tüm yıllarda gram negatif bakteriler en sık saptanan etkenlerdi. Bilindiği üzere idrar yolu enfeksiyonlarının etyolojisinden çoğunlukla Enterobacteriaceae ailesi sorumludur (21). Antibiyotik direnç paternlerine değinmesek de ülkemizde ve tüm dünyada çoklu ilaç direnci hızla yayılan bir diğer tehdittir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kritik öncelikli bakteriler arasında karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae bulunmaktadır (22). Ülkemizde Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu'nda Kİ-İYE için *E.coli* etkeninde % 11, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* için % 50'nin üzerinde karbapenem direnci raporlanmıştır (23). Bu enfeksiyonların tedavi seçeneğinin kısıtlı olması hasta ve klinisyen için zorlu bir sürece neden olmaktadır. Ayrıca Kİ-İYE sonrası gelişen sekonder kan dolaşım enfeksiyonlarının ise mortalite üzerine etkin olduğu yayımlanmıştır (13).

COVID-19 pandemisi sağlık sistemlerini küresel olarak ciddi şekilde etkilemiştir. Hızla yayılması ve bulaştaki şüpheler nedeni ile pozitif çıkan vakalar ilk zamanlarda hospitalize edilmiştir. Bu durum hastane kapasitelerinde ciddi bir artışa neden olmuştur. Kaynakların yetersizliği, bilgi kirliliği ve sağlık personelinin korkması ise standart enfeksiyon kontrol önlemlerinden uzaklaşmaya neden olmuştur. COVID-19 pandemisi ile birlikte bazı ülkelerde olduğu gibi hastanemizde de standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve SHİE önleme çabalarının azaldığını

saptadık (17). Hastanemizde yaptığımız toplantılarda ve enfeksiyon kontrol ekibi denetimlerimizde bu durumunun sebebi olarak pandeminin ilk zamanlarında kişisel koruyucu ekipmanlarının yetersizliği nedeni ile sağlık çalışanlarının uygun kullanmadığını, hastalık tam tanınmadığı için sağlık çalışanlarının daha çok kendilerini korumaya öncelik verdiğini gözlemledik. Sağlık çalışanları arasındaki bilgi kirliliği nedeni ile çift eldiven kullanımına bağlı olarak hijyen prosedürlerinin doğru yapılmadığı ve buna bağlı olarak çapraz kontaminasyonun arttığını düşünmekteyiz. Yine pandemi nedeni ile hastane içi hareketliliği azaltma çabamız ise enfeksiyon kontrol çalışmalarını kısıtlamıştır. Yılda dört defa yaptığımız enfeksiyon kontrol komite toplantılarını, üç defa ve online olarak yapılmasının konudan uzaklaşılmasına sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Sürekli eğitim ve sürekli mesleki gelişim sağlık profesyonelleri için önemlidir (24). Enfeksiyon kontrol önlemlerinin ise olmazsa olmaz bir parçasıdır. Sürekli

eğitim ile kontrol önlemleri yeniden hatırlatılmalıdır, En basit önlem bile basit görülmemeli düzenli eğitimler ile hatırlatılmalı ve farkındalık artırılmalıdır.

Bu çalışma bazı kısıtlılıklar içermektedir. Hasta sayısı kısıtlı olup, tek merkez verilerini yansıtmaktadır. Hastaların klinik karakteristiklerini toplamadığımız için hastalara ait karıştırıcı faktörleri çalışmadan çıkaraadığımız akılda tutulmalıdır. Ayrıca mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç paternlerine değinilmemiştir.

Sonuç olarak, demetler, disiplinli ve güvenilir bakım sağlamak için teşvik edici olabilir, ancak genel iyileştirme stratejisinin yalnızca bir bileşenidir. COVID-19 pandemisi standart enfeksiyon kontrol önlemlerinden uzaklaşılmasına sebep olmuş ve hastanemizde Kİ-İYE hızlarında artışa neden olmuştur. Enfeksiyon kontrolündeki temel sistemler işlerken (izolasyon, sürveyans, el hijyeni gibi), demet uygulamaları bu sistemlere entegre edilmelidir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:14.09.2021 ve Karar No: 61289).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi. Yayın No:1082; Ankara, 2017.
2. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathog Glob Health. 2015;109(7):309-18.
3. Şardan YÇ. İnfeksiyon kontrolünde paketler. Yoğun Bakım Dergisi. 2010;9:188-92
4. Ruscitti LE, Puro V. The use of bundles in clinical practice. Infez Med. 2008;16:121-9.

5. Marwick C, Davey P. Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital? *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:364-9.
6. Martin-Loeches I, Diaz E, Valles J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:516-24
7. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):319-26.
8. Confidence intervals for a proportion. <https://www.openepi.com/Proportion/Proportion.htm>.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. SHİE RAPORLAR. SIR-MATİK. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/shie/shie-liste/shie-raporlar.html>.
10. Hekimoğlu CH, Sahan S. Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında ölüm ile ilişkili faktörlerin incelenmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77(3): 325-32.
11. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane. 1. Baskı: Ankara, Haziran 2020. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/41258/0/skshastane-seti-s-61--09082021pdf.pdf>.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. SHİE KLAUZLAR. Sağlık Hizmeti İle İlişkili Enfeksiyonlar Ulusal Önlem Paketi Uygulamaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/shie/shie-liste/shie-klavuzlar.html>.
13. Marwick C, Davey P. Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital?. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(4):364-9.
14. Apisarntharak A, Ratz D, Greene MT, Khawcharoenporn T, Weber DJ, Saint S. National survey of practices to prevent health care-associated infections in Thailand: The role of prevention bundles. *Am J Infect Control*. 2017;45(7):805-10.
15. Soundaram GV, Sundaramurthy R, Jeyashree K, Ganesan V, Arunagiri R, Charles J. Impact of care bundle implementation on incidence of catheter-associated urinary tract infection: A comparative study in the intensive care units of a tertiary care Teaching Hospital in South India. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(7):544-50.
16. Rosenthal VD, Todi SK, Alvarez-Moreno C, Pawar M, Karlekar A, Zeggwagh AA, et al. Impact of a multidimensional infection control strategy on catheter-associated urinary tract infection rates in the adult intensive care units of 15 developing countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Infection* 2012;40:517e26
17. Prakash SS, Rajshekar D, Cherian A, Sastry AS. Care bundle approach to reduce device-associated infections in a tertiary care teaching hospital, South India. *J Lab Physicians*. 2017;9(4):273-8.
18. Blanck AM, Donahue M, Brentlinger L, Stinger KD, Polito C. A quasi-experimental study to test a prevention bundle for catheter-associated urinary tract infections. *J Hosp Adm*. 2014;3(4):101.
19. Lai CC, Lee CM, Chiang HT, Hung CT, Chen YC, Su LH et al. Implementation of a national bundle care program to reduce catheter-associated urinary tract infection in high-risk units of hospitals in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(4):464-70.
20. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:51.
21. Koksall I, Yılmaz G, Unal S, Zarakolu P, Korten V, Mulazimoglu L, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU- versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1364-72.
22. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, et al WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (Ushiesa) Etkin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2019. Haziran 2020, ANKARA.
24. Tabak RS. Continuous Education And Continuous Professional Development. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2005; 62(1): 59-66.

Nefrektomi yapılmadan oluşturulan DOCA-tuz modelinin kan basıncı, kalp ve böbrek işlevlerine etkisi

The effect of DOCA-salt model without nephrectomy on blood pressure, heart and kidney functions

Nur Banu BAL¹ (ID), Orhan Mecit ULUDAĞ¹ (ID), Emine DEMİREL YILMAZ² (ID)

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon, gelişiminde pek çok faktörün rol oynadığı, en yaygın kardiyovasküler hastalıktır. Deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuz modeli, esansiyel hipertansiyonun patogenezinin araştırılmasında oldukça sık kullanılan bir deneysel modeldir. Bu model, insanlardaki esansiyel hipertansiyonu başarılı bir şekilde taklit edebilmektedir. Ancak tek taraflı nefrektomi uygulaması ile hızlı ve şiddetli kan basıncı artışı oluşturması, çoğu hipertansif hastadaki klinik durumu tam olarak yansıtmamaktadır. Bu çalışmada, nefrektomi yapılmadan uzun süre DOCA-tuz uygulamasının sıçanların kan basıncı, vücut ağırlığı, kalp ve böbrek işlevleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmada erkek Wistar Albino sıçanlar (8 haftalık) kullanılmıştır. DOCA-tuz hipertansiyon modelini oluşturmak için 12 hafta boyunca sıçanlara haftada iki kez DOCA enjeksiyonu (20 mg/kg, s.c.) yapılmış ve içme sularına tuz (%1 NaCl ve %0,2 KCl) eklenmiştir. Sıçanların sistolik kan basınçları ve vücut ağırlıkları her hafta ölçülmüştür. Deneyin sonunda anestezi altındaki

ABSTRACT

Objective: Hypertension is one of the common cardiovascular diseases in which many factors play a role in its development. The deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt model is an experimental model that is widely used in the investigation of the pathogenesis of essential hypertension. Although this model can successfully mimic essential hypertension in humans, both the rate and magnitude of blood pressure increase with unilateral nephrectomy does not fully reflects the clinical situation in most hypertensive patients. In this study, it was investigated the effects of prolonged administration of DOCA-salt without nephrectomy on blood pressure, body weight, heart and kidney functions of rats.

Methods: Male Wistar Albino rats (8-week-old) were used in the study. DOCA-salt hypertension model was induced by DOCA injection (20 mg/kg, s.c.) twice a week and and by adding salt (1% NaCl and 0.2% KCl) to drinking water for 12 weeks. Systolic blood pressures and body weights of all rats were measured weekly. At the end of the experiment, blood samples were taken from anesthetized rats, centrifuged, and plasma was

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., Ankara
²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Nur Banu BAL
Emniyet Mahallesi Taç Sokak No: 3 Yenimahalle Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : nurbanubal@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29.04.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 12.04.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.43925

Bal NB, Uludağ OM, Demirel Yılmaz E. Nefrektomi yapılmadan oluşturulan DOCA-tuz modelinin kan basıncı, kalp ve böbrek işlevlerine etkisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 485 - 496

sıçanlardan kan örnekleri alınarak santrifüjlenmiş ve plazma elde edilmiştir. Sıçanların sağ atriyum ve sol papiller kas dokuları izole edilmiş ve dokuların fenilefrin, izoprenalin ve asetilkolin uygulanmasına bağlı kasılma cevapları ile ritmik aktivitesi organ banyosunda kaydedilmiştir. Plazma örneklerinde kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Nefrektomi yapılmadan 12 hafta süreyle DOCA-tuz uygulaması, sıçanların kan basıncında anlamlı olarak yükselmeye neden olmuştur. Hipertansif sıçanlarda sağ atriyumun fenilefrinle uyarılan alfa adrenerjik reseptör aracılı kasılma cevapları artmış, izoprenalinle oluşturulan beta adrenerjik reseptör aracılı kasılma cevabı azalmış ve asetilkolin cevapları değişmemiştir. DOCA-tuz uygulaması sıçanların plazma BUN ve kreatinin düzeylerini yükseltmiştir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar; nefrektomi yapılmadan 12 hafta boyunca DOCA-tuz uygulamasının, hipertansiyonla ilişkili kardiyak ve renal değişikliklere neden olduğunu ve noninvaziv hayvan modeli olarak hipertansiyon çalışmalarında kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DOCA-tuz, hipertansiyon, nefrektomi, kalp, böbrek

collected. Right atrium and left papillary muscle tissues were isolated from rats. Isoprenaline, phenylephrine and acetylcholine-induced rhythmic activity and contractions of tissues were recorded in organ bath. Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels were measured in plasma samples.

Results: 12 weeks DOCA-salt administration without nephrectomy were significantly elevated systolic blood pressure of rats. The DOCA-salt application did not cause a decrease in the body weight of the rats. While the right atrium was not affected to acetylcholine; the phenylephrine-induced alpha adrenergic receptor mediated contractile responses were increased and the isoprenaline-induced beta adrenergic receptor-mediated contractile responses were decreased in hypertensive rats. The DOCA-salt administration increased plasma BUN and creatinine levels of rats.

Conclusion: These findings suggest that 12 weeks DOCA-salt administration without nephrectomy caused cardiac and renal changes associated with hypertension and could be used in hypertension studies as a noninvasive animal model.

Key Words: DOCA-salt, hypertension, nephrectomy, heart, kidney

GİRİŞ

Hipertansiyon patogenezinde genetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı tüm dünyada yaygın görülen hastalıklardan biridir. Hipertansif hasta sayısının 2025 yılında, özellikle ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık %60 artarak toplam 1,56 milyara çıkacağı öngörülmektedir (1,2). Bilindiği gibi hipertansiyon kardiyovasküler, renal ve santral kaynaklı birçok hastalık için önemli bir risk faktörüdür (3). Bu nedenle hipertansiyon ve

hipertansiyonla ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik çalışmaların yapılması morbidite ve mortalitenin de azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir.

Hipertansif hastaların yaklaşık %95'ni esansiyel hipertansiyon oluşturmaktadır, fakat esansiyel hipertansiyonun etiolojisi hala tam olarak anlaşılmamıştır (4). Daha önce yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonun gelişiminde sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı, sodyum tutulumuna yol açan hormonların aşırı üretimi, aşırı/uygunsuz renin salgılanması gibi birçok patofizyolojik olayın

rol oynadığı bildirilmiştir (5). Hipertansiyonun patogenezinin aydınlatılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için deneysel hayvan modelleri araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (6). Hem sempatik sistemin hem de renin-anjiyotensin sisteminin düzenlenmesinin bozulduğu DOCA-tuz modeli esansiyel hipertansiyonun patogenezinin araştırılmasında başarılı bir model olarak görülmektedir. Bu hastalık modelinde daha çok sıçanlar kullanılmasına rağmen fare, köpek, koyun ve domuz gibi birçok farklı türde de başarılı bir şekilde model oluşturulabilmektedir (6).

DOCA-tuz modelinde, çalışmada kullanılan hayvan türü ve çalışmanın amacına göre sentetik mineralokortikoid türevi olan DOCA 20-150 mg/kg doz aralığında enjeksiyonla veya pellet şeklinde subkütan yoldan uygulanmaktadır. Ayrıca içme suyuna %0.6-1 oranında NaCl eklenmesi ve tek böbreğin çıkarılmasıyla (genellikle sol böbrek) hipertansiyon gelişimi tetiklenmektedir (6-9). Tek böbreği çıkarılmış sıçanlara DOCA uygulaması ile birlikte içme suyuna tuz eklenmesi renal sodyum reabsorpsiyonunu artırmakta ve hipervolemiye neden olmaktadır. Bu durum damar düz kas tonusu ve periferik damar direncinin artışına, baroreflaks mekanizmanın bozulmasıyla sempatik sisteminin fazla aktivasyonuna ve dolayısıyla kan basıncının yükselmesine yol açmaktadır (8). Bu modelde hızlı yükselen kan basıncı birçok organda kısa zaman içinde hasara neden olmaktadır. Kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişimi kardiyak işlev bozukluğuna yol açmaktadır (10-12). Nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, endotelin-1 ve süperoksit üretiminin artışı, vasküler fibrozis ve inflamasyon gelişimi damar hasarına neden olmaktadır (7,13,14). Böbrekte glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis, hücre proliferasyonu ve inflamasyon görülmektedir (12,15,16). Kan basıncı artışıyla ortaya çıkan bu değişikliklerin çoğu yine kan basıncının yüksek seyretmesine de katkıda bulunmaktadır. Bu modelde ayrıca genellikle vücut yağ oranında ve vücut ağırlığında azalma gözlenmektedir (11,13,17).

DOCA-tuz modelinde hipertansiyon ile birlikte gelişen kardiyovasküler ve renal yeniden yapılanma, hipertansiyonlu ve kalp/böbrek yetmezliği olan hasta bireylerde de meydana gelmektedir. Dolayısıyla, DOCA-tuz modeli hipertansiyonu başarılı bir şekilde taklit ederek, hipertansiyon ve hipertansiyonla ilişkili hastalıkların patogenezinin incelenmesine olanak sağlamaktadır. Fakat hipertansiyonunun gelişiminin belirli nedenlerini araştırmak için bu model kullanıldığında bazı dezavantajları olduğu da bilinmektedir. Bu modelde olduğu gibi hipertansif bireylerin çoğunlukla tek böbreğe sahip olmadıkları bilinmektedir. Ayrıca modelde hipertansif hayvanların vücut ağırlığında azalma gözlenmesi hipertansif hastaların kliniğine genellikle uymamaktadır. Bunun yanında DOCA-tuz modelinde birkaç hafta içinde şiddetli hipertansiyon gelişmektedir. Fakat bu model hem gelişme hızı hem şiddeti bakımından birçok hipertansif hastadaki kan basıncı artışını tam olarak yansıtmamaktadır. Genellikle tek böbrek çıkarılarak oluşturulan bu modelde, tedavi amacıyla kullanılan renal yoldan itrah edilen bileşiklerin eliminasyonunun da nefrektomi ile değişebileceği gözden kaçırılmaktadır.

Bu hipertansiyon modelinde nefrektominin ardından sıçanlara DOCA-tuz uygulaması genellikle 3-6 hafta süreyle yapılmaktadır. Birçok çalışmada dört haftalık DOCA-tuz uygulamasının sistolik kan basıncını anlamlı olarak artırmak için yeterli olduğu görülmüştür. Literatürde daha uzun süreli DOCA-tuz uygulamasının yapıldığı çalışma sayısı azdır (8). Bu çalışmada, standart DOCA-tuz modelinden daha yavaş ve daha az şiddette seyreden ve daha uzun süreli kan basıncı artışının olduğu bir hipertansiyon modeli oluşturmak amaçlanmıştır. Tek taraflı nefrektomi uygulamasının yapıldığı standart DOCA-tuz modelinden farklı olarak, bu çalışmada nefrektomi yapılmadan sadece uzun süreli (12 hafta) DOCA-tuz uygulamasıyla, noninvaziv kronik hipertansiyon hayvan modeli oluşturulmuş ve sıçanların kan basıncı, vücut ağırlığı, kalp ve böbrek işlevlerindeki değişiklikler incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kimyasallar

Tüm kimyasal maddeler Sigma Chemical Co. (St Louis, MO, USA) şirketinden alınmıştır. DOCA, 20 mg/ml konsantrasyonda mısır yağı içerisinde uygulanacağı gün taze olarak hazırlanmıştır.

Hayvanların bakımı

Bu çalışmanın deney protokolü Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Tarih: 26.01.2021 ve Karar No: E-66332047-604.01.02-21096). Çalışmada Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den temin edilen, 8 haftalık Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (200-220gr) kullanılmıştır. Tüm hayvanlar çalışma boyunca deney hayvanı laboratuvarında, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık periyodunda, (22±1) °C oda sıcaklığında barındırılmıştır. Sıçanlar musluk suyu ve standart pellet yem ile beslenmiştir.

DOCA-tuz hipertansiyon modelinin oluşturulması

Sıçanlar rastgele 2 gruba ayrılmıştır: I. grup; Kontrol (n:4), II. grup; DOCA-tuz (n:4).

DOCA-tuz grubundaki sıçanlara, haftada iki kez 20 mg/kg dozunda DOCA subkütan yoldan uygulanmış ve içme sularına %1 NaCl ve %0,2 KCl ilave edilmiştir. DOCA enjeksiyonu ve içme suyuna tuz eklenmesi 12 hafta boyunca yapılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir madde uygulaması yapılmamış, içme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. DOCA mısır yağı içerisinde hazırlanmıştır.

Sistolik kan basıncı ölçümü ve ağırlık takibi

Tüm sıçanların sistolik kan basınçları her hafta noninvaziv kan basıncı ölçme yöntemi (Tail Cuff) ile ölçülmüştür (NIBP200A, COMMAT (BIOPAC), Türkiye). Çalışmaya başlamadan önce hayvanların kan basıncı ölçümü sırasında yaşayacağı stresi en eza indirmek için alıştırma ölçümleri yapılmıştır. Daha sonra tüm hayvanların 0. Hafta ölçümü yapılarak normotansif olan sıçanlar deneye dahil edilmiştir. Hayvanlar ölçümden önce ısıtma kabininde ısıtılmış ve daha sonra ölçüm kutularına yerleştirilmiştir. Sakin ve hareketsiz olan

sıçanların kan basınçları kuyruklarından ölçülmüştür. Her kan basıncı ölçüm zamanında, her bir sıçan için en az 5-6 ölçüm alınmış ve bu değerlerin ortalaması sistolik kan basıncı olarak kaydedilmiştir. Sıçanların vücut ağırlıkları da takip edilmiştir.

İzole organ banyosu deneyleri

Ketamin (60 mg/kg), ksilazin (10 mg/kg) ve heparin (0,2 ml/kg) kombinasyonu ile anestezi edilen sıçanların göğüs kafesleri açıldıktan sonra hızlı bir şekilde vena cava superior bağlanıp sağ atriyum kesilerek çıkarılmış ve önceden soğutulmuş ve gazlandırılmış Krebs solüsyonu (mM: NaCl 119; NaHCO₃ 25; KCl 4,6; MgCl₂ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; CaCl₂ 2; H₂O 2,5; monohidratglukoz 11) içine alınmıştır. Daha sonra kalbin geri kalan kısmı kesilerek çıkarılmış ve sol ventrikül dokusundan papiller kaslar izole edilmiştir. Ardından dokular hızla sisteme asılmış ve 2g ön gerim verilmiştir. Papiller kaslar stimülatör ile uyarılmıştır (1Hz, 1ms, eşik voltaj değerinin %20 fazlası voltaj). Sağ atriyum ve papiller kas dokuları 40 dakikalık dengelenme süresi boyunca, 10 dakikada bir Krebs çözeltisiyle yıkanmıştır. Dengelenme sürecinin ardından dokuların izoprenalin (10⁻¹¹ - 10⁻⁷ M), asetilkolin (10⁻⁸ - 10⁻⁵) ve fenilefrin (10⁻⁸ - 10⁻⁵) kümülatif dozlarına verdiği kasılma ve kalp atım hızı cevapları kaydedilmiştir.

Plazma BUN ve kreatinin ölçümü

Plazma BUN ve kreatinin düzeylerinin ölçümü, enzimatik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm bulgular ortalama ± SEM şeklinde ifade edilmiştir. Kasılma ve kalp atım hızı cevapları "baseline" cevapların yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Kan basıncı ve vücut ağırlığı değerleri ile izole organ banyosu çalışmalarından elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Repeated-measures Two-way ANOVA ve ardından Bonferroni testi kullanılmıştır. Plazma BUN ve kreatinin ölçümlerinin analizi Student t testi kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

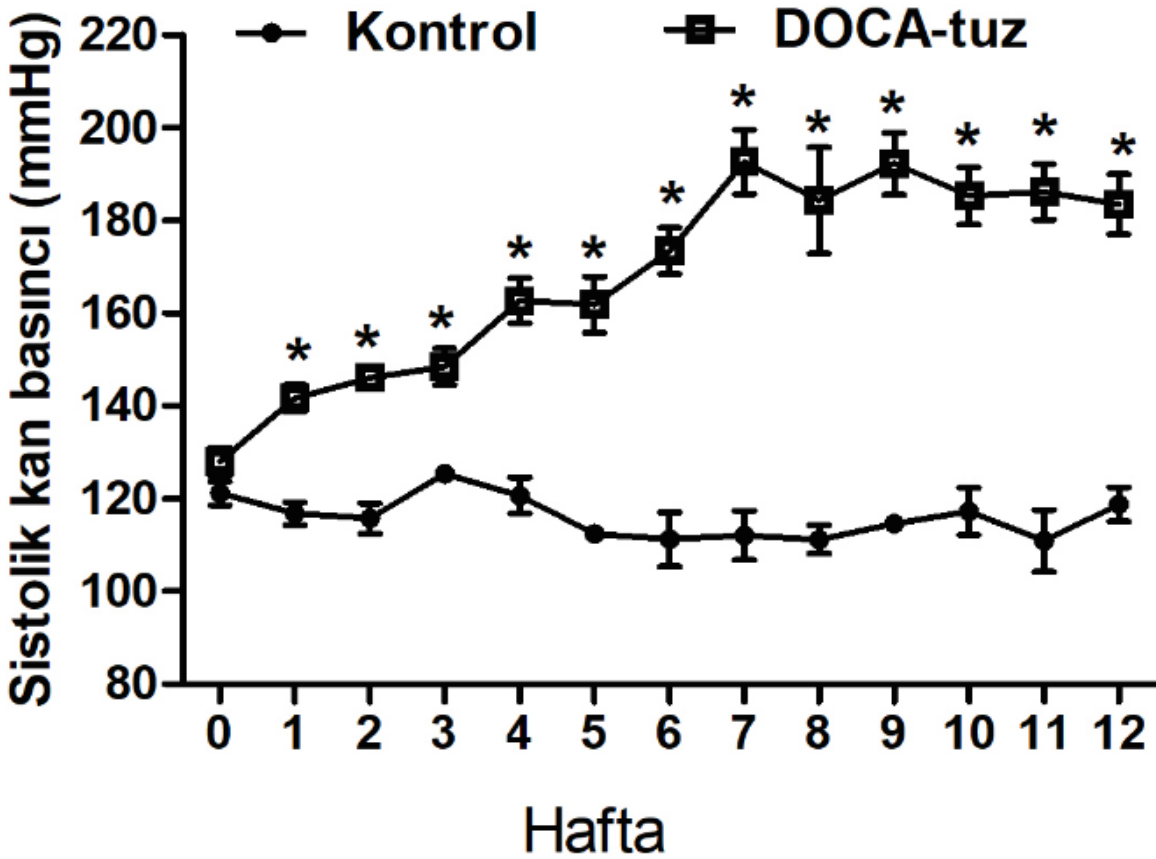
BULGULAR

DOCA-tuz grubunda yer alan sıçanların sistolik kan basıncı ilk haftadan itibaren yükselmeye başlamış ve 12 hafta boyunca kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir ($p<0,05$) (Şekil 1).

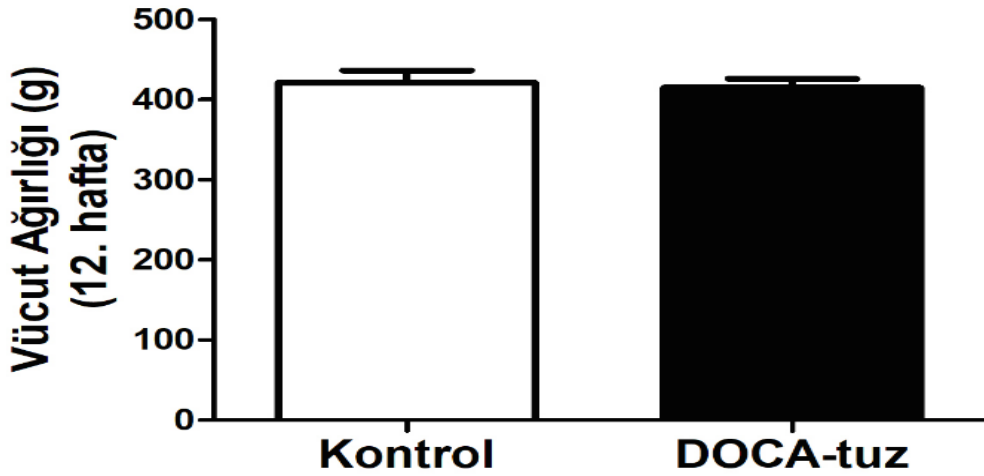
Daha önce nefrektomi uygulayarak oluşturduğumuz modellerin aksine (11,13), nefrektomi yapılmadan oluşturulan bu DOCA-tuz

modeli, sıçanların vücut ağırlıklarında azalmaya neden olmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 2).

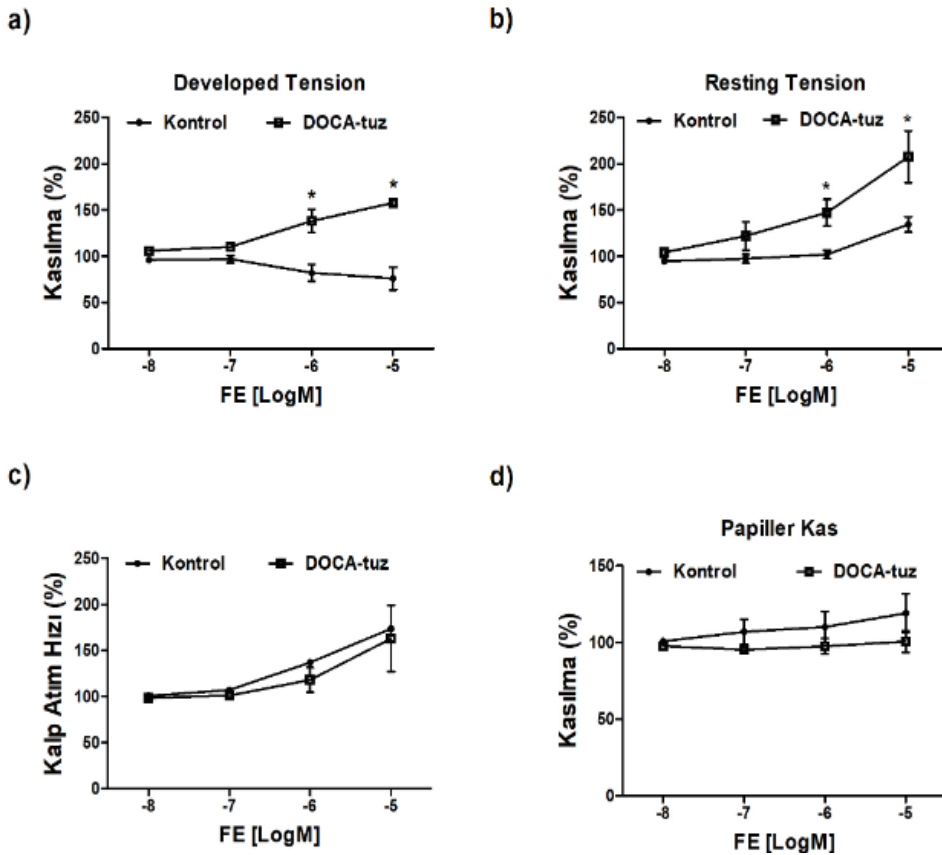
DOCA-tuz hipertansif sıçanların fenilefrinle (10^{-6} ve 10^{-5} M) uyarılan sağ atriyum kasılma cevapları kontrol grubundan yüksektir ($p>0,05$). Fenilefrinle ile indüklenen sağ atriyumun ritmik aktivitesi ile papiller kas kasılma cevapları her iki grupta benzerdir ($p>0,05$) (Şekil 3).



Şekil 1. Nefrektomi yapılmadan 12 hafta süreyle DOCA-tuz uygulamasının sistolik kan basıncı üzerine etkisi. DOCA-tuz uygulaması sistolik kan basıncını anlamlı olarak artırmıştır. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde ifade edilmiştir. * $p<0,05$ (n=4).



Şekil 2. Nefrektomi yapılmadan 12 hafta süreyle DOCA-tuz uygulamasının vücut ağırlığı üzerine etkisi. DOCA-tuz hipertansif sıçanların vücut ağırlıkları kontrol grubuyla benzerdir. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde gösterilmiştir. $p>0,05$ (n=4).

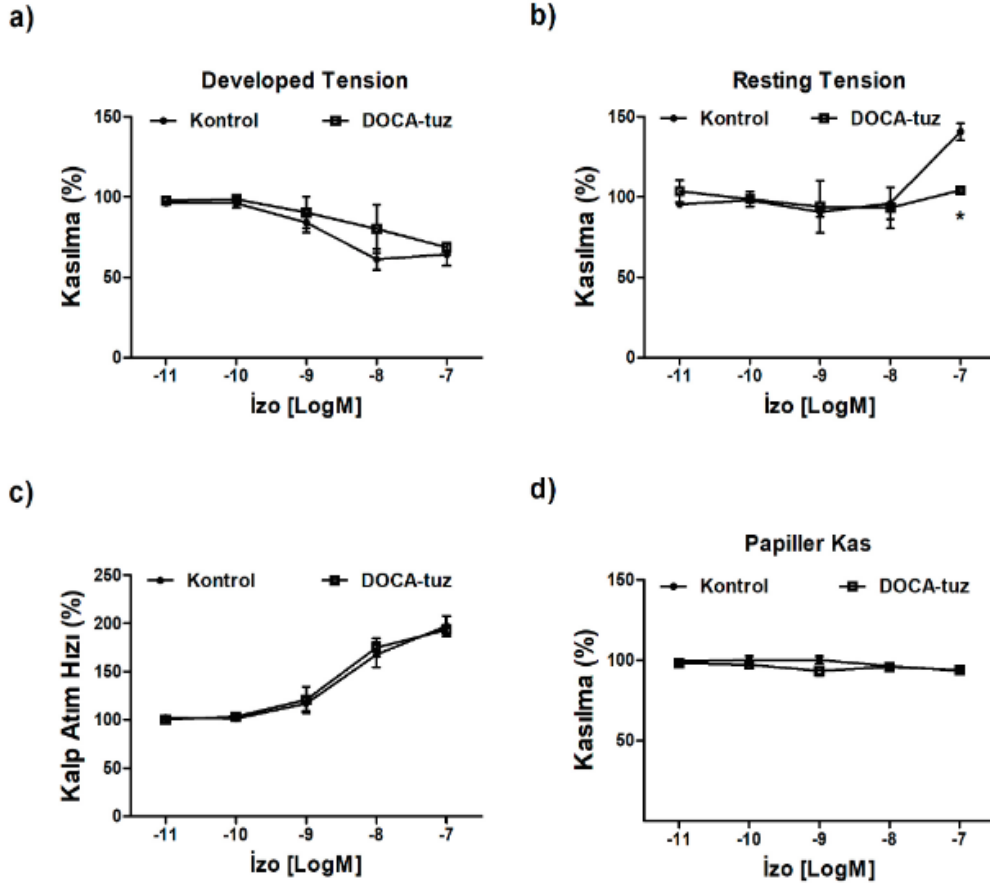


Şekil 3. Sağ atriyum ve sol ventrikül papiller kasında fenilefrin (FE) konsantrasyonuna bağlı % kasılma ve kalp atım hızı cevapları. a) Sağ atriyum “developed tension” b) Sağ atriyum “resting tension” c) Sağ atriyum sinüs ritmi d) Sol ventrikül papiller kas kasılması. Fenilefrinle (10⁻⁶ ve 10⁻⁵ M) uyarılan sağ atriyum kasılma cevapları hipertansif sıçanlarda kontrol grubundan yüksektir. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde ifade edilmiştir. * $p<0.05$ (n=4)

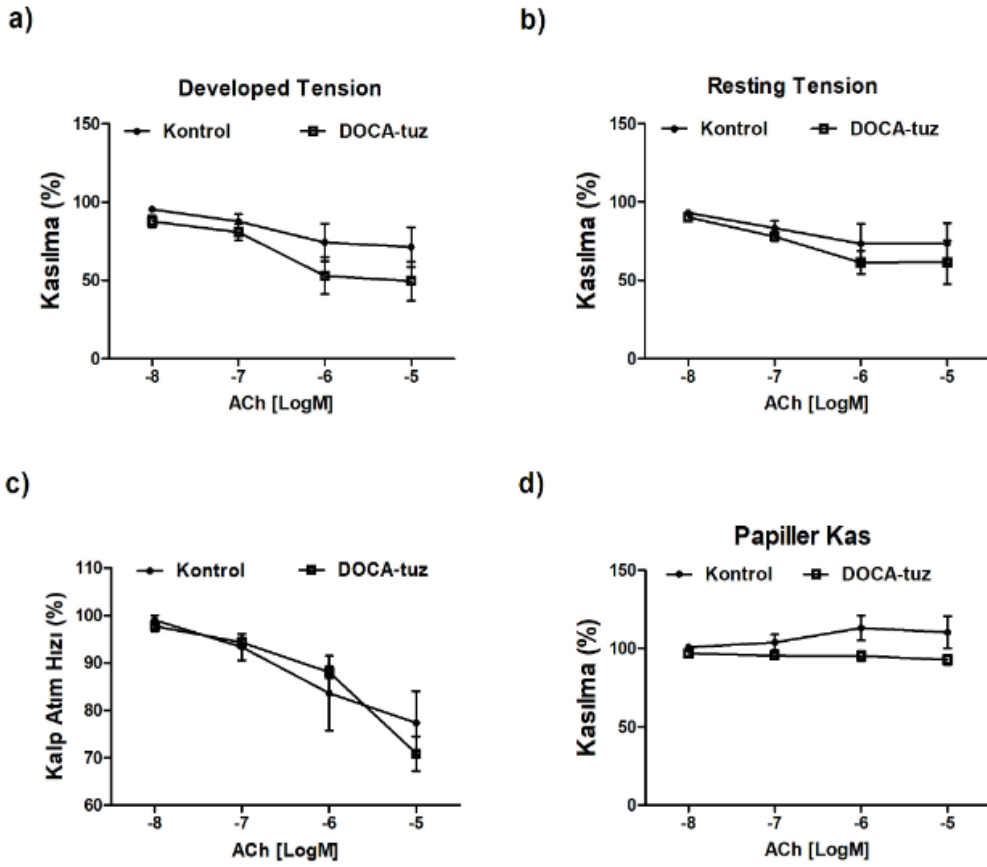
İzoprenalinin en yüksek konsantrasyonunun (10^{-7} M) oluşturduğu sağ atriyum kasılma cevabının (resting tension) hipertansif grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$). İzoprenalin ile indüklenen sağ atriyumun ritmik aktivitesi ile sol ventrikülün kasılma cevapları her iki grupta benzerdir ($p > 0,05$) (Şekil 4).

Asetilkolin ile uyarılan sağ atriyumun kasılma cevapları ve ritmik aktivitesi kontrol grubuyla DOCA-tuz grubunda benzer bulunmuştur ($p > 0,05$) (Şekil 5).

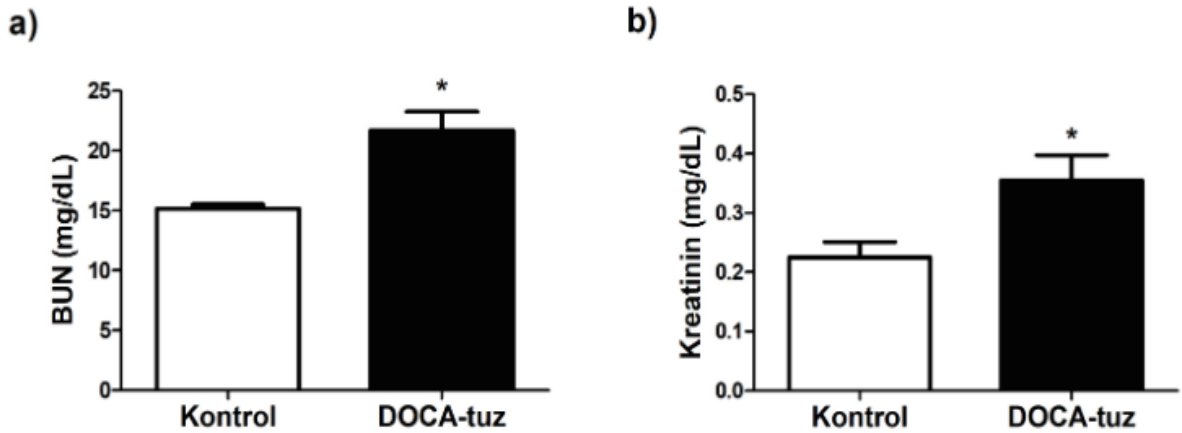
Böbrek işlevlerinin göstergesi olarak kullanılan plazma BUN ve kreatinin düzeylerinin DOCA-tuz hipertansif sıçanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 6).



Şekil 4. Sağ atriyum ve sol ventrikül papiller kasında izoprenalin (İzo) konsantrasyonuna bağlı % kasılma ve kalp atım hızı cevapları. a) Sağ atriyum “developed tension” b) Sağ atriyum “resting tension” c) Sağ atriyum sinüs ritmi d) Sol ventrikül papiller kas kasılması. İzoprenalinin (10^{-5} M) oluşturduğu sağ atriyum kasılma cevabı (resting tension) hipertansif grupta kontrol grubuna göre daha düşüktür. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde ifade edilmiştir. * $p < 0.05$ (n=4).



Şekil 5. Sağ atriyum ve sol ventrikül papiller kasında asetilkolin (ACh) konsantrasyonuna bağlı % kasılma ve kalp atım hızı cevapları. a) Sağ atriyum “developed tension” b) Sağ atriyum “resting tension” c) Sağ atriyum sinüs ritmi d) Sol ventrikül papiller kas kasılması. Sağ atriyumda asetilkolinin oluşturduğu kasılma ve ritmik aktivite cevapları her iki grupta benzerdir. Asetilkolin papiller kasta anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde ifade edilmiştir. $p > 0.05$ ($n=4$).



Şekil 6. Nefrektomi yapılmadan 12 hafta süreyle DOCA-tuz uygulamasının plazma BUN ve kreatinin seviyelerine etkisi. a) Plazma BUN seviyesi, b) Plazma kreatinin seviyesi. DOCA-tuz hipertansif sıçanların plazma BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksektir. Sonuçlar ortalama \pm SEM şeklinde gösterilmiştir. * $p < 0,05$ ($n=4$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada; nefrektomi yapılmadan 12 hafta boyunca DOCA-tuz uygulamasının, sistolik kan basıncını yükselttiği, vücut ağırlığında azalma oluşturmadığı, fenilefrin ve izoprenalin ile uyarılan sağ atriyum ve papiller kas cevaplarını değiştirdiği; fakat sağ atriyum ritmik aktivesini etkilemediği; plazma BUN ve kreatinin düzeylerini yükselttiği; ortaya konmuştur.

DOCA-tuz modeli ilk defa 1970'li yıllarda hipertansiyon oluşturmak için kullanılmış ve halen de küçük değişiklikler yapılarak kullanılmaya devam etmektedir. Böbrek kitlesinin azaltılması ile birlikte DOCA uygulaması ve içme suyunda tuz verilmesi kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. DOCA-tuz hipertansiyon modeli, ilk birkaç gün içinde kan basıncında belirgin bir artışın olduğu "erken faz" ve sonrasında kan basıncının haftalarca yüksek seyrettiği "kronik faz"dan oluşmaktadır (8). Literatür incelendiğinde çoğunlukla tek taraflı nefrektomi ile birlikte DOCA enjeksiyonu (genellikle 20-60mg/kg) ve içme suyunda tuz (NaCl/KCl) uygulamasının 3-12 hafta yapıldığı, bu uygulamaların 3. haftasında kan basıncının hızla yükselerek 170 mm Hg'yi geçtiği görülmektedir (13,14,18-21). Kısa sürede kan basıncının bu kadar hızlı yükselmesi hipertansif hastalardaki kan basıncı artışını tam olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle klinik duruma uygunluk açısından deneysel modelde bazı değişikliklerin yapılmasının önemli ve gerekli olduğu düşünülmüş ve nefrektomi yapılmadan uzun süreli (12 hafta) DOCA-tuz uygulaması ile hipertansiyon modeli oluşturulmuştur.

