



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 78 ■ Sayı/Number 1 ■ Yıl/Year 2021

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

Fatih KARA, Genel Müdür (General Director)

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Hasan IRMAK

EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

Demet CANSARAN-DUMAN

Hülya ŞİMŞEK

Pınar KAYNAR

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Hanefi ÖZBEK

Fatih BAKIR

Selin NAR-ÖTGÜN

Cemile SÖNMEZ

Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK

Fehminaz TEMEL

Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Şule ŞENSES-ERGÜL

Gülşen TOPAKTAŞ

TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMERT

Zeynep KÖSEOĞLU

Selahattin TAŞOĞLU

Gülşay GÜLTAY

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 :

Mart - 2021 / March - 2021

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

Ahmet KART, 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, Ankara

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum

Banu ÇAKIR, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Ankara

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

Gülnur TARHAN, Adıyaman

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

Hanefi ÖZBEK, İstanbul

Hasan IRMAK, Ankara

Hasan TEZER, Ankara

Hayrettin AKDENİZ, Bolu

Hilal ÖZDAĞ, Ankara

Hülya ŞİMŞEK, Ankara

Hürrem BODUR, Ankara

Işıl MARAL, İstanbul

İ. Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir

İpek MUMCUOĞLU, Ankara

İrfan EROL, Ankara

İrfan ŞENCAN, Ankara

İsmail CEYHAN, Ankara

Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara

Koray ERGÜNAY, Ankara

Levent AKIN, Ankara

Mahinur AKKAYA, Ankara

Mehmet Ali ONUR, Ankara

Mehmet Kürşat DERİCİ, Çorum

Mestan EMEK, Antalya

Metin KORKMAZ, İzmir

Mithat ŞAHİN, Kars

Muhsin AKBABA, Adana

Murat DİZBAY, Ankara

Mustafa AKSOY, Ankara

Mustafa ERTEK, Ankara

Mustafa Necmi İLHAN, Ankara

Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Kırşehir

Mustafa Kemal BAŞARALI, Ankara

Mustafa KAVUTÇU, Ankara

Mükerrem KAYA, Erzurum

Nazan YARDIM, Ankara

Nazime MERCAN, Denizli

Nazmi ÖZER, Ankara

Nilay ÇÖPLÜ, Ankara

Nur AKSAKAL, Ankara

Nur Münevver PINAR, Ankara

Nuran ESEN, İzmir

Oğuz GÜRSOY, Denizli

Orhan BAYLAN, İstanbul

Orhan YILMAZ, Ankara

Özlem KURT AZAP, Ankara

Pınar KAYNAR, Ankara

Pınar OKYAY, Aydın

Rahmet GÜNER, Ankara

Recep AKDUR, Ankara

Recep KEŞLİ, Afyonkarahisar

Recep ÖZTÜRK, İstanbul

Rıza DURMAZ, Ankara

S. Aykut AYTAÇ, Ankara

Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane

Sami AYDOĞAN, Kayseri

Sarp ÜNER, Ankara

Seçil ÖZKAN, Ankara

Seda KARASU YALÇIN, Bolu

Seda TEZCAN, Mersin

Selçuk KAYA, Trabzon

Selçuk KILIÇ, Ankara

Selim KILIÇ, Ankara

Selin NAR ÖTGÜN, Ankara

Sema BURGAZ, Ankara

Semra Ayşe GÜREŞER, Çorum

Sercan ULUSOY, İzmir

Sultan ESER, İzmir

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa

Sümer ARAS, Ankara

Şule SENSES ERGÜL, Ankara

Tevfik PINAR, Kırıkkale

Turan BUZGAN, Ankara

Yeşim ÖZBAŞ, Ankara

Yunus Emre BEYHAN, Van

Zafer ECEVİT, Ankara

Zafer KARAER, Ankara

Zati VATANSEVER, Kars

Zeynep GÜLAY, İzmir

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ 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 yapılabilir.

Gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallara uyum aranır. Kurallara uymayan yazılar daha ileri bir incelemeye gerek görülmeksizin yazarlarına iade edilir.

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

2. Makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar adları, çalışılan kurumlara ait birimler, yazışma 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 belirtilmelidir.

d. Makale, kongre/sempozyumda sunulmuşsa sunum türü ile birlikte dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka belirtilmelidir.

3. Yazılardaki terimler mümkün olduğunca Türkçe ve Latince olmalı, dilimize yerleşmiş kelimelere yer verilmeli ve Türk Dil Kurumu'nun güncel sözlüğü kullanılmalıdır. Öz Türkçe'ye özen gösterilmeli ve Türkçe kaynak kullanımına önem verilmelidir.

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 aralıklı yazılmalı ve sayfa kenarlarından 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.

8. Yazarlar araştırma ve yayın etiğine uymalıdır. Klinik araştırmalarda, çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmesi olur alındığının gereç ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. 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 uymalı ve "Etik Kurul Onayı"ni göndermelidir.

9. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izinler alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

10. Hasta kimliğini tanıttıkça fotoğraf kullanıldığında, hastanın yazılı onayı gönderilmelidir.

11. 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.

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

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

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

d) **Giriş:** Araştırmanın amacı ve gerekçesi güncel literatür bilgisi ile desteklenerek iki sayfaya 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.

Sürelili yayın: Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i (altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha fazla 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 numaraları.

• Standard dergi makalesi için örnek: Demirci M, Ünlü M, Şahin Ü. A case of hydatid lung cyst diagnosed by kinyoun staining of bronco-alveolar fluid. Türkiye Parazitoloj 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 numaraları.

• Örnek: Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. Phidelphia. 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.

j) **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.

k) **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.

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

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

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

15. 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.

16. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

17. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Articles should be prepared according to the rules of the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology. Submissions can be made online at the address www.turkhiyjen.org through the Online "Manuscript Submission, Tracking, Evaluation Program".

Manuscripts are checked according the following rules. If the rules are not adhered to, manuscripts will be returned to the author.

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, short title, author name(s), names of institutions and the departments of the authors, full address, telephone numbers (landline and mobile) and 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.
- 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". Importance should be given to use pure Turkish language and as many as Turkish references.

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. The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology expects the authors to comply with the ethics of research and publication. 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 the authors do not have a local ethics committee, the principles outlined in the "Declaration of Helsinki" should have been followed. Authors should declare that they have followed the internationally accepted latest guidelines, legislation and other related regulations and should send "Approval of the Ethics Committee".