Çalışmada hipertansif DOCA-tuz grubundaki sıçanların sistolik kan basıncı ilk haftadan itibaren yükselmeye başlamış ve 3. Haftada 140 mm Hg'nin, 7. haftada 180 mmHg'nin üzerine çıkmış ve 12. Haftanın sonuna kadar 180-200 mm Hg aralığında seyretmiştir. Bu bulgu Wistar sıçanlarda aynı süre (12 hafta) ve dozda (20 mg/kg) DOCA-tuz uygulamasının yapıldığı çalışma ile de uyumludur (12). Daha

önce ekibimiz ve diğer araştırmacıların yaptığı nefrektomi ve 12 hafta DOCA-tuz uygulaması ile oluşturulan modellerle kıyaslandığında, nefrektomi uygulamadan oluşturduğumuz modelimizde kan basıncı artış hızı ve şiddetinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (13,14,21). Bunun yanında ekibimiz tarafından nefrektomi yapılarak aynı süre ve aynı dozda DOCA ve tuz uygulaması ile hipertansiyon modeli oluşturduğumuz çalışmamızda 8. haftadan itibaren ölümler gözlenmiş (muhtemelen patolojinin ağırlaşması nedeniyle) ve çalışmanın sonunda (12. hafta) yaklaşık %25 hayvan kaybı olmuştur (13). Nefrektomi yapmadan oluşturduğumuz bu modelde çalışmanın sonuna kadar (12 Hafta) hayvan kaybı olmamıştır. Ayrıca nefrektomi yapılmadan daha kısa süreli (5 hafta) daha yüksek dozda DOCA (50 mg/kg) ve NaCl uygulamasının kullanıldığı başka bir çalışmada kan basıncının anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir (22). Bu veriler nefrektomi uygulaması yapılmadan da uzun süreli DOCA-tuz uygulaması ile kliniğe daha uygun bir seyrinde kan basıncı artışı ile hipertansiyon modelinin oluşturulabileceğini göstermektedir.

DOCA-tuz modelinde hipertansif hayvanların vücut ağırlıklarının daha düşük seyrettiği birçok çalışmada bildirilmiştir (11,13,17,20,21). Bu durumun da idrarla protein atılımında artışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (17). Bu çalışmada 12 hafta DOCA-tuz uygulaması yapılan hipertansif sıçanların vücut ağırlığında bir azalma gözlenmemiştir. Nefrektomi yapmadan 12 hafta DOCA-tuz uygulaması yapan Kubacka ve arkadaşları ve 5 hafta DOCA-tuz uygulaması yapan Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da sıçanların vücut ağırlığında azalma olmadığı bildirilmiştir (12,22). Hipertansif bireylerde kilo kaybı sık gözlenen bir durum değildir. Verilerimiz, nefrektomisiz DOCA-tuz uygulamasıyla oluşturulan hipertansiyon modelinin, klinikteki durumu daha iyi yansıtabileceğini göstermektedir.

DOCA-tuz modelinde hipertansiyon ile birlikte kardiyovasküler yeniden yapılanma da (genellikle uyarılma-kasılma bozuklukları, hipertrofi, fibrozis, endotel işlev bozukluğu gibi) indüklenmektedir

(10,11,13). Kardiyak işlev bozukluğu, hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde ve ilerleyişinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, nefrektomisz DOCA-tuz uygulamasıyla oluşturulan hipertansiyon modelinde kardiyak işlev bozukluğu izole dokularda izoprenalin, fenilefrin ve asetilkolinin oluşturduğu cevaplar (kasılma ve ritmik aktivite) karşılaştırılarak incelenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansif sıçanlarda; fenilefrinle uyarılan alfa-1 adrenerjik reseptör aracılı sağ atriyumun kasılma cevaplarının daha yüksek olduğu, izoprenalinle oluşturulan beta reseptör aracılı sağ atriyum kasılma cevabının (resting tension) daha düşük olduğu, papiller kas kasılma yanıtları ile sağ atriyum ritmik aktivitesinin her iki uyarıyla da değişmediği gözlenmiştir. Asetilkolinin sağ atriyumun kasılma cevapları ve ritmik aktivitesinin ise her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur. Bu bulgular hipertansiyonda kalp işlevlerinde meydana gelen bozukluklarda; sağ atriyumda daha çok alfa ve beta adrenerjik reseptör aracılı yanıtlardaki değişikliğin rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmaların açıklanabilmesi için daha ileri incelemelerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kan üre ve kreatinin seviyeleri böbrek işlevinin en önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Üre, protein metabolizmasının azot içeren başlıca metabolik ürünüdür. Kreatinin endojen olarak üretilen ve vücut sıvılarına salınan bir üründür. Böbrek işlevleri bozulduğunda üre, ürik asit ve kreatinin gibi maddelerin böbreklerden atılımları azalır ve bunların plazma düzeyleri artar. Daha önceki çalışmalarda hipertansif bireylerde ve hayvan modellerinde plazma üre ve kreatinin seviyelerinin yükseldiği

bildirilmiştir (22-25). Bu çalışmada nefrektomisz DOCA-tuz hipertansif sıçanların plazmalarında BUN ve kreatinin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgu hem nefrektomi+DOCA-tuz uygulaması ile hem de nefrektomisz DOCA-tuz uygulamasının yapıldığı çalışmalarla uyumludur (22,24,25). Verilerimiz nefrektomi uygulaması yapılmadan da uzun süreli DOCA-tuz uygulaması ile hem hipertansiyonun hem de hipertansif bireylerde sıklıkla gözlenen böbrek işlevlerinde bozulmaların gelişebileceğini göstermektedir. Ayrıca nefrektomi girişimi yapılmadan oluşturulan bu modelin, böbrek işlevlerinin yanı sıra tedavi amacıyla kullanılan renal yoldan itrah edilen maddelerin etkilerinin incelenmesi ve klinikteki durumu yansıtması açısından da daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlar, nefrektomi yapılmadan 12 hafta boyunca DOCA-tuz uygulaması ile daha yavaş ve daha az şiddette seyreden kan basıncı artışının meydana geldiğini ve daha uzun süreli bir hipertansiyon modeli oluşturulduğunu göstermektedir. Ayrıca sağ atriyumda alfa ve beta adrenerjik reseptör aracılı yanıtlarda değişiklik gözlenmiş ve böbrek işlevlerinde de bozulma ortaya çıkmıştır. Bu veriler nefrektomisz oluşturulan DOCA-tuz modelinin hipertansif bireylerdeki kan basıncı seyrini daha iyi yansıttığını, vücut ağırlığında düşüşe neden olmadığını ve hipertansiyonla ilişkili kardiyak ve renal işlev değişikliğine yol açtığını göstermektedir. Nefrektomi ile birlikte genellikle 3-6 hafta DOCA-tuz uygulamasıyla oluşturulan standart modelin yerine nefrektomisz 12 hafta DOCA-tuz uygulamasıyla oluşturulan bu hipertansiyon modelinin klinikteki durumu yansıtması açısından daha uygun olacağı düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 26.01.2021 ve Karar No: E-66332047-604.01.02-21096).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 311(5): 507-20.
4. Carretero OA. and Oparil S. Essential hypertension part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000:329-35.
5. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Dec;16(12):879-87.
6. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, et al. Animal models of hypertension: A scientific statement from the American Heart association. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):e87-e120.
7. Iyer A, Chan V, Brown L. The DOCA-salt hypertensive rat as a model of cardiovascular oxidative and inflammatory stress. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(4):291-7.
8. Basting T. and Lazartigues E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:32.
9. Gomez-Sanchez EP. DOCA/Salt: Much more than a model of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 Nov;74(5):369-71.

10. Bal NB, Han S, Kiremitci S, Sadi G, Uludag O, Demirel-Yılmaz E. Hypertension-induced cardiac impairment is reversed by the inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(12):1809-21.
11. Bal NB, Han S, Usanmaz SE, Kiremitci S, Sadi G, Uludag O, et al. Activation of liver X receptors by GW3965 attenuated deoxycorticosterone acetate-salt hypertension-induced cardiac functional and structural changes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(2):105-17.
12. Kubacka M, Zadrozna M, Nowak B, Kotańska M, Filipek B, Waszkielewicz AM, et al. Reversal of cardiac, vascular, and renal dysfunction by non-quinazoline alpha1-adrenolytics in DOCA-salt hypertensive rats: a comparison with prazosin, a quinazoline-based alpha1-adrenoceptor antagonist. *Hypertens Res*. 2019;42(8):1125-41.
13. Han S, Bal NB, Sadi G, Usanmaz SE, Tuglu MM, Uludag MO, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress protected DOCA-salt hypertension-induced vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:38-46.
14. Han S, Bal NB, Sadi G, Usanmaz SE, Uludag MO, Demirel-Yılmaz E. The effects of LXR agonist GW3965 on vascular reactivity and inflammation in hypertensive rat aorta. *Life Sci*. 2018;213:287-93.
15. Wang D, Luo Y, Myakala K, Orlicky DJ, Dobrinskikh E, Wang X, et al. Serelaxin improves cardiac and renal function in DOCA-salt hypertensive rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):9793.
16. Banek CT, Gauthier MM, Van Helden DA, Fink GD, Osborn JW. Renal inflammation in DOCA-salt hypertension. *Hypertension*. 2019;73(5):1079-86.
17. Arai K, Morikawa Y, Ubukata N, Tsuruoka H, Homma T. CS-3150, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, shows preventive and therapeutic effects on renal injury in deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertensive Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(3):548-57.
18. Wei X, Gao P, Pu Y, Li Q, Yang T, Zhang H, et al. Activation of TRPV4 by dietary apigenin antagonizes renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(7):567-81.
19. Watanabe Y, Ohata K, Fukanoki A, Fujimoto N, Matsumoto M, Nessa N, Toba H, et al. Antihypertensive and renoprotective effects of dietary flaxseed and its mechanism of action in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Pharmacology*. 2020;105(1-2):54-62.
20. Gonzalez L, Novoa U, Moya J, Gabrielli L, Jalil JE, García L, et al. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:357-70.
21. Lee TM, Chen CC, Chang NC. Cardiac sympathetic hyperinnervation in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(7):445-5.
22. Yao NA, Niazi ZR, Najmanová I, Kamagaté M, Said A, Chabert P, et al. Preventive beneficial effect of an aqueous extract of *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn. (Euphorbiaceae) on DOCA-salt-induced hypertension, cardiac hypertrophy and dysfunction, and endothelial dysfunction in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75(6):573-83.
23. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Sci Rep*. 2020;10(1):18050.
24. Silambarasan T. and Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;679(1-3):81-9.
25. Liang H, Ma Z, Peng H, He L, Hu Z, Wang Y. CXCL16 Deficiency attenuates renal injury and fibrosis in salt-sensitive hypertension. *Sci Rep*. 2016;6:28715.

Ordu İlinde sindirim sistemi şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of intestinal parasite and risk factors in patients applying to outpatient clinics with digestive system complaints in Ordu Province

Ülkü KARAMAN¹ (ID), Yasemin KAYA² (ID), Özlem ÖZDEMİR² (ID), Özgür ENGİNYURT³ (ID), Zerrin GAMSIZKAN⁴ (ID), Cemil ÇOLAK⁵ (ID), Gamze YOLALAN¹ (ID), Şermin TOP⁶ (ID), Merve BİNGÖL⁷ (ID)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türkiye’de Ordu İlinde sindirim sistemi şikayeti ile başvuran hastalardaki parazit varlığını, türlerini ve parazit pozitifliğini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Yöntem: Sindirim sistemi şikâyeti ile başvuran 317 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara sosyo-demografik özelliklerini; yaşam tarzlarını ve sindirim sistemi şikayetlerini içeren anket uygulanmıştır. Dışkıda parazit tanısı için Selofanlı bant yöntemi, nativ-lügol, sedimentasyon ve Modifiye kinyoun asit-fast, yöntemleri kullanılmıştır. Örnekler hazırlandıktan ve boyandıktan sonra mikroskopta incelenmiştir.

Bulgular: 317 hastanın 205 (%64,66)’inde parazit pozitifliği tespit edilmiştir. Bunlardan *Blastocystis* spp. %34,1 ini, *Cryptosporidium* spp %34,7 sini, *Entamoeba coli* %16,1 ini oluşturmaktadır. Helmint görülme oranı %2,8, protozoa görülme oranı %97,2 olarak tespit edilmiştir. Parazit pozitif çıkan hastaların %73,7’si 40 yaş ve üzeri

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the parasite prevalence, species and factors affecting parasite positivity in patients with digestive system complaints in Ordu Province in Turkey.

Methods: 317 patients who presented with gastrointestinal complaints were included in the study. A questionnaire including; socio-demographic characteristics of the patients, lifestyle and digestive system complaints was applied. Cellophane band method, nativ-lugol, sedimentation and Modifiye kinyoun acid-fast methods were used for the diagnosis of fecal parasites. After the samples were prepared and stained, they were examined under a microscope.

Results: Parasite positivity was detected in 205 (64.66%) of 317 patients. *Blastocystis* spp. constitutes 34.1%, 34.7% of *Cryptosporidium* spp and 16.1% of *Entamoeba coli*. The incidence of helminths was 2.8% and the incidence of protozoa was 97.2%. 73.7% of

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji AD., Ordu

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Ordu

³Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD., Ordu

⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD., Düzce

⁵İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim AD., Malatya

⁶Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Giresun

⁷Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Ordu



İletişim / Corresponding Author : Ülkü KARAMAN

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji AD., Ordu - Türkiye

E-posta / E-mail : ulkukaraman44@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 13.01.2022

DOI ID : 10.55051/TurkHijyen.2022.63549

Karaman Ü, Kaya Y, Özdemir Ö, Enginyurt Ö, Gamsızkan Z, Çolak C, Yolalan G, Top Ş, Bingöl M. Ordu İlinde sindirim sistemi şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 497 - 508

olup %72,7'si kadın ve %81'i evli bireylerden oluşmuştur. Ayrıca %65,6'sı orta gelir düzeyinde, %48,3'ü ise ilk ve ortaokul eğitim düzeyindedir. Diğer taraftan %58,5'inin köylerde yaşadığı, %74,1'inin ev hanımı/işsiz olduğu görülmüştür. Ek olarak parazit pozitif çıkan hastaların %77,6'sı çekirdek ailede yaşadığını, %51,2'si şehir şebeke suyu kullandığını ve %93,7'si sebze ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Diğer taraftan parazit pozitifliği tespit edilen hastaların 9 (%4,4)'unda ilk bakıda parazit tespit edilememiş ancak 2. ve 3. bakılarda tespit edilebilmiştir. *Entamoeba coli*, *Blastocystis* spp. ve *Cryptosporidium* spp de salya şikâyeti, *Enterobius vermicularis*'de alerji, makat kaşınması, salya ve iştah artması şikayetleri anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Sindirim şikâyeti ile gelen hastalarda yüksek oranda parazit olduğu görülmüştür. Ordu ilinde en çok *Blastocystis* spp. ve *Cryptosporidium* spp. türlerine rastlanmıştır. Buna göre çalışmanın sonucu olarak sindirim şikâyeti ile başvuran (özellikle şikayetleri düzelmeyen) hastaların mutlaka parazit açısından da değerlendirilmesi ve ilk dışkı bakısı negatif gelse de parazitoz ön tanısının hemen ekarte edilmemesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak paraziti, epidemiyoloji, sindirim sistemi

the parasite positive patients were in the age group of 40 years and over, 72.7% were women, 81% were married, 65.6% were middle-income, 48.3% had a primary and secondary education level. 58.5% lived in villages, 74.1% were housewives / unemployed. 77.6% of the parasite positive patients lived in the nuclear family, 51.2% were using city water, 93.7% were eating vegetables predominantly. In 9 (4.4%) of the patients with parasite positivity, no parasite was detected at the first examination, and it was detected in the 2nd and 3rd Bakers. The complaints of salivation in *Entamoeba coli*, *Blastocystis* spp. and *Cryptosporidium* spp, and allergy, rectal itching, drooling, increased appetite were significantly higher in *Enterobius vermicularis* ($p<0.05$).

Conclusion: It has been observed that there is a high rate of parasites in patients presenting with digestive complaints. Mostly *Blastocystis* spp., *Cryptosporidium* spp species were observed in Ordu Province. Patients who present with the complaint of digestion, especially those whose complaints do not improve, should definitely be evaluated in terms of parasites and the preliminary diagnosis of parasitosis should not be immediately ruled out, even if the first stool examination is negative.

Key Words: Intestinal parasite, epidemiology, digestive system

GİRİŞ

Bağırsak parazit enfeksiyonu tüm dünyada 3,5 milyar insanı etkilemektedir (1). Paraziter enfeksiyonlar özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hala sık görülmesi nedeniyle halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır (2,3). Bağırsak parazit enfeksiyonların sıklığı toplumdan topluma, bölgeden

bölgeye farklılıklar göstermektedir. Eğitim, yaş, hijyen, beslenme şekilleri, iklim, sosyo-ekonomik düzey, alt yapı, nüfus hareketleri gibi birçok faktör bu farklılığa neden olmaktadır (2,4). Bağırsak parazitlerinin türleri de bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir. Değişik coğrafi özelliklere ve değişik iklim koşullarına sahip Türkiye'de farklı parazit türlerine sıkça rastlanmaktadır (4).

Parazit pozitif olan hastalar karın/mide ağrısı,

bulantı kusma, ishal, kabızlık, bağırsak seslerinde artma, iştahsızlık, emilim bozukluğu gibi daha çok sindirim sistemine ait şikayetlerle doktora başvururlar (1,5,6). Toplumda sıkça karşılaşılan bu şikayetlere irritable bağırsak sendromu (7), inflematuvar bağırsak hastalıkları (8), gastrointestinal sistem maligniteleri (9,10), karaciğer hastalıkları (10) gibi birçok hastalıklar da sebep olmakta ve parazit enfeksiyonları ilk aşamada düşünülmemektedir.

Bu çalışmanın amacı Türkiye’de Ordu ilinde sindirim sistemi şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalarda parazit sıklığını, türlerini ve parazit pozitifliğini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın kapsamını Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine sindirim sistemi şikayetleriyle polikliniklere başvuran ve Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarına örnek getirmeyi kabul eden 317 hasta oluşturmaktadır. Çalışmada sosyo-demografik özelliklerine; içme suları, hayvan besleme, beslenme şekilleri gibi yaşam tarzlarına ve sindirim sistemi şikayetlerine yönelik sorular içeren anket uygulanmıştır. Hastalara ilk dışkı bakısında parazite rastlanılmadığında 10 gün içinde farklı zamanlarda iki kez daha dışkı örneği getirmesi gerektiği anlatılmıştır.

Hastalara dışkı toplama kapları verilmiş ve ishali olanların 3-4 çorba kaşığı, olmayanların ise bir ceviz büyüklüğündeki dışkı örneklerini kaba koyup ağzını sıkıca kapattıktan sonra bir saat içinde parazitoloji laboratuvarına ulaştırmaları gerektiği açıklanmıştır. *Enterobius vermicularis*’in yumurtalarını tespit etmek için anal selofan band yöntemi uygulanmıştır. Selofanbant 10-15cm uzunluğunda kesilmiş yapışkan yüzü dış tarafa gelecek şekilde kıvrılmış ve hastanın anüs etrafına değiştirilerek yumurtaların yapışması sağlanmıştır. Bu işlemin tuvalet ya da banyodan önce yapılması gerektiği hastaya anlatılmıştır. Bant düz bir şekilde temiz bir lama yapıştırılmış ve mikroskopta incelenmiştir. Hastanın parazit enfekte

olmadığını söyleyebilmek için 3-4 gün ara ile tekrar bakı yapılmıştır. Dışkı da parazit tanısı için Selofanlı bant yöntemi, nativ-lügol, sedimentasyon ve Modifiye kinyoun asit-fast, yöntemleri kullanılmıştır (11-13). Örnekler hazırlandıktan ve boyandıktan sonra mikroskopta incelenmiştir.

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmıştır. Veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. Verilerin analizinde Pearson Ki-Kare testi, Yates Düzeltmeli Ki- Kare ve Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağırsak paraziti varlığı olası risk faktörlerini belirlemek için Binary Lojistik regresyon analizi yapılmış ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma ile ilgili Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Tarih: 05.02.2016 ve Karar No: 2016-3).

BULGULAR

Sindirim sistemi şikayeti olan 317 hastanın 205 (%64,66)’inde parazit pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmada helmint görülme oranı %2,8 ve protozoa görülme oranı %97,2 olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Parazit pozitif çıkan hastaların %73,7’si 40 yaş ve üzeri olup %72,7’si kadınlardır. Bunların %81 i evli olup %65,6’sı orta gelir düzeyine sahiptir. Ayrıca %48,3’ü ilk ve orta okul eğitim düzeyine sahiptir ve %58,5 i köylerde yaşadığı belirlenmiştir. Parazit pozitifliği olan ve olmayanlar sosyo-demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 2). Parazit pozitif çıkan hastaların %77,6’sı çekirdek ailede yaşayıp, %51,2 si şehir şebeke suyu kullanıyor olup %89.3 ü evde hayvanın beslemediği ve %93,7’si sebze ağırlıklı beslendiği belirlenmiştir. Parazit pozitifliği olan ve olmayan hastalar aile yapısı, kullanılan su tipi, evde hayvan besleme durumu, beslenme şekli ve bulaşıcı hastalık bilgi durumu açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 2).

Bağırsak paraziti risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda

Tablo 1. Dışkı örneklerinde parazitlerin tür dağılımları

	Sayı	%
Protozoonlar		
<i>Blastocystis spp.</i>	108	34.1
<i>Iodamoeba butschlii</i>	9	2.8
<i>Entamoeba coli</i>	51	16.1
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	0.6
<i>Dientamoeba fragilis</i>	15	4.7
<i>Giardia intestinalis</i>	21	6.6
<i>Chilomastix mesnili</i>	1	0.3
<i>Cryptosporidium spp</i>	110	34.7
<i>Cyclospora</i>	9	2.9
<i>Endolimax nana</i>	6	1.9
<i>Entamoeba hartmanni</i>	3	0.9
Helmintler		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1	0.3
<i>Taenia saginata</i>	1	0.3
<i>Hymenolepis nana</i>	0	0
<i>Enterobius vermicularis</i>	7	2.2

yaş grubunun olası risk faktörlerinden olduğu belirlenmiştir ($p=0.040$). Yaş grubu olarak 25 altı yaş azaldıkça parazit varlığının arttığı tespit edilmiştir ($B=-0.990$ Odds Ratio=0.372 %95 CI 0.138-0.998 $p=0.049$). Diğer sosyo-demografik özellikler ve yaşam şekli verileri açısından ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 3).

Parazit pozitifliği tespit edilen hastaların 9'unda (%4,4) ilk bakıda parazit tespit edilememiş 2. ve 3. bakılarda tespit edilebilmiştir. Hastaların 8'i (%2) ilk bakıya, 165'i (%80,5) ikinci bakıya, 195 de (%95,1) üçüncü bakıya gayta örneği getirmemişlerdir. Parazitler yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında ise *Ascaris lumbricoides*'in anlamlı olarak <25 yaş grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir

($p=0.002$). Diğer taraftan parazitlerin cinsiyetlere göre karşılaştırılmasında *Dientamoeba fragilis*'in erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.026$) (Tablo 4).

Parazit türleri ile şikayetler karşılaştırıldığında; *Blastocystis spp.*'de sınırda anlamlı olmakla birlikte daha fazla oranda salya şikayeti ($p=0.06$); *Entamoeba coli*'de daha fazla oranda salya şikayeti ($p=0.044$); *Enterobius vermicularis*'de daha fazla oranda alerji ($p=0.012$), makatta kaşıntı ($p=0.030$), iştah artması ($p=0.013$); sınırda anlamlı olmakla birlikte *Cryptosporidium spp.*'de daha fazla oranda salya şikayeti ($p=0.062$) belirlenmiştir. Diğer parazit türlerinin şikayetlerle bir ilişkisi ise bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 2. Parazit pozitif ve negatif olan hasta gruplarının sosyo-demografik özellikler ve yaşam şekillerine göre karşılaştırılması

		Parazit		p Değeri
		Negatif n=112	Pozitif n=205	
Yaş	<25	12 (10.7 %)	12 (5.9 %)	0,083
	25-39	14 (12.5 %)	42 (20.5 %)	
	40 ve Üzeri	86 (76.8 %)	151 (73.7 %)	
Cinsiyet	Kadın	87 (77.7 %)	149 (72.7 %)	0.401
	Erkek	25 (22.3 %)	56 (27.3 %)	
Medeni Durum	Bekar/Dul	29 (25.9 %)	39 (19.0 %)	0.200
	Evli	83 (74.1%)	166 (81.0 %)	
Ekonomik Durum	İyi	8 (7.1 %)	15 (7.3 %)	0.753
	Orta	84 (34.4 %)	160 (65.6 %)	
	Düşük	20 (17.9 %)	30 (14.6 %)	
Öğrenim Durumu	Okur Yazar Değil	43 (38.4 %)	60 (29.3 %)	0.342
	İlkokul/Ortaokul	50 (44.6 %)	99 (48.3 %)	
	Lise	12 (10.7 %)	26 (12.7 %)	
	Üniversite	7 (6.3 %)	20 (9.8 %)	
Yerleşim Birimi	Köy	66 (58.9 %)	120 (58.5 %)	0.814
	İlçe	12 (10.7 %)	18 (8.8 %)	
	Şehir	34 (30.4 %)	67 (32.7 %)	
Meslek	Ev Hanımı/İşsiz	81 (72.3 %)	152 (74.1 %)	0.695
	İşçi/Memur	6 (5.4 %)	16 (7.8 %)	
	Esnaf	7 (6.3 %)	9 (4.4 %)	
	Emekli	18(16.1%)	28(13.7%)	
Aile Yapısı	Çekirdek Aile	84 (75.0 %)	159 (77.6 %)	0.849
	Geniş Aile	22 (19.6 %)	35 (17.1 %)	
	Diğer	6 (5.4 %)	11 (5.4 %)	
Kullanılan Su tipi	Şebeke Suyu	51 (45.5 %)	105 (51.2 %)	0.648
	Kuyu/Dere Suyu	6 (5.4 %)	6 (2.9 %)	
	Hazır Su/Arıtıcı Suyu	24 (21.4 %)	35 (17.1 %)	
	Kaynak	26 (23.2 %)	51 (24.9 %)	
	Karışık	5(4.5 %)	8(3.9 %)	
Evde Hayvan Besleme	Evet	10 (8,9 %)	22 (10.7 %)	0.753
	Hayır	102 (91,1 %)	183 (89.3 %)	
Beslenme Şekli	Et Ağırlıklı	3 (2,7 %)	13 (6.3 %)	0.278
	Sebze Ağırlıklı	109 (97,3 %)	192 (93.7 %)	

Tablo 3. Ordu İli ve ilçelerinde gastrointestinal şikayetleri olan bireylerde bağırsak parazit enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Değişkenler	b	Tahmini Rölatif Risk	%95 CI	p Değeri
Yaş Grubu				
25 Yaş Altı	-0.990	0.372	0.138-0.998	0.049
25-39	0.464	1.590	0.777-3.254	0.204
Öğrenim Durumu				
Okur Yazar Değil	-1.129	0.323	0.096-1.089	0.068
İlköğretim	-0.840	0.432	0.137-1.361	0.152
Lise	-0.664	0.515	0.148-1.784	0.295

Tablo 4. Yaş ve cinsiyete göre parazit türlerinin karşılaştırılması

		Yaş				p Değeri	Cinsiyet		p Değeri
		<25 n=24	25-39 n=56	40 ve üzeri n=237	Kadın n=236		Erkek n=81		
Blastocystis spp.	Yok	18 (75%)	33 (58.9%)	158 (66.7%)	0.340	160 (67.8%)	49 (60.5%)	0.289	
	Var	6 (25%)	23 (41.1%)	79 (33.3%)		76 (32.2%)	32 (39.5%)		
Iodamoeba butschlii	Yok	24 (100%)	54 (96.4%)	230 (97.0%)	0.474	229 (97.0%)	79 (97.5%)	1.0	
	Var	0 (0,00%)	2 (3.6%)	7 (3.0%)		7 (3.0%)	2 (2.5%)		
Entamoeba coli	Yok	20 (83.3%)	42 (75.0%)	204 (86,1%)	0.127	200 (84.7%)	66 (81.5%)	0.607	
	Var	4 (7.8%)	14 (27.5%)	33 (38.1%)		36 (15.3%)	15 (18.5%)		
Entamoeba histolytica	Yok	24 (100.0%)	56 (100.0%)	235 (99.2%)	0.558	234 (99.2%)	81 (100.0%)	0.980	
	Var	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)		2 (0.8%)	0 (0.0%)		
Dientamoeba fragilis	Yok	21 (87.5%)	54 (96.4%)	227 (95.8%)	0.275	229 (97.0%)	73 (90.1%)	0.026	
	Var	3 (12.5%)	2 (3.6%)	10 (4.2%)		7 (3.0%)	8 (9.9%)		
Giardia intestinalis	Yok	23 (95.8%)	52 (92.9%)	221 (93.2%)	0.862	218 (92.4%)	78 (96.3%)	0.334	
	Var	1 (4.2%)	4 (7.1%)	16 (6.8%)		18 (7.6%)	3 (3.7%)		
Chilomastix mesnili	Yok	24 (100.0%)	56 (100.0%)	235 (96.4%)	0.746	236 (100.0%)	79 (98.8%)	0.253	
	Var	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)		0 (0.0%)	2 (2.2%)		

Tablo 4 (devamı). Yaş ve cinsiyete göre parazit türlerinin karşılaştırılması

		Yaş				Cinsiyet		p Değeri
		<25 n=24	25-39 n=56	40 ve üzeri n=237	p Değeri	Kadın n=236	Erkek n=81	
<i>E. vermicularis</i>	Yok	23 (95.8%)	55 (98.2%)	231 (97.9%)	0.820	232(98.3%)	77 (96.3%)	0.375
	Var	1 (4.2%)	1 (1.8%)	5 (2.1%)		4 (1.7%)	3 (3.8%)	
<i>Hymenolepis nana</i>	Yok	24 (100.0%)	56 (100.0%)	236 (99.65%)	-	236 (100.0%)	81 (%)	-
	Var	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0,35%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Yok	14 (58.3%)	38 (67.9%)	154 (65.3%)	0.714	154 (65.3%)	52 (65.0%)	0.967
	Var	10 (41.7%)	18 (32.1%)	82 (34.7%)		82 (34.7%)	28 (35%)	
<i>Endolimax nana</i>	Yok	24 (100.0%)	55 (98.2%)	231 (97.9%)	0.612	233 (98.7%)	77 (96.3%)	0.173
	Var	0 (0.0%)	1 (1.8%)	5 (2.1%)		3 (1.3%)	3 (3.8%)	
<i>E. hartmanni</i>	Yok	24 (100.0%)	55 (98.2%)	234 (99.2%)	0.714	234(99.2%)	79 (98.8%)	0.756
	Var	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (0.8%)		2 (0.8%)	1 (1.2%)	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Yok	23 (95.8%)	56 (100.0%)	236 (99.65%)	0.002	236 (100.0%)	79 (98.8%)	0.570
	Var	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (0.35%)		0 (0.0%)	1 (1.2%)	
<i>Taenia saginata</i>	Yok	24 (100.0%)	55 (98.2%)	236 (99.65%)	0.176	235 (99.6%)	80 (100.0%)	0.560
	Var	0 (0.0%)	2 (2.8%)	2 (0.35%)		1 (0.4%)	0 (0.0%)	

TARTIŞMA

Genellikle belirti vermeden seyreden paraziter hastalıklar, gelişme geriliği gibi önemli semptomlara neden olmasının yanı sıra açıklanamayan karın ağrıları ile de karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmada sindirim sistemi şikâyeti ile dahiliye polikliniğine başvuran

hastaların %64,66'sında parazit pozitifliği tespit edilmiş ve en çok görülen ilk üç sıra olarak *Blastocystis* spp. (%34,1), *Cryptosporidium* spp, (%34,7) ve *E. coli* (%16,1) belirlenmiştir. Ayrıca helmint görülme oranı %2,8 ve protozoa görülme oranı %97,2 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan parazit pozitif çıkan hastaların çoğunluğunun 40 yaş üzerinde, erkek,

Tablo 5. Parazit türlerinin şikayetlere göre karşılaştırılması

Parazit türleri		Halsizlik		p Değeri
		Var	Yok	
		Salya		
<i>Blastocystis spp.</i>	Yok	49 (57.6%)	160 (69%)	0.06
	Var	36 (42.4%)	72 (31%)	
		Salya		
<i>Entamoeba coli</i>	Yok	65 (76.5%)	201 (86.6%)	0.044
	Var	20 (%23.5)	31 (13.4%)	
		Alerji		
<i>E. vermicularis</i>	Yok	74 (93.7%)	235 (99.2%)	0.012
	Var	5 (6.3%)	2 (0.8%)	
		Makat Kaşıntısı		
<i>E. vermicularis</i>	Yok	92 (94.8%)	217 (99.1%)	0.030
	Var	5 (5.2%)	2 (0.9%)	
		Salya		
<i>E. vermicularis</i>	Yok	79 (92.9%)	230(99.6%)	0.002
	Var	6 (7.1%)	1 (0.4%)	
		İştah Artması		
<i>E. vermicularis</i>	Yok	76 (93.8%)	233 (99.1%)	0.013
	Var	5 (6.2%)	2 (0.9%)	
		Salya		
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Yok	48 (56.5%)	158 (68.4%)	0.06
	Var	37 (43.5%)	73 (31.6%)	

evli, orta gelir düzeyine sahip, ilk-orta okul mezunu, köylerde yaşayan, çekirdek ailesi olan, şehir şebeke suyu kullanan ve sebze ağırlıklı beslenen hastalar oluşturduğu tespit edilmiştir. Ancak parazit pozitif olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında bu özellikler açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Paraziter hastalıkların cinsiyete göre değil de günlük yaşam aktivitelerine göre dağılımının değiştiği düşünülmektedir. Paraziter

hastalıkların aynı zamanda düşük sosyoekonomik düzey, sanitasyon ve eğitim eksikliği ile de doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Parazit pozitifliği olası risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ise 25 altı yaş grubunda yaş azaldıkça parazit varlığının artmakta olduğu belirlenmiştir (p=0.049). Türkiye'nin farklı hastanelerinde yapılan çalışmalarda, bağırsak parazitlerinin görülme sıklığının %4,1-75 arasında değiştiği bulunmuştur (2). Ayrıca ülkemizde

bölgelere göre yapılan çalışmalar sonucunda Marmara Bölgesin'de %10-34, Karadeniz Bölgesin'de %54-94, Ege Bölgesin'de %12- 40, Akdeniz Bölgesin'de %55-80, İç Anadolu Bölgesin'de %50-75, Doğu Anadolu Bölgesin'de % 60-94 ve Güneydoğu Anadolu Bölgesin'de %64-96 oranlarında olduğu bildirilmiştir (4). İntestinal parazit prevalansı açısından başka ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Lübnan'da %12,4, Nepal'de %44 ve Arnavutluk'ta %66,1 olduğu görülmektedir (14). Bu çalışmada da %64,66 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Ordu İli Karadeniz Bölgesin'de olup bulduğumuz parazit oranı literatürle uyumludur. Ayrıca bu çalışmanın hasta grubu sindirim sistemi şikayeti olan hastalar olduğu için parazit oranı yüksek bulunmuş olabilir.

Gülmez ve arkadaşlarının Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi parazitoloji laboratuvarında yaptıkları çalışmada %4.2 oranında parazit tespit etmişler ve *G. intestinalis* (%40), *Blastocystis* spp. (%22), *E. coli* (%12), *D. fragilis* (%9), *E. vermicularis* (%5) ve *Taenia* spp. (%3) olarak bulmuşlardır (15). Uysal ve ark. nın İstanbul'da yaptıkları çalışmada da yine en sık saptanan dört parazit olarak *G. intestinalis* (%62), *E. vermicularis* (%16), *A. lumbricoides* (%7) ve *Blastocystis* spp. (%6) belirlenmiştir (16). Bu çalışmada ise *G. intestinalis* %6.6 gibi daha düşük oranda bulunmuştur. Diğer çalışmalara benzer olarak *Blastocystis* spp., ve *E. coli* bu çalışmada da sık görülen parazitlerdir. Türkiye'de yapılan çalışmalar sonucunda *E. vermicularis* %2 ile %11 arasında bildirilmiştir (17). Yine çalışmada da Türkiye'deki diğer çalışmalara benzer olarak helmint %2,2 oranında bulunmuştur.

Nyarango ve ark. yaptıkları çalışmada et ağırlıklı beslenenlerde %65,5 ve sebze ağırlıklı beslenenlerde %75,9 oranında parazit rastlanılmıştır (18). Bu çalışmada da parazit pozitifliği tespit edilen hastaların %93,7'sinin sebze ağırlıklı beslendiği belirlenmiştir.

Literatürde *Blastocystis* de karın ağrısı ve ishal, *E. histolytica*'de dizanteri, konstipasyon ve tenesmus, *G. intestinalis*'de diare, steatore ve malabsorbsiyon, *Cryptosporidium* spp.'de diare şikayetlerine daha

çok rastlanıldığından bahsedilmektedir (19,20). Bu çalışmada da parazit pozitif olan grupla negatif olan grup karşılaştırıldığında *E. coli*'de salya şikayetinin, *E. vermicularis*'de alerji, makatta kaşıntı, iştah artmasının ve *Cryptosporidium* spp.'de salya şikayetinin parazit negatif olan gruba göre anlamlı oranda artmış olduğu tespit edilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kirli su kullanımı, yaş, kötü hijyen, düşük aile geliri, düşük eğitim seviyesi, düşük ebeveyn eğitimi, soyulmamış / yıkanmamış yiyecek tüketimi, toprak ve hayvanlarla yakın temas ve mevsimsel değişiklikler gibi faktörlerin intestinal parazit için risk oluşturduğu gösterilmiştir (21-24). Bu çalışmada sadece 25 altı yaş grubunda yaş azaldıkça parazit riskinin arttığı belirlenmiştir. Parazitlerin yaş gruplarına göre karşılaştırılmasında ise *A. lumbricoides*'in anlamlı olarak <25 yaş grubunda daha fazla olduğu, cinsiyetlere göre ise *D. fragilis*'in erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum parazitlerin yaşam şartları, beslenme durumu ve günlük aktiviteye göre değişebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, koruyucu sağlık hizmetleri bakımından önemini koruyan ve çok kolay bir şekilde önlenebilecek olan sindirim sisteminin parazitler hastalıkları önemini korumakta olup nedeni açıklanamayan karın ağrısı şikayetleri ile polikliniklere başvuran hastalarda akılda tutulması gereken bir durumdur. Ordu İlinde sindirim şikâyeti ile gelen hastalarda yüksek oranda parazit olduğu görülmüştür. Ordu İlinde en çok *Blastocystis* spp., *Cryptosporidium* spp. ve *E. coli* türlerine rastlanılmıştır. 25 altı yaş grubunda yaş azaldıkça parazit riski artmaktadır. *E. coli*'de salya şikayetinde, *E. vermicularis*'de alerji, makatta kaşıntı, iştah artması, *Cryptosporidium* spp.'de salya şikayetleri daha fazla görülmüştür. Buna göre şu öneriler sunulabilir; sindirim şikâyeti ile başvuran özellikle şikayetleri düzelmeyen hastalar mutlaka parazit açısından da değerlendirilmelidir ve ilk gayta bakısı negatif gelse de parazitöz ön tanısı hemen ekarte edilmemelidir.

KISITLILIKLAR

* Hastaların 8 (%2)'i ilk bakıya, 165 (%80.5)'i ikinci bakıya, 195 (%95.1)'i üçüncü bakıya gaita örneği getirmemişlerdir. Hastaların çoğu sadece ilk bakıya örnek getirdikleri için çoğunda 2. ve 3. bakı yapılamamıştır.

TEŞEKKÜR

Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'ne (BAP) verilen maddi destek için teşekkür ederiz (AR-1504).

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 05.02.2016 ve Karar No: 2016-3).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Feleke BE, Beyene MB, Feleke TE, Jember TH, Abera B. Intestinal parasitic infection among household contacts of primary cases, a comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;7;14(10):e0221190. doi: 10.1371/journal.pone.0221190.
2. Bilman FB, Yetik M. The epidemiology of intestinal parasites: Evaluation of five years. *IKSSTD* 2019;11(3):184-9.
3. Taş T, Ayaz E, Koçoğlu E, Bucak Ö, Karabörk Ş. The distribution of intestinal parasites detected in the Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital. *Abant Medical Journal*. 2014;3(29):124-7.
4. Değerli S, Özçelik S, Çeliksöz A. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazit Derg*, 2005;29(2):116-9.
5. Haghighi A, Khorashad AS, Mojarad EN, Kazemi B, Nejad MR, Rasti S. Frequency of enteric protozoan parasites among patients with gastrointestinal complaints in medical centers of Zahedan, Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:452-4.
6. Moosavi A, Haghighi A, Mojarad EN, Zayeri F, Alebouyeh M, Khazan H, et al. Genetic variability of *Blastocystis* sp. isolated from symptomatic and asymptomatic individuals in Iran. *Parasitol Res*. 2012;111:2311-5.
7. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review *JAMA*. 2015; 313(9):949-58.
8. Vatn MH, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):748-62.
9. Ryan J, Murkies A. Diagnosis of upper gastrointestinal malignancy. *Aust Fam Physician*. 2006;35(4):200-1.
10. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, Shaheen NJ, Sandler RS. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1448-53.
11. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) (2015). Dışkınnın mikroskopik bakısı. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/parazitoloji/UMS-P-OY-01-Diskinin-parazitolojik-incelemesi.pdf>.
12. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) (2015a). Trikróm boyama. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/parazitoloji/UMS-P-TP-04-Trikróm-boyama.pdf>.
13. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) (2015b). Yoğunlaştırma Yöntemleri. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/parazitoloji/UMS-P-TP-03-Yogunlastirma-yontemi.pdf>.
14. Selek MB, Bektöre B, Karagöz E, Baylan O, Özyurt. 2012-2014 yılları arasındaki üç yıllık dönemde hastanemiz parazitoloji laboratuvarına kabul edilen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin dağılımı. *Türkiye Parazit Derg*. 2016;40:137-40.
15. Gülmez D, Sarıbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı 2003-2012 yılları sonuçları: 10 yıllık değerlendirme. *Türkiye Parazit Derg*. 2013;37:97-101.
16. Uysal HK, Akgül Ö, Purisa S, Öner YA. Twenty-five years of intestinal parasite prevalence in İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine: A Retrospective study. *Türkiye Parazit Derg* 2014;38:97-101.
17. Özyurt M, Kurt O, Yaman O, Ardic N, Haznedaroglu T. Evaluation of intestinal parasites in a period of four years in the Coprology Laboratory of A Training Hospital. *Türkiye Parazit Derg*. 2007;31(4):306-8.