9. 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.

10. In case patient photos are used which shows his/her ID, a written informed consent of the patient on the use of the photos must be submitted.

11. 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).

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 papeyars: Entrala E, Mascaró 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.

j) 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)".

k) 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.

12. Research articles should have up to 40 references.

13. 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.

14. Case reports should have a maximum of seven pages of text.

Case report should have a Turkish and English title, abstract, keyword(s) and also introduction, case description and discussion sections should be given. Number of references should be maximum 20.

15. 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.

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

General Directorate of Public Health

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 55 91

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

YAYIN İLKELERİ

- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü yayın organıdır. Dergi üç (3) ayda bir çıkar ve dört (4) sayıda bir cilt tamamlanır.
- Dergide biyoloji, mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, farmakoloji, toksikoloji, immünoloji, parazitoloji, entomoloji, kimya, biyokimya, gıda, beslenme, çevre, halk sağlığı, epidemiyoloji, patoloji, fizyopatoloji, moleküler biyoloji, genetik, biyoteknoloji ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu, derleme, editöre mektup türündeki yazılar Türkçe ve İngilizce olarak yayımlanır.
- 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 Üyesinden olumlu görüş alındığında yayımlanmaya hak kazanır. 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.
- Dergide yayımlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

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.

EDITORIAL POLICY

- The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology is a publication of the “General Directorate of Public Health (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)” of Ministry of Health. The Journal is published every three months and one volume consists of four issues.
- 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 and letters to the editor are published in Turkish and English.
- 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. 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.
- The copyright of the article published in the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology belongs to the Journal. Copyright fee is not paid to the authors.

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
www.turkhijyen.org adresinden online olarak makale gönderilebilir

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

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, OpenJ-Gate, GenamicsJournalSeek, AcademicJournals 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

■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. Uygunsuz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanımına bağlı advers olayların araştırılması
Evaluation of adverse cases related to use of antibiotics and inappropriate use of antibiotics
Rezan HARMAN, Filiz GÜNSEREN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.18942 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 3 - 14

2. Menstrual parameters in the graduate students undertaking mental or physical activity based education
Mental veya fiziksel aktivite temelli eğitim alan öğrencilerde menstrual siklus parametreleri
Seda UĞRAŞ, Sedat YILDIZ
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.70033 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 15 - 24

3. Sifiliz hastalarında HIV enfeksiyonu sıklığının araştırılması
Investigation on HIV infection among syphilis patients
Rezan HARMAN, Elif ŞAHİN HORASAN, Özlem KANDEMİR
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.71598 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 25 - 30

4. What are the predictors of delirium for patients with lung cancer?
Akciğer kanseri olan hastalarda deliryum prediktörleri nelerdir?
Derya YENİBERTİZ, Mehmet Sinan AYDIN, Berna AKINCI ÖZYÜREK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.60476 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 31 - 38

5. Kuzeybatı Suriye Bölgesi'nde COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi
Evaluation of demographic and clinical characteristics of healthcare professionals with COVID-19 in Northwest Syria Region
Avni Uygay SEYHAN, Bahadır KARACA
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.02212 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 39 - 46

6. COVID-19 hastalarının hava ambulansı ile nakli
Transport of COVID-19 patients by air ambulance
Eren USUL, Semih KORKUT
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.16046 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 47 - 52

7. Investigation of the effects of dust transport on lung health
Toz taşınımının akciğer sağlığı üzerine etkilerinin araştırılması
Hatice KILIÇ, Serpil KUŞ, Ebru Şengül PARLAK, Sibel ÇARPAR, Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Emine ARGÜDER, Ayşegül KARALEZLİ
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.87854 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 53 - 60

8. Mikroskopik idrar analizini öngörmeye idrar strip testinin performansı
The performance of the urine strip test for predicting microscopic urine analysis
Nergiz ZORBOZAN, İlker AKARKEN, Orçun ZORBOZAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.98105 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 61 - 68

9. Outbreak of lead toxicity during rebar production in a steel mill
İnşaat demiri üreten bir çelik fabrikasında görülen kurşun zehirlenmesi salgını
Elif ALTUNDAŞ HATMAN, Sebahat Dilek TORUN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.62347 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 69 - 78

10. Ulusal halk sağlığı kongresi kitaplarında yer alan hepatit A ile ilgili çalışmalara ait bildirimlerin değerlendirilmesi
Evaluation of hepatitis A reports that presented at national public health congresses
Mehmet UYAR, Mehtap YÜCEL, Elif Nur YILDIRIM ÖZTÜRK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.62144 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 79 - 86

11. Sıçan kardiyak miyositlerinde kasılmanın ve iyonik akımların sodyum metabisülfid tarafından modülasyonu
Modulation of contraction and ionic currents by sodium metabisulfite in rat cardiac myocytes
Nihal ÖZTÜRK, Nazmi YARAŞ, Semir ÖZDEMİR
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.70033 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 87 - 100

- Olgu Sunumu / Case Report
12. Kene teması ile gelişen riketsiyoz: bir olgu sunumu
Tick-borne rickettsiosis: a case report
Güliz UYAR GÜLEÇ, Aysima BİLTEKİN, Serhan SAKARYA
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.87360 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 101 - 106

- Derleme / Review
13. Türkiye'de akrep serumunun tarihi
The history of scorpion serum in Turkey
Ayhan FİLAZİ, Özcan ÖZKAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.69937 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 107 - 116


Uygunsuz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanımına bağlı advers olayların araştırılması

Evaluation of adverse cases related to use of antibiotics and inappropriate use of antibiotics

Rezan HARMAN¹ (ID), Filiz GÜNSEREN² (ID)

ÖZET

Amaç: Antimikrobiyal ilaçlar, tarihte birçok vakada dramatik iyileşmeden sorumluken; günümüzde yatan ve ayaktan hasta grubunda geniş kullanımı nedeniyle giderek etkinliği azalmakta olan ilaç grubu olarak görülmektedir. Bu ilaçların kullanımının artması antimikrobiyal dirençde artışı, tıbbi, ekonomik ve halk sağlığıyla ilgili problemleri de beraberinde getirmiştir. Bu çalışmanın amacı yatan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi ve antibiyotik kullanımına bağlı advers (istenmeyen) olayları ve en sık nedenlerini saptamaktır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 30 Ekim - 03 Mart 2007 tarihleri arasında antibiyotik kullanmış olan 400 yatan hasta taburcu olurken çalışmaya alındı. Uygunsuz antibiyotik kullanım nedenleri ve antibiyotik kullanımı ile ilgili advers ilaç olayları saptandı.