18. Nyarango RM, Aloo PA, Kabiru EW, Nyanchongi BO. The risk of pathogenic intestinal parasite infections in Kisii Municipality, Kenya *BMC Public Health* 2008;8:237-41.
19. Huang DB, Chappell C, Okhuysen PC. Cryptosporidiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15:253-9.
20. Omrani VF, Fallahi Sh, Rostami A, Siyadatpanah A, Barzgarpour G, Mehravar S, et al. Prevalence of intestinal parasite infections and associated clinical symptoms among patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Infection.* 2015;43:537-44.
21. Choy SH, Al-Mekhlafi HM, Mahdy MA, Nasr NN, Sulaiman M, Lim YA, et al. Prevalence and associated risk factors of Giardia infection among indigenous communities in rural Malaysia. *Sci Rep.* 2014;4:6909.
22. Arani AS, Alaghebandan R, Akhlaghi L, Shahi M, Lari AR. Prevalence of intestinal parasites in a population in south of Tehran, Iran. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50:145-9.
23. Daryani A, Sharif M, Nasrolahei M, Khalilian A, Mohammadi A, Barzegar G. Epidemiological survey of the prevalence of intestinal parasites among schoolchildren in Sari, northern Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106:455-9.
24. Kiani H, Haghighi A, Rostami A, Azargashb E, Tabaei Sj, Solgi A, et al. Prevalence, risk factors and symptoms associated to intestinal parasite infections among patients with gastrointestinal disorders in Nahavand, Western Iran. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58:42.

Keratit olgularında mikrobiyal etkenlerle birlikte mikobakteri varlığının araştırılması

Investigation of the presence of mycobacteria along with microbial agents in cases of keratitis

Ali ÜÇKAYABAŞI¹ (ID), Tülay KANDEMİR¹ (ID), Toğrul NAĞIYEV¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Tüberküloz dışı mikobakterilerin (TDM) ayırıcı tanısındaki çeşitli sorunlar sebebiyle klinisyenler bu fırsatçı bakterileri göz ardı edebilmektedirler. Pulmoner tüberküloz şüpheli hastalarda mikobakteri identifikasyonu ve ilaç direnç tayininde olduğu gibi mikobakteriyel keratit gibi akciğer dışı mikobakteri enfeksiyonlarının tanısında da son yıllarda başarıyla uygulanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler yöntemlerde DNA genellikle bakteri kültüründen ekstrakte edilmektedir. Kültürde özellikle mikobakterilerde yaşanan zorluklar göz önüne alındığında, yalnızca kültürden değil, doğrudan klinik örneklerden de DNA ekstraksiyonunun hızlı ve doğru tanı protokollerinin geliştirilmesine ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada keratitli hastaların korneal kazıntı örneklerinde mikrobiyal etkenlerle birlikte mikobakteri varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Keratit tanısı alan 43 hastadan bakteriyolojik ve mikolojik incelemeler için korneal

ABSTRACT

Objective: Because of various problems in the differential diagnosis of non-tuberculous mycobacteria (NTM), clinicians may ignore these opportunistic bacteria. DNA is usually extracted from the bacterial culture in polymerase chain reaction (PCR)-based molecular methods, which have been successfully applied in recent years in the diagnosis of extrapulmonary mycobacterial infections such as mycobacterial keratitis, as well as in mycobacterial identification and drug resistance determination in patients with suspected pulmonary tuberculosis. Considering the difficulties experienced in culture, especially in mycobacteria, it is thought that DNA extraction not only from culture but also directly from clinical samples will shed light on the development of rapid and accurate diagnostic protocols. In this study, it was aimed to investigate the presence of mycobacteria along with microbial agents in corneal scraping samples of patients with keratitis.

Methods: Corneal scraping samples were collected for bacteriological and mycological examinations from

* Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2016-6813 numaralı proje ile desteklenmiş olup Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Bu çalışmaya ait veriler Uluslararası Sağlık ve Çevre Kongresi (USCEK)'nde (23-25 Ekim 2017, Adana) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Adana



İletişim / Corresponding Author : Ali ÜÇKAYABAŞI
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sarıçam / Adana - Türkiye
E-posta / E-mail : ckybsiali@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.06.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 01.08.2022

DOI ID : 10.55051/TurkHijyen.2022.17003

Üçkayabaşı A, Kandemir T, Nağıyev T. Keratit olgularında mikrobiyal etkenlerle birlikte mikobakteri varlığının araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 509 - 522

kazıntı örnekleri alınmıştır. Rutin bakteri ve mantar kültürlerine ek olarak yapılan mikobakteriyolojik incelemede örnekler Löwenstein-Jensen (LJ) ve Mycobacterium growth indicator tube (MGIT) 960 likit sistemde inoküle edilmiş ve direkt preparasyonlar Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanarak mikroskopik olarak incelenmiştir. Mikobakteri varlığı aynı zamanda doğrudan korneal kazıntı örneklerinden DNA ekstraksiyonu sonrasında hsp65 gen bölgesini hedef alan spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile de araştırılmıştır.

Bulgular: Gerek fenotipik gerekse moleküler yöntemlerle yapılan mikobakteriyolojik inceleme sonucunda korneal kazıntı örneklerinin hiçbirinde mikobakteri kolonizasyonu tespit edilememiştir. Değerlendirilen 43 keratitli hastanın %39,5'inden mikobakteri dışında çeşitli bakteriler izole edildiği, kadınlarda bu oranın %47,1; erkeklerde ise %34,66 olduğu tespit edilmiştir. En sık izole edilen bakteriyel etkenin Staphylococcus epidermidis (%23,3) olduğu, miks kolonizasyon oranının da %16,3 olduğu belirlenmiştir. Bakteriyolojik ve patolojik inceleme sonuçları ile tanı grupları, cinsiyet ve yaş arasında bir ilişki bulunmasa da, keratite eşlik eden ek göz hastalığının daha ileri yaşlarda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.036$).

Sonuç: Çalışmamızda hiç mikobakteri tespit edilemese de, doğrudan korneal kazıntı örneklerinde moleküler bir yöntemle mikobakterilerin araştırıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Sonuç olarak, daha geniş popülasyonda yapılacak çalışmalarda, gözden kaçan mikobakteri olgularının erken ve doğru teşhisinin hızlı ilaç direnci tespiti ile tedavi stratejilerinin daha akılcı bir şekilde planlanmasına imkan sağlayacağı kanaatine varılmıştır. Özellikle de, keratit olgularının neredeyse tamamının (%95) çoklu ilaç dirençli tüberküloz (MDR TB) ve TDM enfeksiyonları için en önemli tedavi seçenekleri olan florokinolon ve/veya amikasin ile tedavi edilmesi, mikobakterilerin kolonizasyonunun ve bulaştırıcılığının geçici olarak baskılanmış olabileceğini, ancak yakın gelecekte bu ilaçlara dirençli mikobakterilerin

43 patients diagnosed with keratitis at Balcalı Hospital of Çukurova University Faculty of Medicine between September 2016 and April 2017. In addition to routine bacterial and fungal cultures, in mycobacteriological examination, samples were inoculated in Löwenstein-Jensen (LJ) and Mycobacterium growth indicator tube (MGIT) 960 liquid system, and direct preparations were stained with the Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) method and examined microscopically. The existence of mycobacteria was also investigated by polymerase chain reaction (PCR) testing using specific primers targeting the hsp65 gene region after DNA extraction directly from corneal scraping samples.

Results: No mycobacterial colonization could be detected in any of the corneal scraping samples as a result of mycobacteriological examination performed by both phenotypic and molecular methods. It was determined that various bacteria, except mycobacteria, were isolated from 39.5% of the 43 patients with keratitis evaluated, this rate was 47.1% in women and 34.66% in men. It was determined that the most frequently isolated bacterial agent was Staphylococcus epidermidis (23.3%), and the mixed colonization rate was 16.3%. Although there was no relationship between the results of bacteriological and pathological examinations and the diagnosis groups, gender, and age, it was statistically significant that additional eye disease accompanying keratitis was seen at older ages ($p=0.036$).

Conclusion: Although no mycobacteria were detected in our study, it is the first study in which mycobacteria were investigated by a molecular method in direct corneal scraping samples. It was concluded that early and accurate diagnosis of overlooked mycobacterial cases would enable rapid drug resistance detection and treatment strategies to be planned more rationally, in the light of studies to be conducted with larger populations. In particular, the treatment of almost all keratitis cases (95%) with fluoroquinolones and/or amikacin, which are the most important therapeutic options for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and TDM infections, suggests that mycobacterial colonization and infectivity may be

sebepler olduğu enfeksiyonlara maruz kalabileceğimizi düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bakteri identifikasyonu, hsp65, keratit, korneal kazıntı örnekleri, mikobakteri, mikrobiyal etken, PCR

temporarily suppressed. However, this may result in our exposure to infections caused by mycobacteria resistant to these drugs in the near future.

Key Words: Bacterial identification, corneal scraping samples, hsp65, keratitis, microbial agent, mycobacterium, PCR

GİRİŞ

Korneanın epitel ve stroma katmanlarında infiltrasyonla karakterize bir enfeksiyon olan mikrobiyal keratitin etiyolojisinde bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi mikroorganizmalar rol oynamaktadır (1,2). Bu enfeksiyonların ayırıcı tanısında ciddi zorluklarla karşılaşmakta, bunda mikobakterilerin, özellikle de tüberküloz dışı mikobakterilerin (TDM) önemi giderek artmaktadır (3-5). Özellikle bağışıklığı zayıflamış bireylerde kontaminasyon ya da kolonizasyon sonucunda hastalık oluşturan mikobakteriler kornea, iris, lens, koroid, retina ve optik sinir gibi göz ve ilişkili dokularda da tanı ve tedavisi güç olan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda TDM'lerin sorumlu tutulduğu oküler enfeksiyonlarda artış görülmektedir (6-8). TDM'ler hava, toprak ve su gibi doğal çevrede ve yiyeceklerde yaygın olarak bulunabilen fırsatçı patojenlerdir (3-6). Mikobakteriyel keratitler sıklıkla göz travması ya da cerrahi girişim sonrasında ortaya çıkmaktadır (2,7,8). Artan bir şekilde uygulanmakta olan lazer refraktif cerrahi ve keratoplasti gibi uygulamalara bağlı olarak 1990'lı yıllardan itibaren TDM keratiti daha yaygın bir şekilde rapor edilmiştir (9-11).

Bu mikroorganizmaların yavaş üremesi ve virülansının zayıf olması, bu yüzden enfeksiyonun nadir olarak gelişmesi, oluşan klinik tablonun diğer az virülen bakteri ve mantarların yol açtığı

enfeksiyonlarla benzerlik göstermesi ve organizmanın rutin tanıda kullanılan boyalarla az görülmesi gibi çeşitli zorluklardan dolayı TDM'lerin ayırıcı tanısında problem yaşanmaktadır. Kültürde izolasyon zorlukları ile birlikte moleküler tanıdaki yetersiz optimizasyona bağlı olarak mikobakteriyel keratit insidansı bütün dünyada düşük bulunmakta, böylece rutin tanıda mikobakterilerin göz ardı edilmesiyle uygulanan tedavi stratejileri başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (11-13). Son yıllarda PCR temelli moleküler yöntemlerle, akciğer tüberkülozu şüphesi olan hastalara ait balgam örneklerinden doğrudan izole edilen DNA kullanılarak yapılan mikobakteriyel identifikasyon ve ilaç direncinin tespiti ile erken tanı ve akılcı tedavi için önemli adımlar atılmaktadır. Fakat, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde oküler örneklerde PCR temelli moleküler yöntemlerin rutin tanıda uygulanması henüz önerilememektedir. Bu sebeple, büyük merkezlerden, daha sonra yalnızca *Mycobacterium tuberculosis* için değil, aynı zamanda saptanması zor diğer mikroorganizmalar için de bu moleküler tekniklerle doğrulama çalışmaları için kullanılacak fazla oküler örnekleri dondurmaları istenmektedir (14). Bununla birlikte yapılan az sayıda araştırma sonucunda, ekstrapulmoner mikobakteriyel enfeksiyonların tanısında da konvansiyonel kültür yöntemlerinin yanında, yalnızca kültürden değil doğrudan klinik örneklerden de DNA ekstrakte edilerek yapılacak moleküler testlerin daha hızlı ve doğru tanı

protokollerine ışık tutacağı düşünülmektedir (5,15-19).

Bütün bunlar göz önüne alınarak, bu çalışmada keratitli hastalardan alınan korneal kazıntı örneklerinde rutin mikrobiyolojik incelemelere ek olarak, konvansiyonel kültür yöntemleri ile birlikte bu kazıntı örneklerinden doğrudan DNA ekstraksiyonu yapılarak PCR yöntemiyle de mikobakteri varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız orijinal bir araştırma özelliği taşımaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile (Tarih: 01.04.2016 ve Karar No: 12) gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin toplanması

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine 2016 Eylül - 2017 Nisan tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak keratit tanısı konulan toplam 49 hastadan korneal kazıntı örnekleri alınabilen 43 (%87,8) hasta dahil edilmiştir. Son bir haftada mikrobiyal keratit tanısıyla antibakteriyel veya antifungal ilaç ya da topikal veya sistemik steroid kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar iki grup halinde araştırılmıştır. Bunlardan yalnızca keratit tanısı alan 33 (%76,7)'ü birinci grubu, 7'si kornea ülseri, 2'si endoftalmi, 1'i de büllöz keratopati olmak üzere ek göz hastalığı bulunan 10 (%23,3)'ü da ikinci grubu oluşturmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı bilgileriyle birlikte rutin patolojik ve parazitolojik inceleme sonuçları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan alınmıştır. Bunun dışında rutin mikrobiyolojik incelemeye ek olarak mikobakteriyolojik inceleme için de korneal kazıntı örnekleri alınmıştır. Bu örnekler rutin mikrobiyolojik inceleme için 1 ml serum fizyolojik (SF), mikobakteriyolojik inceleme için ise 1 ml modifiye edilmiş Middlebrook 7H9 Broth içeren mikrosantrifüj tüplerine alınarak en geç iki saat içerisinde Çukurova

Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ulaştırılmıştır.

Rutin mikrobiyolojik incelemeler

Rutin mikrobiyolojik inceleme için gönderilen korneal kazıntı örneklerinde bakteri ve mantar identifikasyonu amacıyla %5 koyun kanlı agar, endo agar, çikolatamsı agar ve sabouraud glikoz agar (SGA) besiyerlerine ekim yapılmış, üreyen kolonilerin morfolojik, boyanma ve biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. Gram (-) negatif bakterilerin identifikasyonu ve doğrulanması için; oksidaz, katalaz, indol, metil kırmızısı, Voges-Proskauer, sitrat testleri ve BBL Crystal Enterik/Fermente Etmeyen (E/NF) Tanımlama (ID) Sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Gram (+) pozitif bakteriler de katalaz, pirolidonil arilamidaz (PYR), koagülaz testleri, mannitol fermantasyonu, hemolitik aktivite, basitrasın, optokin ve novobiosin duyarlılık testleri ve BBL Crystal Gram-Pozitif Tanımlama (ID) Sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak identifiye edilmiştir.

Mikobakteriyolojik inceleme

Mikobakteri varlığı hem fenotipik hem de moleküler yöntemlerle doğrudan korneal kazıntı örneklerinde araştırılmıştır. Örneklerden hazırlanan yayma preparatlar karbol fuksin yöntemi EZN ile boyandıktan sonra ışık mikroskopu ile mikobakteri varlığı araştırılmıştır. Kültür ortamında izolasyon için mikobakteriyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan LJ agar besiyeri ve 7 ml'lik modifiye edilmiş Middlebrook 7H9 Broth içeren BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistem kullanılmıştır. LJ agar içerisinde 0,3 ml MGIT'a ise 0,5 ml oranında ekim yapılan örnekler daha sonra 6-8 hafta (ortalama 42 gün) boyunca 37°C de inkübe edilmiştir. 42 günün sonunda pozitif sonuç vermeyen örnekler negatif kabul edilmiştir.

Mikobakteri varlığının PCR yöntemi ile araştırılması için bütün korneal kazıntı örneklerinden DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Bunun için etil alkol presipitasyon yöntemi (20) ve MICKLE cihazında

mekanik ekstraksiyon (21) olmak üzere iki farklı protokol uygulanmıştır. Her iki yöntemle elde edilen DNA örnekleri ayrı ayrı test edilmiştir. PCR amplifikasyonu mikobakterilerin hsp65 genine ait 439 bp uzunluğundaki spesifik bölgeyi hedef alan TB11 (5'-CAACGATGGTGTGCCCAT-3') ve TB12 (5'-CTTGTCGAACCGCATACCCT-3') primerleri kullanılarak Saifi ve arkadaşlarının daha önce yapmış olduğu şekilde gerçekleştirilmiştir (22). Pozitif kontrol olarak anabilim dalımızda daha önce kültürde izole edilerek, DNA dizi analiziyle tür düzeyinde tanımlanmış *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşu kullanılmıştır. Amplifikasyon ürünleri, 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren %1'lik agaroz jelde 120 voltta 1 saat elektroforez uygulandıktan sonra ultraviyole altında görüntülenmiştir.

İstatistiksel analiz

Bulgularımızın istatistiksel analizi "Statistical Package for the Social Sciences IBM SPSS Statistics 22.0" programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart

sapma olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, yaş ortalamalarının ikili grup karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Analizler %95 güven aralığında çalışılmıştır. Bütün analizlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Korneal kazıntı örnekleri değerlendirilen 43 hastadan yalnız keratit tanılı birinci gruptaki hastaların 14 (%42,4)'ü kadın, 19 (%57,6)'u erkek olup, yaş ortalaması 50,8±21,6, ortancası 51,0 (1-83) olarak bulunmuştur. Ek göz hastalığı bulunan ikinci gruptaki hastaların da 4 (%41,9)'ü kadın, 6 (%58,1)'i erkek erkek olup yaş ortalaması 65,2±24,1, ortancası 74,5 (1-84) olarak bulunmuştur.

Bakteriyolojik inceleme sonucunda 8/18 (%44,4)'i kadın 9/25 (%36,0)'i erkek olmak üzere toplam 17/43 (%39,5) hastaya ait korneal kazıntı örneklerinde başta Gram pozitif koklar olmak üzere bakteri üremiş, en sık %23,3 (10/43) oranı ile *Staphylococcus epidermidis*

Tablo 1. Korneal kazıntı örnekleri değerlendirilen 43 hastanın patolojik ve bakteriyolojik inceleme sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Patolojik İnceleme Sonucu	Bakteriyolojik İnceleme Sonucu
1	Kadın	57	keratit + kornea ülseri	yoğun nötrofil	-
2	Erkek	42	keratit	mantar hifaları, aktif kronik iltihap	-
3	Erkek	50	keratit	mantar enfeksiyonu uyumlu	-
4	Kadın	84	keratit + kornea ülseri	yoğun nötrofil	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
5	Erkek	73	keratit + kornea ülseri		<i>Staphylococcus aureus</i>
6	Erkek	35	keratit	mantar enfeksiyonu uyumlu	-
7	Kadın	78	keratit + kornea ülseri	akut ülseratif keratit	-
8	Kadın	80	keratit	yoğun nötrofil	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Shewanella algae</i>
9	Kadın	58	keratit + endoftalmi	mantar enfeksiyonu uyumlu	-
10	Erkek	57	keratit	nötrofiller	-
11	Erkek	45	keratit	nötrofiller	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
12	Erkek	81	keratit	nötrofiller	-
13	Kadın	64	keratit	nötrofiller	Difteroid (1 koloni)

Tablo 1 (devamı). Korneal kazıntı örnekleri değerlendirilen 43 hastanın patolojik ve bakteriyolojik inceleme sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Patolojik İnceleme Sonucu	Bakteriyolojik İnceleme Sonucu
14	Kadın	20	keratit	nadir nötrofil	-
15	Erkek	42	keratit		-
16	Erkek	67	keratit	ezilme artefaktı	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
17	Kadın	17	keratit	nötrofiller	<i>Serratia marcescens</i>
18	Kadın	38	keratit	mantar enfeksiyonu uyumlu	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
19	Erkek	76	keratit + kornea ülseri	nötrofiller	-
20	Kadın	78	keratit	nadir nötrofil	-
21	Erkek	55	keratit	nötrofiller	-
22	Erkek	77	keratit + kornea ülseri	nötrofiller	-
23	Erkek	52	keratit	nötrofiller	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
24	Kadın	14	keratit	yoğun nötrofil	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i>
25	Erkek	79	keratit	reaktif kornea epitel hücreleri	-
26	Erkek	34	keratit	dejenere kornea epiteli	-
27	Erkek	83	keratit	nötrofiller	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , difteroid, <i>Veillonella spp.</i>
28	Erkek	67	keratit	nötrofiller	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
29	Kadın	49	keratit	akut süpüratif enflamasyon	-
30	Kadın	0	keratit	yoğun nötrofil	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i>
31	Erkek	75	keratit	nötrofiller	<i>taphylococcus epidermidis</i> , difteroid
32	Erkek	65	keratit	dejenere kornea epiteli	-
33	Erkek	76	keratit + büllöz keratopati	nötrofiller	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus spp.</i>
34	Kadın	22	keratit	ezilme artefaktı	<i>Serratia marcescens</i>
35	Erkek	0	keratit + endoftalmi	nötrofiller, ezilme artefaktı	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Moraxella group</i>
36	Erkek	28	keratit	yoğun nötrofil	-
37	Erkek	64	keratit	nadir nötrofil	-
38	Kadın	57	keratit	yoğun nötrofil	-
39	Kadın	47	keratit	yoğun nötrofil	-
40	Erkek	43	keratit	nötrofiller	-
41	Kadın	51	keratit	nötrofiller	-
42	Erkek	72	keratit + kornea ülseri	konjunktiva epitelinde skuamöz metaplazi, fokal suprabazal ayrılma	-
43	Kadın	76	keratit	nötrofiller	-

izole edilmiştir. Miks kolonizasyon oranı %16,3 (7/43) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Parazitolojik inceleme sonucunda iki hastadan *Demodex* spp. izole edilmiştir. Bunlardan birinde başka etken izole edilmemişken, diğerinin bakteri kültüründe *S. epidermidis* izole edilmiş ve patoloji sonucuna göre mantar enfeksiyonu düşünülmüştür. Mikolojik kültür ile hiçbir örnekten mantar izole edilememesine karşılık, patolojik inceleme ile; bakteri kültürü de negatif olan bir hastada mantar hifaları tespit edilmiş, bakteri kültürleri negatif olan üç hasta ile *Demodex* spp. ve *S. epidermidis* izole

edilen bir hastada mantar enfeksiyonu ile uyumlu sonuç alınmıştır (Tablo 1).

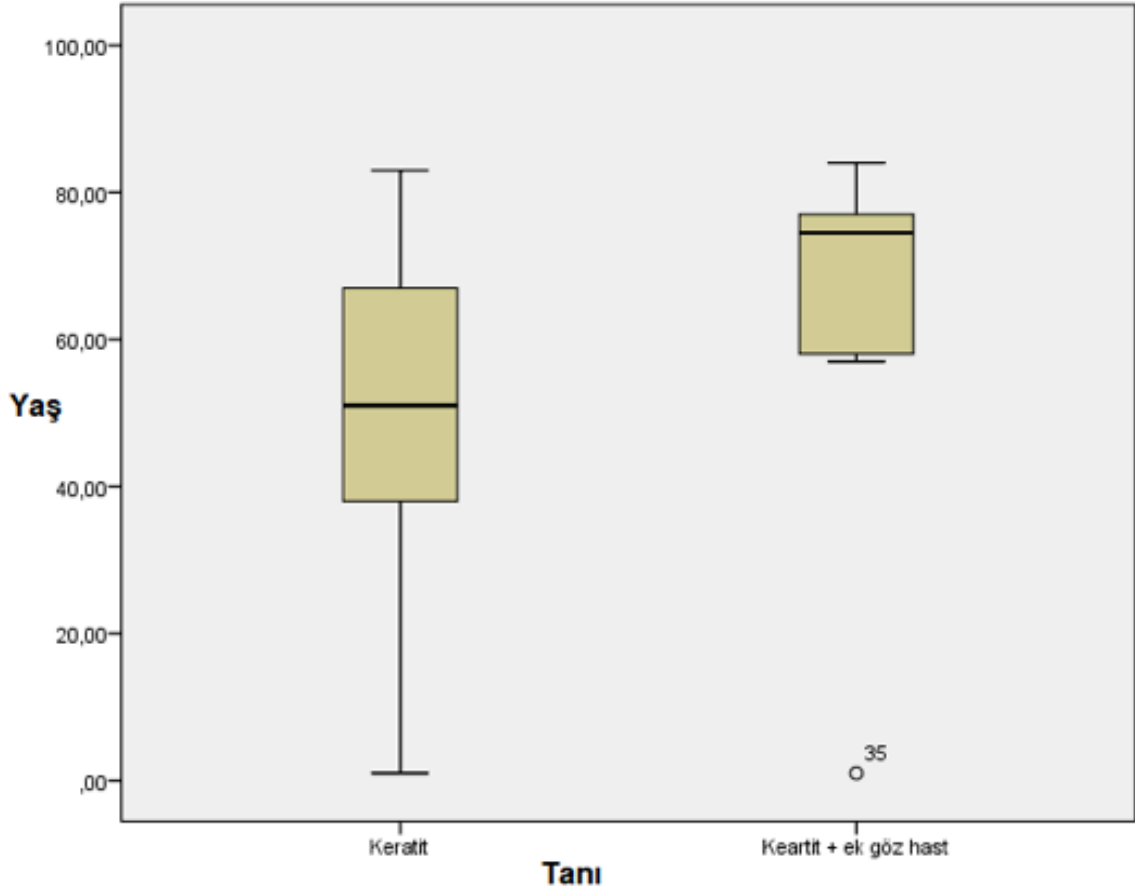
Gerek fenotipik gerekse moleküler yöntemlerle yaptığımız mikobakteriyolojik inceleme sonucunda korneal kazıntı örneklerinin hiçbirinde mikobakteri kolonizasyonu tespit edilememiştir.

Ki kare testine göre, bakteriyolojik ve patolojik inceleme sonuçları tanı grupları ve cinsiyet ile ilişkilendirilememiştir (Tablo 2). Mann-Whitney U testi ile analiz sonucunda ise, yaş ile bakteriyolojik ve patolojik inceleme sonuçları arasında bir ilişki bulunmasa da, keratite eşlik eden ek göz hastalığının

Tablo 2. Bakteriyolojik ve patolojik inceleme sonuçlarının tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Bakteriyolojik ve Patolojik İncelemeler		Tanı			Cinsiyet		
		Keratit Sayı (%)	Keartit + Ek Göz Hastalığı Sayı (%)	p Değeri	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)	p Değeri
Mikrobiyal Etken	Bakteri (n=17)	13 (39,4)	4 (40,0)	0,998	9 (36,0)	8 (44,4)	0,725
	Mantar* (n=4)	3 (9,1)	1 (10,0)		3 (12,0)	1 (5,6)	
	Saptanmadı (n=22)	17 (51,5)	5 (50,0)		13 (52,0)	9 (50,0)	
	Toplam (n=43)	33	10		25	18	
Bakteriyel Kültür	Monobakteri (n=10)	8 (24,2)	2 (20,0)	0,918	5 (20,0)	5 (27,8)	0,819
	Polibakteri (n=7)	5 (15,2)	2 (20,0)		4 (16,0)	3 (16,7)	
	Üreme Yok (n=26)	20 (60,6)	6 (60,0)		16 (64,0)	10 (55,5)	
	Toplam (n=43)	33	10		25	18	

*Mantar kültüründe üreme olmasa da, patolojik inceleme sonucuna göre 1 örnekte mantar hifaları görülmüş, 3 örnekte de mantar enfeksiyonu ile uyumlu sonuç bulunmuştur.



Şekil 1. Yaş ortalamasının tanı gruplarına dağılımı

daha ileri yaşlarda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.036$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) insidansında artma ile birlikte ortaya çıkan en önemli problemlerden biri de TDM enfeksiyonlarındaki artıştır (23,24). Özellikle bağışıklığı zayıflamış kişilerde kontaminasyon veya kolonizasyon sonucunda ciddi oküler enfeksiyonlara yol açabilen

TDM suşları, hem *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) türlerinden hem de diğer bakteriyel, fungal ve viral etkenlerden ayırt edilmesindeki güçlükler nedeniyle yanlış tanı ve tedavilere yol açmaktadırlar (12,23,24). Pulmoner tutulumun olmadığı olgularda, özellikle de keratit gibi oküler enfeksiyonlarda çoğu zaman medikal tedaviye dirençli olan mikobakterilerin identifikasyonu göz ardı edilmektedir. Bu sebeple, olabildiğince hızlı bir şekilde etken mikobakterilerin tespiti ve ilaç direncinin tanımlanarak etkili bir tedaviye

başlanması bu enfeksiyona bağlı kalıcı hasarların ve körlüğün önlenmesi için kritik önem taşımaktadır (7,23,24). Ülkemizde mikobakteri identifikasyonunda ve antitüberküloz ilaç duyarlılığının saptanmasında rutin olarak uygulanan fenotipik yöntemler zor ve zaman alıcıdır. Mikobakteri insidansının düşük bulunduğu gelişmiş ülkelerde identifikasyonda ve direnç tayininde moleküler yöntemler rutin olarak uygulanmakta iken, ülkemizin de dahil olduğu yüksek insidanslı birçok ülkede rutin mikobakteriyel tanı algoritmasında yer alamamaktadır (23,24).

Dünyada yapılan çok sayıda çalışmayla birlikte ülkemizde de keratit olguları ile mikobakteriler arasındaki ilişki araştırılmıştır (3,4,6-8,24,25). Ancak doğrudan korneal kazıntı örneklerinden PCR temelli moleküler yöntemlerle mikrobiyal etken tespit edilen az sayıda çalışma olsa da (15,16,19,24) mikobakterilerin gösterildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Honarvar ve arkadaşlarının 2012 yılında İran'da yaptıkları bir keratit olgu sunumu çalışmasında; transplantasyon yapılan hastanın çıkartılan korneasından alınan biyopsi örneğinden doğrudan DNA ekstrakte edilerek PCR- restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) analizi yapılmış ve etken izolatın *Mycobacterium aurum* olduğu tespit edilmiştir (5). Ayrıca, Hoffman ve arkadaşlarının 2021 yılında İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada; korneal kazıntı örneklerinin kültür sonuçları ile korneal sürüntü örneklerinin PCR sonuçlarını karşılaştırmış, kültürde mikobakteri üretebildikleri tek hastanın PCR sonucu negatif bulunmuştur (18). Bu sonuçlar, aynı şekilde kornea kazıntı örneklerinden de doğrudan DNA ekstrakte edilerek moleküler yöntemlerle erken ve doğru mikobakteriyel etken tespit edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Güler ve arkadaşları Elazığ'da yaptıkları çalışmada bakteriyel keratit tanısı alan 32 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların %34,3 (11/32) 'ünde çeşitli bakteri türlerinin tespit edildiği ve en yaygın izolatın %64 (7/11) oranı ile streptokok türleri olduğunu belirlemişlerdir (26). Budak ve arkadaşlarının Bursa'da yaptıkları bir çalışmada

keratit tanısı almış 46 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve bu hastaların %15'inin bakteriyel, %13'ünün fungal, ve %7'sinin viral etkenlerle enfekte olduğunu belirlemişlerdir (27). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Yılmaz ve arkadaşları İzmir'de mikrobiyal keratit tanısı alan 620 hastayı retrospektif olarak incelemiş, hastalarının %36,2'sinden etken izole edildiğini, bunların %77,7'sinin bakteri %22,3'ünün mantar olduğunu ve en yaygın izolatın *S. epidermidis* olduğunu belirlemişlerdir (28). Her üç çalışmada mikobakteri tespit edilemediği görülmektedir. Ancak, onların hiçbirinde ayrıca mikobakteriyel inceleme yapılmamıştır.

Manga ve arkadaşları Erzurum'da yaptıkları bir olgu sunumu çalışmasında keratokonjonktivit tanısı almış bir hastayı incelemiş ve tüberküloza ait radyolojik ve laboratuvar bulguları tespit ederek tüberkülozla ilişkilendirmişlerdir (29). Ancak bu çalışmada da mikobakteriyel etken tespit edilememiştir.

Ceyhan ve arkadaşları Ankara'da yaptıkları çalışmada laser in situ keratomileusis (LASIK) operasyonu geçiren bir hastanın korneasından aldıkları örneği kanlı agara ekmiş ve burada üreyen şüpheli kolonileri, mikobakterilerin ürettiği besiyerlerine inoküle etmişlerdir. Kültürde izole edilen mikobakteri kolonilerinden DNA ekstrakte ederek, INNO-LIPA yöntemi ile etken mikroorganizmanın *Mycobacterium chelonae* olduğunu tespit etmişlerdir (8). Bu çalışmada da görüldüğü üzere korneal kazıntı örneklerinden doğrudan mikobakteriyel inceleme yapılmamıştır.

Sarah ve arkadaşları 2016 yılında Fas'ta yaptıkları çalışmada gözlerinde tüberküloz bulguları bulunan iki farklı hastayı incelemişlerdir. Hastalara klinik, dermatolojik, histolojik ve histopatolojik incelemeler sonucunda tanı konulmuş ve antitüberküloz tedavisi başlanmıştır (6). Bu çalışmada mikobakteriyel etken tespit edilememiştir.

Kheir ve arkadaşları tarafından 2015 yılında Lübnan'da yapılan retrospektif bir çalışmada oküler enfeksiyonlarda etken ajan olarak tespit edilen 174 TDM şüphesinin etiyojisi, mikrobiyolojisi, risk faktörleri, teşhisi, klinik durumları ve tedavisi

üzerine yoğunlaşmıştır (3). Amerika’da 2004 yılında retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise Abshire ve arkadaşları 1966 ile 2003 yılları arasında mikobakteriyel kökenli keratit hastalarının %90’ının inhibe olduğu minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerlerini hesaplamış ve karşılaştırmışlardır (30). Görüldüğü gibi, bu çalışmalarda PCR yöntemi ile mikobakteri varlığı araştırılmamıştır.

Sampaiao ve arkadaşları 2006 yılında Brezilya’da yaptıkları çalışmada cerrahi operasyon yapılan 36 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Enfeksiyöz keratit bulgusu olan beş hastanın korneal kazıntı örneklerinde fenotipik testlere ek olarak, kültürde izole edilen kolonilerde çeşitli bölgelerin dizi analizi ve internal transcribed spacer (ITS) metodu kullanarak *Mycobacterium immunogenum* varyantı tespit etmişlerdir (31). Chu ve arkadaşlarının 2015 yılında retrospektif olarak Tayvan’da yapmış olduğu çalışmada oküler enfeksiyonlarda kültürde üreyen mikobakteri kolonilerinden DNA ekstrakte ederek *secA*, *hsp65* ve *rpoB* gen bölgeleri için multilokus sekans yöntemini kullanmışlar ve TDM izolatlarını tanımlamışlardır (4). Ko ve arkadaşları 2017 yılında Kore’de yaptıkları olgu sunumu çalışmasında, hastadan alınan korneal kazıntı örneğinde tüberküloz dışı mikobakteri tespit etmişler ve yapılan 16S *rRNA* dizi analizinde etkenin *Mycobacterium intracellulare* olduğunu göstermişlerdir (9). Silva ve arkadaşları 2019 yılında Brezilya’da yaptıkları çalışmada hastadan aldıkları korneal kazıntı örneğini Loweinstein Jensen besiyerine ekmişler ve üreyen kolonilerden hazırlanan preparatları EZN ile boyayıp mikroskop altında mikobakteri tespit etmişlerdir. Daha sonra hsp-RFLP tekniği ile etkenin *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* olduğunu göstermişlerdir (10). Bostan ve arkadaşları 2019 yılında Kanada’da yaptıkları başka bir olgu sunumu çalışmasında hastadan aldıkları korneal kazıntı örneğini Loweinstein Jensen besiyerine ekmişler ve üreme gözlemlemişlerdir. Yapılan dizi analizinde etkenin *Mycobacterium abscessus* olduğunu tespit etmişler ve hastayı topikal linezolid ile

tedavi etmişlerdir (11). Bu çalışmalarda kültürde izole edilen kolonilerden DNA ekstrakte edilerek PCR uygulanmışken, bizim çalışmamızda DNA ekstraksiyonu doğrudan kornea kazıntı örneğinden yapılmıştır.

Gusmao ve arkadaşları Brezilya’da yaptıkları olgu sunumu çalışmasında inceledikleri hastanın korneal kazıntı örneğinden izole ettikleri kolonilerden DNA ekstrakte ederek PCR-restriksiyon endonükleaz anaziliyle *M. abscessus* tanımlamışlardır. Ancak 6 ay antitüberküloz tedavi aldıktan sonra da hastanın kornea kazıntı örneğinden kültürde tekrar *M. abscessus* üremiştir. Bu kolonilerden de DNA ekstrakte edilerek rastgele arttırılmış polimorfik DNA (RAPD) ve enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC)-PCR yöntemleri kullanılmış ve önceki izolatla klonal kökenlerinin aynı olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışma da kornea kazıntı örneklerinden kültür ortamında mikobakteri izole edilebildiğini ve bu izolatların PCR temelli moleküler yöntemlerle tür düzeyinde tanımlanmasının yapılabildiğini ve önemini vurgulamaktadır. Ancak doğrudan kornea örneklerinden DNA ekstrakte edilerek PCR yöntemi uygulanmamıştır.

Zhao ve arkadaşları klinik olarak şüphelenilen enfeksiyöz keratit veya kornea ülseri olan 67 hastadan alınan 80 kornea kazıntı örneğinde direkt PCR yöntemi ile bakteri, mantar ve Herpes simpleks virüs varlığını araştırmış, örneklerden 66 (%82,5)’sında enfeksiyöz etken tespit edildiğini, bunlardan 8 (%10)’inin bakteri olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların direkt PCR yöntemini DNA ekstraksiyonu yapmadan özel polimeraz kullanarak kornea kazıntı örneklerine doğrudan amplifikasyon ile uygulamış ne tür bakteri tespit edildiğini incelememişlerdir (15). Başka bir çalışmada Kim ve arkadaşları 2008 yılında Amerika’da mikrobiyal keratitli hastalarda fungal ve bakteriyel patojenlerin tespiti ve tanımlanması için kültür ile PCR yöntemini karşılaştırmışlardır. 108 hastadan alınan 96 kornea kazıntı örneklerinden DNA ekstraktı ile yapılan PCR sonucunda 58 (%60,4)’i mantar 36 (%37,5)’sı bakteri olmak üzere toplam 94 patojen

tespit edilmiştir (16). Abu Eleinen ve arkadaşlarının 2012 yılında Mısır'da yaptıkları çalışma sonucunda da benzer sonuçlar alınmıştır (19). Bu üç çalışma sonucunda; her ne kadar mikobakteri tespit edilmese de, doğrudan kornea kazıntı örneklerinden DNA ekstraksiyonu yaparak ya da yapmaksızın PCR ile bakteri tespitinin mümkün olduğu gösterilmiştir.

Keratit olgularında mikobakteri varlığının hem fenotipik hem de moleküler yöntemlerle doğrudan korneal kazıntı örneklerinde incelendiği ilk çalışma özelliğini taşıyan araştırmamız sonucunda korneal kazıntı örneklerinden kültürde mikobakteri izole edilemediği gibi PCR yöntemi ile de pozitif sonuç alınamamıştır. Uyguladığımız yöntemlerin tüberküloz şüpheli hastalardan alınan balgam gibi klinik örneklerle çalışıldığı zaman çok güvenilir, duyarlı ve özgül oldukları bilinmektedir (2,6,7,11,24). Ancak bizim amacımız keratitli hastalardan alınan korneal kazıntı örneklerinden mikobakteri izole etmek ve/veya mikobakteriyel DNA kanıtı tespit edebilmektir. Tarama amaçlı doğrudan korneal kazıntı örneklerinden PCR yöntemi ile mikobakterilerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktör mikobakteriyel keratitli hastalardan alınan korneal kazıntı örneklerinin pozitif kontrol olarak kullanılamamasıdır. Ne yazık ki, bölgemizde şimdiye kadar rapor edilmeyen ve ülkemizde olduğu

gibi dünyada da düşük insidansa sahip olduğu bildirilen mikobakteriyel keratitli hasta bulunsa bile, pozitif kontrol olarak kullanılacak kadar korneal kazıntı örneği alınması mümkün olmamaktadır. Bunun yerine referans suş olarak kültürde izole edilerek DNA dizi analiziyle tür düzeyinde tanımlanabilen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşu kullanılmıştır.

Araştırmamız sonucunda hiç mikobakteri tespit edilemese de, doğrudan korneal kazıntı örneklerinden DNA ekstrakte edilerek moleküler bir yöntemle mikobakterilerin araştırıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda mikobakteri tespit edilememesinin sebepleri olarak bölgemizde mikobakteriyel keratit insidansının gerçekten de çok düşük olması veya örnek almadaki kısıtlamalar sebebiyle de az sayıda hasta ile çalışılmış olması gösterilebilir. Ayrıca, mikobakteri tedavisinde önemli seçenek olan florokinolonlar ve aminoglikozidlerin yoğun olarak keratit gibi göz enfeksiyonlarında topikal kullanımının da gözardı edilmemesi gerekmektedir. Çünkü bu ilaçlar mikobakterileri baskılayabildiği gibi, ileride daha ciddi direnç kazanmış mikobakteriyel keratit olguları ile karşılaşabileceğimizin sinyalini vermektedir. Daha geniş popülasyonlarla yapılacak insidans çalışmalarının bizim çalışmamızın önemini daha da vurgulayacağı düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

* Çalışmamızda değerlendirdiğimiz korneal kazıntı örneklerinin ve hasta verilerinin titizlikle toplanmasında emeği geçen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Meltem YAĞMUR, Prof. Dr. Elif ERDEM ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim İnan HARBİYELİ'ye, bulgularımızın istatistiksel analizini yapan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Yaşar SERTDEMİR'e, ayrıca laboratuvar çalışmalarımızda yardımlarını esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mediha Begüm KAYAR'a teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 01.04.2016 ve Karar No: 12).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hazırolan G, Kemer ÖE, Özek D, Aksoy A, Aksu N. Vorikonazol ile tedavi edilen bir *Aspergillus flavus* kompleks keratit olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(4): 389-94. doi: 10.5505/TurkHijyen.2016.81905.
2. Szczotka-Flynn LB, Shovlin JP, Schnider CM, Caffery BE, Alfonso EC, Carnt NA, et al. American academy of optometry microbial keratitis think tank. Optom Vis Sci, 2021; 98(3): 182-98. doi: 10.1097/OPX.0000000000001664.
3. Kheir WJ, Sheheitli H, Fattah MA, Hamam RO. Nontuberculous mycobacterial ocular infections: a systematic review of the literature. Biomed Res Int, 2015; 164989. doi: 10.1155/2015/164989.
4. Chu HS, Chang SC, Shen EP, Hu FR. Nontuberculous mycobacterial ocular infections comparing the clinical and microbiological characteristics between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. Plos One, 2015; 10(1): e0116236. doi: 10.1371/journal.pone.0116236.
5. Honarvara B, Movahedan H, Mahmoodi M, Sheikholeslami FM, Farnia P. *Mycobacterium aurum* keratitis: an unusual etiology of a sight-threatening infection. Braz J Infect Dis, 2012; 16(2): 204-8. doi: 10.1590/S1413-86702012000200019.
6. Sarah B, Batoul MS, Ibtissam H, Ouafa H, Said A, Abdeljalil M. Corneal manifestations of tuberculosis: about 2 cases. Am J Med Case Rep, 2016; 4(5): 160-4. doi: 10.12691/ajmcr-4-5-4.
7. Gusmao FA, Alveranga L, Barbosa L, Sampaio J, Leao SC, Hofling AL, et al. Deep stromal mycobacterial keratitis: viable bacteria after six months of treatment: case report and literature review. Arq Bras Oftalmol, 2005; 68(4): 551-3. doi: 10.1590/s0004-27492005000400024.
8. Ceyhan İ, Tarhan G, Cesur S, Gümüslü F. *Mycobacterium chelonae* keratitis following lasik in situ keratomileusis (LASIK) specifically identified by INNO-LIPA method. Turk J Med Sci, 2005; 35: 273-7.