Bulgular: Hastaların 107'si (%27) dahili bölüm, 293'ü (%73) cerrahi bölüm hastalarıydı. Tüm hastaların 98'i (%24,5) enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılarak değerlendirilen hastalardı. Cerrahi bölümlerde uygulanan tedavilerin %84'ü profilaksi idi ve bu tedavilerin %95,5'i uygunsuz olarak değerlendirildi. Uygunsuzluk nedenleri incelendiğinde %49'unu doğru antibiyotik ile uzun tedavi süresinin oluşturduğu saptandı. Dahili bölüm

ABSTRACT

Objective: Although antimicrobial medications are responsible for the well being of many cases in the world through the history; today it is perceived as a group of medicine which is becoming less effective due to its widespread use by both in-patients and out-patients. Inappropriate use of these medication increases antimicrobial resistance of the human body as well as causing many medical, economical and public health related issues. The purpose of this study is to evaluate inappropriate use of antibiotics for in-patients and to diagnose adverse effects related to such use in addition to determining the most common causes of these adverse effects.

Methods: A prospective study was conducted during the discharge of 400 in-patients who used various antibiotics between 30th October and 3rd March 2007 at Akdeniz University Hospital. Underlying reasons of misappropriate antibiotics use as well as adverse effects of inappropriate antibiotic usage has been studied.

Results: Distribution of the patients are as follows: 107 (%27) internal medicine, 239 (%73) surgery department. Infection Department has been involved with the treatment of 98 (%24.5) patients. 84% of the treatments conducted in surgery departments were prophylactic and %95.5 of these treatments were found inappropriate. Studying the underlying reasons of inappropriate treatment, antibiotics use for a term longer than needed was found to constitute 49% of the cases.

¹Mersin Toros Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mersin
²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Antalya



İletişim / Corresponding Author : Rezan HARMAN
Mersin Toros Devlet Hastanesi Mersin - Türkiye
E-posta / E-mail : drrezanharman@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 25.01.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.18942

Harman R, Günsere F. Uygunsuz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanımına bağlı advers olayların araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 3 - 14

hastalarının ise %89'unda antibiyotik başlanma nedeni empirik idi. Hastaların %89,5'inde tedavi uygun bulundu. Dahili bölümlerde yatan hastaların %64,5'i, cerrahi bölümlerdeki hastaların ise %40'ı antibiyotik aldıklarını biliyorlardı. Bu hastalardan dahili bölümlerde yatan hastaların %56'sı, cerrahi bölümlerdeki hastaların ise %79'u antibiyotik alma nedenini bilmiyordu. Dahili bölümlerde antibiyotik alerji hikayesi %22,4 hastaya, cerrahi bölümlerde ise %20 hastaya sorulmuştu. Dahili bölüm hastalarından %4,7'si, cerrahi bölüm hastalarından ise sadece %0,7'si aldıkları antibiyotik tedavisi ile ilgili olası yan etkiler bakımından bilgilendirildi. Dahili bölümlerde %9,3, cerrahi bölümlerde ise %3 hastada yan etki gelişmişti. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile tedavisi düzenlenen hastaların %12'sinde antibiyotik tedavi uygunsuzluğu saptandı. Hastaların tedavisindeki yanlışlıklar bölüm doktorlarının enfeksiyon hastalıkları uzmanının önerisine uymaması nedeni ile idi. Burada da en yüksek oranı (%70) profilaksiler oluşturdu. Enfeksiyon hastalıkları uzmanının tedavisini düzenlediği hastaların da %64'ü antibiyotik tedavisi aldığını biliyordu. Bu hastalara %57 oranında antibiyotik alma nedeni bölüm doktorlarıncı belirtilmişti. Antibiyotik alerji hikayesi %80 hastaya soruldu ve hastaların %11'inde antibiyotiğe bağlı ilaç yan etkisi gelişmişti. Her üç bölüm incelendiğinde, antibiyotik kullanım uygunluğu enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerlendirdiği hasta grubunda daha yüksek bulundu. Advers ilaç olayları ile ilgili olarak üniversitemizden Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne hiçbir bildirimde bulunulmadığı öğrenildi.

Sonuç: Sonuç olarak antibiyotik kullanımına bağlı advers olayların azaltılmasında enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının hastanelerde yeterli sayıda ve etkinlikte olmalarıyla bu sorunların büyük bir kısmının çözüleceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik kullanımı, advers olay, yan etki, profilaksi

The most common causes of starting antibiotics in the internal medicine department, with 89%, was empirical. The treatment was found to be effective for 89.5% of patients. It has been understood that 64.5% of the in-patients in the internal medicine and 40% of the patients in the surgery departments knew they were prescribed antibiotics. Nonetheless, 56% of the patients in the Internal Medicine Department and 79% of the patients in the Surgery Department did not know why they were being prescribed antibiotics. Allergic history surveys were conducted only on 22.4% of the patients in the internal department and 20% of the patients in surgical departments. Only 4.7% of the patients in the Internal Medicine Department and 0.7% patients in the Surgery Department have been informed about the side effects of antibiotics before they were being given these medications. Side effects were observed in 9.3% of the patients in the Internal Medicine Department and 3% of the patients in surgery departments. On patients who were being treated by the Infection Department, the rate of inappropriate antibiotics use was 12%. Majority of these inappropriate uses were due to the fact that doctors did not follow the instructions given by the attending doctors of the Infection Department. The highest rate of misuse was observed with prophylactic antibiotic use (70%). Patients were not properly informed about the antibiotic treatment. Only 64% of the patients initially regulated by the Infection Department knew that they were taking antibiotics. 57% of these patients were explained why they were being prescribed with antibiotics. Antibiotic allergy survey was conducted on 80% of the patients and 11% of the patients faced with side effects. Analyzing all three sections, it has been understood that antibiotics usage rate is high if the patients were initially evaluated by the Infection department, who follows the guidelines of drug use. During the study, it has been found out that TUFAM has not been informed by the university about events of adverse medicine effects.