9. Ko J, Kim SK, Yong DE, Kim T, Kim EK. Delayed onset *Mycobacterium intracellulare* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Medicine*, 2017; 96(51): e9356. doi: 10.1097/MD.0000000000009356.
10. Silva SC, Almeida IN, Ribeiro WC, Miranda SS, Rocha ACH. *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* keratitis: rare case reported in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2020; 62: e6. doi: 10.1590/S1678-9946202062006.
11. Bostan C, Slim E, Choremis J, Boutin T, Brunette I, Mabon M, et al. Successful management of severe post-LASIK *Mycobacterium abscessus* keratitis with topical amikacin and linezolid, flap ablation, and topical corticosteroids. *J Cataract Refract Surg*, 2019; 45: 1032-5. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.03.001.
12. Egrilmez S, Yildirim-Theveny Ş. Treatment-resistant bacterial keratitis: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol*, 2020; 14: 287-97. doi: 10.2147/OPHT.S181997.
13. Frueh BE, Dubuis O, Imesch P, Bohnke M, Bodmer T. *Mycobacterium szulgai* keratitis. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118(8): 1123-4. doi:10.1001/archophth.118.8.1123.
14. Leal Jr SM, Rodino KG, Fowler WC, Gilligan PH. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: diagnosis of ocular infections. *Clin Microbiol Rev*, 2021; 34(3): e0007019. doi: 10.1128/CMR.00070-19.
15. Zhao G, Zhai H, Yuan Q, Sun S, Liu T, Xie L. Rapid and sensitive diagnosis of fungal keratitis with direct PCR without template DNA extraction. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20(10): 776-82. doi: 10.1111/1469-0691.12571.
16. Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M, Lalitha P, Wee D, Lietman TM, et al. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146(5): 714-23. doi: 10.1016/j.ajo.2008.06.009.
17. Tuft S, Somerville TF, Li JPO, Neal T, De S, Horsburgh MJ, et al. Bacterial keratitis: identifying the areas of clinical uncertainty. *Prog Retin Eye Res*, 2021; 101031. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101031.
18. Hoffman JJ, Dart JKG, De SK, Carnt N, Cleary G, Hau S. Comparison of culture, confocal microscopy and PCR in routine hospital use for microbial keratitis diagnosis. *Eye*, 2021. doi.org/10.1038/s41433-021-01812-7.
19. Abu Eleinen KG, Mohalhal AA, Elmekawy HE, Abdalbaki AM, Sherif AM, El-Sherif RH, et al. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of infective keratitis - a hospital based study. *Curr Eye Res*, 2012; 37(11): 1005-11. doi: 10.3109/02713683.2012.698357.
20. Oda Y, Sadakane K, Yoshikawa Y, Imanaka T, Takiguchi K, Hayashi M, et al. Highly concentrated ethanol solutions: good solvents for DNA as revealed by single-molecule observation. *ChemPhysChem*, 2016; 17: 471-3. doi: 10.1002/cphc.201500988.
21. Morlock GP, Crawford JT, Butler WR, Brim SE, Sikes D, Mazurek GH, et al. Phenotypic characterization of pncA mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44(9): 2291-5. doi: 10.1128/AAC.44.9.2291-2295.2000.
22. Saifi M, Jabbarzadeh E, Bahrmand AR, Karimi A, Pourazar S, Fateh A, et al. HSP65-PRA identification of non-tuberculosis mycobacteria from 4892 samples suspicious for mycobacterial infections. *Clin Microbiol Infect*, 2013; 19(8): 723-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04005.x.
23. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2014; 44(1): 23-63. doi: 10.1183/09031936.00188313.
24. Ong HS, Sharma N, Phee LM, Mehta JS. Atypical microbial keratitis. *The Ocular Surface*, 2021; doi: 10.1016/j.jtos.2021.11.001.

25. Nascimento H, Viana-Niero C, Nogueira CL, Martins Bispo PJ, Pinto F, de Paula Pereira Uzam C, et al. Identification of the infection source of an outbreak of *Mycobacterium chelonae* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea*, 2018; 37(1): 116-22. doi: 10.1097/ico.0000000000001423.
26. Güler M, Kurt J, Evren Ö, Çeliker Ü. Yöremizdeki bakteriyel keratitlerin klinik ve mikrobiyolojik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008; 13(4): 235-8.
27. Akova-Budak B, Baykara M, Türüdü S, Yusupov M, Çevik G, Özmen AT, et al. Kliniğimize yatırılarak tedavi edilen keratit olgularının analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2011; 37(3): 155-7.
28. Yılmaz S, Öztürk I, Türe M, Maden A. Mikrobiyal keratit tedavisinde 16 yıl. *T Klinikleri J Ophthalmol*, 2008; 17(1): 1-6.
29. Manga G, Çağlar N, Mutluergil N. Fliktenli keratokonjonktivit. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 1990; 22(2): 439-42.
30. Abshire R, Cockrum P, Crider J, Schlech B. Topical antibacterial therapy for mycobacterial keratitis: potential for surgical prophylaxis and treatment. *Clin Ther*, 2004; 26(2): 191-6. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90018-5.
31. Sampaio JLM, Junior DN, Freitas D, Höfling-Lima AL, Miyashiro K, Alberto FL, Leao SC. An outbreak of keratitis caused by *Mycobacterium immunogenum*. *J Clin Microbiol*, 2006; 44(9): 3201-7. doi: 10.1128/JCM.00656-06.

Ocular findings in patients hospitalized for COVID-19

Yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarında göz bulguları

Yasemin Fatma ÇETİNKAYA¹ (ID), Ceren KARAÇAYLI² (ID)

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 disease, which has affected the whole world, has seriously challenged the health system. In this period when the delivery of health services is in danger, understanding how the disease affects different parts of the human body has remained in the background. This study was conducted to identify patients with ocular complaints and findings from inpatient COVID-19 patients.

Methods: A cross-sectional, retrospective study was conducted in individuals aged 18 years and older who were followed up and treated for COVID-19 in a tertiary hospital between 25 March 2020 and 31 March 2021. Electronic health records of all patients were reviewed. In addition Procalcitonin, urea, and neutrophil levels were compared between patients with and without ocular symptoms.

Results: A total of 7060 patients with positive COVID-19 tests were included in our study. The mean patient age was 60.89±16.96 years. 52.8% (n=19) of the patients were female and 47.2% (n=17) were male. The ophthalmology consultation rate was 0.5% with a total of 36 patients. The most common symptom was visual changes in 47.2% (n=17) of the patients. The second most common ocular pathology was chemosis, followed

ÖZET

Amaç: Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığı, sağlık sistemini ciddi anlamda zora sokmuştur. Sağlık hizmetlerinin sunumunun tehlikede olduğu bu dönemde, hastalığın insan vücudunun farklı bölgelerini nasıl etkilediğinin anlaşılması geri planda kalmıştır. Bu çalışma, yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarından oküler şikayetleri ve bulguları olan hastaları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: 25 Mart 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanede COVID-19 nedeniyle takip ve tedavi edilen 18 yaş ve üzeri bireylerde kesitsel, geriye dönük bir çalışma yapılmıştır. Tüm hastaların elektronik sağlık kayıtları alınarak gözden geçirilmiştir. Ayrıca oküler semptomları olan ve olmayan hastalar arasında prokalsitonin, üre seviyesi ve nötrofil sayısı karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza COVID-19 testi pozitif olan toplam 7,060 hasta dahil edildi. Ortalama hasta yaşı 60,89±16,96 idi. Hastaların %52,8 (n=19)'i kadın, %47,2 (n=17)'si erkekti. Oftalmoloji konsültasyon oranı toplam 36 hasta ile %0.5 idi. Hastaların %47.2 (n=17)'sinde en sık görülen semptom görme değişiklikleri idi. En sık görülen ikinci oküler patoloji kemozdu, bunu konjonktival hiperemi ve göz

¹Gülhane Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Ankara

²Gülhane Training and Research Hospital, Ear Nose Throat Clinic, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Yasemin Fatma ÇETİNKAYA

Gülhane EAH, Başhekimlik Binası, General Tevfik Sağlık Caddesi Keçiören / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : fyasemin72@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.07.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 23.08.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.93195

Çetinkaya YF, Karaçaylı C. Ocular findings in patients hospitalized for COVID-19. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 523 - 530

by conjunctival hyperemia and eye irritation. 100% of the patients exposed to keratopathy had a history of intensive care ($p<0.001$). However, it was observed that the visual changes were not directly related to the intensive care unit. 88.2% of these patients did not have a history of intensive care ($p<0.001$). Significant elevations in the compared laboratory findings were observed in patients with ocular findings.

Conclusion: It was also emphasized that COVID-19 affects the eyes at a low rate, but ocular findings may remain in the background, especially in patients who have been hospitalized for a long time and at the first admission to the hospital. Although procalcitonin, urea and neutrophil counts were found to be higher in patients with ocular symptoms, it was not found that these patients affected the rate of admission to the intensive care unit.

Key Words: COVID-19, ocular findings, inpatient

irritasyonu izledi. Keratopatiye maruz kalan hastaların %100'ünde yoğun bakım öyküsü vardı ($p<0,001$). Ancak görme değişikliklerinin doğrudan yoğun bakım ünitesi ile ilgili olmadığı gözlemlendi. Bu hastaların %88,2'sinin yoğun bakım öyküsü yoktu ($p<0,001$). Oküler bulguları olan hastalarda karşılaştırılan laboratuvar bulgularında anlamlı yükselmeler gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada hastanede yatan COVID-19 hastalarının %0,5'inde göz ile ilgili şikayet ve bulgular tespit edilmiştir. COVID-19'un gözleri düşük oranda etkilediği ancak özellikle uzun süre hastanede yatan hastalarda ve hastaneye ilk başvuruda göz bulgularının arka planda kalabileceği de vurgulandı. Ayrıca, prokalsitonin, kan üre düzeyi ve nötrofil sayısı oküler semptomları olan hastalarda daha yüksek bulunurken bu hastaların yoğun bakım ünitesine yatış oranlarına etkisi saptanamadı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, göz bulguları, yatan hasta

INTRODUCTION

Over the past two decades, CoVs have caused three large-scale outbreaks: severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and COVID-19. The place where the COVID-19 pandemic first started was the Chinese city of Wuhan (1). In Wuhan, several cases of severe pneumonia of unknown origin have been associated with the severe acute respiratory syndrome (SARS). The first person to report their similarities was ophthalmologist Dr. Li Wenliang. Dr. Wenliang contaminated with the virus after treating an infected glaucoma patient and subsequently he passed away (2). Studies have confirmed that the etiologic agent is a new Betacoronavirus associated with SARS-CoV (1,3). The first patients developed symptoms

on 1 December 2019, followed by rapid human-to-human transmission and intercontinental spread, and a pandemic was declared by WHO in March 2020 (4). The virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19) is severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), an enveloped, single-stranded RNA virus. It can be transmitted from a sick person through respiratory droplets at a high rate (3). Symptoms of the disease may appear within 2-14 days after exposure to the virus (5). The most common symptoms of COVID-19 are fever, headache, cough, weakness, shortness of breath, sore throat, inability to smell, conjunctivitis, and gastrointestinal complaints. Complications in severe cases include severe pneumonia, coagulopathy, encephalopathy, vasculopathy, cardiomyopathy, and renal failure. Recent reports reveal a strong association between

ocular symptoms and COVID-19 infection and also highlight the effects of COVID-19 infection on the eyes (6-8). The prevalence of ocular signs and symptoms reported in COVID-19 patients may vary. The overall rate of conjunctivitis in patients with COVID-19 was shown in a meta-analysis of three recent studies as 1%, 3%, and 0.7% in severe and non-severe patients, respectively (7). It has been claimed that eye involvement may be a sign of more severe COVID-19 infection (7,8). Understanding the signs, symptoms, and routes of transmission of COVID-19 infection is important for preventing transmission and diagnosing new cases. Therefore, in this study, it was questioned whether ocular findings are associated with the disease in COVID-19 patients hospitalized in a tertiary hospital.

MATERIAL and METHOD

This study was approved by the Health Sciences University Gülhane Scientific Research Ethics Committee (Date: 03.06.2021, Number: 2021/265). An electronic medical record review was made and all the health information was kept confidential.

All COVID-19 patients over the age of 18 who were hospitalized in Gülhane Training and Research Hospital between 25 March 2020 and 31 March 2021 were screened. For the study group, patients aged 18 years and older and PCR test positive for COVID-19 were determined. Age, gender, laboratory findings, the intensive care treatment processes, ocular symptoms, and ocular physical examination were extracted from the hospital information management system health record for each patient. The ophthalmic evaluation was performed by an ophthalmologist using consultation system. Upon the request of clinical consultation from the patients in the Covid clinic, the examination was performed by the ophthalmologist using the bedside ophthalmoscope. Examination findings were recorded to the hospital information management system. The collected data were entered in a Microsoft Excel sheet and statistical analyzes

were made in SPSS 22.0. Continuous variables were presented as age, median, and range (min-max). In addition, categorical variables were presented as frequency and percentage.

SPSS version 22.0 was used for statistical analysis. Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk Test were used as normality tests. Mann Whitney U test was used for two independent groups. $P < 0.05$ was considered significant. Missing value analyses were done for urea, creatinine, AST, ALT, CRP, D-dimer, glucose, and lymphocyte using a regression model. When the laboratory results were compared between ICU and clinic, age and gender match sample was chosen to avoid over-power.

RESULTS

Between 25 March 2020 and 31 March 2021, 7060 patients who were hospitalized in our hospital due to Covid-19 were examined. 186 patients under the age of 18 were excluded from the study. It was seen that ophthalmology consultation was requested 48 times from these patients. Since more than one consultation was requested from some of the patients and the records of 36 patients in total were reviewed.

The ophthalmology consultation rate was 0.5% with a total of 36 patients. The mean age of the patients was 60.89 ± 16.96 years. 52.8% (n=19) of the patients were female and 47.2% (n=17) were male. 75% of the patients had one consultation and the rest had more than one consultation. The most common symptom was visual changes in 47.2% (n=17) of the patients. This was followed by chemosis (27.8%), conjunctival injection (22.2%), periorbital edema (16.1%), eye irritation (13.9%), and conjunctivitis (8.3%) with decreasing frequency. Scleral hemorrhage, periorbital ecchymosis, conjunctival edema, Cranial Nerve 6 (CN6) Palsy diplopia, ocular pain and ptosis were observed even less frequently. Symptoms seen in COVID-19 patients are listed in Table 1. Exposure Keratopathy was found to be associated with the Intensive care unit process. 100% of the patients

exposed to keratopathy had a history of intensive care ($p<0.001$). Conjunctival injection was also found to be associated with intensive care. 87.5% of patients with conjunctival injection had a history of intensive care ($p=0.008$). It was observed that

the visual changes were not directly related to the intensive care unit. 88.2% of these patients did not have a history of intensive care ($p<0.001$). Ocular symptoms due to intensive care are listed in Table 2.

Table 1. Frequency of the ocular symptoms

	n	Frequency %
Vision Changes	17	47.2
Chemosis (Exposure keratopathy)	10	27.8
Conjunctival Injection	8	22.2
Periorbital Edema	5	16.1
Irritation	5	13.9
Discharge	4	11.1
Conjunctivitis	3	8.3
Glokom	3	8.3
Scleral Hemorrhage	2	5.6
Periorbital Echimosis	1	2.8
Conjunctival Edema	1	2.8
CN6 Palsy	1	2.8
Diplopia	1	2.8
Ocular Pain	1	2.8
Ptosis	1	2.8

Table 2. Frequency of the symptoms associated with intensive care

	Intensive Care		Total (n=36)	p^*
	Yes (n=16)	No (n=20)		
Chemosis (Exposure keratopathy)				
Yes	10 (100)	0	10 (27,8)	<0,001
No	6 (23.1)	20 (76.9)	26 (72,2)	
Conjunctival Injection				
Yes	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (22,2)	0,008
No	9 (32.1)	19 (67.9)	28 (77,8)	
Vision Changes				
Yes	2 (11.8)	15 (88,2)	17 (47,2)	<0,001
No	14 (73.3)	5 (26,3)	19 (52,8)	

*Fisher's Exact Test

The laboratory results of 6428 patients were accessible. Laboratory results were compared between patients with ocular symptoms and others. Urea, procalcitonin and neutrophil levels were found to be significantly higher in patients with ocular symptoms (Table 3). In addition, laboratory values were compared between intensive care and clinic patients. 5.3% of the patients were treated in the intensive care

unit (ICU) (n=343). Patients treated in the intensive care unit were significantly older than the others (70.76±14.50 and 58.58±17.79, respectively). There was a statistically significant difference between the groups in terms of urea, creatinine, AST, ALT, CRP, D-Dimer, glucose, lymphocyte, procalcitonin, ferritin, neutrophil, fibrinogen, FRTN2 (Table 4).

Table 3. Laboratory tests in patients with ocular symptoms

	Yes		No		Z	p*
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)		
Urea	76,6 ± 52,4	59 (13 - 260)	53 ± 44,2	39 (5 - 424)	-3,509	<0,001
Procalcitonin	2,5 ± 8,1	0,2 (0 - 41,6)	1,5 ± 7,8	0,1 (0 - 98,3)	-3,396	0,001
Neutrophil	9,6 ± 8,3	7,9 (1,3 - 42,6)	6 ± 4,7	4,7 (0,1 - 113,6)	-3,245	0,001

*Mann Whitney U Test

Table 4. Descriptives of the patients treated in intensive care unit and clinic

	Intensive Care Unit (n=343)		Clinic (n=343)		Z	p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)		
Urea	112 ± 75,1	91 (9 - 405)	60,5 ± 40,7	51 (14 - 384)	-11,426	<0,001
Creatinine	2,1 ± 1,9	1,3 (0,4 - 11,8)	1,3 ± 1,2	1 (0,5 - 14,4)	-6,193	<0,001
AST	176,1 ± 687	42 (7 - 7588)	71,5 ± 273,7	34 (8 - 3451)	-3,813	<0,001
CRP	138,7 ± 104,1	122,4 (0,3 - 472,4)	209,6 ± 2385,9	55,2 (0,2 - 44240)	-7,795	<0,001
D-Dimer	6,9 ± 13,4	2 (0,2 - 80)	2,8 ± 8,7	0,7 (0,2 - 80)	-9,755	<0,001
Glucose	171,7 ± 104,4	143 (3 - 749)	149,5 ± 80,7	123 (41 - 732)	-3,750	<0,001
Lymphocyte	1 ± 1	0,8 (-3 - 8,9)	1 ± 0,7	0,9 (-2,6 - 3,9)	-2,595	0,009
Procalcitonin	7,4 ± 17,2	0,7 (0 - 95,2)	1,5 ± 6,8	0,1 (0 - 74,4)	-10,054	<0,001
Neutrophil	11 ± 7,6	9 (0,1 - 62,9)	6,8 ± 7,2	5,1 (0,8 - 113,6)	-9,860	<0,001
FRTN2	677,4 ± 517,2	525 (10,9 - 1500)	430,9 ± 428,3	251 (5,7 - 1500)	-5,870	<0,001

*Mann Whitney U test

DISCUSSION

Previous reports of Asian and European origin have been published on the eye findings of COVID-19 patients. Various rates of ocular findings have been reported in these reports. In a study conducted in India in which 127 COVID-19 patients with mild clinical presentation were examined, eye findings were reported in 9.45% of the patients (9). However, in our study, it was stated that visual changes were an evident symptom in 47.2% of the patients with eye findings. The etiology of vision changes could not be explained as the data were obtained retrospectively from limited electronic records, however probable mechanisms could be hypoxia, eye surface changes, or retinal pathology as in some previous studies reported. Again, other studies reported that very high CRP and lymphocyte levels were detected in patients with ocular manifestations also these patients had high fever levels and they were older (6,10). Intensive Care and D-dimer, ferritin, urea, other inflammatory markers such as procalcitonin and neutrophil were used as indicators for disease severity. Procalcitonin, urea, and neutrophil levels were compared with Mann Whitney U Test between patients with and without ocular symptoms (Table 3). Significant elevations in the compared laboratory findings were observed in patients with ocular findings. This situation was found to be compatible with some studies in the literature (11,12). In addition, the situations of the patients in the intensive care unit were evaluated. Although it was suggested as a result of the evaluation that patients with ocular symptoms were more likely to develop severe COVID-19 disease in the intensive care unit, we could not reach such a result in our study. However, more ocular findings were detected in the patients in the intensive care unit, but this was considered as a complication of long-term hospitalization. This may be due to the size of the patient sample (7060 patients), the difference in the COVID-19 clinical picture, compiling patient information and findings, or differences in the

hospital information system. In addition, in our study, we examined whether some factors are associated with the development of ocular findings in COVID-19 (6,13). Studies are suggesting that eye findings may be the first manifestation of the disease (6-8). Since this study was retrospective and was based on hospital electronic records, new information could not be obtained about the beginning of eye symptoms in patients with COVID-19. Studies have shown the presence of SARS-CoV-2 receptors called ACE2 and TMPRSS2, which the virus uses to penetrate the eye even if it does not cause disease. So it's not surprising that there are eye symptoms of COVID-19 (9,14). In addition, there is substantial evidence that SARS-CoV-2 RNA can be determined from ocular tissue, including the conjunctiva, cornea, and vitreous (15). In our study, ocular symptoms were observed in only a small proportion of COVID-19 patients. This may be due to the entity of eye-protective mechanisms, as well as the presence of symptoms that are overlooked and remain in the background in the severely ill patient. (16). However, there may be a possibility of ocular transmission of SARS-CoV-2. It is useful to consider this possibility in ophthalmology practice to reduce transmission (10,17). Physicians treating patients with COVID-19 should be cautious in monitoring eye findings, as patients recovering from COVID-19 may improve ocular symptoms that may be associated with SARS-CoV-2. Physicians should not ignore this risk in their examinations and evaluations while dealing with hospitalized COVID-19 patients. Emerging evidence shows that the extrapulmonary manifestations of COVID-19 are frequently encountered and should not be forgotten. Doctors may choose to examine their COVID-19 patients at the bedside due to concerns about the risk of transmission. They may not be able to make a complete eye examination under the conditions of the outpatient clinic. For this reason, although the eye examination was performed, the patient examination information may not be fully recorded in the electronic health record (18), so our study has some limitations. Initially, the group

of patients in which the study was conducted was considered primarily for COVID-19, and as a result, ocular symptoms may remain in the background and rarely be significant enough to require ophthalmology consultation. Owing to viral contamination concerns and efforts to preserve healthcare professionals, only bedside examinations were possible. Minor ophthalmic events are likely to be overlooked or not reported due to the inability to perform ophthalmic examinations in detailed outpatient settings. Also, to preserve the totality of the data, the original definitions of documented and reported eye abnormalities have not been altered. In a retrospective study, it is rather difficult to propose a causal relationship between the ocular symptoms and COVID-19.

Some patients examined by an ophthalmologist were diagnosed with severe illness and exposure keratopathy with corneal ulcers as a result of prolonged hospitalization and intensive care unit stay. However, our investigation is clinically important and suggests that in addition to the primary eye symptoms caused by SARS-CoV-2, secondary eye symptoms may also consist in COVID-19 patients. Hence they may require extensive eye examinations by providers (19,20). Our study showed that a review of the hospital health record system alone may be insufficient to capture

all eye symptoms that develop during illness. Since the patients included in the study were hospitalized in a tertiary hospital, there were patients with long-term and severe clinical picture. This is why our patient population is different from those in secondary care or a private hospital. This potentially limits the ability to generalize. Finally, quite a few COVID-19 patients (n=36) with eye manifestations likely restricted our power to determine associations with clinically pertinent factors.

In conclusion, this study concluded that COVID-19 did not significantly affect the eyes. However, the factors associated with the development of ocular manifestations are still unclear. Since the main cause is COVID-19, it should be kept in mind that ophthalmic symptoms may be overlooked, especially in patients who have been hospitalized for a long time. All these suggest that the ocular findings of COVID-19 should be considered from the onset of the disease and should not be left behind. As the pandemic continues to affect the world, doctors and the public should understand the effects of COVID-19 on the eyes. For this purpose, especially prospective studies can be much more useful to understand the impact of the disease.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study was approved by the Health Sciences University Gülhane Scientific Research Ethics Committee (Date: 03.06.2021 and No: 2021/265).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B,Zhang L,Zhang W,et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nat* . 2020;579(7798):270-3.
2. Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L,Madoff LC,Pollack M, et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak.*Int J Infect Dis*. 2020;93:205-7.
3. Hui KPY, Cheung MC, Perera R APM,Ng KC,Bui C HT,Ho J CW H.,et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):687-95.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.2020.
5. Bozkurt B, Eğrilmez S, Şengör T, Yıldırım Ö,İrkeç M. COVID-19 Salgını: Göz Hekimlerine Yönelik Klinik Bilgilendirme *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2020;50(2):59-63.
6. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S,Ting A,Hodges J,McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):e125-e129.
7. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1413-4.
8. Sindhuja K, Lomi N, Asif M, Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1546.
9. Sitaula RK, Khatri A, Janani MK, Mandage R,Sadhu S, Madhavan HN,et al. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology. *Clin Ophthalmol*. 2020;Volume 14:2807-20.
10. Sadhu S, Agrawal R, Pyare R,Pavesio C,Zierhut M, Khatri A,et al. COVID-19: Limiting the Risks for Eye Care Professionals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):714-20.
11. Wu P, Duan F, Luo C,Liu Q,Qu X,Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-8.
12. Limbu B, Khatri A, Joshi P, Lamichhane G,Manandhar A,Pradhan K, et al. COVID-19 preferred practice pattern for eye care professional - An initiative by Nepal Ophthalmic Society. *Nepal J Ophthalmol*. 2020;12(2):176-90.
13. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10237):1610.
14. Lu C, Liu X, Jia Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395(10224):e39.
15. Sawant OB, Singh S, Wright RE,Jones KM,Titus MS,Dennis E, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in human post-mortem ocular tissues. *Ocul Surf*. 2021;19:322-9.
16. Zimmerman K, Kearns F, Tzekov R. Natural protection of ocular surface from viral infections - A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;143:110082.
17. Feng Y, Armenti ST, Mian SI. COVID-19 and the Eye: A Comprehensive Review of the Literature. *Int Ophthalmol Clin*. 2021;61(1):1-14.
18. Chen L, Deng C, Chen X,Zhang X,Chen B,Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(8):e951-e959.
19. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Whang L,Rao P,Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7):977-979.
20. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020 267. 2020;26(7):1017-1032.

Halk sağlığı hizmetlerinin sağlık sistemlerinin performansı üzerindeki etkileri: Dinamik network veri zarflama analizi ile bir uygulama

Effects of public health services on health systems performance: An application with dynamic network data envelopment analysis

Hakan KAÇAK¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Küresel olarak sağlık sistemlerinin, artan talep ve maliyetler gibi etkenler nedeniyle sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ile ilgili endişeleri artmaktadır. Ülkeler bir yandan güvenli ve kaliteli sağlık hizmetini güvence altına almaya gayret ederken diğer yandan artan maliyetlerle mücadele etmek zorundadırlar. Artık sağlık sistemlerinin tedavi edici rolünün ötesine geçmesi gerektiği anlaşılmıştır. Bireyi hastalandırmadan tedavi etmeye ilke edinen halk sağlığı hizmetleri söz konusu problemleri telafi etmek için kullanılabilir en rasyonel ve maliyet etkili araçtır. Halk sağlığı, sağlık hizmetlerinin organizasyonuna toplumsal bir bakış açısı getirerek hizmetlerin etkililiğini artırmaya yardımcı olabilir.

Yöntem: Çalışmada 27 OECD ülkesindeki sağlık sistemlerinin 2010 ile 2018 yılları arasındaki etkinlikleri Dinamik Network Veri Zarflama Analizi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Halk sağlığı ve hastane hizmetleri sistemleri, etkinlikleri ve genel sağlık sistemi performansları gözden geçirmiştir. Analiz edilecek değişkenler halk sağlığı sistemi için alkol tüketimi, birinci basamak sağlık harcamaları, beklenen ortalama süreleri ve anne ölüm oranları iken hastane hizmet sistemi için hastane yatak sayıları ve hekim sayıları, yatan hasta

ABSTRACT

Objective: Health systems are increasingly concerned about the sustainability of health services due to factors such as increasing demand and costs worldwide. While countries seek to secure safe and quality health care, they also struggle with increasing costs. It is now recognized that health systems must go beyond their therapeutic role. Public health services adopting the principle of keeping individuals healthy are the most rational and cost-effective tools that can be used to compensate for these problems. Public health can help improve the effectiveness of health services by bringing a societal perspective to the organization of health services.

Methods: Efficiencies of the health systems of 27 OECD countries between 2010 and 2018 were calculated using the Dynamic Network Data Envelopment Analysis method. Public health and hospital services system efficiencies and overall system performance are examined. The variables to be analyzed were alcohol consumption, primary health care expenditures, average life expectancy, maternal mortality rates for the public health system, hospital beds, physicians, inpatients and outpatient numbers for the hospital

¹Ankara Üniversitesi Akreditasyon, Akademik Değerlendirme ve Kalite Koordinatörlüğü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Hakan KAÇAK
Döğol Cad. 6A, Yenimahalle / Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : hkacak@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 20.07.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 31.08.2022

DOI ID : 10.5505/TurkJHijyen.2022.70194

Kaçak H. Halk sağlığı hizmetlerinin sağlık sistemlerinin performansı üzerindeki etkileri: Dinamik network veri zarflama analizi ile bir uygulama. Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 531 - 548

sayıları ve ayakta tedavi edilen hasta sayıları olarak belirlenmiştir. Halk sağlığı sistemi ile hastane hizmet sistemi arasındaki bağlantı bebek aşılama oranları ile diyabete bağlı hastane yatış sayıları temel alınarak sağlanmıştır. Ayrıca dönemler arasındaki ilişki halk sağlığı sistemi için önlenebilir ölüm oranları ile hastane hizmet sistemi ise tedavi edilebilir ölüm oranları ile sağlanmıştır.

Bulgular: Ülkelerin ortalama etkinlik skorları hesaplandığında dokuz ülke etkin olarak hesaplanmıştır. Halk sağlığı sistemi etkin olarak değerlendirilen ülke sayısı 11, hastane hizmet sistemi etkin olarak değerlendirilen ülke sayısı 18 olarak hesaplanmıştır. Malmquist indeks sonuçlarına göre beş ülke hariç tüm ülkelerin toplam faktör verimliliği artmıştır.

Sonuç: Etkin olmayan sağlık sistemlerinin girdi ve bağlantı projeksiyonlarına bakıldığında sağlık sistemlerinin girdi kullanımlarını iyileştirmesi, yaşam tarzına bağlı hastalıklar, anne ölümleri ile önlenebilir ve tedavi edilebilir ölümler konularında önlem almaları gerekmektedir. Sekiz yıllık süreçte sağlanan ilerlemelere rağmen daha gidilecek çok yol olduğu ortadadır.

Anahtar Kelimeler: Teknik etkinlik, halk sağlığı, dinamik network veri zarflama analizi, sağlık politikası, performans yönetimi

service system. The connection between the public health system and the hospital service system is based on vaccination rates and diabetes-based hospitalization numbers. In addition, the relationship between the periods is provided by preventive mortality rates for the public health system and the treatment of the hospital service system.

Results: The average efficiency scores of the countries were calculated, nine countries were efficient. The number of public health systems evaluated as efficient was 11, and the number of efficient hospital service systems was 18. According to Malmquist index results, the total factor productivity of all countries has increased except for five countries.

Conclusion: Considering the input and connection projections of ineffective health systems, health systems need to improve their use of inputs and take precautions against lifestyle-related diseases, maternal mortality, and preventable and treatable mortalities. Despite the progress made in the eight-year period, it is clear that there is still a long way to go.

Key Words: Technical efficiency, public health, dynamic network data envelopment analysis, health policy, performance management

GİRİŞ

Küresel olarak sağlık sistemlerinin, artan talep ve maliyetler gibi etkenler nedeniyle sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ile ilgili endişeleri artmaktadır. Ülkeler bir yandan güvenli ve kaliteli sağlık hizmetini güvence altına almaya gayret ederken diğer yandan artan maliyetlerle mücadele etmek zorundadırlar (1). Artık sağlık sistemlerinin tedavi edici rolünün ötesine geçmesi gerektiği anlaşılmıştır. Sağlık sistemleri toplumun genel sağlık durumunu yükseltmeye, sağlık hizmetine erişimdeki eşitsizlikleri ortadan kaldırmaya yönelik faaliyetlerde bulunmaya ve hizmet sunumunda da temel değişiklikler yapmaya

başlamışlardır (2). Halk sağlığı, sağlık hizmetlerinin organizasyonuna toplumsal bir bakış açısı sunarak ve hizmetlerin etkililiğini artırmaya yardımcı olabilir (3).

Sağlık sistemlerinin ilk hedefi, toplumun genel sağlık durumunu yükseltmek olmalıdır. Genel sağlık durumunu yükseltmek için öncelikli sağlık problemlerine odaklanılmalı, örneğin alkol temelli sağlık sorunları ya da anne ölüm oranları yüksek ise reform çabaları söz konusu alanları iyileştirmeye yönelik olmalıdır (4). Bu tarz bir yaklaşım, proaktif bir yaklaşım olup halk sağlığını ön plana çıkaran, maliyet etkili ve sürdürülebilir bir yaklaşımdır.

Ayrıca, sağlık sistemi çıktılarının ortaya konulmasında tüketilen sağlık kaynaklarının etkin

kullanılıp kullanılmadığı sorusu birçok araştırmaya konu olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Dünya Sağlık Raporunda sağlık sistemlerinin etkinliğinde küresel farklılıkların belirgin olduğu, tüm dünyada sağlık kaynaklarının tahmini %20 ila %40'ının israf edildiği bildirilmiştir. İsraf oranının düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olduğunu tahmin edilmektedir (5,6). Sağlık sistemi etkinliği ülkelere ve zaman periyoduna göre değişmektedir. Toplumun sağlık düzeyi korunurken kaynak kullanım israfının önüne geçilebileceği ya da mevcut kaynak kullanımı sabit tutularak sağlık sistemi etkinliğinin artırılacağı belirlenmiştir (7-9).

Sağlık sistemlerinin etkinliğinin artırılması ile ülkelerin kaliteli hizmetler sunma ve sağlığı iyileştirme yeteneğini büyük ölçüde geliştirilecektir (5). Sağlık hizmet sunumunda kaliteyi güvence altına almak, uygun hizmeti maliyet etkili sunabilmek için birçok kez tecrübe edilmiş olan piyasa başarısızlıklarının önüne geçecek politika önlemleri alınmalıdır. Bu amaçla, sağlık sisteminin etkinliğini doğru araçlarla ölçmek, anlamak ve öğrenilenler ışığında en iyi ülke uygulamalarından modeller geliştirmek sağlık politika yapıcıları ve yöneticilerinin hedefleri arasında olmalıdır (9-11).

Sağlığı geliştirmek, iyileştirmek veya sürdürmek için gerçekleştirilen tüm faaliyetler sağlık sisteminin temel amacını oluşturduğu için sağlık hizmetlerinin sunulması ve finansmanı için gerekli olan kaynaklar, etkenler ve ilgili tüm kurumlar sağlık sistemi kapsamında değerlendirilmektedir (12). Sağlık sistemlerinin analizi, tıbbi personel, tıbbi bakım altyapısı ve finansal kaynaklar gibi ilgili kaynakların kullanımının yanı sıra nüfusun sağlık durumunu etkileyen tıbbi olmayan faktörleri kapsamalıdır (13,14).

“Sağlık sistemi etkinliği” sağlık sistemi birim çıktısı başına, sağlık hizmet sunumu için girdi olarak nitelendirilen kaynak tüketiminin oranı olarak tanımlanabilir. Sağlık sistemi etkinliği, olumsuz ekonomik koşullar ve kamu maliyesi üzerindeki baskı nedeniyle tüm sağlık sistemleri için önemini korurken

birçok ülkede de bir öncelik haline gelmiştir (11). OECD ülkeleri için yapılan gelecek projeksiyonları sağlık hizmetleri için ayrılan kaynak kullanımında ve harcamalarında artışın devam edeceğine işaret etmektedir. Ancak sağlık harcamalarındaki artışın kaynak kullanımında verimliliğin sağlanıp sağlanmadığı konusundaki tartışmaları sonlandıramamaktadır. Uzun vadeli finansal sürdürülebilirliğe ilişkin endişeler ışığında sağlık hizmet sunumunun sürdürülebilirliğinin sağlanması ve arzu edilen sağlık sonuçlarının elde edilebilmesi için sağlık sistem etkinliğinin değerlendirilmesi, etkin olmayan ülkelerin etkin hale gelebilmesi için doğru politikalar oluşturup hayata geçirilmesi gerekmektedir (7,15).

Tüm dünyada sağlık süreçlerinin heterojenliği, sağlık hizmetlerinin sunumu ve sağlık pazarının belirleyicilerinden dolayı sağlık sistemlerinin etkinliğinin analizi diğer sektörlere göre çok daha karmaşıktır. Sağlık sistemi etkinliğinin değerlendirilmesinin temel amacı hizmet sunumu sırasında kullanılan kaynakların fiziksel çıktılara (konsültasyon sayısı veya iyileştirilmiş sağlık durumu vb.) dönüştürülme başarısına ilişkin durumun ortaya konmasıdır. Sağlık sisteminin etkinliğini değerlendirirken belirlenecek yöntem hem etkenlerle ilişkileri ortaya koyan hem de bulguların politika ve yönetsel kararlara uyarlanması konusunda optimum düzeyde yol gösterici olan bir yöntemle yapılmalıdır. Etkinlik analizi sırasında sağlık sistemi içinde birbirinden bağımsız olarak değerlendirilebilen birbirine bağlı sonsuz sayıda süreçler olduğu göz önünde tutulmalı, değerlendirilecek kurum, değerlendirilecek girdi ve çıktılar, etkinlik üzerindeki dışsal etkenler ve sağlık sistemi ile ilişkileri eleştirel olarak ele alınmalıdır (16-18). Sağlık sisteminin temel bileşenleri içinde iyi performans gösteren bir sağlık insan kaynağı, temel tıbbi ürünlere, aşılar ve teknolojilere eşit erişim, sağlık bilgi sistemi, sağlık finansmanı, liderlik ve yönetim yer almaktadır (19).

Sağlık sisteminin etkinliğinin belirlenmesinde etkili olan değişkenler konusunda yapılmış birçok araştırma bulunmaktadır. Sağlık sistemlerinde performansa çeşitli açılardan bakılabilir de

performans ölçümünde kullanılabilir daha çok sunulan hizmetle sunumunda kaynak kullanımı (insan kaynağı, finansal kaynaklar, kapasite kullanımı), sağlık çıktılarını gösteren göstergeler ve sağlık hizmeti çıktılarını etkileyen yaşam tarzı ile ilgili göstergelerden oluşmaktadır.

Kaynak kullanımına yönelik göstergeler: Hekim sayısı, hemşire sayısı, hasta yatağı sayısı, sağlık harcaması gibi kapasite göstergeleri ve tedavi olan kişi sayısı, ameliyat sayısı gibi sağlık hizmeti ile ilgili kapasite kullanım göstergeleri sağlık sistemi etkinliğinin belirlenmesinde yol göstericidir (20,21).

Ülkelerin sağlık finansmanı ve harcaması verileri, kişi başına düşen gayri safi yurt içi hasıla (GSYİH), birinci basamak sağlık çalışanı oranı, 1.000 kişiye düşen pratisyen hekim sayısı, 1.000 kişiye düşen hemşire sayısı, 1.000 kişiye düşen hasta yatağı sayısı, 100.000 kişiye düşen manyetik rezonans (MR) görüntüleme sayısı, ilaç kullanımı vb. kaynak kullanım göstergeleri sağlık sistemi etkinlik analizlerinde sıklıkla kullanılmıştır (9,10,22,23). Bunun yanı sıra cepten yapılan sağlık harcamalarının toplam sağlık harcamaları içerisindeki payı, katastrofik/yoksullaştırıcı sağlık harcaması yapan hane oranı, sağlık harcamalarının toplumdaki farklı gruplara dağıtımı sık kullanılan diğer göstergeler olmuştur (21,24).

Literatür, aşı kapsamının sağlık sistemi açısından oldukça önemli olduğu ve etkinlikle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (25). Çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda hastalıkları önlemek için aşılama yapılması, sağlık hizmeti kullanımında hastane başvuru sayısı, tanı testi, yataklı ya da ayaktan tedavi ihtiyacının daha az olması ile sonuçlanmaktadır. Aşılama ile önlenen herhangi bir vaka, olası hastalığın getireceği ekonomik yükü ortadan kaldıracaktır. Bu durum sağlık bakım maliyetlerinde önemli tasarruflar sağlayarak sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğine ve teknik etkinliğine olumlu yansımaktadır (26).