Conclusion: As a result, we strongly believe that adverse effects of inappropriate antibiotics use shall be prevented by employing sufficient amount of qualified infectious disease specialists in hospitals.

Key Words: Antibiotic use, adverse case, side effect, prophylaxis

GİRİŞ

Bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin, bakterileri öldürme ya da üremelerini durdurma etkilerini kaybetmeleri antibiyotik direnci olarak bilinmektedir. Artan antibiyotik direncinin temelinde aşırı antibiyotik kullanımı, gereksiz reçeteleme, gıda ve hayvancılıkta yaygın antibiyotik kullanımı ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki güçlüklerin yattığını belirtmektedir (1). Yüksek antibiyotik kullanım düzeyinin yanı sıra uygun ve özenli olmayan antibiyotik kullanımı da antibiyotik direnci artışına neden olan faktörler arasındadır. Gerek fazla maliyete gerekse antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların gelişimine neden olan hatalı kullanım şekilleri; enfeksiyon olmaksızın antibiyotik kullanımı, yanlış antibiyotik seçimi, tedavi için gerekli süreden kısa ya da daha uzun antibiyotik kullanılması, eksik ya da fazla dozlama, pahalı ilaç seçimi ve profilaksi amacıyla geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasıdır (2).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America - IDSA) ve Amerika Sağlık Hizmetleri Epidemiyoloji Derneği (Society for Healthcare Epidemiology of America - SHEA) tarafından 2007 yılında kurumsal antimikrobiyal yönetim programlarının geliştirilmesiyle ilgili ortak öneriler ve rehberler yayımlanmıştır (3). Antibiyotik yönetimiyle kastedilen, klinik yanıtın artırılması ve direnç gelişimi, ilaç yan etkisi ve *Clostridium difficile* gibi patojen mikroorganizmaların seçilimi gibi istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasının engellenmesi için antimikrobiyal ilaç seçiminin, doz, uygulama yolu ve tedavi süresinin en doğru şekilde belirlenerek uygunsuz antimikrobiyal kullanımının sınırlandırılmasıdır (4). Hastanelerde yapılan antibiyotik kullanımıyla ilgili surveyans çalışmaları mevcut durumun saptanması ve yanlış uygulamaların değiştirilmesi için gerekli politikaların belirlenmesi açısından önemlidir (5).

Bu çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi

Hastanesi'nde yatan hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi ve tüm dünyada büyük ve önlenebilir bir sorun olarak görülen antibiyotik kullanımına bağlı advers olayları ve en sık nedenlerini saptamaktır.

Tedavi endikasyonlarının uygunluğu tanı - tedavi - profilaksi rehberi kaynak alınarak değerlendirildi (6).

GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 30 Ekim - 03 Mart 2007 tarihleri arasında antibiyotik kullanmış olan 400 hasta taburcu olurken çalışmaya alındı ve uygunsuz antibiyotik kullanım nedenleri ve antibiyotik kullanımı ile ilgili istenmeyen ilaç olayları saptanmaya çalışıldı. Hastalar, çalışma saatleri içerisinde servislere yapılan vizitler sırasında taburcu edilen hastalar arasından seçildi. Mesai saatleri dışında taburcu edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar rastgele saatlerde taburcu edildiğinden taburcu edilen tüm hastalara ulaşılamadı.

Çalışma, taburcu olan hastaların anamnezi, ilgili bölüm doktor notları, hemşire gözlem formları ve doktor ilaç istemleri incelenerek yapıldı. Gerekli görülen hallerde doktor ve hemşire ile görüşüldü. Hastaların antibiyotik kullanımları ile ilgili bölüm doktorlarına hiçbir müdahalede bulunulmadı. Çalışma tamamen gözlemsel olarak yürütüldü. Veriler 'Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Uygunsuz Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotik Kullanımına Bağlı Advers Olayların Araştırılması Hasta Bilgi Kayıt Formu' oluşturularak toplandı. İstatistiksel araştırmalar SPSS 13.0 programında analiz edildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2007 yılı B.30. AKD.0.01.00.00/Etik/401 nolu kararı ile bu çalışmaya onay verildi.

Hastaların antibiyotik kullanım endikasyonlarının doğru ve/veya yeterliliği, tedavi / profilaksi rehberi göz önünde bulundurularak değerlendirildi (6).

BULGULAR

Hastanede yatan ve yatışı sırasında antibiyotik kullanmış olan 400 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 52 ± 19 olup erkek hastalar çoğunlukta idi (%44,5 kadın, %55,5 erkek). Dahili bölümlerde yatan hasta sayısı 107 (%27), cerrahi bölümlerde yatan hasta sayısı ise 293' tü (%73). Buna göre İç Hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Nöroloji ve Kardiyoloji dahili bölümler; Üroloji, Kulak Burun Boğaz, Göz, Genel Cerrahi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Ortopedi ve Travmatoloji, Beyin Cerrahi bölümleri cerrahi bölümler olarak değerlendirilerek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bölümler ve hasta sayıları Tablo 1'de sunuldu.

Hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanımına bağlı advers olaylar

saptanmaya çalışıldı. Çalışmaya alınan hastaların antibiyotik kullanım endikasyonları profilaktik, empirik ve etkene yönelik olarak üç ana başlık altında incelendi ve veriler toplandı. Cerrahi ve dahili bölümlere göre hasta sayısı ve tedavi endikasyonları Tablo 2' de verildi. Dahili bölümlerde profilaktik antibiyotik kullanımı hiç uygulanmazken cerrahi bölümlerde en sık kullanım nedeninin profilaksi (%84) olduğu görüldü. Antibiyotik kullanımlarında cerrahi bölümlerdeki profilaktik tedavilerin %95,5 (235 hasta) oranında uygunsuz olduğu saptandı. Dahili bölümler de ise hastaların %89'una empirik tedavi uygulandığı bunun da %89,5 oranında uygun olduğu görüldü.

Profilaktik tedavi uygunsuzluklarının nedenleri Tablo 3'de ve cerrahi bölümlerde profilakside en sık kullanılan antibiyotikler Tablo 4'de, dahili bölümlerde empirik tedavide en sık kullanılan antibiyotikler Tablo 5'de sunuldu.

Tablo 1. Çalışmaya alınan bölümler ve hasta sayıları (n=400)

		Hasta sayıları	Yüzdeler (%)
Cerrahi Bölümler	Üroloji	64	16
	Genel Cerrahi	53	13
	Beyin Cerrahi	47	12
	Ortopedi ve Travmatoloji	35	8,5
	Kalp ve Damar Cerrahi	31	8
	Kulak Burun Boğaz	30	7,5
	Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	15	4
	Göğüs Cerrahisi	10	2,5
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	5	1,3
	Göz Hastalıkları	3	0,5
Dahili Bölümler	İç Hastalıkları	36	9
	Enfeksiyon Hastalıkları	31	7,5
	Göğüs Hastalıkları	18	4,5
	Nöroloji	14	3,5
	Kardiyoloji	7	2
	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	1	0,2
Toplam		400	100

Tablo 2. Tedavi endikasyonlarına göre bölümlerin hasta yüzdeleri

Endikasyon	Dahili bölümler		Cerrahi bölümler	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Profilaksi	-	-	246	84
Empirik	95	89	38	13
Etkene yönelik	12	11	9	3
Toplam Hasta Sayısı	107	100	293	100

Tablo 3. Cerrahi bölümlerde profilaktik tedavi uygunsuzluğunun nedenleri

	Hasta sayısı	%
Tedavi süresi uzun	115	49
Önerilmeyen antibiyotik	38	16
Gereksiz antibiyotik kullanımı	14	6
Dozaj uygunsuz	3	1
Önerilmeyen antibiyotik + tedavi süresi uzun	65	28
Toplam	235	100

Tablo 4. Cerrahi bölümlerde profilaktik tedavide en sık kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik adı	% kullanım
Sefazolin	56
Seftriakson	21
Ampisilin-Sulbaktam	18
Sefuroksim aksetil	5
Toplam	100

Tablo 5. Dahili bölümlerde empirik tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik adı	% kullanım
Ampisilin-Sulbaktam	45
Seftriakson	18
Piperasilin-Tazobaktam	12
Klaritromisin	10
Amikasin	6
Vankomisin	3
Karbapenem	6
Toplam	100

Dahili bölümlerde yatan hastaların %64,5'i, cerrahi bölümlerdeki hastaların ise %40'ı antibiyotik aldıklarını biliyorlardı. Antibiyotik alan hastalardan dahili bölümlerde yatan hastaların %56'sı, cerrahi bölümlerdeki hastaların ise %79'u antibiyotik alma nedenini bilmediklerini söyledi. Dahili bölümlerde antibiyotik alerji hikayesi %22,4 hastaya, cerrahi bölümlerde ise %20 hastaya soruldu. Dahili bölüm hastalarından %4,7'si, cerrahi bölüm hastalarından ise sadece %0,7'si, aldıkları antibiyotik tedavisi ile ilgili olası yan etkiler bakımından bilgilendirildi. Dahili bölüm hastalarının %9,3'ünde, cerrahi bölüm hastalarının ise %3'ünde antibiyotiğe bağlanan ilaç yan etkileri saptandı. Tüm hastalarda ilaç yan etkileri en sık bulantı, karaciğer enzimlerinde yükselme, döküntü olarak tespit edildi. Bir hastada akut böbrek yetmezliği ve bir hastada da pansitopeni geliştiği görüldü. Tüm yan etkiler geçiciydi. Yan etkilerin dağılımı Tablo 6'da sunuldu.

Hastaların tedavi sonunda antibiyotik alma nedenleri göz önüne alınarak, taburcu reçetesi yazılan hastalarda toplam tedavi süreleri tekrar değerlendirildi. Değerlendirmeler yapılırken ilgili hekimlerle görüşüldü, hasta dosyaları ve tedavi/proflaksi rehberi incelendi (6). Buna göre uygunsuz tedavi süreleri saptandı. Uygunsuzluğun en sık nedeni dahili branşlarda yetersiz süre kullanım (%54)

iken, cerrahi branşlarda uzun süre kullanım olarak belirlendi (%93,4). Dahili bölümlerde %50 amoksisilin-klavulonat, %23 kinolonlar, cerrahi branşlarda ise %46 sefuroksim aksetil, %34 ampisilin-sulbaktam'ın reçete edildiği görüldü. Taburcu olan hastalara reçete edilen peroral antibiyotikler Tablo 7'de verildi.

Tüm hastaların içinde enfeksiyon hastalıklarının değerlendirdiği hastası sayıları ve oranlarına bakıldığında 400 hastanın sadece %24,5' inin (98 hasta) enfeksiyon hastalıkları uzmanınca değerlendirildiği görüldü. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının değerlendirdiği hastalar dahili ve cerrahi bölüm hastalarından ayrı üçüncü bir grup olarak değerlendirildi. Bu hastaların %32'si (31 hasta) enfeksiyon hastalıklarının yatan hastası iken kalan %68'i (67 hasta) konsültasyon istenen hastalardı. Konsültasyon istenen hastaların sadece %25'i antibiyotik onayı için istenmişti. Enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerlendirdiği hasta grupları Tablo 8'de, antibiyotik onayı için enfeksiyon hastalıklarından konsültasyon isteyen bölümlerin yüzdeleri Tablo 9'da, hasta değerlendirme ve takibi için enfeksiyon hastalıklarından konsültasyon isteyen bölümlerin oranları Tablo 10'da, enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerlendirdiği hastalarda antibiyotik başlanma endikasyonları Tablo 11'de ve en sık tercih edilen antibiyotikler ise Tablo 12'de gösterildi.