Sağlık hizmet çıktıları: sağlık hizmetlerinin duyarlılığı ile ilgili mortalite, morbidite veya sağlık hizmeti sonrası hastalık bazlı sağkalım

hızı gibi göstergeler sağlık sistemi etkinliğinin ortaya koyulmasında temel göstergeler olarak kullanılabilir. Doğumda beklenen yaşam süresi (DBYS), doğumda beklenen sağlıklı yaşam süresi (DBSYS), bebek ölüm hızı (BÖH), prematüre ölümler gibi göstergeler işlevsel göstergeler içinde değerlendirilebilmektedir. Sağlık sistemi açısından bu göstergelerin önemi beklenen yaşam süresinin uzamasının önemi sağlık harcamalarının büyük yaş gruplarına odaklanmasından kaynaklanmaktadır (20,21). Önlenebilir ölümlere ilişkin göstergelerin yanı sıra sakatlığa ya da belirli bir hastalığa göre ayarlanmış ölüm hızı göstergeleri de işlevsel etkinlik değerlendirmesinde kullanılabilir. Uzun zaman periyodlarına ait ölüm hızı verilerinin bulunması ve ölüm nedenlerine ilişkin kaza, intihar vb. ölüm nedenlerinin dışlanabilmesi sağlık sistemi araştırmalarında avantaj sağlamaktadır. Uluslararası karşılaştırmaların yapıldığı birçok araştırmada bebek ölümü, anne ölüm oranlarındaki düşüş ve beklenen yaşam süresindeki artışların sağlık sisteminin durumunu veya sonuçlarındaki iyileşmeleri gösterdiği için sıklıkla kullanılmıştır (8-10,27-32). "Tam sağlık" olarak adlandırılabilir bir dönemde yaşanması beklenen yıl sayısını gösteren Sağlığa Göre Ayarlanmış Yaşam Beklentisi (Health-adjusted life expectancy - HALE), sağlık sistemi etkinliği ile ilişkilidir (31).

Yaşam tarzı ile ilgili göstergeler: Sağlık sistemi etkinliği üzerine yapılan araştırmaların birçoğu sağlık harcamalarına ve sağlık hizmetinin sağlık üzerine etkilerine odaklanmaktadır (13,14). Ancak yaşam tarzıyla ilgili faktörlerin sağlık üzerine etkilerinin de dikkate alınması gerekmektedir. Sağlık hizmeti üzerinde etkisi olan, hastalık ve ölüm riskini önemli ölçüde artıran faktörler arasında tütün, alkol kullanımı, kilo sorunlarına neden olan beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzına ilişkin değişkenler bulunmaktadır (31,33).

Alkol kullanımı, dünya çapında hastalık yükü için önde gelen bir risk faktörüdür ve 15-49 yaş arası küresel ölüm nedenlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Alkol kullanımı sağlık hizmetleri

kullanma sıklığını ve süresinin artmasına neden olarak sağlık sistemini olumsuz yönde etkileyerek yük getirmektedir (10,28,34).

Bir diğer yaşam tarzı faktörü olan tütün kullanımının sağlık sistemlerinin maliyet etkinliğine ve sağlık harcamalarının etkinliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı biçimde olumsuz etkileri olduğunu belirlenmiştir (25,35). Tütün kullanımı sağlık sistemi etkinlik analizlerinde sağlığı etkileyen yaşam tarzı faktörlerinden biri olarak araştırmalara dahil edilmiştir (10,36). Ancak alkol ve tütün kullanımının sağlık sistemi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığını tespit eden araştırmalar da bulunmaktadır (9,37).

Sağlık düzeyi üzerine etkisi olmasına rağmen az sayıda değerlendirmeye dahil edilen bir diğer etken beslenme olmuştur. Beslenmenin temsil edilebilmesi için belirlenen 4 faktörden kalori, şeker ve yağ tüketiminin GSYİH ile yüksek oranda ilişkili olması, belirli düzeyde tüketimlerinin sağlık üzerine olumlu etkisine rağmen fazlasının zararlı olması nedeniyle analiz sonuçlarında sapmaya neden olacağı için analizlere dahil edilmemiştir. Ancak belirlenmiş olan 4. faktör taze sebze ve meyve tüketiminin yukarıda bahsedilen sorunlara neden olmaması nedeniyle sağlık düzeyi ile ilgili araştırmalarda beslenme etkisinin belirlenmesi için kullanılan değişken olmuştur. Sebze ve meyve tüketiminin sağlık durumunu etkileyen bir faktör olduğu, DSÖ tahminine göre iskemik kalp hastalıklarının yaklaşık %31'ine, felçlerin %11'ine ve gastrointestinal kanserlerin %19'una neden olduğu bildirilmiştir (31).

Bu makale, temel sağlık hizmetleri kaynaklarını ve nüfusun yaşam tarzı faktörlerini göz önünde bulundurarak, Dinamik Network Veri Zarflama Analizi kullanarak OECD ülkelerinde sağlık sistemlerinin etkinliğini karşılaştırmaktadır. Makale, kullandığı analiz tekniği dikkate alındığında ülkemizde ilk defa çalışılmıştır. Ayrıca sağlık sistemleri performansını, halk sağlığı ile hastane hizmetlerini birlikte ele alarak açıklayan ilk çalışmadır.

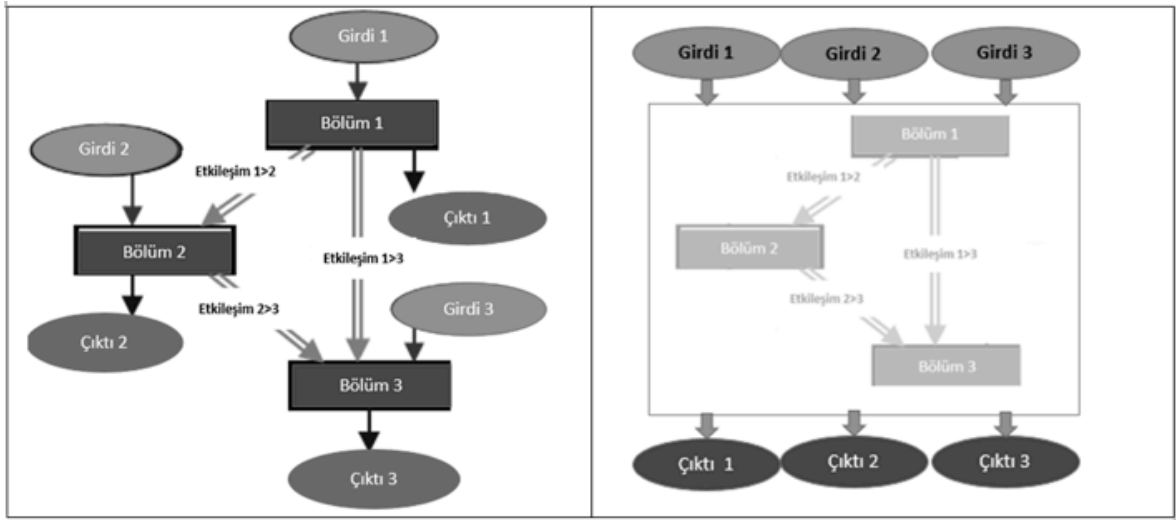
GEREÇ ve YÖNTEM

Network Veri Zarflama Analizi (NVZA)

Dünya üzerinde etkinlik analizlerinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Son yıllarda birçok farklı alanda işletmelerin performanslarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biri Veri Zarflama Analizidir (VZA). Etkinliğin değerlendirilmek istendiği alanda karmaşık doğası nedeniyle çoklu girdi ve çoklu çıktılar arasındaki ilişkilerin bilinmediği ve diğer yaklaşımlara ölçümün yapılamadığı durumlarda VZA kullanım olanakları açması nedeniyle tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (38). VZA doğrusal programlama prensiplerine dayanan ve spesifik olarak "karar verme birimleri" (KVB)'lerin görelî etkinliğini tahmin etmek için tasarlanmış olan parametrik olmayan bir yöntemdir. Birçok girdi ve çıktının aynı anda yönetilmesine olanak sağlamaktadır.

Geleneksel VZA modellerinde, iç üretim süreci genellikle sadece girdi ve çıktılardan oluşan bir kara kutu olarak ele alınmakta ve iç etkileşimler göz ardı edilmektedir. Bununla birlikte, gerçek dünyada, üretim sürecinde farklı aşamalar ve etkileşimlerin olduğu bir network bulunmaktadır. Her üretim süreci alt süreçlerden ve her sürece ait alt girdi ve çıktılardan oluşmaktadır. KVB'lerin network yapısını ele almak için Network Veri Zarflama Analizi (NVZA) geliştirilmiştir (39,40).

NVZA modelleri ilk kez Fare ve Grosskopf tarafından tanıtılmıştır. Geliştirdikleri modellerle kara kutuyu tanımlamışlardır. Daha sonra birçok yazar tarafından modeller genişletilmiştir. Tone ve Tsutsui aylak tabanlı NVZA modelini geliştirmişlerdir. Sexton ve Lewis'te tarafından iki aşamalı DEA modelini önermiştir. Kao network modeli üretim sürecindeki ilişkileri dikkate almış, süreci paralel ve seri olarak incelemiştir (41,42) (Şekil 1a,b). NVZA, Fare ve Grosskopf dinamik, durağan ve paralel model olarak sınıflandırırken, Kao çok sayıda seri içeren seri yapı, çok sayıda paralel sürece sahip paralel yapı ve seri ve paralel süreçlerin bir arada olduğu yapı olarak sınıflandırmıştır (39).



Şekil 1a. Network VZA

Şekil 1b. Geleneksel VZA

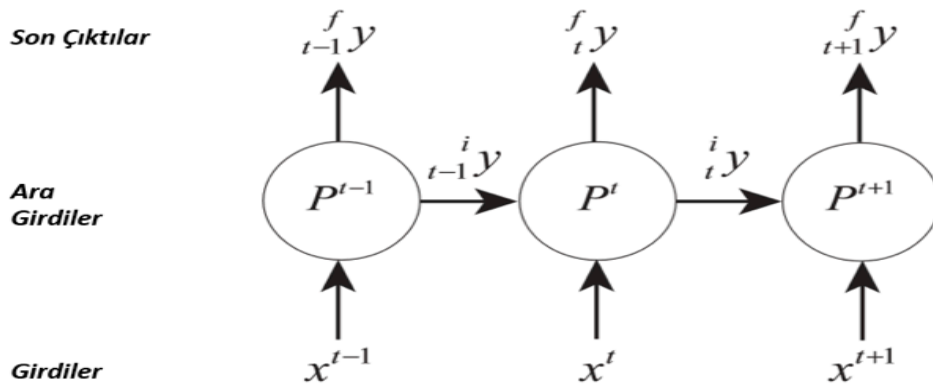
Dinamik model

NVZA modellerinde üretim sisteminin kara kutusu üzerine yapılan çalışmalarda, belli bazı süreçlerin çıktılarının diğer bir sürecin girdisi olarak tükettiği ara ürünler modellenmiştir. Dinamik modelde ise sürecin belli bir zaman periyodundaki bazı çıktılarının bir sonraki periyotta sürecin girdileri olarak kullanıldığı üretim süreci modellenmiştir (39).

Dinamik model çoklu süreçlere ya da düğüm noktasına sahip olması, her alt sürecin birbirinden bağımsız yapan ara ürünlere sahip olması yönüyle

NVZA modellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Modelde farklı zaman periyodlarının girdi, dış kaynaklı girdiler ve çıktılarla ilişkisi modellenmektedir (43).

Dinamik Model Şekil 2'de üç zaman periyodunda gösterilmiştir. Bu modelde üç periyot $t-1$, t , $t+1$ olarak ve bir üretim süreci P^T , $\tau="t-1,t,t+1"$ olduğu varsayılmıştır. Dış kaynaklı girdiler x^T ve son çıktılar $f y^T$ olarak ifade edilmiştir. Her periyot t için $m=1, \dots, M$ adet çıktı (y_1, \dots, y_m) ve $n=1, \dots, N$ adet girdinin (y_1, \dots, y_m) $k=1, \dots, K$ gözlemi için üç periyota ait model şu şekilde yazılabilmektedir:



Şekil 2. Dinamik Model

$$P(x^{t-1}, x^t, x^{t+1}, iy^{t-2}, gy^{t-2}) = \{((fy^{t-1}, fy^t, (fy^{t+1} + iy^{t+1} + gy^{t+1})))\}$$

$$fy_m^{t-1} + iy_m^{t-1} + gy_m^{t-1} \leq \sum_{k=1}^K z_k^{t-1} (fy_{km}^{t-1} + iy_{km}^{t-1} + gy_{km}^{t-1}), \forall m,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t-1} x_{kn}^{t-1} \leq x_n^{t-1}, n = 1, \dots, N,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t-1} iy_{km}^{t-2} \leq iy_m^{t-1}, m = 1, \dots, M,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t-1} gy_{km}^{t-2} \leq gy_m^{t-1}, m = 1, \dots, M,$$

$$z_k^{t-1} \geq 0, k = 1, \dots, K,$$

$$fy^t + iy^t + gy^t \leq \sum_{k=1}^K z_k^t (fy_{km}^t + iy_{km}^t + gy_{km}^t), \forall m,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^t x_{kn}^t \leq x_n^t, n = 1, \dots, N,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^t iy_{km}^{t-1} \leq iy_m^{t-1}, m = 1, \dots, M,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^t gy_{km}^{t-1} \leq gy_m^{t-1}, m = 1, \dots, M,$$

$$z_k^t \geq 0, k = 1, \dots, K,$$

$$fy_m^{t+1} + iy_m^{t+1} + gy_m^{t+1} \leq \sum_{k=1}^K z_k^{t+1} (fy_{km}^{t+1} + iy_{km}^{t+1} + gy_{km}^{t+1}), \forall m,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t+1} x_{kn}^{t+1} \leq x_n^{t+1}, n = 1, \dots, N,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t+1} iy_{km}^t \leq iy_m^t, m = 1, \dots, M,$$

$$\sum_{k=1}^K z_k^{t+1} gy_{km}^t \leq gy_m^t, m = 1, \dots, M,$$

$$z_k^{t+1} \geq 0, k = 1, \dots, K,$$

z_k^t , $k=1, \dots, K$ gözlemi için $\tau = "t-1, t, t+1"$ için yoğunluk değişkenini ifade etmektedir. Her periyodun teknolojisi kendi yoğunluk değişkenini ihtiva etmektedir.

Araştırma evreninin tüm OECD ülkelerini kapsamı planlanmış olup, veri toplamadaki kısıtlardan dolayı 27 OECD ülkesi çalışma kapsamına alınmıştır. OECD

Stat veritabanı kullanılarak, söz konusu ülkelerin 2010, 2014 ve 2018 yıllarındaki sağlık verileri değerlendirilmiştir. Ülke karşılaştırmaları yaparken özellikle birden fazla dönemi kapsayan çalışmalarda kayıp veriler ya da verilerdeki zaman uyumsuzluğu bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, çalışmada bazı kayıp veriler kendilerine en yakın zaman periyodundaki veriler ile tamamlanmıştır.

Araştırmada OECD ülkelerinin sağlık sistem performansları, halk sağlığı hizmetleri ile hastane hizmetlerinden oluşan iki alt birime ayrılarak değerlendirilmiştir. Farklı bölüm (alt birim) performanslarının birlikte hesaplandığı, zaman boyutunun ele alındığı ve sağlık yöneticileri ile politika yapıcıların çıktılardan ziyade girdiler üzerinde etkileri olabileceği için çalışmada Girdi Yönelimli VZA modeli kullanılmıştır.

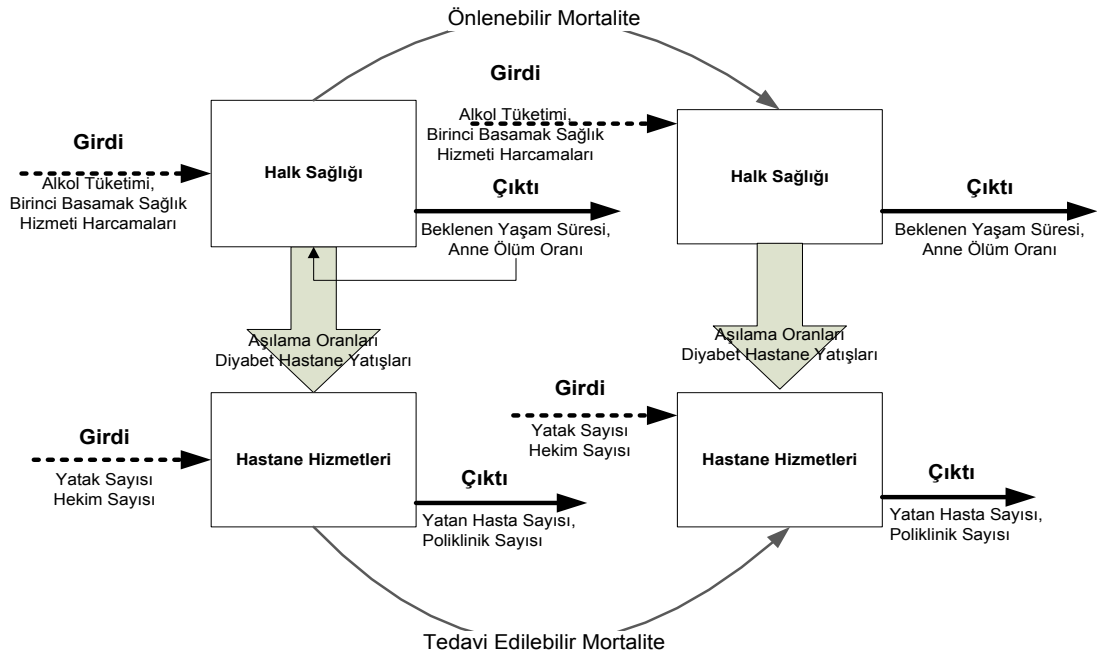
Ölçeğe göre sabit ve değişken getiri kavramlarının da analiz sürecine başlamadan önce ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlık sektöründeki eksik rekabet, finansal kısıtlamalar ve pazara giriş, birleşme ve çıkışlar üzerindeki düzenleyici kısıtlamalar, çoğu zaman sağlık örgütlerinin verimsiz bir ölçekte çalışmasına neden olabilir. Ayrıca, sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesinde girdi ve çıktı ölçüleri olarak verilerin genellikle mutlak sayılar yerine oranlar biçiminde olması oldukça yaygındır. Örneğin, ölüm oranları, yatan hasta oranları, nüfus başına düşen doktor, yatak doluluk oranı, yatak başına hemşire, klinik sarf malzeme harcamalarının toplam harcamalara oranı yaygın olarak kullanılan girdi veya çıktı ölçütleridir. Burada akılda tutulması gereken temel nokta, oranın oluşturulması, kuruluşun büyüklüğü ile ilgili herhangi bir bilgiyi ortadan kaldırır ve bu tür verilerin kullanımı ölçeğe göre sabit getiri varsayımının kabulü anlamına gelir (44). Bu nedenle çalışmada Girdi Yönelimli Ölçeğe Göre Sabit Getirili Dinamik Network Veri Zarflama modeli kullanılmıştır. Analizler, SAITECH DEA Solver Pro 15 yazılımı ile yapılmıştır.

Halk sağlığı sisteminin girdilerini sağlığın sosyal belirleyicilerinden bir tanesi olan ve yaşam tarzını temsil eden alkol tüketimi ile ülkelerin birinci

basamak sağlık hizmet harcamaları oluşturmaktadır. Doğumdan beklenen ortalama yaşam süreleri ve anne ölüm oranları ise halk sağlığı sisteminin çıktılarını oluşturmaktadır. Halk sağlığı hizmetleri ile hastane (tedavi) hizmetleri arasındaki bağlantı ise aşılama oranları ile diyabet tanısıyla hastane yatış sayılarından oluşan iki bağlantı değişkeni ile sağlanmıştır. Aşılama oranları belirlenirken difteri-boğmaca-tetanoz karma aşısı ile kızamık aşısı bağışıklama oranlarının ortalaması alınmıştır. Söz konusu değişken ile hastane hizmetleri sistemine olumlu (iyi) bir bağlantı sağlanmıştır. Aşılama oranları yükseldikçe bebek ve çocuk, ikinci ve üçüncü basamak yataklı sağlık hizmetlerine başvurularının azalacağı öngörülmüştür. Diyabet tanılı hastane yatışları ise birinci basamakta yani halk sağlığı safhasında hastanın takip ve kontrolünün iyi yapılamadığı, hastanın da kendi tedavisinde başarısız olduğu bir durumu göstermektedir. Böylesi bir durum halk sağlığı hizmetlerinin etkisizliğine (başarısızlığını) işaret etmekte olup hastane hizmetleri sistemine olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu nedenle diyabet kaynaklı hastane yatışları hastane hizmet sistemi ile

olumsuz (kötü) bir bağlantıyı temsil etmektedir. Söz konusu bağlantı değişkenleri alt bölümün (hastane hizmet sisteminin) girdisi (kötü bağlantı) ve çıktısı (iyi bağlantı) olarak girdi-çıkıtı setine dahil olmaktadır. Benzer şekilde dönemler (periyotlar) arası bağlantı da (carry over) önlenebilir mortalite değişkeni ile sağlanmıştır. Önlenebilir mortalite kişinin kendisi ya da halk sağlığı sağlık hizmetleri tarafından sağlanan koruyucu hizmetlerle mortalite (ölüm) oranlarının düşürülmesidir. Söz konusu oran olumsuz (kötü) bağlantı olup azaltılması gerektiği için sonraki dönemin girdilerinden biri olarak modele eklenmektedir.

Hastane hizmetleri sisteminin girdilerini yatak, hekim sayıları ve çıktıları ise yatan hasta ve muayene sayıları oluşturmaktadır. Dönemler arasındaki bağlantı ise tedavi edilebilir mortalite oranları ile sağlanmaktadır. Tedavi edilebilir mortalite, hastane hizmet sisteminin etkili çalıştırılması ile bir sonraki dönemdeki ölüm sayılarını azaltacak hastane sistemini yükünü hafifletecektir. Önlenebilir mortalite oranlarında değinildiği gibi tedavi edilebilir mortalite oranları da bir sonraki dönemin girdisi olacaktır (Şekil 3).



Şekil 3. Dinamik Network Veri Zarflama Analizi Modeli

BULGULAR

Dinamik Network Veri Zarflama Analizi değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 1’de sunulmuştur. OECD ülkeleri halk sağlığı ve hastane sistemi teknik etkinlik puanları ile tüm sağlık sistemi

teknik etkinlik puanlarının yıllara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur. Tabloda ayrıca ülkelerin genel puanı da yer almaktadır. Tablo 3’te ise etkin ve etkin olmayan ülkelere ait tanımlayıcı istatistikler sunulmaktadır.

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Açıklama	2010		2014		2018		
		Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	
<i>Halk Sağlığı Sistemi (Koruyucu)</i>								
<i>Girdi</i>								
1	Alkol Tüketimi	15 yaş ve üzeri kişi başı alkol tüketimi (litre)	8,81	2,97	8,60	2,94	8,47	2,74
2	Halk Sağlığı Harcamaları	Ülkelerin halk sağlığı harcamaları (dolar)	990,17	636,69	1.131,36	7753,72	1.380,59	854,15
<i>Çıktı</i>								
3	Beklenen Yaşam Süresi	Kadın ve erkek doğumdan beklenen ortalama yaşam süreleri	79,67	2,20	80,71	2,16	81,09	2,08
4	Anne Ölüm Oranı	100.000 canlı doğumda anne ölüm oranları	35,06	9,20	30,73	8,62	27,21	7,31
<i>Periyodlara Bağlantı (Carry over)</i>								
<i>Kötü Bağlantı (CB)</i>								
5	Önlenilebilir Mortalite	100.000 nüfus başına önlenilebilir ölüm oranı	138,22	38,99	125,48	34,90	119,44	34,64
<i>Birimlere Bağlantı (Link)</i>								
<i>İyi Bağlantı (LG)</i>								
6	Aşılama Oranları	Difteri - tetanoz - boğmaca ve kızamık aşısı, aşıli bebek oranı	93,78	3,85	94,52	2,53	94,32	2,46
<i>Kötü Bağlantı (LB)</i>								
7	Diyabet Hastane Yatışı	15 yaş ve üzeri diyabet kaynaklı hastane yatışları	165,86	82,68	143,27	69,96	128,12	61,72
<i>Hastane Sistemi (Tedavi Edici)</i>								
<i>Girdi</i>								
8	Yatak Sayısı	Hastane yatak sayıları	4,47	2,05	4,31	2,34	4,18	2,42
9	Hekim sayısı	Hekim Sayıları	3,29	0,99	3,34	0,81	3,57	0,89
<i>Çıktı</i>								
10	Yatarak Tedavi Sayıları	Hastanelere yatan hasta sayısı	154,19	48,95	154,15	50,09	147,59	49,53
11	Ayakta Tedavi Sayıları	Hastanelerde ayakta tedavi alan hasta sayısı	955,40	137,60	960,25	128,09	957,88	129,25
<i>Periyodlara Bağlantı (Carry over)</i>								
<i>Kötü Bağlantı (CB)</i>								
12	Tedavi edilebilir Mortalite	100.000 nüfus başına tedavi edilebilir ölüm oranı	77,30	25,85	69,41	25,52	66,59	25,51

Tablo 2. OECD Ülkeleri Etkinlik Puanları

Ülke			Tüm Sağlık Sistemi			Halk Sağlığı Hizmetleri			Hastane Sistemi (Tedavi Hizmetleri)		
	Genel Puan	Sıra	2010	2014	2018	2010	2014	2018	2010	2014	2018
Avustralya	0,968	12	0,902	1	1	0,805	1	1	1	1	1
Avusturya	0,959	13	1	0,876	1	1	0,752	1	1	1	1
Belçika	0,831	23	0,771	0,849	0,873	0,624	0,699	0,749	0,919	0,999	0,997
Kanada	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kosta Rika	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Çek Cum.	0,800	24	0,765	0,803	0,831	0,769	0,828	0,919	0,761	0,777	0,744
Danimarka	0,779	26	0,730	0,774	0,832	0,524	0,576	0,681	0,936	0,972	0,983
Estonya	0,878	22	0,883	0,865	0,885	1	1	1	0,767	0,731	0,772
Finlandiya	0,781	25	0,733	0,781	0,827	0,577	0,615	0,665	0,888	0,947	0,991
Fransa	0,949	14	0,897	0,951	1	0,793	0,903	1	1	1	1
Almanya	0,973	11	0,920	1	1	0,839	1	1	1	1	1
İzlanda	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
İrlanda	0,914	18	0,843	1	0,899	0,758	1	0,846	0,929	1	0,953
İsrail	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
İtalya	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kore	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Meksika	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Hollanda	0,940	15	0,936	0,939	0,945	0,872	0,877	0,890	1	1	1
Norveç	0,935	16	0,896	0,910	1	0,792	0,821	1	1	1	1
Polonya	0,906	19	0,903	0,911	0,904	1	1	1	0,805	0,822	0,807
Portekiz	0,898	21	0,858	0,919	0,914	0,858	1	1	0,859	0,839	0,830
Slovenya	0,992	10	0,976	1	1	0,951	1	1	1	1	1
İsveç	0,916	17	0,930	0,899	0,920	0,860	0,798	0,840	1	1	1
İsviçre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Türkiye	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Birleşik Krallık	0,903	20	0,895	0,885	0,930	0,790	0,769	0,859	1	1	1
A.B.D.	0,669	27	0,699	0,662	0,644	0,508	0,442	0,394	0,891	0,883	0,895

Tablo 3. Etkin ve Etkin Olmayan Ülkeler Tanımlayıcı İstatistikleri

Değişken	Etkin Olmayan		Etkin	
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma
Alkol Tüketimi ⁱ	10,00	1,59	5,88	2,94
Temel Sağlık Hizmetleri Harcaması	1.296,59	705,14	908,95	755,34
Beklenen Yaşam Süresi	80,51	1,63	80,44	2,99
Anne Ölüm Oranı ^{**}	33,36	3,99	26,26	11,64
Aşılama Oranı	94,51	2,35	93,60	2,31
Diyabet Hastane Yatışı	143,12	52,83	151,00	99,52
Önlenebilir Mortalite	132,30	33,29	118,56	40,55
Yatak Sayısı ^{**}	4,65	1,80	3,66	2,95
Hekim Sayısı	3,53	0,73	3,13	1,05
Yatan Hasta Sayısı ⁱ	168,16	42,19	119,61	47,41
Ayakta Tedavi Sayısı	948,74	158,75	976,06	43,41
Tedavi Edilebilir Mortalite	69,87	20,03	73,56	35,09
Halk Sağlığı Hizmet Sistemi Etkinliği	0,84	0,15	1,00	-
Hastane (Tedavi) Hizmet Sistemi Etkinliği	0,94	0,09	1,00	-
Genel Etkinlik	0,89	0,09	1,00	-

* %95 güven düzeyinde anlamlı Mann-Whitney U testi

** %90 güven düzeyinde anlamlı Mann-Whitney U testi

Tablo 2'deki tüm sağlık sistemi genel teknik etkinlik puanlarına bakıldığında içerisinde Türkiye'nin de yer aldığı 9 ülke teknik etkin olduğu 18 ülke ise etkin olmadığı gözlenmiştir. Sağlık sistemlerinin üç periyotluk veri ortalamaları dikkate alındığında; teknik etkin olmayan ülkelerin ortalama etkinlik puanı 0,89 (Std. Sapma: 0,09) olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde halk sağlığı ve hastane hizmetleri ortalama puanları ise sırasıyla 0,84 (Std. Sapma: 0,15) ve 0,94'tür (Std. Sapma: 0,09). Teknik etkin sağlık sistemleri daha az girdi kullanarak benzer ya da daha iyi çıktılar üretmektedirler. Teknik etkin sağlık sistemlerinin anne ölüm oranlarının teknik etkin olmayan ülkelere göre %7 daha düşük olduğu gözlenmektedir. Hastane hizmetlerinde de teknik etkin sağlık sistemleri daha az girdi kullandığı çıktılarda ise yatan hasta sayılarının düşük ayakta tedavi sayılarının yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4'te ise ülke sağlık sistemleri ile halk sağlığı ve hastane hizmetleri sistemi Malmquist İndeks puanları sunulmaktadır. OECD Ülkeleri Malmquist İndeks Puanları Saçılımı Şekil 4'te gösterilmiştir. Malmquist İndeks puanları incelendiğinde GB (Güneybatı) bölgesinde bulunan Slovenya ve Avusturya'nın halk sağlığı ve hastane hizmetlerinin her ikisinde gerileme yaşandığı ve Malmquist İndeks skorunun (toplam faktör verimliliğinin) gerilediği (<1) görülmektedir. KB (Kuzeybatı) bölgesindeki 7 ülke (Estonya, İtalya, İrlanda, Hollanda, Polonya, İzlanda, A.B.D.) hastane hizmetlerinde ilerleme (>1) ve halk sağlığı hizmetlerinde ise gerileme olmuştur (<1). GD (Güneydoğu) bölgesindeki üç ülke (Çek Cumhuriyeti, Portekiz ve Kosta Rika) halk sağlığı hizmetlerinde ilerleme (>1) ve hastane hizmetlerinde gerileme (<1) yaşamıştır. KD (Kuzeydoğu) bölgesine tekabül eden 15 ülke halk sağlığı ve hastane hizmetlerinde ilerleme

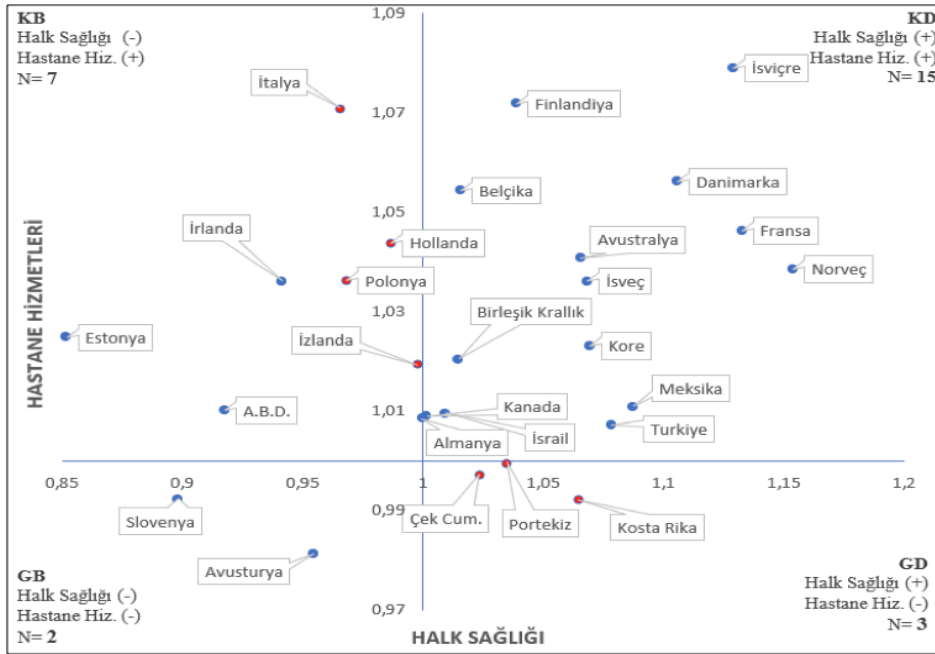
sağlamışlardır. Ayrıca, İtalya, Hollanda, İzlanda ve Polonya halk sağlığı hizmetlerinde gerileme yaşamalarına rağmen hastane hizmetlerindeki yüksek ilerleme toplam faktör verimliliğini pozitifte geçirerek sağlık sisteminde ilerleme kaydedilmesini

sağlamıştır. Benzer şekilde Çek Cumhuriyeti, Kosta Rika ve Portekiz de hastane hizmetlerinde gerileme olmasına rağmen halk sağlığı hizmetlerindeki gelişme tüm sağlık sisteminin toplam faktör verimliliği de artırmıştır.

Tablo 4. OECD Ülkeleri Malmquist İndeks Puanları

Ülkeler	Tüm Sağlık Sistemi		Halk Sağlığı			Hastane Sistemi		
	Malmquist Genel	Sıra	MI	TD	TED	MI	TD	TED
Avustralya	1,0532	6	1,0658	0,9561	1,1147	1,0408	1,0409	1
Avusturya	0,968	24	0,9548	0,9548	1	0,9814	0,9814	1
Belçika	1,0348	11	1,0157	0,9264	1,0963	1,0543	1,0123	1,0415
Kanada	1,0051	20	1,0013	1,0014	1	1,0089	1,009	1
Kosta Rika	1,0279	12	1,0647	1,0647	1	0,9923	0,9923	1
Çek Cum.	1,0104	17	1,0237	0,9365	1,0932	0,9972	1,0082	0,9891
Danimarka	1,0807	4	1,1058	0,9701	1,1399	1,0561	1,0304	1,025
Estonya	0,9344	27	0,852	0,852	1	1,0248	1,0214	1,0033
Finlandiya	1,0552	5	1,0389	0,9678	1,0734	1,0718	1,015	1,056
Fransa	1,0885	3	1,1325	1,0086	1,1229	1,0462	1,0462	1
Almanya	1,0041	21	0,9997	0,9157	1,0917	1,0085	1,0085	1
İzlanda	1,0084	19	0,9975	0,9975	1	1,0194	1,0194	1
İrlanda	0,9876	23	0,9416	0,8914	1,0564	1,0359	1,0223	1,0132
İsrail	1,0094	18	1,0094	1,0094	1	1,0095	1,0095	1
İtalya	1,0168	15	0,9656	0,9656	1	1,0708	1,0708	1
Kore	1,046	9	1,0695	1,0695	1	1,0231	1,0231	1
Meksika	1,0485	8	1,0876	1,0875	1	1,0109	1,0109	1
Hollanda	1,0149	16	0,9868	0,9767	1,0103	1,0437	1,0437	1
Norveç	1,0947	2	1,1539	1,0266	1,124	1,0385	1,0385	1
Polonya	1,0017	22	0,9683	0,9682	1	1,0362	1,0349	1,0012
Portekiz	1,0169	14	1,0346	0,9583	1,0796	0,9995	1,017	0,9827
Slovenya	0,9441	26	0,8983	0,8761	1,0253	0,9923	0,9923	1
İsveç	1,0522	7	1,0685	1,0811	0,9882	1,0361	1,0362	1
İsviçre	1,1037	1	1,129	1,129	1	1,0789	1,0789	1
Türkiye	1,0422	10	1,0784	1,0784	1	1,0072	1,0072	1
Birleşik Krallık	1,0176	13	1,0148	0,973	1,043	1,0204	1,0204	1
A.B.D.	0,9628	25	0,9177	1,0424	0,8804	1,0101	1,0076	1,0025

MI: Malmquist İndeks, TD: Teknolojik Değişme; TED: Teknik Etkinlikte Değişme



Şekil 4. OECD Ülkeleri Malmquist İndeks Puanları Saçılım

KB: Kuzey Batı, KD: Kuzey Doğu, GB: Güney Batı, GD: Güney Doğu

Teknik etkinsiz sağlık sistemleri girdi projeksiyonları (Tablo 5) incelendiğinde 2010 yılı ve 2018 yılları arasında her bir girdi değişkeni için iyileştirme sağlandığı söylenebilir. Ancak halen teknik etkinsiz sağlık sistemleri 2018 yılı verilerine göre alkol

tüketimini ortalama %18,24, halk sağlığı harcamalarını ortalama %16,42, yatak sayılarını ortalama %8,71 ve hekim sayılarını ortalama %2,73 azaltmalı ya da daha verimli alanlara kaydırmalıdır.

Tablo 5. Girdi Projeksiyonları

Yıl	Değişken	Fark (%)
2010	Alkol Tüketimi	-33,74
	Halk Sağlığı Harcamaları	-28,67
	Yatak Sayısı	-8,68
	Hekim Sayısı	-3,57
2014	Alkol Tüketimi	-27,88
	Halk Sağlığı Harcamaları	-23,70
	Yatak Sayısı	-9,28
	Hekim Sayısı	-2,02
2018	Alkol Tüketimi	-18,24
	Halk Sağlığı Harcamaları	-16,42
	Yatak Sayısı	-8,71
	Hekim Sayısı	-2,73

Dönemler arası ve alt birimlere bağlantı projeksiyonları (Tablo 6) incelendiğinde 2010 ile 2018 yılları arasında kısmen iyileşmeler görülse bile genel olarak durağan bir görünüm mevcuttur. 2018 yılı verilerine göre etkin olmayan sağlık sistemleri diyabet temelli hastane yatışlarını ortalama %5,22 azaltırsa, aşılama oranlarını da ortalama %1,13 artırırsa hastane hizmet sistemine

pozitif katkı sağlanacaktır. Periyotlar arası bağlantı projeksiyonları incelendiğinde ise 2018 yılı verileriyle halk sağlığı sistemi önlenebilir mortaliteyi ortalama %8,05, hastane hizmetleri sistemi tedavi edilebilir mortaliteyi ortalama %5,69 azaltırsa ilgili hizmet sistemleri performansında iyileşmeye yol açacak söz konusu sağlık sistemlerinin etkin sınıra erişmesine katkı sağlayacaktır.

Tablo 6. Periyod ve Birimlere Bağlantı Projeksiyonları

Yıl	Değişken	Fark (%)
2010	Diyabet Temelli Hastane Yatış	-11,12
	Aşılama	0,66
	Önlenebilir Mortalite	-8,29
	Tedavi Edebilir Mortalite	-8,52
2014	Diyabet Temelli Hastane Yatış	-4,27
	Aşılama	0,84
	Önlenebilir Mortalite	-7,07
	Tedavi Edebilir Mortalite	-5,90
2018	Diyabet Temelli Hastane Yatış	-5,22
	Aşılama	1,13
	Önlenebilir Mortalite	-8,05
	Tedavi Edebilir Mortalite	-5,69

TARTIŞMA

İyi işleyen nitelikli bir halk sağlığı hizmetleri sistemi, bir yandan toplumun genel sağlık seviyesini (statüsünü) yükselterek yataklı tedavi sisteminin yükünü hafifletmekte diğer yandan da maliyet etkili bir çözüm sunmaktadır. Çalışmada da halk sağlığı ve hastane hizmet sistemi aralarındaki ilişki aşılama oranları ve diyabet kaynaklı hastane yatışları ile sağlanmıştır. Söz konusu oranlar koruyucu ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkililiğini göstermektedir. Ayrıca, diyabet gibi kronik hastalıklarda kişinin bilgilendirilmesinin yanı sıra kendisine öz bakım sağlamanın da önemi çok yüksektir. Politika yapıcılarının, makro sağlık politikalarının yapımında dışsallıkları yüksek ve

nispeten düşük maliyetli halk sağlığı politikalarına öncelik vermelerinde fayda vardır.

Araştırmada da iki sağlık sistemi dışındaki halk sağlık sistemi teknik etkin ülkelerin tümünün hastane hizmet sistemleri de teknik etkin olarak skorlanmıştır. Estonya ve Polonya dışındaki halk sağlığı sistemi teknik etkin olarak değerlendirilen ülkelerin tümünün tedavi hizmetlerinin ve dolayısıyla tüm sağlık hizmet sistemlerinin teknik etkin olduğu gözlenmiştir. Araştırma kapsamındaki Estonya, Polonya ve Çek Cumhuriyeti ülkeleri eski doğu bloku ülkeleri arasında yer almakta olup ikinci dünya savaşı sonrası Semashko modelini benimsemiş ülkelerdir ve 1990 sonrası dönüşüm geçiren sistemlerdir. Semashko modelini benimseyen ülkelerin yapısal problemler dikkate alınmadığı takdirde genellikle koruyucu ve

birinci basamak sağlık hizmetleri gelişkin olduğu söylenebilir (44,45). Ancak Sovyetler Birliğinin dağılmasından sonra söz konusu yapısal problemler ile mali krizlerle uğraşmak zorunda kalmışlar ve reform faaliyetlerine girişmişler. Söz konusu ülkeler sağlık sistemlerinin yapısal problemlerini çözmeye çalışırken hastane hizmet sistemleri 0,76 ve 0,81 arasında puan olarak oldukça kötü performans göstermişlerdir.

Malmquist indeks sonuçlarına bakıldığında beş ülke dışındaki tüm ülkelerin toplam faktör verimliliklerini

artırdıkları gözlenmektedir. Ancak söz konusu periyotlara ait etkin olmayan sağlık sistemlerinin girdi ve bağlantı projeksiyonlarına bakıldığında hala gidilecek çok yol olduğu ortadadır. Önlenebilir mortalite oranlarında sekiz yıllık dönemde bir iyileşme sağlanamaması dikkat çekicidir. Benzer bir durum tedavi edilebilir mortalite için de geçerlidir.