Tablo 6. Bölümlere göre antibiyotik yan etkileri ve yüzdeleri

	Dahili bölümler		Cerrahi bölümler	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Bulantı	4	40	4	45
Vücutta döküntü	2	20	3	33
Karaciğer enzimlerinde yükselme	2	20	2	22
Akut böbrek yetmezliği	1	10	-	-
Pansitopeni	1	10	-	-
Toplam	10	100	9	100

Tablo 7. Taburcu olan hastalara reçete edilen per-oral antibiyotikler

Cerrahi bölüm hastaları	Hasta sayısı	%
Sefuroksim aksetil	60	46
Ampisilin-Sulbaktam	45	34
Sefadroksil monohidrat	12	9
Kinolonlar	11	8
Diğer	4	3
Toplam	131	100
Dahili bölüm hastaları	Hasta sayısı	%
Amoksisilin-Klavulanat	33	50
Kinolonlar	15	23
Sefiksım	3	4,5
Sefuroksim aksetil	3	4,5
Diğer	12	18
Toplam	66	100

Tablo 8. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının değerlendirdiği hasta grupları

	Dahili bölümler		Cerrahi bölümler	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Konsültasyon istenen hastalar	24	39	26	70
Antibiyotik onayı istenen hastalar	6	10	11	30
Enfeksiyon hastalıkları bölümü hastaları	31	51	-	-
Toplam	61	100	37	100

Tablo 9. Antibiyotik onayı için enfeksiyon hastalıkları uzmanından konsültasyon isteyen bölümlerin yüzdeleri

	Hasta yüzdesi
Üroloji	%41
İç Hastalıkları	%35
Beyin Cerrahisi	%6
Ortopedi	%6
Genel Cerrahi	%6
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	%6
Toplam	100

Tablo 10. Hasta değerlendirme ve takibi için enfeksiyon hastalıkları uzmanının konsültasyon isteyen bölümlerin oranları

	Hasta yüzdesi
İç Hastalıkları	%30
Beyin Cerrahisi	%20
Kulak Burun Boğaz	%10
Kardiyoloji	%6
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	%6
Ortopedi ve Travmatoloji	%6
Göğüs Hastalıkları	%4
Nöroloji	%4
Genel Cerrahi	%4
Üroloji	%4
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	%2
Göğüs Cerrahisi	%2
Kalp ve Damar Cerrahisi	%2
Toplam	100

Tablo 11. Enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerlendirdiği hastalarda antibiyotik başlanma endikasyonları

	Hasta sayısı	%
Profilaksi	12	12
Empirik	63	64
Etkene yönelik	23	24
Toplam	98	100

Tablo 12. Enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerlendirdiği hastalarda en sık tercih edilen antibiyotikler

	Hasta sayısı	%
Seftriakson	27	27,5
Ampisilin-Sulbaktam	26	26,5
Piperasilin-Tazobaktam	14	14
Karbapenemler	8	8
Diğer	23	24
Toplam	98	100

Bu hasta grubunda antibiyotik alan hastalar %64 oranında antibiyotik tedavisi aldığını biliyordu. Antibiyotik aldıklarını bilenlerin %57'si antibiyotik tedavisi alma nedenini bildiğini söyledi. Antibiyotik aldığını bilen hastaların sadece %5'ine olası antibiyotik yan etkileri ile ilgili bilgi verildiği öğrenildi. Hastalara antibiyotik allerjisi anamnezi ise %80 oranında sorulmamıştı.

Enfeksiyon hastalıklarının kendi adına yatırdığı hastalarda tedavi süresi uygunsuzluğu saptanmadı. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisini düzenlediği hasta grubu incelendiğinde %12'sinin tedavi süresinin uygunsuz olduğu görüldü. Tüm hastalar enfeksiyon hastalıklarından konsültasyon istenen hastalardı. Hastaların tedavisindeki yanlışlıkların bölüm doktorlarının enfeksiyon hastalıklarının önerisine uymaması sonucu meydana geldiği görüldü. Burada da en yüksek oranı (%70) profilaksiler oluşturdu. Taburcu edilen hastaların %56'sına antibiyotik önerilmişti. Antibiyotik önerisi yapılan hastalar incelendiğinde, %11'e tedavi süresi bittiği halde bölüm doktorları tarafından antibiyotik reçetesi verildiği görüldü.

TARTIŞMA

Antibiyotik direnci antibiyotiklerin keşfiyle birlikte fark edildi. Antibiyotik kullanımı ile ilgili Doğu Avrupa ülkeleri ile yapılan bir çalışmada; ülkemiz %43 ile birinci sıradadır. Kullanılan antibiyotiklere bakıldığında en yüksek penisilin kombinasyonu (co-amoksilav) ve sefalosporinler (sefuroksim) olarak tespit edildi (7). Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu. Bu durum 'Akılcı İlaç Kullanımı' ilkelerine yeterince uyulmaması ile açıklanabilir. Akılcı İlaç Kullanımı, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım ilk defa 1985 yılında Nairobi'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapıldı (8). İlaçların akılcı olmayan kullanımı, tüm dünyada büyük bir sorun oluşturmaktadır. Dünya genelinde tüm ilaçların yarısından fazlası uygunsuz

reçetelendirilmekte, dağıtılmakta ve satılmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı ilaçları doğru olarak kullanamamaktadır. İlaçların fazla, az veya yanlış kullanımı kaynakların boşa harcanmasına ve kötü sağlık sonuçlarının yayılmasına yol açmaktadır (8). Uygun olmayan ilaç kullanım şekilleri gereksiz yere çoklu ilaç kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi, piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz), uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması, gereksiz yere antibiyotik tüketimi, enjeksiyon gerekmediği halde enjeksiyon ile tedavi, gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı, bilinçsiz yapılan gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi olarak sıralanabilir (9).

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı son yıllarda dünyayı tehdit edecek düzeyde ekolojik dengeyi bozmakta, antibiyotiklere dirençli suşlar oluşturmakta ve sorunun gelecek nesillere aktarılmasına neden olmaktadır. Bununla ilgili olarak Avrupa'da yapılan ekolojik çalışmalar uygunsuz antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (10). Türkiye'de 2003 yılından itibaren kısıtlı antibiyotik kullanımı başlandı. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarından istenen konsültasyonların büyük kısmını profilaktik antibiyotik kullanımları oluşturmaktadır ve bu durum enfeksiyon hastalıklarına ciddi yük getirmektedir (11). Çalışmamızda ise enfeksiyon hastalıklarından istenen konsültasyonların sadece %25'i antibiyotik onayı içindi ve bu dikkat çekici idi.

Türkiye'den yapılan çeşitli nokta prevalansı çalışmaları da uygunsuz antibiyotik kullanımının %39,7 ile %72,4 arasında değiştiği görüldü. Bu çalışmalarda en sık uygunsuz antibiyotik kullanım nedenlerinin uzamış profilaksi süresi, gereksiz profilaksi ve uygunsuz ampirik tedavi uygulanması olduğu sonucuna varıldı (10,11-13). Tüm antibiyotik kullanım yanlışlıklarında en yüksek oranı çalışmamızda da profilaksiler oluşturmaktadı idi. Hastanemizde oranın bu kadar yüksek olması oldukça

düşündürücüdür. Çalışmamızdaki profilaktik tedavi uygunsuzluk nedenleri Tablo 3’de belirtildi. Antibiyotik kullanımlarındaki en önemli sorunlardan biri de yan etkilerdir. Antibiyotiklerin beklenmeyen reaksiyonları arasında; allerji, anafilaksi, nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite, miyopati vb. yan etkiler bulunmaktadır. Beklenmeyen yan etkiler farklı organ ve dokularda tutulumu nedeni olabilir (14).

En sık bildirilen ilaç yan etkileri beta-laktam antibiyotiklerle ilişkili alerjik reaksiyonlardır. Bu yan etkiler ürtikerden anafilaksiye kadar değişen bir semptom aralığında görülebilmektedir. Beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz reaksiyon da görülebilmektedir (15). Çalışmamızda da yan etki gelişen tüm hastalar β -laktam grubundan antibiyotikler alıyordu. Görülen yan etkilere bakıldığında hiçbir hastada anafilaktik şok gelişmemiştir. Dahili bölümlerdeki hasta grubunda yan etki daha fazla idi (dahili bölümlerde %9,3, cerrahi bölümlerde %3). Bunun nedenlerinin bu hasta grubunda daha fazla sayıda medikal tedavi olması, enfeksiyon nedeni ile yatış yada yatış esnasında enfeksiyon gelişmesi ile hastaların yatış süresinin uzaması ve bu süre içerisinde daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasının yanında kombine antibiyotik tedavilerinin de uygulanmasının etkili olduğu düşünüldü.

Çalışma boyunca tespit edilen istenmeyen ilaç olayları ile ilgili Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) hiçbir bildirimde bulunulmadığı öğrenildi. Bunun nedeni hekimlere sorulduğunda daha önce TÜFAM’ı duymadıklarını söylediler. Önlenebilir olan tüm bu istenmeyen olayların izlenmesi ve düzeltilebilmesi için 2005 yılında kurulan TÜFAM’a bildirimlerin oldukça az olduğu düşündürücüdür. Bu konuya hekimlerin daha fazla ilgi gösterip zaman ayırması ile büyük sorunların önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Tedavi başlanan yatan veya ayaktan takip edilen tüm hastalara tedavi hakkında bilgi vermek, ilaç yan etkilerini anlatmak ve anamnezlerinde ilaç allerji hikayesini sormak tüm hekimlerin görevidir. Ancak

çalışmamızdaki verilere bakıldığında hastaların büyük bir kısmının antibiyotik aldıklarından hiç haberlerinin olmadığı (%53,5), antibiyotik aldığını bilen hastaların ise yine büyük bir kısmının nedenini bilmediği (%64.5), antibiyotik allerji hikayesinin sorulmadığı (%88) ve verilen antibiyotiğin yan etkileri ile ilgili bilgilendirilmedikleri (%98.5) görüldü.

Türkiye’de tıp fakültesindeki farmakoloji derslerinde pratik yapılmayarak sadece teorik bilgilerle mezun olan hekimler, bu eksiği kapatmak için kendilerinden daha tecrübeli olduklarını düşündükleri hekimlerin tedavi protokollerini taklit etmekte veya ilaç firmalarının rasyonel olmayan tedavi şemalarını uygulayabilmektedirler. Yapılan bir çalışmaya göre hekimlerin antibiyotik yazma kararında %61,7 oranında önceki deneyimlerinin etkili olduğu tespit edildi. Çalışmamızda da antibiyotik kullanımı ile ilgili bölümlerde ki hekimlerle görüşüldüğünde antibiyotiklerle ilgili yeterli bilgi alınmadı. Tedavi ve profilaksi için antibiyotik seçimini neye göre yaptıkları sorulduğunda, %95’i kendinden önceki hekim arkadaşının tercihini uyguladığını söyledi. Oysaki geleneksel bir şekilde yürütülen antibiyotik seçiminin kanıta dayalı daha bilimsel bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Bu durumun düzeltilebilmesi için enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının dışındaki hekimlerin de antibiyotiklerle ilgili bilgilendirilmelidir.

Belli aralıklar ile yapılan eğitim programları konunun çözümlenmesinde önemli bir adım olabilir. Bunun yanı sıra antibiyotik kullanım yanlışlıklarının önemli bir kısmını oluşturan profilaksiler için her hastanenin kendi bünyesinde hazırlanacak olan profilaksi rehberleri de sorunu çözmede etkili olacaktır. Bununla beraber hekimlerin de bu konuda istekli olmaları gerekmektedir.

Tüm bu sonuçların yanında bu çalışmanın sınırlılıkları da mevcuttur. Hasta sayısının yetersiz olması, taburcu olan her hastaya ulaşamamak, antibiyotik alan hastalara günlük ziyaretlerde bulunularak hasta ve hastayı izleyen hekimlerin dikkatinden kaçan veya hatırlayamadığı antibiyotik

yan etkilerinin olup olmadığının bilinmemesi sayılabilir. Bununla beraber bilindiği gibi bazı antibiyotik yan etkilerinin tedavinin bitiminden günler ve hatta haftalar sonra ortaya çıktığıdır. Çalışmamızda hastalar taburcu olduktan sonra izlenmedi. Bu nedenle daha sonra ortaya çıkan olası antibiyotiğe bağlı yan etkiler bilinmemektedir. Uygunsuz antibiyotik kullanımının göz ardı edilemeyecek bir sonucuda maliyettir. Tuna ve ark. (15) 2010 yılında 80 hasta ile Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada; uygun kullanım oranı sadece %3 (2 hasta) olarak bulundu. En sık yapılan hatanın ise, %69 oranında antibiyotik seçiminde ve %53 oranında profilaksi süresinde olduğu, gereksiz kullanılan toplam antibiyotik maliyetlerinin ise intravenöz (iv) sıvıların maliyetleri ile birlikte 4.209 TL (hasta başı 52,6 TL) olarak gerçekleştiği vurgulandı. Hastanenin gereğinden daha fazla bir maliyete katlandığı (iv sıvıların maliyetleri ilave edilmemesine rağmen) tespit edildi (16). Çalışmamıza göre 2010 yılında yapılan bu çalışmada benzer sonuçlar görülürken 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada çalışma kapsamında incelenen 760 vakanın cerrahi antibiyotik profilaksi maliyetlerinin toplamda 3.991,312 TL olması gerekirken 8.570,45 TL olduğu, hasta başına profilaksi maliyetlerinin ise 5,25 TL olması gerekirken 11,3 TL olduğu, 1133 kutu antibiyotiğin ise fazladan