Araştırmada kullanılan etkinlik ölçme yöntemi sağlık sistemlerinin etkinliğini ölçmede halk sağlığı, hastane sistemi gibi unsurları da ayrıca puanlayarak etkinliği bileşenleri açısından da şeffaflaştırmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Etik Kurulu izni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. PWC. HealthCast 2020: Creating a Sustainable Future. 2005 [cited 2022 May 17]. <https://commed.vcu.edu/IntroPH/policy/healthcast2020.pdf>.
2. Goodwin N. National Health Systems: Overview. In: International Encyclopedia of Public Health. Elsevier; 2008. p. 497-512. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123739605003117>.
3. Saltman RB, Figueras K. Avrupada Sağlık Reformu Mevcut Stratejilerin Analizi. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, editor. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. T.C. Sağlık Bakanlığı; 1998. 300 p.
4. Roberts MJ, Hsiao W, Berman P, Reich MR. Sağlık Reformunun Doğru Yapılması. Akdağ R, Mollhaliloğlu S, Ayar B, Demirel H, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları No: 784; 2009. 319 p.
5. WHO. The World Health Report 2010 Health Systems Financing: the Path to Universal Coverage. Switzerland: WHO; 2010. 106 p. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44371/9789241564021_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
6. Chisholm D, Evans DB. Improving health system efficiency as a means of moving towards universal coverage. 2010. (World health report). Report No.: 28. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/health-financing/technical-briefs-background-papers/whr-2010-background-paper-28.pdf?sfvrsn=6c107231_3&download=true Erişim tarihi: 25.04.2022.
7. Önder E, Boz C. Oecd Ülkelerinin Sağlık Sistemi Performanslarının Değerlendirilmesi. Sos Guvence. 2017;(11). <http://dergipark.gov.tr/sosyalguvence/issue/28407/302184>.
8. Retzlaff-Roberts D, Chang CF, Rubin RM. Technical efficiency in the use of health care resources: a comparison of OECD countries. Health Policy (New York). 2004;69(1):55-72. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851003002240>.
9. Ahmed S, Hasan MZ, MacLennan M, Dorin F, Ahmed MW, Hasan MM, et al. Measuring the efficiency of health systems in Asia: a data envelopment analysis. BMJ Open. 2019;9(3):e022155. <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-022155>.
10. Behr A, Theune K. Health System Efficiency: A Fragmented Picture Based on OECD Data. Pharmacoeconomics - Open. 2017;1(3):203-21. <http://link.springer.com/10.1007/s41669-017-0010-y>.
11. Cylus J, Papanicolas I, Smith PC. Health System Efficiency - How to make measurement matter for policy and management. United Kingdom: World Health Organization; 2016. 242 p. www.healthobservatory.eu.
12. WHO. The world health report 2000: health systems: improving performance. World Health Organization. 2000. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42281/WHR_2000-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
13. OECD. Health Care Systems. Paris: OECD; 2010. 212 p. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-care-systems_9789264094901-en.
14. Rettenmaier AJ, Wang Z. What determines health: a causal analysis using county level data. Eur J Heal Econ. 2013;14(5):821-34. <http://link.springer.com/10.1007/s10198-012-0429-0>.
15. Lorenzoni L, Marino A, Morgan D, James C. Health Spending Projections to 2030: New results based on a revised OECD methodology. Paris; 2019. (OECD Health Working Papers). Report No.: 110.
16. Smith PC. Measuring health system performance. Eur J Heal Econ. 2002;3(3):145-8. <http://link.springer.com/10.1007/s10198-002-0138-1>.

17. Cylus J, Papanicolas I, Smith PC. Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management. *Heal Syst Effic How to make Meas matter policy Manag.* 2016 [cited 2022 Jul 11];46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783269/>.
18. Gavurova B, Kocisova K, Sopko J. Health system efficiency in OECD countries: dynamic network DEA approach. *Health Econ Rev.* 2021;11(1):40. <https://healtheconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-021-00337-9>.
19. WHO. Everybody's business -- Strengthening health systems to improve health outcomes : WHO's framework for action. 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43918>.
20. Joumard I, Hoeller P, André C, Nicq C. *Health Care Systems.* Paris: OECD; 2010. 2012 p. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-care-systems_9789264094901-en
21. Smith PC, Papanicolas I. *Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research.* United Kingdom: Open University Press; 2012.
22. Zhang L, Cheng G, Song S, Yuan B, Zhu W, He L, et al. Efficiency performance of China's health care delivery system. *Int J Health Plann Manage.* 2017;32(3):254-63. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hpm.2425>.
23. Evans DB, Tandon A, Murray CJ, Lauer JA. The comparative efficiency of national health systems in producing health: an analysis of 191 countries. 2000. (GPE Discussion Paper Series). Report No.: 29.
24. Liu Y, Rao K, Wu J, Gakidou E. China's health system performance. *Lancet.* 2008;372(9653):1914-23. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608613628>.
25. Castaldo A, Antonelli M, De Bonis V, Marini G. Determinants of health sector efficiency: Evidence from a two-step analysis on 30 OECD Countries. *Econ Bull.* 2020;40(2):1651-66.
26. LARGERON N, Lévy P, Wasem J, Bresse X. Role of vaccination in the sustainability of healthcare systems. *J Mark Access Heal Policy.* 2015;3(1):27043. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jmahp.v3.27043>.
27. Ozcan YA, Khushalani J. Assessing efficiency of public health and medical care provision in OECD countries after a decade of reform. *Cent Eur J Oper Res.* 2017;25(2):325-43.
28. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10152):1015-35. : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618313102>.
29. de Cos PH, Moral-Benito E. Determinants of health-system efficiency: evidence from OECD countries. *Int J Health Care Finance Econ.* 2014;14(1):69-93. <http://link.springer.com/10.1007/s10754-013-9140-7>.
30. Nair C, Karim R. An overview of health care systems: Canada and selected OECD countries. *Heal reports.* 1993 [cited 2022;5(3):259-79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8199329/>.
31. Joumard I, André C, Nicq C, Chatal O. *Health Status Determinants: Lifestyle, Environment, Health Care Resources and Efficiency.* 2008. (Economics Department Working Papers). Report No.: 627.
32. Evans DB, Tandon A, Murray CJL, Lauer JA. The comparative efficiency of National of Health Systems in producing health: An analysis of 191 countries. WHO. 2000;29(29):1-36. www.who.int/healthinfo/paper29.pdf.
33. Kujawska J. Health System Efficiency in European Countries: Network Data Envelopment Analysis Approach. *Eur Res Stud J.* 2021;XXIV(Issue 2):1095-117. <http://ersj.eu/journal/2176>.

34. Miquel L, Manthey J, Rehm J, Vela E, Bustins M, Segura L, et al. Risky Alcohol Use: The Impact on Health Service Use. *Eur Addict Res.* 2018;24(5):234-44.
35. Asghar N, Rehman HU, Ali M. Cost Productivity of Healthcare Systems in OIC's Member Countries: an Application of Cost Malmquist Total Productivity Index. *Rev Econ Dev Stud.* 2019;5(3). <https://publishing.globalcsrc.org/ojs/index.php/reads/article/view/696>.
36. Allin S, Grignon M, Wang L. The determinants of efficiency in the Canadian health care system. *Heal Econ Policy Law.* 2016;11(1):39-65. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1744133115000274/type/journal_article.
37. Ravangard R, Hatam N, Teimourzad A, Jafari A. Factors Affecting the Technical Efficiency of Health Systems: A Case Study of Economic Cooperation Organization (ECO) Countries (2004-10). *Int J Heal Policy Manag.* 2014;3(2):63-9. http://www.ijhpm.com/article_2854_607.html.
38. Cooper W, Seiford L, Tone K. *Data Envelopment Analysis A Comprehensive Text with Models, Applications, References and DEA-Solver Software.* New York: Kluwer Academic Publishers; 2002.
39. Kao C. Efficiency decomposition in network data envelopment analysis: A relational model. *Eur J Oper Res.* 2009;192(3):949-62. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221707010077>.
40. Tavassoli M, Farzipoor Saen R, Faramarzi GR. Developing network data envelopment analysis model for supply chain performance measurement in the presence of zero data. *Expert Syst.* 2015;32(3):381-91. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exsy.12097>.
41. Huang J, Chen J, Yin Z. A Network DEA Model with Super Efficiency and Undesirable Outputs: An Application to Bank Efficiency in China. *Math Probl Eng.* 2014;2014:1-14. <http://www.hindawi.com/journals/mpe/2014/793192/>.
42. Tone K, Tsutsui M. Network DEA: A slacks-based measure approach. *Eur J Oper Res.* 2009;197(1):243-52. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221708004517>.
43. Färe R, Grosskopf S, Whittaker G. Network DEA. In: *Modeling Data Irregularities and Structural Complexities in Data Envelopment Analysis.* Boston, MA: Springer US; 2007. p. 209-40. http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-71607-7_12.
44. Rowena J, Peter C. S, Andrew S. *Measuring Efficiency in Health Care Analytic Techniques and Health Policy.* Cambridge University Press. New York: Cambridge University Press; 2006. 263 p.
45. Sheiman I, Shishkin S, Shevsky V. The evolving Semashko model of primary health care: the case of the Russian Federation. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018 [cited 2022 Jul 17];(11):209-20. [pmc/articles/PMC6220729/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222079/).

Evaluation of certified health training programs under the coordination of the Turkish Ministry of Health by the participants

Türkiye Sağlık Bakanlığı koordinasyonunda olan sertifikalı sağlık eğitim programlarının katılımcılar tarafından değerlendirilmesi

Gülşen TOPAKTAŞ¹ (ID), Emine ÇETİN ASLAN² (ID), Hüseyin ASLAN³ (ID)

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the certified health training programs coordinated by the Ministry of Health from the perspective of the participants, with different dimensions.

Methods: This research is a descriptive cross-sectional study. The population of the research consists of those who participated in any of the certified trainings coordinated by the Ministry of Health, during the research period. Research data were collected through the online questionnaire prepared in Google Forms. Survey questions have been prepared by the researchers, considering the general objectives of certified trainings, literature research and expert opinion. The questionnaire form consists of five parts. In the first part, there are seven multiple-choice and short-answer questions to obtain the personal information of the participants. In the other four sections, there are five-point Likert-type statements that the participants can evaluate the training program, ranging from "strongly disagree" to "strongly agree". The second part is prepared for the content of the education

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı tarafından koordine edilen sertifikalı sağlık eğitim programlarının katılımcıların bakışı açısından farklı boyutları ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu araştırma tanımlayıcı özellikte kesitsel bir çalışmadır. Araştırmanın evrenini, araştırma süresi içinde, Sağlık Bakanlığı tarafından koordinasyonu sağlanan sertifikalı eğitimlerden herhangi birine katılanlar oluşturmaktadır. Araştırma verileri, Google Forms'ta hazırlanan çevrimiçi anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Anket soruları; sertifikalı eğitimlerin genel amaçları göz önünde bulundurularak, literatür araştırması ve uzman görüşü alınarak araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Anket formu, beş bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde katılımcıların kişisel bilgilerinin elde edilmesine yönelik yedi adet çoktan seçmeli ve kısa cevaplı sorular yer almaktadır. Diğer dört bölüm katılımcıların eğitim programını değerlendirebilecekleri, "hiç katılmıyorum" ve "tamamen katılıyorum" aralığında değişen beşli Likert tipinde hazırlanmış ifadeler bulunmaktadır. İkinci bölüm eğitimin içeriğinin

¹Ministry of Health, General Directorate of Health Services, Department of Education and Certification, Ankara

²Bakırçay University, Faculty of Health Sciences, Department of Health Management, İzmir

³Sakarya University of Applied Sciences, Faculty of Health Sciences, Department of Health Management, Sakarya



İletişim / Corresponding Author : Gülşen TOPAKTAŞ

Sağlık Bakanlığı, SHGM, Eğitim ve Sertifikasyon Dai. Bşk., Bilkent Yerleşkesi, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : gulsentopaktass@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 22.09.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.02256

Topaktaş G, Çetin Aslan E, Aslan H. Evaluation of certified health training programs under the coordination of the Turkish Ministry of Health by the participants. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 549 - 566

(11 questions), the third part is for the educational environment (four questions), the fourth part is for the material of the education (four questions), and the fifth part is for the evaluation of the education as a whole (four questions). Descriptive statistics and comparative analyzes were used in the analysis of the data.

Results: 1,013 people who received one of the certificated trainings in Operating Room Nursing, Pediatric Intensive Care Nursing, Neonatal Intensive Care Nursing and Intensive Care Nursing participated in the study. While 60.12% (609) of the participants are female, 99.01% (1003) are nurses, 56.27% (570) of them are undergraduates and 77.99% (790) work in the operating room, the mean age is 28.03 years and the mean working time is 5.84 years. Participants gave a mean of (out of 5) a minimum score of 4.50, a maximum of 4.59, and an overall score of 4.55 for the questions regarding the evaluation of education. The mean score given by the participants to the questions has been found to differ by gender, the institution where the education is given, the type of certified education, the occupation year, the education level, and the type of unit they currently work in.

Conclusion: It was concluded that the participants generally found the certified training programs successful. Compared to others, the less experienced, younger and high school- graduated participants benefit more from the certified trainings.

Key Words: Certified health training, training evaluation, postgraduate education

(11 soru), üçüncü bölüm eğitim ortamının (dört soru), dördüncü bölüm eğitimin materyalinin (dört soru) ve beşinci bölüm eğitimin bütün olarak değerlendirilmesine (dört soru) yönelik hazırlanmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırmalı analizler kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya Ameliyathane Hemşireliği, Çocuk Yoğun Bakım Hemşireliği, Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşireliği ve Yoğun Bakım Hemşireliği sertifikalı eğitimlerinden birini alan 1.013 kişi katılmıştır. Katılımcıların %60,12'si (609) kadın, %99,01'i (1003) hemşire, %56,27'si (570) lisans mezunu ve %77,99'u (790) ameliyathanede çalışanlardan oluşurken yaş ortalaması 28.03, ortalama çalışma süresi 5.84 yıldır. Katılımcılar eğitimin değerlendirilmesine yönelik sorulara ortalama (5 üzerinden) en düşük 4,50, en yüksek 4,59 ve genel 4,55 puan vermişlerdir. Katılımcıların sorulara verdikleri puan ortalamalarının; cinsiyete, eğitimin verildiği kuruma, sertifikalı eğitim türüne, meslek yılına, kişilerin eğitim düzeyine ve mevcut durumda çalıştıkları birim türüne göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Görüş ve önerilere toplam 80 cevap verilmiş olup, bu yorumların 66'sında eğitimden oldukça memnun oldukları belirtilmiştir.

Sonuç: Katılımcıların genel olarak sertifikalı eğitim programlarını başarılı buldukları sonucuna varılmıştır. Diğerlerine göre daha az deneyimli, genç ve lise mezunu katılımcılar sertifikalı eğitimlerden daha fazla yararlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sertifikalı sağlık eğitimi, eğitim değerlendirme, mezuniyet sonrası eğitim

INTRODUCTION

One of the fastest growing sectors in the world is the health sector. New technologies are used in the provision of health services and new application areas are emerging day by day. Rapid developments

in the health sector require expertise and new knowledge, but also lead to the emergence of new health professions. However, there is a need for sub-specializations due to the lack of all these professions in Turkey and the diversity of practices within the profession.

Nurses and nursing services have a great importance in the delivery of health services. However, in Turkey, nurses at the associate and undergraduate level graduate with general nursing skills without specialization (Can, 2010). Among the units where nurses work, there are areas that require very different knowledge and practice. Since these qualifications are not acquired during a basic vocational training, specialization training is required for intensive care nurses to acquire the necessary qualifications in terms of knowledge, skills and attitudes (Göktepe et al., 2021). Nursing specialization in Turkey can be achieved by having a postgraduate education or a certificate of authorization according to the Nursing Regulation (Can, 2010; Torun, 2015; Nursing Regulation, 2010). Nurses with a certificate of authorization are defined in the relevant regulation as “nurses who have a certificate of authorization in the units and fields related to the nursing profession and are responsible for nursing care services related to these fields” (Nursing Regulation, 2010). Authorization certificates can be obtained through trainings organized in accordance with the Ministry of Health Certified Training Regulation.

Certified training program is defined as a formal education and/or distance education program to be organized in the field of health in order to gain competence based on specific knowledge and/or skills in a certain subject after graduation (Ministry of Health Certified Education Regulation, 2014). One of the methods adopted by the Turkish Ministry of Health to train qualified human resources is certified training programs. These trainings, according to the standards determined by the scientific commissions established by the Ministry of Health; are given through recognized private and public health institutions or directly by the Ministry of Health (Ministry of Health Certified Training Regulation, 2014). Which trainings are certified training is determined by the Ministry of Health. Among the determined certified training programs,

a total of 61 trainings were listed, including emergency care nursing, operating room nursing, gastrointestinal system endoscopy, hemodialysis for physicians and nurses, hypnosis application, leech application, health quality standards evaluator, and diagnosis-related groups (DRG), and clinical coder (Ministry of Health, 2022). There are certified training programs such as modern and traditional medicine practices for different health professionals, especially physicians and nurses. The most general feature of these trainings is that they require field-specific knowledge and skills. In other words, the aim of these trainings is to provide trainings that require specific knowledge and skills in health care applications and cannot be given in-depth in general medicine and nursing education.

Certified training programs are widely applied in the world due to the advantages it provides to patients, society and employees (Adams & Miller, 2001; Chetwynd et al., 2019; Coleman et al., 2009; Eck et al., 2016; Mahramus et al., 2014). Studies show that certified trainings improve the knowledge, skills and awareness levels of healthcare professionals (Adams & Miller, 2001; Chetwynd et al., 2019; Gesin et al., 2012; Göktepe et al., 2021; Komurcu et al., 2012; Mahramus et al., 2014). Trainings can also contribute to the development of colleagues they work with, by sharing information and training materials with their teammates, apart from the health workers who receive training (Komurcu et al., 2012). In addition, those who participate in a certified training program are more likely to work in an environment where the employer supports professional development through continuing education (Coleman et al., 2009).

The increase in the level of knowledge, skills and awareness of health professionals who receive certified training also makes a positive contribution to the patients and institutions that they serve. Coleman et al. reported positive results in symptom management and quality of life of the

intensive care nurses receiving certified training, patient and family satisfaction, and cost of care (Coleman et al., 2009). Göktepe et al. also state that it contributes to the quality and safe care of intensive care patients and increases the efficiency and effectiveness of institutions (Göktepe et al., 2021). Numerous studies have shown that satisfaction increase with health services and health outcomes provided by health professionals with certified training (Chetwynd et al., 2019; Gesin et al., 2012).

Although it has been proven by studies that certified trainings generally have significant contributions to the health workers, institutions and patients receiving the training, it is clear that the positive results obtained will be affected by the adequacy of the training. Therefore, it is important to evaluate every training given. Evaluation of training can be defined as the process of evaluating measurement results based on certain criteria in order to determine the effects and benefits of the education program. Evaluation is necessary to identify and correct the deficiencies and failings in the training program. The feedback obtained as a result of the evaluation can be used to improve the training program (Eviren, 2017). It is expected that the quality of training will increase as the deficiencies of the implemented programs are eliminated and the programs are developed. Making the right decisions that will make the programs more effective depends on researching these decisions with scientific studies and evaluating the applications (Baş, 2016). In this research, the trainings given under the coordination of the Training and Certification Department were evaluated from the perspective of the participants with different dimensions. With the evaluations provided by the participants, it is aimed to determine the areas where the certified trainings should be developed, to provide standardization and to use them as data for the changes planned to be made in the trainings.

MATERIAL and METHOD

This research is a descriptive cross-sectional study. The population of the research consists of a total of 1563 participants who participated in the certified training program between 01.04.2022 and 01.07.2022 under the coordination of the Turkish Ministry of Health. Within the scope of research, the whole population was tried to be reached, and a total of 1013 participants (approximately 65%) responded. It was tried to reach the whole research universe without making sampling.

Data collection tool

Research data were collected through the online questionnaire prepared in Google Forms. The survey questions were prepared by the researchers by taking the literature research and expert opinion. The questionnaire form consists of five parts. In the first part, there are seven multiple-choice and short-answer questions to obtain the personal information of the participants. In the other four sections, there are five- point Likert-type statements that the participants can evaluate the training program, ranging from “strongly disagree” to “strongly agree”. The second part is prepared for the content of the training (11 questions), the third part is the training environment (4 questions), the fourth part is the material of the training (4 questions), and the fifth part is for the evaluation of the education as a whole (4 questions).

Analysis of Data

Descriptive and comparative analyzes was used in the analysis of the research data. Independent Samples Tests were used for two independent group comparisons and Kruskal Wallis test was used in analyzes comparing more than two independent groups. Tamhane test, one of the post-Hoc tests, was used to determine the difference between which groups in more than two independent groups. Data analysis was done in IBM SPSS Statistics 23 statistical package program. In the study, the confidence interval was determined as 95% and the significance value was determined as $p < 0.05$.

A total of 1013 participants completed the certified training evaluation questionnaire. During the research period, operating room nursing, pediatric intensive care nursing, neonatal intensive care nursing and intensive care nursing certified training programs were organized. In the descriptive analyzes, the participants of these trainings were shown separately. However, in comparative analyzes, all intensive care units were combined as a single group as intensive care nursing. Certified trainings institutions were grouped in two groups as universities and private health institutions. Among the units where the participants currently work includes operating room, pediatric intensive care, neonatal intensive care, intensive care and other clinics and polyclinics. However, in the comparative analyzes, the units studied were included in the analyzes under three groups as operating room, intensive care units and other. The mean age and standard deviation information of the participants were given in the descriptive analysis table. In comparative analyzes, it was examined in three groups as “<30” age, “≥ 30;<40” age and “≥ 40” age. The education levels of the participants were in the descriptive analysis; high school, associate degree, undergraduate, graduate and doctorate. However, in comparative analysis; four groups as high school, associate degree, undergraduate and graduate were included in the study. Likewise, the mean and standard deviation information of the participants’ professional years are given in the descriptive table. However, in comparative analyzes, three groups were included in the evaluation as “<5” years, “≥5<10” years and “≥10” years.

Ethical Aspect of Research

The research protocol was approved by the decision of the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Bakırçay University (Date: 30.03.2022 and No: 547). In addition, written permission was obtained from the Ministry of Health General Directorate of Health Services for the implementation of the study. Informed consent was obtained online from each of the participants.

RESULTS

Within the scope of the research, 1013 participants were reached, and the descriptive information about the participants is given in Table 1. The overall mean age of the participants is approximately 28. The mean working time of the 986 participants who shared the working time information is about 6 years. Approximately 60% of the participants are female and 99.01% are nurses. Majority of them (56.27%) are undergraduate graduates and adult intensive care workers (77.99%), and intensive care nursing training was received the most (82.43%).

In Table 2, the statements used for the evaluation of certified trainings and the descriptive statistics of the scores given by the participants to the expressions are given. The mean of the scores given to the statements regarding the evaluation of certified training was found to be 4.55. The mean of the scores given to each statement varies between 4.50 and 4.59.

Comparative analyzes were made in order to determine whether the mean scores given to the statements in the questionnaire changed according to the educational institution, the type of education and the characteristics of the participants, and the analysis results were summarized in Table 3, Table 4, Table 5, Table 6 and Table 7. In Table 3, the results of comparison of the mean scores given to the expressions by gender, the institution where the education is given, and the type of education are given. Male participants stated that the contribution of training to the statements about the evaluation of the training content, the evaluation of the training environment, the evaluation of the training material and the overall evaluation of the training was higher than that of the female, and this difference was also statistically significant. Participants who received the training in private hospitals stated that the contribution of the training was higher than the participant group who received it in university hospitals. Participants who received intensive care

Table 1. Descriptive Information about the Certified Training Program

Participant Groups	n (Mean / ±SD)
Age	1013 (28.03 ±4.954)
Years of profession	986 (5.84 ±4.352)
	n / %
Gender	
Male	404 / 39.88
Female	609 / 60.12
Profession	
Nurse	1003 / 99.01
Health officer	10 / 0.99
Educational Level	
High School	356 / 35.14
Associate Degree	60 / 5.95
Undergraduate	570 / 56.27
Master's Degree	26.02.1957
Doctorate	1 / 0.10
Occupied Unit	
Intensive Care (Adult)	790 / 77.99
Operating Room	167 / 16.48
Pediatric Intensive Care	18 / 1.78
Neonatal Intensive Care	7 / 0.69
Other	31 / 3.06
Training program	
Intensive Care Nursing (Adult)	835 / 82.43
Operating Room Nursing	170 / 16.78
Neonatal Intensive Care Nursing	7 / 0.69
Pediatric Intensive Care Nursing	1 / 0.10
Total	1013 / 100.00

nursing training stated that the contribution of training to them was higher than those who received training in operating room nursing.

The comparison of the answers given by the participants to the training evaluation statements by the years of occupation is presented in Table 4. They stated that the participants who worked for “<5” and “≥5&<10” years had a higher contribution to the expressions for the evaluation of the training

compared to the participant group who worked for “≥10” years. It was determined that the participants with shorter working hours evaluated the training environment with higher scores than those with longer working hours. However, for the evaluation of the training environment, the difference between “<5” years and “≥5&<10” years employees were not found statistically significant only for the EEE-2 expression. It was concluded that the positive evaluation scores

Table 2. Descriptive Analysis Results Regarding Training Evaluation Statements

	Statements	Statement abbreviation	n	Mean \pm SD
Statements related to the evaluation of the training content	Before the training, the purpose of the training was clearly explained	ECT-1	1013	4.52 \pm 0.591
	Training was important for my professional development	ECT-2	1013	4.55 \pm 0.596
	The content of the training was suitable for the purpose of the training	ECT-3	1013	4.54 \pm 0.583
	The topics described were in line with the objectives of the training program	ECT-4	1013	4.54 \pm 0.581
	Topics were well identified	ECT-5	1013	4.55 \pm 0.579
	Topic ranking was appropriate	ECT-6	1013	4.51 \pm 0.630
	The learning methods used were appropriate to the subject	ECT-7	1013	4.50 \pm 0.611
	The training period was appropriate	ECT-8	1013	4.50 \pm 0.641
	The day and hours of the training were suitable for me	ECT-9	1013	4.55 \pm 0.570
	The methods used in the evaluation of the training were appropriate.	ECT-10	1013	4.52 \pm 0.585
	Educators were experts in their field	ECT-11	1013	4.53 \pm 0.592
Statements regarding the evaluation of the training material	The selected environment was suitable for training	EEE-1	1013	4.51 \pm 0.636
	Access to the training environment was easy	EEE-2	1013	4.59 \pm 0.523
	Technical tools used for training (projection, board, video, etc.) were sufficient	EEE-3	1013	4.56 \pm 0.563
	The selected setting was appropriate for the number of participants	EEE-4	1013	4.59 \pm 0.534
	The material provided sufficiently covered the subject of the training	EEM-1	844	4.59 \pm 0.589
	The material provided was suitable for the language used	EEM-2	841	4.59 \pm 0.589
	The material provided was scientifically sufficient	EEM-3	841	4.57 \pm 0.606
	The time of delivery of the material was appropriate	EEM-4	841	4.58 \pm 0.601
Statements regarding the overall evaluation of the training	I am satisfied that I have received the training	EEW-1	1013	4.56 \pm 0.598
	Training contributed to my professional development	EEW-2	1013	4.59 \pm 0.570
	I can use the information I receive while doing my job	EEW-3	1013	4.59 \pm 0.568
	I recommend the same training to my colleagues	EEW-4	1013	4.57 \pm 0.583
Total				4.55 \pm 0.589

Table 3. Comparison of Training Evaluation by Gender, Institution and Type of Training, and Participant Groups

		Gender			Institution where the training is given				Training type			
Evaluation Statements		N	Mean \pm SD	p		N	Mean \pm SD	p		N	Mean \pm SD	p
ECT-1	a	609	4.44 \pm 0.571	<0.001	a	916	4.49 \pm 0.598	<0.001	a	843	4.56 \pm 0.580	<0.001
	b	404	4.63 \pm 0.602		b	97	4.78 \pm 0.438		b	170	4.28 \pm 0.588	
ECT-2	a	609	4.46 \pm 0.595	<0.001	a	916	4.52 \pm 0.605	<0.001	a	843	4.60 \pm 0.572	<0.001
	b	404	4.68 \pm 0.573		b	97	4.80 \pm 0.424		b	170	4.28 \pm 0.634	
ECT-3	a	609	4.45 \pm 0.586	<0.001	a	916	4.52 \pm 0.590	<0.001	a	843	4.59 \pm 0.581	<0.001
	b	404	4.68 \pm 0.551		b	97	4.78 \pm 0.438		b	170	4.31 \pm 0.536	
ECT-4	a	609	4.46 \pm 0.572	<0.001	a	916	4.52 \pm 0.590	<0.001	a	843	4.59 \pm 0.572	<0.001
	b	404	4.67 \pm 0.571		b	97	4.79 \pm 0.407		b	170	4.29 \pm 0.562	
ECT-5	a	609	4.48 \pm 0.556	<0.001	a	916	4.52 \pm 0.586	<0.001	a	843	4.60 \pm 0.571	<0.001
	b	404	4.66 \pm 0.595		b	97	4.79 \pm 0.432		b	170	4.31 \pm 0.557	
ECT-6	a	609	4.41 \pm 0.640	<0.001	a	916	4.48 \pm 0.641	<0.001	a	843	4.55 \pm 0.624	<0.001
	b	404	4.66 \pm 0.583		b	97	4.79 \pm 0.407		b	170	4.28 \pm 0.606	
ECT-7	a	609	4.41 \pm 0.595	<0.001	a	916	4.48 \pm 0.621	<0.001	a	843	4.55 \pm 0.601	<0.001
	b	404	4.65 \pm 0.606		b	97	4.77 \pm 0.421		b	170	4.26 \pm 0.601	
ECT-8	a	609	4.40 \pm 0.661	<0.001	a	916	4.47 \pm 0.653	<0.001	a	843	4.55 \pm 0.645	<0.001
	b	404	4.66 \pm 0.573		b	97	4.79 \pm 0.407		b	170	4.26 \pm 0.560	
ECT-9	a	609	4.45 \pm 0.583	<0.001	a	916	4.52 \pm 0.579	<0.001	a	843	4.60 \pm 0.560	<0.001
	b	404	4.71 \pm 0.513		b	97	4.80 \pm 0.399		b	170	4.31 \pm 0.557	
ECT-10	a	609	4.42 \pm 0.577	<0.001	a	916	4.49 \pm 0.592	<0.001	a	843	4.55 \pm 0.597	<0.001
	b	404	4.67 \pm 0.568		b	97	4.77 \pm 0.445		b	170	4.35 \pm 0.490	
ECT-11	a	609	4.45 \pm 0.577	<0.001	a	916	4.50 \pm 0.601	<0.001	a	843	4.59 \pm 0.577	<0.001
	b	404	4.66 \pm 0.591		b	97	4.81 \pm 0.391		b	170	4.25 \pm 0.586	
EEE-1	a	609	4.36 \pm 0.688	<0.001	a	916	4.47 \pm 0.648	<0.001	a	843	4.55 \pm 0.640	<0.001
	b	404	4.73 \pm 0.466		b	97	4.80 \pm 0.399		b	170	4.29 \pm 0.572	
EEE-2	a	609	4.48 \pm 0.544	<0.001	a	916	4.57 \pm 0.530	<0.001	a	843	4.64 \pm 0.503	<0.001
	b	404	4.75 \pm 0.443		b	97	4.81 \pm 0.391		b	170	4.32 \pm 0.538	
EEE-3	a	609	4.45 \pm 0.586	<0.001	a	916	4.54 \pm 0.572	<0.001	a	843	4.61 \pm 0.551	<0.001
	b	404	4.74 \pm 0.480		b	97	4.80 \pm 0.399		b	170	4.32 \pm 0.559	
EEE-4	a	609	4.49 \pm 0.547	<0.001	a	916	4.57 \pm 0.542	<0.001	a	843	4.65 \pm 0.514	<0.001
	b	404	4.75 \pm 0.469		b	97	4.84 \pm 0.373		b	170	4.33 \pm 0.552	
EEM-1	a	445	4.47 \pm 0.602	<0.001	a	660	4.57 \pm 0.598	0.007	a	675	4.65 \pm 0.583	<0.001
	b	399	4.72 \pm 0.546		b	78	4.73 \pm 0.475		b	169	4.32 \pm 0.539	
EEM-2	a	443	4.48 \pm 0.595	<0.001	a	763	4.57 \pm 0.601	<0.001	a	675	4.66 \pm 0.581	<0.001
	b	398	4.71 \pm 0.558		b	78	4.77 \pm 0.424		b	166	4.30 \pm 0.531	
EEM-3	a	443	4.44 \pm 0.626	<0.001	a	763	4.55 \pm 0.618	<0.001	a	673	4.64 \pm 0.593	<0.001
	b	398	4.71 \pm 0.550		b	78	4.77 \pm 0.424		b	168	4.27 \pm 0.565	

Table 3 (cont). Laboratory tests in patients with ocular symptoms

Evaluation Statements	Gender			Institution where the training is given			Training type					
	N	Mean ±SD	p	N	Mean ±SD	p	N	Mean ±SD	p			
EEM-4	a	444	4.44±0.630	<0.001	a	763	4.56±0.611	<0.001	a	674	4.65±0.592	<0.001
	b	397	4.72±0.531		b	78	4.74±0.468		b	167	4.29±0.552	
EEW-1	a	609	4.46±0.584	<0.001	a	916	4.54±0.609	<0.001	a	843	4.62±0.575	<0.001
	b	404	4.71±0.587		b	97	4.79±0.407		b	170	4.28±0.625	
EEW-2	a	609	4.49±0.568	<0.001	a	916	4.57±0.580	<0.001	a	843	4.64±0.559	<0.001
	b	404	4.75±0.538		b	97	4.80±0.399		b	170	4.35±0.559	
EEW-3	a	609	4.48±0.568	<0.001	a	916	4.57±0.577	<0.001	a	843	4.64±0.552	<0.001
	b	404	4.76±0.528		b	97	4.80±0.424		b	170	4.36±0.591	
EEW-4	a	609	4.47±0.576	<0.001	a	916	4.55±0.592	<0.001	a	843	4.63±0.565	<0.001
	b	404	4.73±0.559		b	97	4.79±0.432		b	170	4.30±0.594	

The mean difference is significant at the 0.05 level.

Gender: a= Female, b= Male

Institution of training: a= University hospital, b= Private hospital

Training type: a= Intensive care nursing, b= Operating room nursing

* ECT: Evaluation of the content of the training, EEE: Evaluation of the educational environment
EEM: Evaluation of educational material, EEW: Evaluation of education as a whole

of the employees for “<5” and “≥5&<10” years were higher than those who worked for “≥10” years for the statements of evaluation of training material and expressions of joint evaluation of training, and this was statistically significant.

Kruskal Wallis test results, in which the educational evaluation scores of the participants were compared according to their education levels, are given in Table 5. The difference between the groups was determined by Tamhane test results. However, the analysis results that were not statistically significant in the pairwise comparison were left blank.

According to these results, the high school graduate participants found ECT-1, ECT-4, ECT-5, ECT-6, ECT-7, ECT-8, ECT-10, EEE-1, EEE-2, EEE-3, EEE-4, EEW-1 and EEW-3 evaluation statements more positively than the associate degree participants, that is, they stated that the contribution of education to them is higher. In addition, the undergraduate participants evaluated ECT-1, ECT-6, ECT-7, ECT-8,

ECT-10, EEM-1, EEM-2, EEM-3, EEM-4, EEW-1 and EEW-3 evaluation statements more positively than the associate degree graduates and stated that training contributed more to them. When we look at the evaluation results of high school and undergraduate education, it was determined that high school graduates evaluate training more positively than undergraduate graduates only for the expressions EEM-1, EEM-2, EEM-3 and EEM-4. According to the high school and graduate group training evaluation comparisons, it has been concluded that high school graduates evaluate training more positively only in EEM-2 and EEM-3 statements. In general, it is noteworthy that high school graduates evaluate training more positively.

The training evaluation comparison results by the departments of the participants are presented in Table 6. Participants working in the intensive care unit gave higher scores to the questionnaires than those working in the operating room and other

Table 4. Comparison of Training Evaluations of Participants according to Working Hours

	Year of Occupation	n	Mean ±SD	p			Year of Occupation	n	Mean ±SD	p	
ECT-1	a	458	4.54±0.613	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-1	a	458	4.62±0.577	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	381	4.59±0.558				b	381	4.48±0.713		
	c	147	4.27±0.541				c	147	4.23±0.511		
ECT-2	a	458	4.59±0.615	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-2	a	458	4.66±0.513	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.61±0.540				b	381	4.61±0.525		
	c	147	4.28±0.617				c	147	4.33±0.471		
ECT-3	a	458	4.58±0.613	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-3	a	458	4.66±0.535	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	381	4.59±0.554				b	381	4.54±0.595		
	c	147	4.32±0.523				c	147	4.31±0.494		
ECT-4	a	458	4.58±0.598	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-4	a	458	4.69±0.514	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	381	4.59±0.558				b	381	4.59±0.543		
	c	147	4.31±0.544				c	147	4.34±0.475		
ECT-5	a	458	4.60±0.599	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-1	a	373	4.64±0.609	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.59±0.548				b	300	4.67±0.555		
	c	147	4.29±0.539				c	147	4.28±0.521		
ECT-6	a	458	4.55±0.641	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-2	a	371	4.63±0.622	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.55±0.629				b	300	4.69±0.536		
	c	147	4.28±0.571				c	146	4.27±0.516		
ECT-7	a	458	4.55±0.627	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-3	a	370	4.62±0.628	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.54±0.617				b	301	4.66±0.588		
	c	147	4.29±0.499				c	146	4.27±0.502		
ECT-8	a	458	4.53±0.706	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-4	a	370	4.65±0.586	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.55±0.586				b	301	4.66±0.593		
	c	147	4.28±0.534				c	146	4.22±0.544		
ECT-9	a	458	4.61±0.567	<0.001	(a-c) (b-c)	EEW-1	a	458	4.62±0.613	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.59±0.563				b	381	4.60±0.583		
	c	147	4.28±0.534				c	147	4.28±0.521		
ECT-10	a	458	4.54±0.624	<0.001	(a-c) (b-c)	EEW-2	a	458	4.66±0.575	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.58±0.550				b	381	4.62±0.543		
	c	147	4.30±0.502				c	147	4.33±0.565		
ECT-11	a	458	4.58±0.630	<0.001	(a-c) (b-c)	EEW-3	a	458	4.65±0.582	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	381	4.58±0.535				b	381	4.62±0.546		
	c	147	4.25±0.547				c	147	4.35±0.532		
						EEW-4	a	458	4.63±0.597	<0.001	(a-c) (b-c)
						b	381	4.61±0.548			
						c	147	4.31±0.569			

The mean difference is significant at the 0.05 level.
Occupation year: a="<5", b="≥5<10", c="≥10"

* ECT: Evaluation of the content of the training, EEE: Evaluation of the educational environment
EEM: Evaluation of educational material, EEW: Evaluation of education as a whole

Table 5. Comparison of training evaluations of the participants according to their education levels

	Education Level	n	Mean ±SD	p			Education Level	n	Mean ±SD	p	
ECT-1	a	356	4.59±0.521	<0.001	(a-b) (b-c)	EEE-1	a	356	4.56±0.609	0.024	
	b	60	4.28±0.490				b	60	4.43±0.533		
	c	570	4.49±0.617				c	570	4.50±0.636		
	d	27	4.52±0.893				d	27	4.11±0.974		
ECT-2	a	356	4.61±0.510	0.078		EEE-2	a	356	4.63±0.489	0.142	
	b	60	4.45±0.534				b	60	4.48±0.504		
	c	570	4.53±0.630				c	570	4.58±0.528		
	d	27	4.33±0.877				d	27	4.41±0.797		
ECT-3	a	356	4.59±0.542	0.040		EEE-3	a	356	4.60±0.501	0.148	
	b	60	4.42±0.497				b	60	4.53±0.503		
	c	570	4.53±0.604				c	570	4.56±0.582		
	d	27	4.37±0.742				d	27	4.22±0.892		
ECT-4	a	356	4.60±0.524	0.018	(a-b)	EEE-4	a	356	4.63±0.496	0.094	
	b	60	4.40±0.494				b	60	4.50±0.504		
	c	570	4.53±0.613				c	570	4.60±0.535		
	d	27	4.41±0.694				d	27	4.30±0.869		
ECT-5	a	356	4.61±0.510	0.025	(a-b)	EEM-1	a	261	4.72±0.458	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	60	4.42±0.497				b	52	4.17±0.430		
	c	570	4.53±0.619				c	504	4.57±0.626		
	d	27	4.44±0.641				d	27	4.37±0.792		
ECT-6	a	356	4.59±0.567	<0.001	(a-b) (b-c)	EEM-2	a	262	4.73±0.470	<0.001	(a-b) (a-c) (a-d) (b-c)
	b	60	4.25±0.508				b	51	4.16±0.367		
	c	570	4.50±0.650				c	502	4.57±0.627		
	d	27	4.19±0.921				d	26	4.31±0.736		
ECT-7	a	356	4.55±0.567	<0.001	(a-b) (b-c)	EEM-3	a	262	4.72±0.474	<0.001	(a-b) (a-c) (a-d) (b-c)
	b	60	4.25±0.474				b	50	4.18±0.388		
	c	570	4.52±0.622				c	502	4.55±0.635		
	d	27	4.22±0.934				d	27	4.15±0.907		
ECT-8	a	356	4.57±0.589	<0.001	(a-b) (b-c)	EEM-4	a	262	4.73±0.472	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	60	4.28±0.524				b	51	4.16±0.367		
	c	570	4.50±0.666				c	501	4.55±0.642		
	d	27	4.22±0.801				d	27	4.33±0.784		
ECT-9	a	356	4.60±0.524	0.136		EEW-1	a	356	4.60±0.530	<0.001	(a-b) (b-c)
	b	60	4.47±0.503				b	60	4.28±0.454		
	c	570	4.53±0.599				c	570	4.58±0.623		
	d	27	4.44±0.641				d	27	4.37±0.926		

Table 5 (cont). Comparison of training evaluations of the participants according to their education levels

Education Level		n	Mean ±SD	p		Education Level		n	Mean ±SD	p	
ECT-10	a	356	4.57±0.550	<0.001	(a-b) (b-c)	EEW-2	a	356	4.60±0.540	<0.001	
	b	60	4.27±0.446				b	60	4.45±0.502		
	c	570	4.51±0.614				c	570	4.61±0.586		
	d	27	4.52±0.580				d	27	4.52±0.700		
ECT-11	a	356	4.59±0.531	0.110		EEW-3	a	356	4.61±0.517	<0.001	(a-b) (b-c)
	b	60	4.53±0.566				b	60	4.33±0.510		
	c	570	4.51±0.617				c	570	4.61±0.573		
	d	27	4.30±0.775				d	27	4.44±0.974		
						EEW-4	a	356	4.59±0.547	0.015	
							b	60	4.42±0.497		
							c	570	4.59±0.598		
							d	27	4.37±0.792		

The mean difference is significant at the 0.05 level.

Education level: a= "High School", b= "Associate Degree", c= "Undergraduate", d= "Postgraduate"

* ECT: Evaluation of the content of the training, EEE: Evaluation of the educational environment

EEM: Evaluation of educational material, EEW: Evaluation of education as a whole

units. However, although they gave higher scores to the statements regarding the evaluation of the training material, this difference was not found to be statistically significant. Although those working in the operating room generally gave higher scores to the education evaluation expressions than those working in other units, only the difference in the EEE-1 expression was found to be statistically significant.

The comparison of the training evaluation scores of the participants by age groups is given in Table 7. For all evaluation statements, the evaluation scores of participants aged "<30" are higher than participants aged "≥40". Likewise, participants in the "≥30 & <40" age group scored higher than the "≥40" age group

of all training evaluation statements, except for the EEE-1 and EEM-4 statements. The positive training evaluation scores of the participants in the age group "<30" were found to be statistically significant only for the expressions EEE-1, EEM-1, EEM-2 and EEM-4.

DISCUSSION

In this research, it was aimed to evaluate the contribution of the certified trainings made under the coordination of the Turkish Ministry of Health to the participants. The contribution of the trainings was evaluated by the participants' own opinions. Certified trainings for healthcare professionals are one of

Table 6. Comparison of training evaluations of the participants according to the units they work

	Unit they work	n	Mean ±SD	p			Unit they work	n	Mean ±SD	p		
ECT-1	a	815	4.58±0.579	<0.001	(a-b) (a-c)	EEE-1	a	815	4.58±0.618	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)	
	b	167	4.29±0.592				b	167	4.31±0.567			
	c	31	4.13±0.428				c	31	3.71±0.693			
ECT-2	a	815	4.62±0.570	<0.001	(a-b) (a-c)	EEE-2	a	815	4.66±0.500	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.29±0.632				b	167	4.33±0.531			
	c	31	4.13±0.499				c	31	4.16±0.454			
ECT-3	a	815	4.60±0.577	<0.001	(a-b) (a-c)	EEE-3	a	815	4.63±0.550	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.32±0.539				b	167	4.33±0.554			
	c	31	4.13±0.499				c	31	4.13±0.428			
ECT-4	a	815	4.61±0.570	<0.001	(a-b) (a-c)	EEE-4	a	815	4.66±0.511	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.30±0.565				b	167	4.34±0.555			
	c	31	4.16±0.454				c	31	4.19±0.402			
ECT-5	a	815	4.61±0.572	<0.001	(a-b) (a-c)	EEM-1	a	668	4.66±0.580	<0.001	(a-b)	
	b	167	4.32±0.552				b	166	4.33±0.532			
	c	31	4.19±0.477				c	10	4.10±0.738			
ECT-6	a	815	4.57±0.627	<0.001	(a-b) (a-c)	EEM-2	a	668	4.66±0.582	<0.001	(a-b)	
	b	167	4.29±0.602				b	163	4.30±0.534			
	c	31	4.16±0.454				c	10	4.40±0.516			
ECT-7	a	815	4.57±0.599	<0.001	(a-b) (a-c)	EEM-3	a	666	4.65±0.591	<0.001	(a-b)	
	b	167	4.28±0.598				b	165	4.28±0.569			
	c	31	4.13±0.562				c	10	4.30±0.675			
ECT-8	a	815	4.56±0.649	<0.001	(a-b) (a-c)	EEM-4	a	667	4.65±0.588	<0.001	(a-b)	
	b	167	4.28±0.556				b	164	4.30±0.547			
	c	31	4.16±0.454				c	10	4.10±0.876			
ECT-9	a	815	4.61±0.560	<0.001	(a-b) (a-c)	EEW-1	a	815	4.64±0.570	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.32±0.552				b	167	4.28±0.629			
	c	31	4.16±0.454				c	31	4.10±0.473			
ECT-10	a	815	4.57±0.595	<0.001	(a-b) (a-c)	EEW-2	a	815	4.66±0.556	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.36±0.481				b	167	4.36±0.562			
	c	31	4.10±0.539				c	31	4.19±0.477			
ECT-11	a	815	4.60±0.578	<0.001	(a-b) (a-c)	EEW-3	a	815	4.65±0.549	<0.001	(a-b) (a-c)	
	b	167	4.26±0.583				b	167	4.37±0.595			
	c	31	4.19±0.477				c	31	4.19±0.477			
							EEW-4	a	815	4.65±0.564	<0.001	(a-b) (a-c)
								b	167	4.31±0.590		
								c	31	4.13±0.428		

The mean difference is significant at the 0.05 level.

The unit they work: a= “Intensive care units”, b= “Operating room”, c= “Other”

Table 7. Comparison of Training Evaluations of the Participants by Age

		Age	n	Mean ±SD	p		Age	n	Mean ±SD	p	
ECT-1	a	774	4.53±0.598	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-1	a	774	4.55±0.631	<0.001	(a-b) (a-c)
	b	196	4.53±0.549				b	196	4.40±0.668		
	c	43	4.16±0.531				c	43	4.28±0.454		
ECT-2	a	774	4.56±0.593	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-2	a	774	4.61±0.526	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.57±0.555				b	196	4.56±0.508		
	c	43	4.16±0.688				c	43	4.30±0.465		
ECT-3	a	774	4.55±0.595	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-3	a	774	4.60±0.555	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.56±0.547				b	196	4.49±0.595		
	c	43	4.26±0.441				c	43	4.28±0.454		
ECT-4	a	774	4.56±0.585	<0.001	(a-c) (b-c)	EEE-4	a	774	4.62±0.536	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.55±0.567				b	196	4.55±0.519		
	c	43	4.23±0.488				c	43	4.30±0.465		
ECT-5	a	774	4.57±0.579	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-1	a	618	4.64±0.585	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	196	4.53±0.586				b	183	4.50±0.592		
	c	43	4.23±0.427				c	43	4.21±0.466		
ECT-6	a	774	4.52±0.636	<0.001	(a-c) (b-c)	EEM-2	a	616	4.64±0.591	<0.001	(a-b) (a-c) (b-c)
	b	196	4.51±0.628				b	182	4.50±0.583		
	c	43	4.23±0.427				c	43	4.26±0.441		
ECT-7	a	774	4.52±0.626	0.001	(a-c) (b-c)	EEM-3	a	616	4.61±0.614	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.51±0.568				b	182	4.50±0.583		
	c	43	4.26±0.441				c	43	4.23±0.427		
ECT-8	a	774	4.52±0.657	0.001	(a-c) (b-c)	EEM-4	a	616	4.64±0.582	<0.001	(a-b) (a-c)
	b	196	4.49±0.603				b	182	4.44±0.643		
	c	43	4.26±0.441				c	43	4.23±0.480		
ECT-9	a	774	4.57±0.575	<0.001	(a-c) (b-c)	EEW-1	a	774	4.58±0.611	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.53±0.559				b	196	4.57±0.546		
	c	43	4.26±0.441				c	43	4.21±0.466		
ECT-10	a	774	4.53±0.594	0.001	(a-c) (b-c)	EEW-2	a	774	4.61±0.568	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.53±0.568				b	196	4.59±0.571		
	c	43	4.26±0.441				c	43	4.26±0.492		
ECT-11	a	774	4.55±0.601	<0.001	(a-c) (b-c)	EEW-3	a	774	4.60±0.579	<0.001	(a-c) (b-c)
	b	196	4.53±0.540				b	196	4.61±0.520		
	c	43	4.19±0.546				c	43	4.26±0.492		
						EEW-4	a	774	4.59±0.585	<0.001	(a-c) (b-c)
					b		196	4.58±0.572			
					c		43	4.23±0.480			

The mean difference is significant at the 0.05 level.

Age: a = "<30", b = "≥30 &<40", c = "≥ 40"

* ECT: Evaluation of the content of the training, EEE: Evaluation of the educational environment
EEM: Evaluation of educational material, EEW: Evaluation of education as a whole

the methods that are frequently used in providing specialization in different countries of the world, and it has become widespread due to the emergence of new application areas. In terms of healthcare professionals, certified training is seen as a way to demonstrate competence and excellence (Jenkins & Smith, 2008). In the international literature, it is seen that trainings related to perinatology nursing (Komurcu et al., 2012), oncology nursing (Coleman et al., 2009), emerging infectious disease (Valentine et al., 2015), long-term care for nurse assistants (Parks et al., 2005), delirium screening program (Gesin et al., 2012), breastfeeding counseling (Chetwynd et al., 2019), community family educators (Eck et al., 2016) and heart disease care (Mahramus et al., 2014) were organized and the contribution of these trainings to the professional knowledge and skills of health workers was evaluated.

In the study, it was found that the participants evaluated the certified trainings with a mean of 4.55 points out of 5 points, and the points given to each statement were above a mean of 4.50 points. According to this scoring, it is possible to conclude that the participants are generally satisfied with the training. When the generally education is evaluated; the participants stated that they were satisfied with the training and it contributed to their professional development. It was given scores between 4.56 and 4.59 for the statements by them that they would recommend this training to their colleagues. This result shows that the education has achieved its purpose. Eck et al. found the overall satisfaction with the community family training program as 4.61 and the skills they gained as 4.36 (Eck et al., 2016). Göktepe et al. found the contribution of intensive care training to be 69.2% (Göktepe et al., 2021). Tiryaki and Kelağalar, on the other hand, found the overall satisfaction rate of the intensive care certified training program to be 92.4% (Tiryaki & Kelağalar, 2019).

It is seen that the satisfaction of the participants from the training program can differ depending on both the certified training given and the personal

characteristics of the trainees. Among the evaluated features related to the certified training given, a difference was found between the type of certified training and where the training given either by the university or private institutions. Intensive care nursing training is scored higher than surgical nursing training and training organized in private institutions is found to be more beneficial than those provided by the university. It is thought that this finding may be due to the fact that intensive care nursing training is given more widely, and that a more systematic program is followed. In addition, it is possible that intensive care nursing needs a wide knowledge and the satisfaction of meeting this need may have a share. In terms of the type of institution providing the training, it is seen that the trainings organized in private health institutions were given higher points in all of the statements that evaluate the training content, training material, the environment in which the training is given and the training in general. Based on the research findings, it is possible to state that private institutions can conduct training more successfully than universities.

In terms of the characteristics of the trainees, the training evaluation scores have been found to differ based on gender, working time, education level, the unit they work in the current situation and age groups. It was found that men, those with a lower education level, those who work in intensive care units, those who are younger, and those who have shorter working hours evaluate their training with higher scores than their counterparts. Based on the findings of the research, it is thought that the higher scoring of certified education by young people with shorter working hours and low educational level can be explained by the fact that they have lower knowledge and skill levels compared to their counterparts, and therefore they feel the need for higher education. It is possible that meeting a higher need will generate higher satisfaction. It is possible that the evaluation of the training of those working in intensive care units with higher scores stemmed from the fact that they had the opportunity to directly apply what they

learned in the training to the working environment and that they could better evaluate the necessity of this information. The descriptive findings of the study also show that certified trainings are mostly taken by young people (mean 28.03 years), those in the first years of the profession (mean 5.84 years), and intensive care workers (77.99%). With this aspect, it shows that the certified trainings are taken by those who can benefit most from the trainings. Similarly, Tiryaki and Kelağalar found that the mean age of the intensive care nursing training participants was 29.33 years and 89.6% had a working time of less than five years (Tiryaki & Kelağalar, 2019). However, Göktepe et al. found that the mean age of those trained in adult intensive care certifications was 31.7 years and the mean working time was 10.4 years.

This research has some limitations. First, the evaluation of training was made with the subjective evaluations of the individuals. Secondly, a total of 61 certified trainings were carried out under the coordination of the Turkish Ministry of Health. However, since few certified trainings type were completed during the research period, it was not possible to evaluate other trainings.

In conclusion; certified trainings for healthcare professionals are a frequently preferred method for providing field-specific knowledge and skills to healthcare professionals in Turkey and around the world. Especially in countries

such as Turkey, where specialization in nursing cannot be achieved in undergraduate education, certified training becomes more important.

It has been concluded that those who are young, have a low level of education, are in the first years of the profession, and those who work in fields related to education have more benefits from the certified trainings in the research. Based on the results of the research, it is recommended to give priority to these groups in order to contribute more to the health workers and the health system in certified trainings.

It is seen that the participants evaluate the certified trainings given in private institutions more successfully than those given in universities. If the difference was only due to the training environment, it could be explained by the private sector having better physical infrastructure. However, the fact that the private sector is more successful in terms of training content and educators shows that universities need some improvements.

In this study, a difference has been found in the scores indicating the benefit obtained from the trainings according to the type of training, the type of the training institution and the characteristics of the participants. In future studies, it is thought that analyzing the causes of these differences in depth and investigating whether the difference continues in practice will contribute to both the literature and the more effective conduct of certified trainings.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study was approved by the İzmir Bakırçay University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 30.03.2022 and No: 547).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Adams D, Miller BK. (2001). Professionalism in nursing behaviors of nurse practitioners. *Journal of Professional Nursing*, 17(4), 203-10.
2. Baş, G. (2016). Eğitim programlarını değerlendirme ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Turkish Journal of Educational Studies*, 3(1), 53-80. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/402952>.
3. Can, G. (2010). Nursing Education in Turkey. *Nurse Educator*, 35(4), 146-7.
4. Chetwynd EM, Wasser HM, Poole C. (2019). Breastfeeding Support Interventions by International Board Certified Lactation Consultants: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Human Lactation*, 35(3), 424-40.
5. Coleman E, Coon SK, Lockhart K, Kennedy RL, Montgomery R, Copeland N, et al. Effect of Certification in Oncology Nursing on Nursing-Sensitive Outcomes (Reprinted from *Clinical Journal of Oncology Nursing*, vol 13, pg 165-172, 2009). *Journal of Nursing Administration*, 13(2), 165-72.
6. Eck K, Alleman GP, Quick V, Martin-Biggers, J, Hongu N, Byrd-Bredbenner C. Evaluation of a Childhood Obesity Prevention Online Training Certificate Program for Community Family Educators. *Journal of Community Health*, 41(6), 1187-95.
7. Eviren ÖS. Eğitim değerlendirme modelleri. *Sınırsız Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2(3), 57-76. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/365032>
8. Gesin BG, Russell BB, Lin AP, Norton HJ, Evans SL, Devlin JW. Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *American Journal of Critical Care*, 21(1), e1-11.
9. Göktepe N, Türkmen E, Bozkurt G, Kıraner E, Akbal Ergün Y, Ersöz Y, et al. Views of Critical Care Nurses Participating in an Adult Intensive Care Nursing Certification Program. *Turkish Journal of Intensive Care*, 19(3), 123-30.
10. Jenkins JB, Smith EL. Creating a successful certification examination review program: the nursing process approach. *Journal for Nurses in Staff Development*, 24(1), 4-9.

11. Komurcu N, Demirci N, Yıldız H, Eksi Z, Gurkan OC, Potur DC, et al. Evaluation of Perinatology Nursing Certificate Program. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 47, 1130-4.
12. Mahramus T, Penoyer DA, Frewin S, Chamberlain L, Wilson D, Sole M Lou. Assessment of an educational intervention on nurses' knowledge and retention of heart failure self-care principles and the Teach Back method. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*, 43(3), 204-12.
13. Parks SM, Haines C, Foreman D, McKinstry E, Maxwell TL. Evaluation of an educational program for long-term care nursing assistants. *Journal of the American Medical Directors Association*, 6(1), 61-5.
14. Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği, 1 (2014). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/02/20140204-2.htm>.
15. Tiryaki Ö, Kelağalar E. Our intensive care nursing certified training program results. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 23(3), 151-9. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/913861>.
16. Torun N. (2015). Sağlık-Sen Hemşirelik Sempozyumu. Hemşirelikte Uzmanlaşma ve Branşlaşma, 40-7. <http://www.saglikxen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/18ff9e234cb7bc9d00d3d2a85ee8f975.pdf>.
17. Hemşirelik Yönetmeliği, Pub. L. No. 08.03.2010 tarih ve 27515 sayılı (2010). <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=13830&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>.
18. Valentine MA, Perdue CL, Cummings JF, Smith JC, Gray GC. Evaluation of the certificate in emerging infectious disease research and the certificate in one health training programs, University of Florida. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 5(1), 23-31.

Türkiye’de yeni üretilen ve geliştirilmekte olan nikotin ve tütün ürünleri ile ilgili yasal düzenlemeler

Legal regulations regarding new and developing nicotine and tobacco products in Türkiye

Benay CAN EKE¹ (ID), Yunus YÜCE² (ID)

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tütün ürünlerinin kullanımını önlenabilir küresel salgın olarak tanımlamıştır. DSÖ bu salgını önlemek için ülkelerin uygulamaları gereken ve kısaca MPOWER olarak bilinen politika konu başlıklarını belirlemiştir. Ülkelerin bu konu başlıkları için yaptığı faaliyetleri izlemekte ve yıllık raporlarda yayınlamaktadır. DSÖ’nün önderliğinde yapılan çalışmalar sonucunda ülkelerin tütün ürünleri kullanımı azalmıştır. Dünya’da 2000 yılında %32,7 olan tütün ürünleri kullanımının 2025 yılında %20,4’e düşmesi beklenmektedir. Ülkemizde ise yine aynı şekilde %32,9’dan %29,9’a düşmesi öngörülmektedir. Ülkemiz DSÖ’nün Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi kapsamında politika paketini başarılı bir şekilde uygulamış ve bunun sonucunda MPOWER önlemlerini en yüksek başarı düzeyinde tam olarak uygulayan iki ülkeden biri olmuştur. Tütün ürünlerinin üretimini ve satışını yapan firmalar bu gelişmeler karşısında yeni ürünleri piyasaya sürmüşlerdir. Bu ürünlerden en popüler olanları Elektronik Nikotin Olan/Olmayan Dağıtım Sistemleri (ENDS/ENNDS) ve Isıtılmış Tütün Ürünleri’ (HTPs) dir. Bu yeni ürünlerin hedef kitlesinin daha çok 13 yaş ve üstü olması ve gençler arasında çok hızlı yayılması tütünlü olan savaşta yeni cephelerin

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) defined the use of tobacco products as a preventable global epidemic. WHO has determined the policy topics that countries should implement to prevent this epidemic, known as MPOWER for short. It follows the activities of countries for these topics and publishes them in annual reports. As a result of the studies carried out under the leadership of WHO, the use of tobacco products by countries has decreased. The use of tobacco products, which was 32.7% in the world in 2000, is expected to decrease to 20.4% in 2025. In our country, it is predicted to decrease from 32.9% to 29.9% in the same way. Our country has successfully implemented the policy package within the scope of WHO’s Framework Convention on Tobacco Control, and as a result, it has become one of the two countries that fully implemented MPOWER measures at the highest level of success. Companies that manufacture and sell tobacco products have launched new products in the face of these developments. The most popular of these products are Electronic Nicotine/Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS) and Heated Tobacco Products (HTPs). The fact that the target audience of these new products is mostly 13 years old and over and their rapid spread among young

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD., Ankara

²Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüketici Güvenliği ve Halk Sağlığı Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Yunus YÜCE

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tük. Güv. ve Halk Sağ. Lab. Dai. Bşk., Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : yunusyuce20@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 07.07.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.36974

Eke Can B, Yüce Y. Türkiye’de yeni üretilen ve geliştirilmekte olan nikotin ve tütün ürünleri ile ilgili yasal düzenlemeler. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 79(3): 567 - 578

açılmasına neden olmuştur. Yeni ürünlerin bu kadar hızlı yayılmasında, görüntülerinin gençleri cezbedecek şekilde tasarlanması, sigaraya alternatif ürün olarak sunulması ve daha az zararlı algısının oluşturulması etkili olmuştur. Yapılan çalışmalarda bu ürünlerin zararsız olmadığı ortaya koyulmuştur. DSÖ bu konuda zararın azaltılmasının insan sağlığı açısından riski azaltmadığını bildirmiştir. Ülkelerin bu yeni ürünlere bakış açısının ve yasal düzenlemelerinin birbirinden farklı olması kullanımı etkileyen ikinci en önemli faktördür. Bazı ülkeler yasaklarken bazı ülkeler de satışına izin vermiştir. Bu derleme yeni ortaya çıkan ve geliştirilmekte olan nikotin ve tütün ürünleri ile ilgili ülkemizde uygulanan yasal düzenlemeler hakkında ayrıntılı bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: E-sigara, nikotin, HTP, tütün, tütün kontrolü

people has led to the opening of new fronts in the war against tobacco. The rapid spread of new products was influenced by the fact that their appearance was designed to attract young people, presented as an alternative to cigarettes, and created a perception of less harm. Studies have shown that these products are not harmless. WHO has stated that reducing the damage does not reduce the risk in terms of human health. The second most important factor affecting the use is the different perspectives and legal regulations of countries on these new products. While some countries have banned it, some countries have allowed its sale. This review aims to provide detailed In this review, about the legal regulations made in our country regarding novel and emerging nicotine and tobacco products.

Key Words: E-cigarette, nicotine, HTP, tobacco, tobacco control

GİRİŞ

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı geçmişten bugüne ülkemizin ve dünyanın problemi olarak halen yerini korumaktadır. DSÖ tütün ürünlerinin kullanımını önenebilir küresel salgın olarak tanımlamıştır.

2003 yılında DSÖ tarafından, tütünle olan savaşı küresel anlamda birlikteliği sağlamak ve ülkelere yol göstermek amacıyla ‘Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi’ çıkartılmıştır. Sözleşme ülkelerden en temel anlamda altı maddelik bir politika paketini uygulamalarını istemiştir. Politika maddeleri kısaca MPOWER olarak ifade edilen, izle (M), koru (P), yardım et (O), uyar (W), reklamını, tanıtım ve sponsorluğu yasakla (E), vergileri ve fiyatı artır (R) İngilizce kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır. Ülkemiz 2004 yılında bu sözleşmeyi imzalamıştır. Buradaki maddeler dikkate alınarak Tütün Kontrolü Strateji Belgesi ve Eylem Planları hazırlanmıştır. İlk

eylem planı 2008-2012 dönemleri için, ikinci eylem planı 2015-2018, son eylem planı ise 2018-2023 yıllarını kapsayacak şekilde hazırlanmıştır (1).

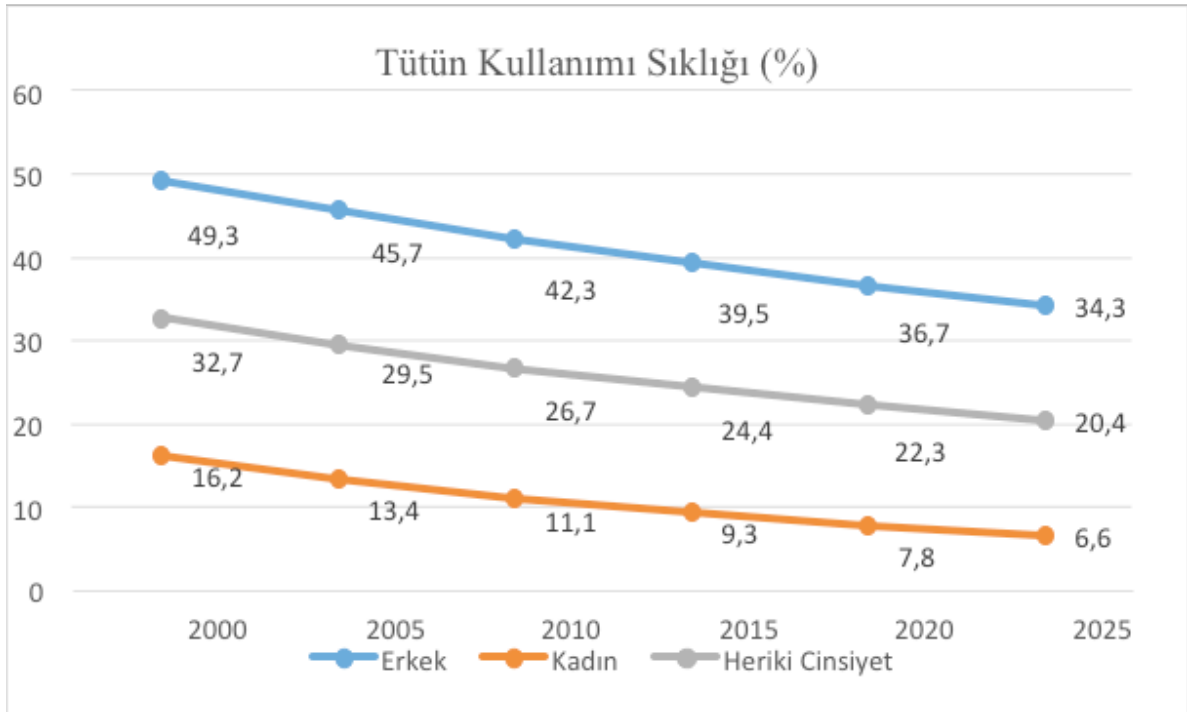
DSÖ’nün uyguladığı Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi kapsamında ülke uygulamalarını rapor etmekte ve yayınlamaktadır. Bu kapsamda DSÖ, 2021 yılında yayınlanan Küresel Tütün Salgını Raporunda ülkemiz güzel uygulamalar sınıfında değerlendirmiştir (Şekil 1) (2). Ülkemiz ve Brezilya tüm MPOWER önlemlerini en yüksek başarı düzeyinde tam olarak uygulayan iki ülkedir (3).

DSÖ’nün bu çabaları zamanla sonuç vermeye başlamış ve 2000 yılında, 15 yaş ve üstü tütün kullanıcısı, dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (%32,7) iken, 2020 yılına gelindiğinde, bu oran dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birine (%22,3) gerilemiştir. 2025 yılı için küresel nüfusun yaklaşık beşte birine (%20,4) kadar düşeceği tahmin edilmektedir (Şekil 2) (4).



*31 Kasım 2018'den beri

Şekil 1. Ülkelerin tütünle mücadeledeki uygulamaları (2).

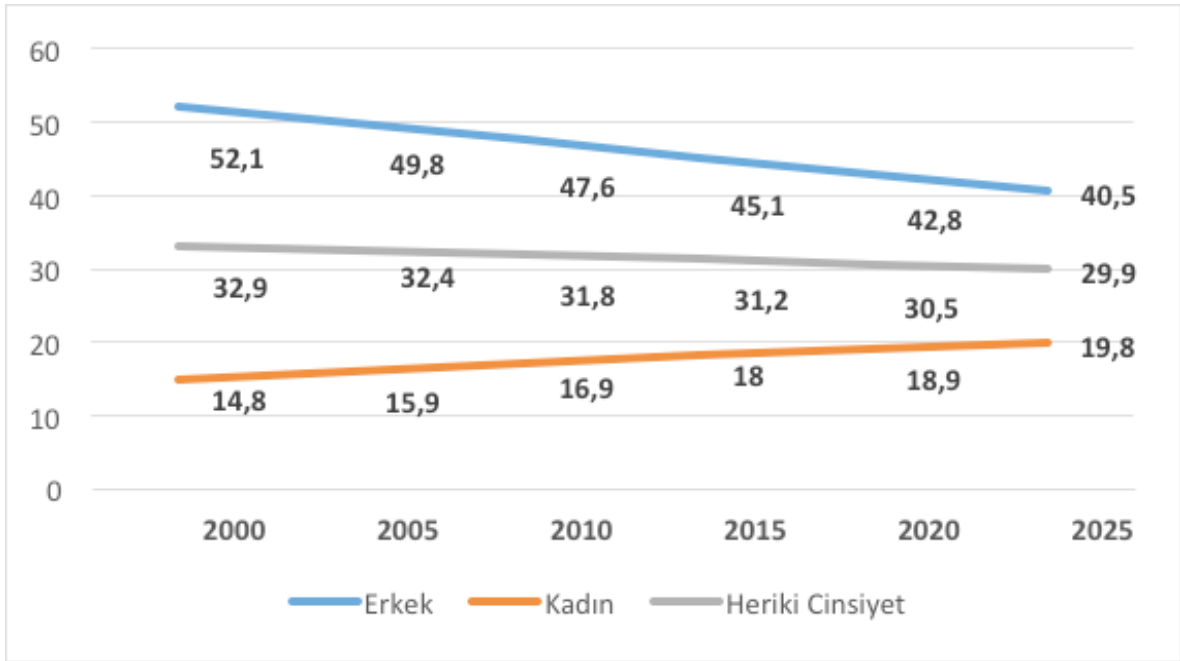


Şekil 2. Dünyada tütün kullanımı ve 2025 tahmini (4).

Küresel ölçekte 2000 yılında 15 yaş ve üstü erkeklerde tütün kullanım oranı %49,3 iken, 2020 yılında %36,7'ye düşmüştür. 15 yaş ve üstü kadınlarda ise tütün kullanım oranı 2000 yılında %16,2 iken, 2020 yılında %7,8'e düşmüştür. 2025 yılında ise bu değer erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %34,3 ve %6,6'ya gerilemesi tahmin edilmektedir (4).

Ülkemizde 2000 yılında 15 yaş ve üstü erkeklerde tütün kullanımını %52,1 iken, 2020 yılında %42,8'e

düşmüştür. Ülkemizde 2000 yılında tütün kullanan kadınlarda bu değer %14,8 iken, 2020 yılında %18,9'a yükselmiştir. 2025 yılında ise bu değer erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %40,5 ve %19,8 olması beklenmektedir. Her iki cinsiyet için ise 15 yaş ve üstü tütün kullanma oranı 2020 yılında %30,5 iken, 2025 yılı için bu değer %29,9 olması beklenmektedir (Şekil 3) (4).



Şekil 3. Ülkemizde tütün kullanımı ve 2025 tahmini (4).

Yeni ve Gelişmekte olan Nikotin ve Tütün Ürünleri

Ülkelerin başarılı mücadelesi ile tütün ürünlerinin kullanımının azalması sigara üreticilerin piyasaya yeni ürünler çıkarmasına sebep olmuştur. Bu ürünlerden en popüler olanları Isıtılmış Tütün Ürünleri (HTP) ve Elektronik Nikotin Olan/Olmayan Taşıyıcı Sistemler (ENDS/ENNDS) olarak bilinen elektronik sigaralardır.

Isıtılmış Tütün Ürünleri (HTP)

Isıtılmış Tütün Ürünleri arasında IQOS, Eclipse, Ploom, glo ve PAX gibi buharlaştırıcılar bulunmaktadır

(3). IQOS ve Eclipse ürünlerinin Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) satışına izin verilmiştir (5). IQOS İngilizce "I Quit Ordinary Smoking" cümlesinin baş harflerinden oluşmaktadır. Anlamı "Normal sigarayı bıraktım"dır (6). Genel olarak bir tütün çubuğu (Heat Stick olarak adlandırılır), pille çalışan bir tütün ısıtma tutucusu ve bir şarj cihazı olmak üzere üç ana bileşenden oluşurlar (7). HTP'ler piyasa çıktığında üretici firmalar geleneksel tütün sigarası ile kullanıcıların aynı tadı daha az toksik maddeye maruz kalarak alabileceklerini öne sürmüşlerdir. (8). HTP'ler

için DSÖ görüşlerini net bir şekilde ortaya koymuş ve “Maruz kalınan zararlı kimyasalların azaltılmasının HTP’leri zararsız hale getirmediğini ve insan sağlığına yönelik riskin azalmadığını” ifade etmiştir (9).

Sigara üreticileri bu ürünlerinin içerikleri konusunda eksik ya da yanlış bilgi vererek bu ürünlerin masum ürünler olduğu algısı oluşturulmaya çalışılmakta ayrıca bu ürünler tütün ürününü bırakmaya alternatif ürünler olarak sunmaktadırlar (1,10).

HTP Ürünlerinin Kullanımı

DSÖ HTP’lere ilişkin politikaların belirlenirken ülkelere tütün ürünlerinde olduğu gibi davranılması gerektiğini bildirmektedir (9). Güney Kore’de 59.532 kişi üzerinde yapılan çalışmada bu kişilerin %2,8’inin HTP kullanıcısı olduğu saptanmıştır (11).

ABD’de 18 yaş üstü 4.107 kişi ile yapılan çalışmada, çalışmaya katılan kişilerin %5,2’sinin, mevcut sigara içenlerin %9,9’nun ısıtılmış tütün ürünlerinden haberi olduğu görülmüştür. Sigara içenlerin %2,7’sinin ve toplamda %0,7’sinin, ısıtılmış tütün ürünleri kullandığı saptanmıştır (12). ABD 2020 yılında orta ve lise öğrencileri arasında tütün ürünü kullanımı ile ilgili yapılan başka bir çalışmada öğrencilerin %1,4’ünün son 30 gün içinde ısıtılmış tütün ürünlerini kullandığı bildirmiştir (5).

Elektronik Sigara

İlk elektronik sigara (e-sigara) Herbert A. Gilbert tarafından 1963’te ABD’de geliştirilmiştir. Gilbert, yaptığı ürünü “Sigara içmenin güvenli ve zararsız yöntemi” şeklinde lanse etmiş ve patent başvurusunda bulunmuştur (ABD Pat. 3.200.819) ancak piyasaya sürememiştir (13).

1970’lerin sonlarında, Phil Ray ve Norman Jacobson e-sigaranın ilk varyasyonunu ticarileştirmiştir. Cihaz şekil olarak sigaraya benzemekle birlikte saf nikotin içeren bir cihaz geliştirmiştir. Nikotini filtre kâğıdına emdirilmiş bir şekilde kullanmıştır. Ürünün satış sloganı “Kendine bir iyilik yap” şeklinde olup ve ticari ismi “Favor” olarak adlandırılmıştır. Ürün piyasada istenildiği gibi ilgi görmediği için seri üretime

geçilmemiştir (14). Modern anlamda ilk e-sigara Çinli eczacı Hon Lik tarafından icat edilmiştir. Lik’in tasarladığı e-sigara ürünü 2007 yılında, US 20070267031 A1 patent numarası ile patentini almıştır (15).

E-sigaralar, piyasaya girişinden itibaren tasarım ve görünüm açısından büyük farklılıklar göstermiştir. Ancak temel yapısında genel olarak üç bileşen vardır. Nikotin içeren bir sıvı, pil ve aerosol oluşturan bir ısıtma cihazıdır (16). Sıvının içeriğinde su, propilen glikol, gliserin, tatlandırıcılar ve nikotin bulunmaktadır (17).

Elektronik Sigaranın Kullanımı

Günümüzde e-sigaranın gençler arasında popülerlik kazanmasında farklı tasarımlarının olması, değişik tatları sunması ve sigaranın yasak olduğu yerlerde gizlice kullanma imkânı vermesi etkili olmuştur (18).

ABD’de yapılan bir çalışmada yetişkinlerin e-sigara kullanımı 2009-2010 yılları arasında dört kat artmıştır (19). Ortaokul ve lise öğrencilerinin e-sigara kullanımı 2011-2019 yılları arasında arttığı saptanmıştır (20).

2015-2016 yılları arasında İngiltere’de 11-16 yaşındaki çocuklarla yapılan anket çalışmasında e-sigara kullanımının %7 ile %18 arasında olduğu görülmüştür (21).

İrlanda’da 2018 yılında okul çocukları arasında yapılan anket çalışmasında ise 12-17 yaş grubundaki çocukların %22’sinin 2018 yılında e-sigara kullandığı ve aynı grubun %9’nun da anketten önceki 30 gün içinde e-sigara kullandığı saptanmıştır (22).

Ülkemizde Tıp Fakültesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıklar ve e-sigara kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada öğrenciler arasında sigara kullanım oranı %22,8 iken, bu öğrencilerden %11,5’inin e-sigarayı denediği ve e-sigara deneyen erkek öğrencilerin oranının kız öğrencilere göre yüksek olduğu saptanmıştır (23).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nin 2021 yılında yayımladığı raporda Amerika’da iki milyondan fazla gencin e-sigara kullandığı belirtilmiştir. Ortaokul öğrencilerinin %2,8’inin, lise öğrencilerinin ise

%11,3'ünün e- sigara kullandığı rapor edilmiştir (24).

DSÖ gençlerin bu denli e-sigara tüketimi karşısında, tütün ürünleri istatistiklerinin yanında

verisini paylaşan ülkelerin e-sigara istatistiklerini yayımlamaya başlamıştır. Ülkelerin 13-15 yaş dönemi için e-sigara kullanım oranları Tablo 1'de

Tablo 1. Verilerini paylaşan ülkelerin 13-15 yaş dönemi için e-sigara kullanım sıklığı (25)

Ülkeler	E-Sigara Kullanım Sıklığı (%)				
	Yıl	Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Her iki Cinsiyet
Arnavutluk	2015	13-15	8,6	2,7	5,8
Antigua ve Barbuda	2017	13-15	4	3,7	4
Avusturya	2015	15-15	7	5	6,1
Belize	2014	13-15	8,9	4,1	6,5
Bulgaristan	2015	13-15	12,2	9,2	10,8
Kanada	2016-17	7-9	12,4	7,6	10
Kolombiya	2017	13-15	9	8,8	9
Küba	2018	13-15	7,6	4,2	6,1
Çekya	2016	13-15	12,5	9,8	11,2
Dominik Cumhuriyeti	2016	13-15	7,9	6,9	7,7
Ekvador	2016	13-15	12,7	8,7	10,7
El Salvador	2015	13-15	3,3	2,1	2,7
Estonya	2013-14	13-15	7,4	3,9	5,7
Gürcistan	2017	13-15	17,3	7,7	13,2
Grenada	2016	13-15	9,7	4,9	7,2
Guyana	2015	13-15	9,3	8	9
Irak	2014	13-15	13,6	8,2	11,2
İtalya	2018	13-15	21,9	12,8	17,5
Jamaika	2017	13-15	13,7	9,7	11,7
Japonya	2017	Ortaokul	0,8	0,5	0,7
Kazakistan	2017	13-15	4,8	1,6	3,2
Lao Demokratik Halk Cumhuriyeti	2016	13-15	5	3,7	4,3
Malezya	2017	13-17	17	2,8	9,8
Marşal Adaları	2016	13-15	21,8	12,4	16,7
Fas	2016	13-15	6,3	4,3	5,3
Yeni Zelanda	2018	14-15	4,8	3,2	4
Nikaragua	2014	13-15	7,4	3,4	5,4

Tablo 1 (devamı). Verilerini paylaşan ülkelerin 13-15 yaş dönemi için e-sigara kullanım sıklığı (24)

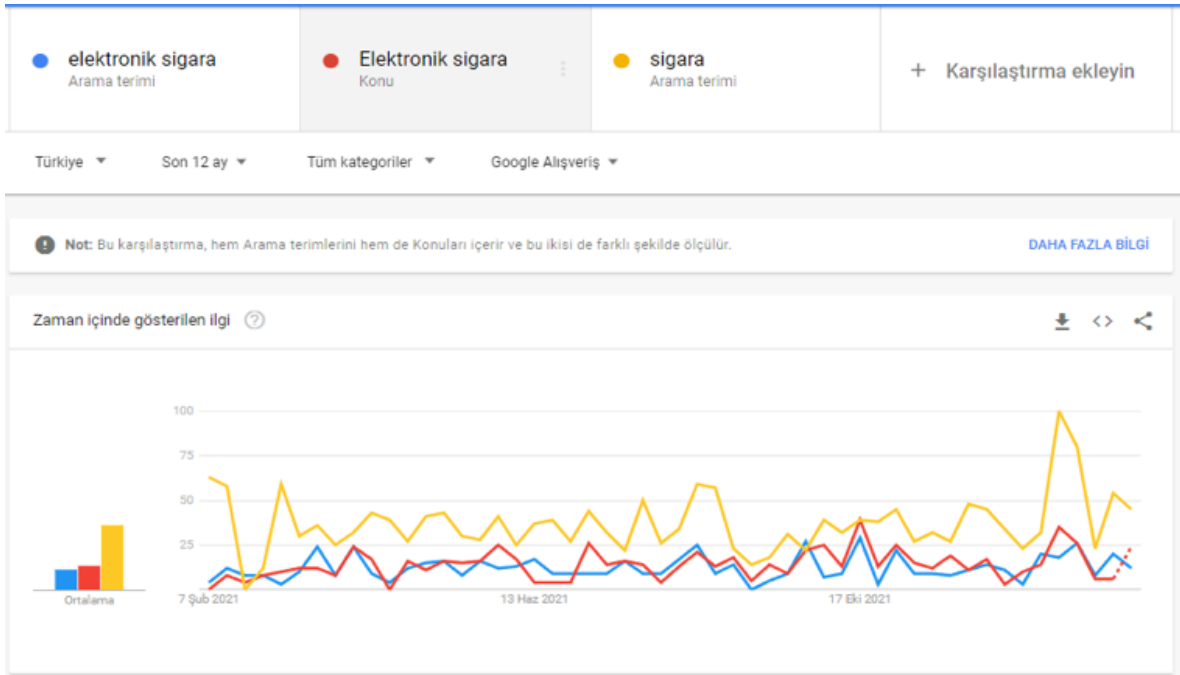
Ülkeler	E-Sigara Kullanım Sıklığı (%)				
	Yıl	Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Her iki Cinsiyet
Panama	2017	13-15	7,1	5,2	6,4
Papua Yeni Gine	2016	13-15	19,7	18,9	19,6
Paraguay	2014	13-15	4	3,3	3,7
Peru	2014	13-15	2,8	1,9	2,4
Polonya	2016	13-15	28	18,6	23,4
Kore Cumhuriyeti	2018	13-18	4,1	1,1	2,7
Romanya	2017	13-15	10,1	5,9	8,2
Aziz Lucia	2017	13-15	15	6,6	11
Slovakya	2016	13-15	9,6	6,5	8
Slovenya	2014	15-15	1,5	0,4	0,9
Sudan	2014	13-15	8,6	6,5	7,8
Surinam	2016	13-15	7,4	4,6	5,9
İsveç	2018	15-16	9	6	8
İsviçre	2018	15-15	20,6	12,9	16,8
Tayland	2015	13-15	4,7	1,9	3,3
Trinidad ve Tobago	2017	13-15	21,7	12,9	17,2
Tunus	2017	13-15	7,4	2,3	4,9
Ukrayna	2017	13-15	22,6	14	18,4
Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı	2016	13-15	7	5	6
Amerika Birleşik Devletleri	2018	Ortaokul	5,1	4,8	4,9
Vanuatu	2017	13-15	7	4,5	5,7

gösterilmiştir (25).

E-sigara kullanımının prevalans hızı her iki cinsiyet için değerlendirildiğinde 1. sırada Polonya (%23,4), 2. sırada Papua Yeni Gine (%19,6), 3. sırada ise Ukrayna (%18,4) olduğu görülmektedir.

Sağlık Bakanlığı ve DSÖ verileri incelendiğinde ülkemizde e-sigara kullanımı ile ilgili istatistiksel

bilgi bulunmamaktadır. Ülkemizde satışı yasak da olsa birçok internet sitesinde satıldığı bilinmektedir. Ülkemizde Google arama motorunda 7 Şubat 2021-7 Şubat 2022 tarihleri arasında “Elektronik Sigara” “elektronik sigara” ve “Sigara” konu başlıklarında yapılan arama istatistikleri Şekil 4’de yer almaktadır (26).



Şekil 4. E-sigaraya yönelik Google arama motoru istatistikleri 7 Şubat 2021-7 Şubat 2022 (26).

Ülkemizdeki Yasal Düzenlemeler

Ülkemizde yeni ve gelişmekte olan nikotin ve tütün ürünleri ile ilgili yasal düzenleme ilk olarak T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 22.01.2008 tarihli ve 4646 sayılı yazısı ile yapılmıştır. Bu düzenlemede elektronik sigara cihazı ve nikotin kartuşları ayrı ayrı ele alınmıştır. İlgili yazıda özetle; Nikotin içeren kartuşların tıbbi ürün statüsünde, nikotin veren cihazların ise tıbbi cihaz statüsünde değerlendirilmesi gerektiği, nikotin içermeyen kartuşların analizinin yapılması ve nikotin veya başka zararlı madde içermediği raporla teyit edilmesi durumunda tıbbi ürün olarak değil, tıbbi cihaz olarak değerlendirileceği, elektronik sigara ve kartuşlarının eczanelerde satışının yasak olduğu bildirilmiştir (27).

İlgili yazı ile "Elektronik Sigara" isimli ürünler hakkında Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Beşeri Tıbbi Ürünler Bilimsel Danışma Kurulu, ciddi rahatsızlıklara sebep olabilmesi ve bağımlılık yapma

riski dolayısıyla Sağlık Bakanlığında izin alınmadığı sürece yasaklanması ve özendirici olması dolayısıyla reklamlarına müsaade edilmemesi yolunda bir karar almıştır.

Daha sonra Sağlık Bakanlığında 07.01.2008 tarihinde yapılan Genişletilmiş Bilimsel Danışma Kurulu toplantısında; "Bu ürünlerin içermiş olduğu nikotin maddesi nedeni ile nikotin kartuşlarının tıbbi ürün, aktif maddeyi vücuda verme aracı olan cihazların ise tıbbi cihaz statüsünde ele alınması; bu şartları karşılama veya nikotinsiz şekli ile olsa bile 4207 sayılı Kanunun kısıtlama ve yasakları kapsamında değerlendirilmesi" yönünde karar alınmıştır.

Bu itibarla; tıbbi ürün statüsünde olan nikotin içeren kartuşlar için, ancak Nikotin Replasman Tedavisinde etkinliği ve güvenilirliğini kanıtlayan belgelerin sunulmasını müteakip Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırıldıktan sonra kontrol belgesi düzenlenen ürünlere ithal izni verilmesi gerekmektedir. Bu tür ürünlerin herhangi biri için

1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu kapsamında verilmiş ruhsat yoktur.

Nikotin ihtiva etmeyen kartuşların ise nikotin veya başkaca zararlı madde ihtiva etmediğinin Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığından alınacak raporlarla teyit edilmesi halinde tıbbi ürün olarak değerlendirilmeksizin ve kontrol belgesi aranmaksızın ithali mümkün bulunmaktadır. Yine nikotinsiz kartuşlar için kullanılacağı beyan edilse bile, elektronik sigara olarak adlandırılan cihazlar, nikotinli kartuşlarla da kullanılabilirdiğinden tıbbi cihaz olarak değerlendirilecektir. Bu cihazlar için de Sağlık Bakanlığına Tıbbi Cihaz statüsünde yapılmış bir müracaat yoktur.

Açıklanan nedenlerle, Sağlık Bakanlığından izin almadan satışa sunulan elektronik sigara ve kartuşlarının eczaneler dahil hiç bir yerde satışına müsaade edilmemekte ve izin alınmadan piyasada satılan nikotin kartuşları hakkında 1262 sayılı Kanunun 19. maddesine ve Ek 6. maddesine göre işlem yapılmaktadır (27).

2008 yılında e-sigara ile ilgili düzenlemenin 2020 yılında kapsamı genişletilmiş ve “Elektronik Sigara ve Benzeri Cihazlar ile Bazı Tütün Mamulleri ve Tütün Mamulünü Taklit Eder Tarzda Kullanılan Mamullerin İthaline İlişkin 25.02.2020 tarihli ve 31050 sayılı Resmi Gazete kararı yayınlanmıştır. İlgili karar;

“Sigara, sarmalık kıyılmış tütün mamulü, pipoluk tütün mamulü, nargilelik tütün mamulü, puro ve sigarillo haricindeki tütün mamulleri ile ısıtılarak ya da yakılarak tüketilenler ve nikotin içersin ya da içermesin tütün mamulünü taklit eder tarzda kullanılan elektronik sigara ve elektronik nargile dâhil her türlü mamul ve bu mamullerin tüketiminde kullanılan elektronik cihaz, aksam, yedek parça ve solüsyonlarının ithali yasaktır. E-sigaranın satışı yasaktır.” “Ticaret Bakanlığı, ithali yasaklanan eşyanın, yolcu beraberinde girişine ve transitine ilişkin düzenleme yapmaya yetkilidir” şeklinde çıkmıştır (28).

25.02.2020 tarihli ve 31050 sayılı Resmi Gazete Kararı ile tütün, tütün ürünlerinin, e- sigara ve e-sigara

cihazının ithali ve satışı yasaklanmıştır. Yolcuların beraberinde girişine ve transitine ilişkin düzenlemenin Ticaret Bakanlığınca yapılacağını bildirilmiştir. Ticaret Bakanlığının 2020-7 Sayılı Genelgesi ile de yolcuların yanında getirebilecekleri e-sigara ve ısıtılmış tütün ürün miktarları belirlenmiştir.

Genelgeye göre; “Yolcu hali hazır kullanmakta olduğu bir elektronik cihaza, sigara, sarmalık kıyılmış tütün mamulü, pipoluk tütün mamulü, nargilelik tütün mamulü, puro ve sigarillo haricindeki tütün mamulleri ile ısıtılarak ya da yakılarak tüketilenler ve nikotin içersin ya da içermesin tütün mamulünü taklit eder tarzda kullanılan elektronik sigara ve elektronik nargile dâhil her türlü mamulün; 200 adete kadar ısıtılan tütün mamulün veya toplamda 30 ml’yi aşmamak üzere kartuş ya da solüsyon veya 10 adete kadar tek kullanımlık elektronik sigara ile sınırlı olmak üzere girişine izin verilir. Yolcuların yanlarında getirdikleri ve yukarıda belirttikleri miktarları aşan eşya, yolcunun yurt dışına çıkışında teslim edilmek üzere yolcu beraberisi eşya ambarına alınır. Süresi içerisinde sahibince teslim alınmayan eşya gümrük idaresince imha edilir” (29) şeklinde usul ve esaslar belirlenmiştir.

SONUÇ

Küresel olarak, yeni nesil tütün ve nikotin ürünlerinin halk sağlığı için bir tehdit mi yoksa bir fırsat mı olduğu, devam eden bir tartışmanın konusudur.

Bazı ülkeler e-sigaraların, insanların sigarayı bırakmalarına yardımcı olabilecek önemli bir alternatif olduğunu düşünürken, bazı ülkeler ise e-sigaraların nikotin bağımlılığına giden bir yol olabileceğini ve güvenli ürün olduğunun henüz kanıtlanmadığına dikkati çekmektedirler (30).

Bu yeni ürünlerin kullanımı ve satışıyla ilgili ülkelerin tutum ve davranışlarında bir kararsızlık hali dikkati çekmektedir. Örneğin Hindistan gibi bazı ülkeler e-sigarayı tamamen yasaklarken, Avustralya gibi bazı ülkeler sadece reçete ile temin edilmesine

izin vermiştir. Avrupa Birliği'nin bazı ülkelerinde ve ABD'de farklı uygulamalar olsa da birçok ülkede bir tüketim malı olarak serbestçe satılabilmektedir (30).

Yapılan çalışmalarda bu yeni ürünlerin daha çok gençler tarafından tercih edildiği bilinmektedir. Bu ürünleri kullanan gençlerin hayatlarının bir döneminde sigaraya başlamaması için hiçbir neden yoktur.

Ülkelerin bu yeni ürünlere karşı tutumlarının

ortak olmaması küresel halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde reklamı ve satışı yasak olan bu ürünlerin internet ortamında rahat bir şekilde satılmasının denetlenmesi ve önlem alınması gerekmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırmalarında bu yeni ürünlerin kullanılıp kullanılmadığının sorgulanması önem arz etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. 2018-2023 Tütün Kontrolü Strateji Belgesi ve Eylem Planı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bagimliliklucadele-haberler/2018-2023-t%C3%BCt%C3%BCn-kontrol%C3%BC-strateji-belgesi-ve-eylem-plan%C4%B1.html>, (Erişim Tarihi: 01.01.2022).
2. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2021. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021>, (Erişim Tarihi 01.01.2022).
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
4. WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000-2025 fourth edition, WHO 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240039322>, (Erişim Tarihi 01.01.2022).
5. Heated tobacco products https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/heated-tobacco-products/index.html#what-are-htp, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
6. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. JAMA Intern Med 2017; 177: 1050-2.

7. Başaran R, Güven N, Eke B. An overview of iqos as a new heat-not-burn tobacco product and its potential effects on human health and the environment. *Turk J Pharm Sci.* 2019; 16(3): 371-4.
8. Davis B, Williams M, Talbot P. IQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tab Control* 2018;0:1-8.
9. <https://www.who.int/news/item/27-07-2020-who-statement-on-heated-tobacco-products-and-the-us-fda-decision-regarding-iqos>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
10. Tütün ile mücadele konulu 10 soru 10 yanıt, <https://hasuder.org.tr/tutun-ile-mucadele-konulu-10-soru-10-yanit>, (Erişim Tarihi 01.01.2022).
11. Kang H, Cho S. Cho Heated tobacco product use among Korean adolescents <https://doi.org/10.1136/TOBACCOCONTROL-2019-054949>, *Tob Control*, 2020;29:466-8.
12. Marynak K, Wang T, King B, Agaku İ, Reimels E, Graffunder C. Awareness and ever use of “heat-not-burn” tobacco products among u.s. adults 2017, *MPH* 2018, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.031>.
13. Schraufnagel E, Blasi F, Drummond M, Lam D, Latif E, Rasen MJ, et al. Electronic cigarettes. a position statement of the forum of international respiratory societies, *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(6):611-8.
14. <https://www.ruthlessvapor.com/blogs/ruthless-e-liquid/history-of-vaping-devices>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
15. Rahman MA, Hann N, Wilson A. Electronic cigarettes: patterns of use, health effects, use in smoking cessation and regulatory issues. *Tob Induc Dis* 2014;12:21.
16. Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann NY Acad Sci* 2017, 1394, 5-30.
17. Dinakar C, O'Connor GT. The health effects of electronic cigarettes. *N Eng LJ Med.* 2016;375:1372-81.
18. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health mplications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend.* 2019;201:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011> PMID: 31200279.
19. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R (2013) Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the ‘e-cigarette’ in the USA. *Tob Control* 2013;22(1):19-23. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050044.
20. Cullen k, Gentzke S, Sawdey M, Chang J, Anic G, Wang T, et al. E-cigarette use among youth in the united states, 2019 *JAMA.* 2019;322(21):2095-2103. DOI: 10.1001/jama.2019.18387.
21. Bauld L, MacKintosh AM, Eastwood B, Ford A, Moore G, Dockrell M, et al. Young people’s use of e-cigarettes across the United Kingdom: findings from five surveys 2015-2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9): E973. <https://doi.org/10.3390/ijerph14090973>
22. Költó A, Gavin A, Molcho M, Kelly C, Walker L, Nic Gabhainn S. The Irish Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study 2018. Dublin: Department of Health & Galway health promotion research Centre, National University of Ireland, Galway; 2020. <https://doi.org/10.13025/zvwm-rp65>.
23. Ogan N, Baha A, Coşkun O, Akpınar E. Use of and awareness about electronic cigarette among medical school students, *EJMO* 2019;3(1):6-13.

24. 2021 findings on youth e-cigarette use, <https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/results-annual-national-youth-tobacco-survey>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
25. Youth tobacco surveys-smokeless tobacco or e-cigarettes web annex VI: global tobacco control policy data 3 August 2021, technical document <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-TFI-2021.11.4>,(Erişim Tarihi:01.01.2022).
26. <https://trends.google.com.tr/trends/?geo=TR>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
27. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 22.01.2008 tarih ve 4646 sayılı yazısı <http://www.aeo.org.tr/DuyuruModulu/Duyurular/Details/4308?AspxAutoDetectCookieSupport=1>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
28. Elektronik Sigara ve Benzeri Cihazlar ile Bazı Tütün Mamulleri ve Tütün Mamulünü Taklit Eder Tazda Kullanılan Mamullerin İthaline İlişkin Resmi Gazetenin 25.02.2020 tarih ve 31050 sayılı kararı, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/02/20200225-23.pdf>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).
29. Elektronik Sigara ve Benzeri Eşyanın Yolcu Beraberi Girişi ve Transiti İlişkin Ticaret Bakanlığının 202/7 sayılı genelgesi, [https://ticaret.gov.tr/data/5e206b7813b876856c9cf082/2020-7%20Say%C4%B1l%C4%B1%20Genelge%20\(Elektronik%20Sigaralar%20hk\).pdf](https://ticaret.gov.tr/data/5e206b7813b876856c9cf082/2020-7%20Say%C4%B1l%C4%B1%20Genelge%20(Elektronik%20Sigaralar%20hk).pdf), (Erişim Tarihi:01.01.2022).
30. E-cigarettes <https://tobaccotactics.org/wiki/e-cigarettes>, (Erişim Tarihi:01.01.2022).

Kanser farkındalığında sağlık okuryazarlığının önemi

The importance of health literacy in cancer awareness

Ferda GÜLTOP¹ (ID), Seçil ÖZKAN¹ (ID)

ÖZET

Bu derleme kanser farkındalığında sağlık okuryazarlığının önemine dikkat çekmek amacıyla, kanser farkındalığı ve sağlık okuryazarlığı ilişkisi güncel bilgiler ışığında irdelenmiştir. Kanser, dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Gün geçtikçe küreselleşen dünyamızda, artmakta ve yaşlanmakta olan nüfusla birlikte kanser hastalığında da bir artış görülmektedir. Bu artış, ulusal sağlık sistemleri ve insanlar üzerinde fiziksel, duygusal ve mali açıdan yük oluşturmaya ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre 2018 yılında bütün dünyada 9,6 milyon insan veya altı kişiden biri kanserden hayatını kaybetmiştir. Bulaşıcı olmayan hastalık kategorisine giren kanser, yavaş ilerleyen, tedavisi ile bakım ve izlemi uzun süren, bireyin yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Kanser varlığının, birey ve toplum tarafından erken fark edilmesi ve insanların bu konuda neler yapabileceğini bilmesi kanser farkındalığı için önemli bir adımdır. Toplumda, kötü huylu hastalık diye de bilinen kanser farkındalığının artmasında, sağlık okuryazarlığı etkili bir araç olarak kabul görmektedir. Ülkemizde 2017 yılında yapılmış olan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması" çalışmasına göre, toplumun %68,9'unun

ABSTRACT

This digest was prepared to draw attention to the importance of health literacy in cancer awareness, relationship between cancer awareness and health literacy is examined in view of current information. Cancer ranks the second among the causes of death in our country and in the world. In the highly globalizing World, due to the population increase accompanied by aging, an increase in cancer disease is observed. This causes physical, emotional, and financial burdens on social health systems, so, cancer remains a significant public health issue. According to a World Health Organization report, 9.6 million people worldwide died of cancer in 2018, or one in six people. Cancer, falls into the category of non-communicable disease, is a chronic disease that progresses slowly, lasts for a long time with treatment, and monitoring which disrupts the quality of life of persons. Early diagnosis of cancer by persons and society, and awareness of people about it, with adequate knowledge about what they must do are fundamental steps for cancer awareness. Cancer is socially considered a malignant disease and public awareness about it is based on health literacy. According to the "Turkish Health Literacy

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Ferda GÜLTOP

Çamlıtepe Mah. Şehit Gülersin Sok. No: 19/19 Kurtuluş - Çankaya, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : ferda.gultop@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.04.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 30.05.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.02779

Gülp F, Özkan S. Kanser farkındalığında sağlık okuryazarlığının önemi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 79(3): 579 - 586

sağlık okuryazarlık düzeyi “yetersiz ve sorunlu” olarak belirlenmiştir. İnsanların sağlık okuryazarlığı düzeyinin yeterli olması için; bireylerin öncelikle bilgi kaynaklarına ulaşmaları, bu bilgiyi doğru anlamaları ve uygulamaları ile mümkün olabilecektir. Kanser hastalığının farkındalığı ve sağlık okuryazarlığı düzeyi hastalığın erken dönemde tespit edilerek tedaviye başlanmasında önemli rol oynamaktadır. Sağlık okuryazarlık düzeyi yetersiz olan toplumlarda; genel sağlık durumunda düşüklük, koruyucu sağlık hizmetlerinin alınmasında azalma, bulaşıcı olmayan hastalık oranlarında yükseliş, erken ölüm gibi olumsuz sağlık çıktılarına ve sağlık bakım ücretlerinde artışa yol açmaktadır. Halk sağlığı için ciddi sorunlardan bir tanesi olan kanser farkındalığının artırılmasında ülkelerin önleme, tarama, tanı ve hastalığın yönetimi konusunda stratejiler oluşturmaları ve uygulamaları önemlidir. Bu kapsamda yapılacak çeşitli müdahale programlarının, bireylerin kendi sağlıklarına değer vermelerinde ve sağlıklarını koruyarak geliştirmelerinde etkili olabileceği konusunda bilgiler mevcuttur. Toplumun sağlık konusundaki bilgilerinin çeşitli yöntemlerle ve doğru adımlarla geliştirilmesi sağlık okuryazarlık düzeyinde belirli bir artış sağlanmasında etkili olacaktır. Öncelikle sağlık okuryazarlık düzeyinin belirlenmesinden sonra yapılacak olan etkinlikler nicelik ve nitelikleri bakımından yol gösterici olacaktır. Sağlık okuryazarlık düzeyi iyi olan toplumların sağlıkları ile kanser gibi hastalıklar konusunda farkındalıklarının daha yüksek olacağı aşikârdır. Halkın sağlık okuryazarlık düzeyinin ve kanser farkındalıklarının artırılmasında, çeşitli müdahalelerin geliştirilmesi ve sunulması konusunda başta sağlık hizmeti sunucuları ile bu hizmeti alan insanlara ve toplumun diğer kurum ve kuruluşlarına büyük görevler düşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, kanser farkındalığı, sağlık okuryazarlığı, sağlık okuryazarlık düzeyi, halk sağlığı

Level and Related Factors Survey” conducted in 2017, health literacy level of 68.9% population was concluded as “inadequate and problematic”. For the adequacy of health literacy level, individuals should access information sources, understand, and apply the information correctly. Awareness of cancer and level of health literacy play an important role in the early diagnosis of cancer to start earlier treatment. In societies with insufficient health literacy levels, low health care and preventive health services, raise the rates of non-communicable diseases, premature deaths. Because of negative social health provisions health care expenses increase. Countries should implement strategies for prevention, diagnosis, and treatment by raising cancer awareness, since cancer is a serious threat to public health. In this context, information is available concerning the effectiveness of various intervention programs aiming individuals’ own health to respect and improve their health by self-protection. Developing social awareness in health using various methods with correct steps will be effective in achieving a reasonable increase in the level of health literacy. Primarily the level of health literacy will be determined and following activities will constitute the pathfinder in terms of quality and quantity. It is obvious that in societies with a high level of health literacy, existence of higher awareness of cancer is a fact. To increase public health literacy level and cancer awareness, primarily health service providers, receivers of this service, and, other social institutions should share responsibilities in developing various methods of intervention.

Key Words: Cancer, cancer awareness, health literacy, health literacy level, public health

GİRİŞ

Kanser; anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak vücudun diğer organlarına yayılması ile ilerleyen dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır (1).

Dünya genelinde 2018 yılında 18,1 milyon insanın kansere yakalandığı ve 9,6 milyon insanın kanserden öldüğü tahmin edilmektedir. Bu tahminlere göre, 75 yaşından önce insanların kansere yakalanma riski ortalama olarak %20 ve kanserden ölme riski %10'dur (2,3). Dünya nüfusundaki hızlı artış ve yaşlanma ile kanser yükünün artacağı (2), 2030 yılına gelindiğinde 27 milyon kanser tanısı alacağı, 17 milyon insanın hayatını kaybedeceği ve 75 milyon kişinin kanserli olarak yaşamını süreceği öngörülmektedir (4). Yapılan bir araştırmanın sonucuna göre, 2060 yılına gelindiğinde kanserden ölümlerin ilk sırada yer alacağı tahmin edilmektedir (3).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun Haber Bülteninde yayınlanan 2019 yılı ölüm istatistiklerinde, kanser nedenli ölüm oranının %18,4 olduğu ve dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada (1,3) yer aldığı belirtilmiştir. Burada belirtilen kanser sebepli ölümlerin %64,5'ini erkekler ile %35,5'ini kadınlar oluşturmaktadır (5). 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol Planında ülkemizde erkeklerde akciğer, prostat ve mesane kanseri insidansı; kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanser insidansı yüksek oranda görülmektedir (6,7).

Globocan 2020 yeni kanser verilerine göre, dünyada kadınlara tanı konulan her dört kanserden birinin meme kanseri olduğu ve bunu kolorektal, akciğer, servikal ve tiroid kanserlerinin takip ettiği; erkeklerde ise her üç kanserden birini akciğer ve prostat kanserinin teşkil ettiği, bunu kolorektal, karaciğer ve mide kanserlerinin takip ettiği belirtilmiştir (8). Kanser sonuçlarının nedenleri ve yönetiminde, insan davranışları merkezde yer almaktadır. Sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam, tütün kullanımı, uzun süre ve yoğun düzeyde güneşe maruz kalma kanser riskini artırmaktadır. Kontrol

edilebilir bu davranışların ölçülerek, sonuçlarına göre etkili müdahale programlarının geliştirilmesi kanserin kontrolünde etkili olabilmektedir (9). Kanser gibi kötü huylu hastalıklar, sağlık sistemine klinik ve ekonomik yük getiren, aynı zamanda sosyal standartları bozan en önemli halk sağlığı bakım sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, ülkelerin kanserin önlenmesi, kanser taramaları, erken teşhisi ve doğru tedavi yönetimi için uygun stratejiler geliştirmeleri gerekli görülmektedir (3). Sağlık çalışanlarının kanserden korunmada kullanabilecekleri en ucuz araçlar; sağlık eğitimi, bilgilendirici broşürler ve kamu spotları aracılığı ile insanlarda kanser farkındalığı oluşturmaktır (10). Bireylerin kanser konusunda sağlıklı karar verebilmeleri ve gereksinim duydukları sağlık bilgileri ile hizmetlerine erişebilmeleri, bunları anlama ve uygulama kabiliyetine sahip olmaları için sağlık okuryazarlığı gerekli bir unsurdur (11). Ülkemizde 2017 yılında yapılan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması" çalışmasına göre, halkın %31,1'inin yeterli ve mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyinde olduğu belirlenmiştir (12). Sağlık okuryazarlık düzeyi düşük olan bireylerin koruyucu sağlık hizmetlerini daha asgaride kullandıkları, kronik hastalık durumlarını iyi yönetemedikleri, ölüm ve hastalık oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu gibi durumların sağlık sistemine ek yükler getirmekte olduğu da bilinmektedir (2,12,13). Kanser farkındalığında sağlık okuryazarlık düzeyinin iyileştirilmesi bireylerin kendi sağlık sorumluluğunu alarak sağlıklarını korunmalarında, sağlık sektörü dâhil diğer sektörlere ve politika yapıcılara birçok görev düşmektedir (14,15).

Bu derlemede, sağlık sistemleri ve insanlar üzerinde maddi ve manevi açıdan yük oluşturmaya devam eden kanserin farkındalığında sağlık okuryazarlığının önemi ele alınmıştır.

Kanser Kavramına Genel Bakış

Kanser, yaşadığımız yüzyılda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşam süresinin artması,

teknolojinin ilerlemesi ve çevresel kanserojenlere bağlı morbidite ve mortalitenin sebebi olmaya devam etmektedir (3,16,17). Bulaşıcı olmayan hastalıklardan biri olan kanser, genetik, fizyolojik, çevresel ve davranışsal nedenlerin birlikteliğinin bir sonucudur (18-20). Globocan 2020 verilerine göre, 2040 yılında Dünya genelinde 28,4 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir (8). 2016 yılında yayımlanan Türkiye Kanser Kontrol Programı verileri, önemli bir halk sağlığı sorunu olan kanserin erken tanı ve tedavisi ile ölümün önlenebileceği yaşam kalitesinin artırılacağı yönündedir (20). Kanserde erken tanı kapsamında ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında beş yıl süren meme, serviks ve kolorektal kanseri tarama çalışmaları yapılmıştır (21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kanser kontrolü çalışmalarında, kanseri önleme, erken teşhis, tarama, tedavi, palyatif ve hayatta kalma bakım programlarının geliştirilmesini teşvik etmektir (3, 22).

Kanser Farkındalığı

Farkındalık; bireyin dikkatini o anda olanlara yönelterek, açık bir şekilde onları kabullenme, odaklanma ve katılma sürecidir (23). Kanser yönetiminin önleme, erken tanı ve tedavi gibi çeşitli basamaklarında farkındalık giderek daha fazla kullanılmaktadır (24). Kanser nedenleri, risk faktörleri, belirtileri, erken teşhis ve taramanın yaşamsal önemi hakkında toplumda farkındalık oluşturularak davranış değişikliği yaratılması çok önemlidir (25). Sağlığın korunması, geliştirilmesi, daha iyi olması ve sürdürülmesine öncülük edecek olan sağlık çalışanları, üstlenmiş oldukları birincil korumadaki hayati rollerinin farkında olmalıdırlar. Aynı zamanda sağlıkçılar, hastalıkların önlenmesine yönelik bireysel farkındalık ile bilinci arttırarak birey ve toplumu sağlıklı yaşam tarzına teşvik etmeye çalışmalıdırlar (26). Kanserden korunmada, öncelikle hastalık belirtileri ile risklerinin bilinmesi ve farkındalığın arttırılarak toplumun ve bireylerin bilinçlendirilmesinde gerekli önlemlerin alınmasının önemli olduğu belirtilmektedir (16). Kanserle ilişkili

ölümlerin %80'inden sağlıksız yaşam tarzlarının neden olduğu risk faktörleri sorumlu tutulmuştur. Bu risk faktörleri sigara kullanımı, yetersiz beslenme, aşırı alkol alınması, fazla kilo ve bazı enfeksiyonlardır (25,27). Yaşam tarzları ile ilişkili bu risk faktörleri bilgi, tutum ve davranış değişim gibi uygun müdahaleler yoluyla değiştirilebilmektedir. Ancak değiştirilmesi çok zor hatta imkânsız olan risk faktörleri genetik ve çevresel olanlardır (25,27). Kanser risk farkındalığını değerlendirmek için anketler ve nicel yaklaşımlar kullanılmaktadır (28). Bu değerlendirme sonuçlarına göre hazırlanan eğitim programları sayesinde kanser farkındalığı artırılabilir (28).

Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezlerinde planlı ve sistemli bir şekilde yapılacak eğitimlerin, halkın kanser konusunda bilgilendirilmesi ile bilinçlendirilmesine katkıda bulunacağı ve sonuçlarının da kanserin morbidite ve mortalitesinin azalmasında etkili olacağı yönündedir (4,6,20,21). Kanser farkındalığının düşüklüğü, kanser semptomlarının algılanmasında gecikmeye ve dolayısıyla erken teşhis fırsatının kaçmasına yol açmaktadır (25). Tekpınar'ın yapmış olduğu çalışmada, toplumda sık görülen ve erken tanı ile hayat kurtarılabilen kanser gibi hastalıklarda farkındalık oluşturmada, sağlık eğitiminin önemli bir yeri olduğu belirtilmektedir (29). Kanser konusunda bireysel ve toplumsal olarak farkındalık oluşturulmasında, insanların sağlıklı yaşam tarzlarını benimsemeleri için ihtiyaç duydukları bilgi ve desteğin sağlanmasında ulusal politikalar ve programlar kullanılarak başarıya ulaşılabileceği yönündedir. 1986 yılında Ottawa Sağlığın Geliştirilmesi Konferansı'nda toplum sağlığını korumak için uygun davranışların geliştirilmesinde sadece sağlık sektörünün değil tüm sektörlerin iş birliği içerisinde ortak çabala ve toplumun katılımı ile hareket edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (30). Sektörler arası iş birliğinde amaç, ulusal sağlık politikaları ve eylem planlarında tanımlanmış olan çok sektörlü yaklaşımın benimsenmesinin sağlanarak sağlığın tüm politikaların merkezine yerleştirilmesidir (3,15).

Sağlık Okuryazarlığı

DSÖ; sağlık okuryazarlığını “sağlığın korunması ve sürdürülmesi için bireyin sağlık bilgisine ulaşma, anlama ve kullanma becerisi” olarak tanımlamıştır (31). Bireyler hem kendi hem de toplumun sağlığından sorumlu olduklarının farkına varmalıdırlar. Bu farkındalık ise kişilerin yeterli bilgi düzeyi ile doğru tutum ve davranış geliştirme yeteneğine sahip olmalarını sağlayacaktır (13,32). Okuy ve Abacıgil’in sağlık okuryazarlık düzeyinin ölçülmesine yönelik yapmış olduğu bir çalışma sonucu Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğinin (HLS-EU), Türkçe’ye uyarlanmasıyla “Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32)” geliştirilmiştir (33).

Türkiye’de 2017 yılında yapılan bir araştırmada genel sağlık okuryazarlık düzeyi değerlendirilmesinde, toplumun %68,9’unun yetersiz ve sorunlu sağlık okuryazarlığı kategorilerinde olduğu gösterilmiştir (12). Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırması sonuçlarına göre, Avrupalıların yaklaşık yarısının yetersiz veya sorunlu sağlık okuryazarlık becerisine sahip olduğu ortaya konulmuştur (34). Eğitim düzeyi düşük, ileri yaş, geliri az olan bireylerin, kendi sağlık durumlarını kötü olarak değerlendirmekte oldukları ve sağlık okuryazarlığı düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir (33,35). Sağlık okuryazarlığı yetersiz olan toplum bireylerinin; tarama ile erken teşhis edilebilen kanser gibi hastalıkta koruyucu sağlık hizmetlerinden daha az yararlandıkları, tedavi edici hizmetleri daha fazla kullandıkları, hastaneye yatış durumlarının daha yüksek ve tedaviye uyumlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (12). Sağlık okuryazarlık düzeyinin artırılmasında bilgiye ulaşmada; sağlık hizmet sunucuları, tıp literatürü, sağlık kitapları ile dergiler, internet ve diğer kitle iletişim araçları kullanılan başlıca kaynaklardır (32).

Ülkemizde problemleri bir alan olarak görülen sağlık okuryazarlığı konusunda, sağlık hizmeti sunan ve kullananların farkındalık ve bilginin artırılması, tutum geliştirilmesi için gerekli müdahale programlarının oluşturularak uygulanması, sağlığın korunması

açısından önemlidir (36).

Türkiye’de, bireylerin kendi sağlıkları ile ilgili sorumluluklarını arttırmak için, sağlık okuryazarlığının geliştirmesi Sağlık Bakanlığı’nın 2019-2023 Stratejik Planı içinde de yer almaktadır (3,15,37). Doğru ve güvenilir sağlık bilgisine ulaşmada, başta sağlık hizmeti verenler olmak üzere, toplumun tüm kesimindeki kurum ve kuruluşlarına büyük sorumluluklar düşmektedir (32).

Kanser Farkındalığı ve Sağlık Okuryazarlığı

Bireylerin sağlık bilgilerine ve hizmetlerine ulaşması, anlaması ve uygulamasında bilinçli karar vermelerinde sağlık okuryazarlığı gerekli bir araçtır (11). Düşük sağlık okuryazarlığı, kansere bağlı eşitsizliklerle ilişkilendirilen sağlığın sosyal belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (11). Yapılan bir çok araştırmada sağlık okuryazarlığı düşük olan bireylerin, doktora gitmekten kaçındığı, kansere karşı daha kaderci davrandığı, kanser tarama testlerine daha az ilgi gösterdikleri ve hastalıkları konusunda bilgi edinmekten kaçındıkları belirlenmiştir (11,38).

Sağlık Bakanlığı’nın 2019-2023 Stratejik Plan’ında ülke genelinde toplumun, bireyin ve çalışanların sağlığıyla ilgili bilgi ve farkındalık oluşturulması, çalışanların sorumluluklarına ilişkin farkındalık düzeyinin artırılması kapsamında eğitim ve farkındalık çalışmalarının düzenlenmesi de yer almaktadır (37).

Değer ve Zoroğlu’na göre, toplumun sağlık okuryazarlık seviyesini arttıracak sağlık eğitimlerine, çocukluğun erken dönemlerinden itibaren önem verilmeli, kanserden korunma ve tarama programları ile sağlığın geliştirmesini de içeren farkındalık faaliyetleri arttırılarak sürdürülmelidir. (16,29,39).

Birçok çalışmada, eğitim düzeyi yeterli olan insanların sağlık bilgilerine daha iyi erişebildikleri, bu bilgileri daha iyi anladıkları ve hastalık önleme ve sağlığı geliştirme davranışlarında bulunma olasılıklarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (33,35,40).

SONUÇ

Bireyi ve toplumu etkileyen kronik bir hastalık olan kanserin farkındalığının artırılmasında sağlık okuryazarlığının yeri oldukça önemlidir. Sağlık okuryazarlığı; bireylerin kendi sağlık ve hastalık durumlarında karar vermelerinde etkili olmaya devam eden önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. Sağlık okuryazarlık düzeyinin yetersiz olduğu toplumlarda kronik hastalık oranlarında artış, sağlık hizmetlerinin fazla kullanılması gibi sağlık sorunları ve bakım ücretlerinde önemli artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi, kanser tarama harcamalarına göre daha pahalı olduğundan erken tanı, bireylerin hayatını kurtarmakta ve sağlık maliyetlerini de azaltmaktadır. Halk sağlığının önemli sorunlardan biri olan kanser hastalığı konusunda farkındalığın artırılmasında ülkelerin yapacakları ulusal kanser önleme programları ve politikalar ile stratejik uygulamaları değer kazanmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada çeşitli müdahale programlarının, bireylerin ve toplumların sağlıklarına değer

vermelerinde etkili olabileceği konusunda bilgiler mevcuttur. Kanser farkındalığında önemli rolü olan sağlık okuryazarlığının geliştirilmesinde, başta sağlık hizmeti verenler ve sağlık hizmetini alanlarla birlikte toplumun diğer sektörlerine de büyük görevler düşmektedir.

Kanser çeşitlerinin farkındalığı ile sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen son yıllarda yapılmış az sayıda araştırma bulunmaktadır. Ancak, cinsiyet fark etmeksizin ve kanser çeşitlerini dikkate almadan genel kanser farkındalığı ile sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda araştırma mevcuttur. Kanser farkındalığında sağlık okuryazarlığı ölçümüne yönelik standart yaklaşımları içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak, kanser farkındalığının artırılmasında sağlık okuryazarlığı düzeylerini iyileştirmek için gelecekteki çeşitli müdahalelerin geliştirilmesi ve sunulması konusunda bilgi verebilecek sağlık hizmeti sunucuları, sağlık hizmetini kullananlar ve diğer sektörlerin iş birliğine de ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation (WHO). Cancer. https://www.who.int/healthtopics/cancer#tab=tab_1. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods, *Int J Cancer*, 2019; 144(8): 1941-53. doi: 10.1002/ijc.31937.
3. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 2019; 9(4): 217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
4. Burgaz S. Çevresel Kimyasallara Maruziyette Kanser Riskinin Değerlendirilmesi. In: Tuncer A.M, ed. Türkiye'de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:777, Ankara 2009; 169-2.

5. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol Planı. https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
7. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014; 43: 12-32.
8. The Union for International Cancer Control. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
9. Klein WMP, Bloch M, Hesse BW, McDonald PG, Nebeling L, O'Connell ME, et al. Behavioral research in cancer prevention and control: a look to the future. *Am J Prev Med*, 2014; 46(3): 303-11. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.004.
10. Muratdağı G, Aşıcı N, Oturak G, Kibar A.F, Keskin M, Berberoğlu U, et al. Medyada yer alan kanser haberlerinin değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J*, 2019; 9(4): 619-25. doi: 10.31832/smj.562475.
11. Simmons RA, Cosgrove SC, Romney MC, Plumb JD, Brawer RO, Gonzalez ET, et al. Health Literacy: Cancer Prevention Strategies for Early Adults. *Am J Prev Med*, 2017; 53(3): 73-7. doi: 10.1016/j.amepre.2017.03.016.
12. Özkan S, Uğraş Dikmen A, Baran Aksakal FN, Çalışkan D, Tüzün H, Taşçı Ö, et al. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması. Seçil Özkan (Ed.). Ankara: Özyurt Matbaacılık, 2018.
13. Çopurlar CK, Kartal M. Sağlık okuryazarlığı nedir? Nasıl değerlendirilir? Neden önemli? *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2016; 10(1). doi: 10.5455/tjfm.193796.
14. Avcı YD. Kişisel sağlık sorumluluğu. *TAF Prev Med Bull*, 2016; 15(3): 259-66. doi: 10.5455/pmb.1-1445494881.
15. Özkan, S. Türkiye’de sağlıkta sektörler arası işbirliği. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topic*, 2018; 4(2): 86-91.
16. Orun Y. Türkiye’de yaşam boyu kansere yakalanma riski. *Sosyal Güvence Dergisi*, 2017; 12: 108-24. doi: 10.21441/sguz.2017.60.
17. Gürel Z, Aslan D. Halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı krizler ve önleme yaklaşımları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(3):61-76.
18. World Health Organisation (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. (Erişim tarihi:10.03.2021).
19. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report 1980-2013. <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf> (Erişim tarihi:10.03.2021).
20. Türkiye Kanser Kontrol Programı. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf. (Erişim tarihi:10.03.2021).
21. Kan Ö, Görkem Ü, Barış A, Koçak Ö, Toğrul C, Yıldırım E. Kanser erken teşhis ve tarama eğitim merkezleri (KETEM)’ne başvuran kadınlarda human papillomavirüs (HPV) sıklığının değerlendirilmesi ve genotiplerin analizi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(2):20.
22. World Health Organisation. Controlling Cancer. <https://www.who.int/activities/controlling-cancer> (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
23. Creswell JD. Mindfulness interventions. *Annu Rew Psychol*, 2017; 68: 491-516. doi: 10.1146/annurev-psych-042716-051139.
24. Mehta R, Sharma K, Potters, Wernicke AG, Parashar B. Evidence for the role of mindfulness in cancer: Benefits and techniques. *Cureus*, 2019;11(5):e4629. doi: 10.7759/cureus.4629.

25. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Cancer Prevention Recommendations. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-prevention-recommendations>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
26. Tulchinsky T, Varavikova E. Yeni Halk Sağlığı. Ankara: Palme Yayınları:1728, 2019; 55-7.
27. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019; 16(12): 713-32. doi: 10.1038/ s41575-019-0189-8.
28. Banna, J. Awareness of Cancer Risk :Variation in Measurement Approaches. *Am J Lifestyle Med*, 2018; (12)3: 211-3. doi: 10.1177/1559827617746331.
29. Tekpınar H, Özen M, Aşık Z. Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastaların kanser taramalarına ilişkin yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Türk Aile Hek Derg*, 2018; 22(1): 28-36. doi: 10.1038/ s41575-019-0189-8.
30. World Health Organisation. Controlling Cancer. <https://www.who.int/teams/health-promotion/enhanced-wellbeing/first-global-conference>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
31. World Health Organisation. Health promotion: Health Literacy. <https://www.who.int/healthpromotion/health-literacy/en/> (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
32. Tözün M, Sözmen MK. Halk sağlığı bakışı ile sağlık okuryazarlığı. *Smyrna Tıp Dergisi*, 2015; 2: 48-54.
33. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması (ASOYTR). MOH, Turkey. 2016; 21-6.
34. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD. Sağlık Okuryazarlığı Sağlam Kanıtlar, Çeviri: Sağlıklı Kentler Birliği, 2015.
35. Uğurlu Z, Akgün H. Sağlık kurumlarına başvuran hastaların sağlık okuryazarlığının ve kullanılan eğitim materyallerinin sağlık okuryazarlığına uygunluğunun değerlendirilmesi. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*, 2019; 12 (1): 96-106. doi: 10.26559/mersinsbd.449973.
36. Özkan, S. Ankara İli Sincan İlçesi Birinci Basamak Sağlık Personelinde Sağlık Okuryazarlığı ile İlgili Eğitim Programı Geliştirilmesi, 2018, Ankara, Pasifik Tanıtım Medya. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/555>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Stratejik Plan (2019-2023). <https://stratejikplan.saglik.gov.tr/files/TC-Saglik-Bakanligi-2019-2023-Stratejik-Plan.pdf>. (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
38. Morris NS, Field TS, Wagner JL, Cutrona SL, Roblin DW, Gaglio B, et all. The association between health literacy and cancer-related attitudes, behaviors, and knowledge. *J Health Commun*, 2013; 18(sup1): 223-41. doi: 10.1080/10810730.2013.825667.
39. Değer MS, Zoroğlu G. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranlarda sağlık okuryazarlığı ile kanser bilgi yükü ilişkisi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 2021; 26(1): 108-17. doi: 10.21673/adoloklin.760739.
40. McDaniel JT, Nuhu K, Ruiz J, Alorbi G. Social determinants of cancer incidence and mortality around the world: an ecological study. *IUHPE-Global Health Promotion*, 2016; 26(1): 41-9. doi: 10.1177/1757975916686913.

TELİF HAKKI DEVİR FORMU / COPYRIGHT TRANSFER FORM



SAĞLIK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Makale Türü/Article Type:/...../20...

(...) Araştırma/Research (..) Derleme/Review (..) Olgu Sunumu/Case Report

(..) Editöre Mektup/Letter to Editor (..) Teknik Rapor/Technical Report

Makale Başlığı/Article Entitled :

.....

Sayın Editör,

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

1. Derginizde yayımlanmak üzere yollamış olduğumuz makalenin orjinal olduğunu; bilimsel ve etik sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Makalenin; derginizdeki değerlendirme sürecinde başka bir yayın organına yayımlanmak üzere gönderilmediğini ve gönderilmeyeceğini,
3. Makalenin; kişilik ve telif haklarına aykırı kanun dışı maddeler içermediğini,
4. Yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and scientifically,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under the evaluation of this bulletin,
3. The article contains no unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal rights and copyrights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...1) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...2) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...3) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...4) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...5) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

Not / Note :

1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)
2. Formu aşağıdaki adrese gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below or deliver personally

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Park Girişi 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 565 55 80 Faks/Fax : +90 312 565 55 91 e-posta/e-mail : hsgm.thdbd@saglik.gov.tr