kullanıldığı bilgisine ulaşıldı (17). Uygun olmayan profilaksinin tıbbi sonuçlarının yanında hastanenin 2,15 kat daha fazla olan bir maliyeti kabul ettiği tespit edildi. Bu çalışmada, profilaksi uygulanan 760 hastanın toplamında sadece 188'inde (%24,74) hastanenin kendi bünyesinde hazırlanan rehberine göre uygun profilaksi yapıldığı, geriye kalan 572 ameliyatta (%75,26) ise uygun olmayan profilaksi yapıldığı belirlendi. En yüksek orana sahip uygunsuzluk nedeninin 547 vaka (%72) ile antibiyotik uygulama süresinin gereğinden uzun tutulması olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamıza göre 2015 yılında yapılan bu çalışmada nispeten daha iyi olan bu sonuçlar umut vericidir. Oldukça ciddi rakamlara ulaşan fazladan maliyet artışı çalışmamız dışı bırakıldı. Yanlış antibiyotik kullanımının dirençli suşlarla tedavisi zor enfeksiyonlara neden olması, ilaç yan etkileri ve tüm bunların maliyete etkisi düşünüldüğünde sorunun ne kadar büyük olduğu anlaşılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; antibiyotik kullanım uygunluğu enfeksiyon hastalıklarının değerlendirdiği hasta grubunda daha yüksek bulundu. Bu nedenle biz antibiyotik kullanımına bağlı advers olayların azaltılmasında enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının hastanelerde yeterli sayıda ve etkinlikte olmaları ile sorunların büyük bir kısmının çözüleceğini düşündürmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 2007 ve Karar no: B.30. AKD.0.01.00.00/Etik/401).

KAYNAKLAR

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT*, 2015; 40(4): 277-83.
2. Kılıç E, Yenilmez F. Türkiye ve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg*, 2019; 4(1): 45-54.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 159-77.
4. Daneman N, Gruneir A, Newman A, Fischer HD, Bronskill SE, Rochon PA, et al. Antibiotic use in longterm care facilities. *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66(12): 2856-63.
5. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*, 2012; 17(46): 20316.
6. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2006. 36th ed. USA: Sanford Guide. 2006.
7. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojević T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14(5): 381-7.
8. Conference of experts on the rational use of drugs (Nairobi, Kenya, 25-29.11.1985): report by the Director-General. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162006>, Erişim Tarihi: 01.01.2020.
9. Akılcı ilaç kullanımı. <http://www.akilciilac.gov.tr/>, Erişim Tarihi: 01.01.2020.
10. Yılmaz GR, Bulut C, Yıldız F, Arslan S, Yetkin MA, Demiröz AP. Examining antibiotic use at an education and research hospital in Turkey: point prevalence results. *Turk J Med Sci*, 2009; 39(1): 125-31.
11. Devrim İ, Gülfıdan G, Tavlı V, Dizdärer C, Yaşar N, Oruç Y, et al. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. *Çocuk Enfeksiyon Derg*, 2009; 3(1): 11-3.
12. Gül HC, Karakaş A, Artuk C, Özbek G, Kılıç S, Eyiğün CP. Antibiotic usage and appropriateness at a university hospital in Turkey: point prevalence results. *Nobel Med*, 2013; 9(3): 98-103.
13. Mutlu Yılmaz E, Atilla A, Demirhan B, İmat S, Kılıç SS. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. *Ankem Derg*, 2013; 27(3): 124-9.
14. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin*, 2008; 24: 421-42.
15. Küçükbayrak A, Fındık G, Şimşek A, Günay S, Dursun B. Betalaktam antibiyotik allerjisi ve çapraz reaksiyon: penisilin mi sefalosporin mi? *Anatol J Clin Invest*, 2010; 4(2): 128-9.
16. Tuna N, Öğütlü A, Sandıkçı Ö, Ceylan S, Gözdaş HT, Altıntoprak F, ve ark. araştırma hastanesinde cerrahi profilaksi uygulamalarının gözden geçirilmesi. *Ankem Derg*, 2010; 24(2): 92-5.
17. Soğancı A, Ünal E. Cerrahi antibiyotik profilaksisi uygulamasının uygunluk ve maliyet açısından değerlendirmesi. *Hacettepe Sağlık İdar Derg*, 2015; 18(2): 89-101.

Menstrual parameters in the graduate students undertaking mental or physical activity based education

Mental veya fiziksel aktivite temelli eğitim alan öğrencilerde menstrual siklus parametreleri

Seda UĞRAŞ¹ (ID), Sedat YILDIZ² (ID)

ABSTRACT

Objective: Mental activity and physical activity appears to affect body functions differently. Both activities appear to have impact on reproductive functions of the women. Aim of the current study was to compare the students undertaking mental activity based education (MABE) and physical activity based education (PABE) on menstrual cycle parameters.

Methods: A total of 390 female students participated to the study. However, the students who were using any drugs (painkiller, contraceptives, etc.) were removed and the groups consisted of 171 MABE students (faculty of medicine) and 169 PABE students (faculty of sports sciences). Participants were asked to provide information about their menstrual cycles, sleep quality, pain perception. Moreover, they filled in a questionnaire about their preferences for visual, verbal, gustatory, mental, auditory, and physical activities.

Results: Length of the menstrual cycle was similar between the MABE and PABE (29.5 ± 0.3 , 29.0 ± 0.2 days, respectively, $p>0.05$) but length of menstruation was longer in MABE students (6.0 ± 0.1 and 5.5 ± 0.1 days, $p=0.007$). MABE students fall asleep quicker in the night, slept one h less and woke up earlier with better sleep

ÖZET

Amaç: Mental aktivite ve fiziksel aktivite vücut fonksiyonlarını farklı şekilde etkiler. Her iki aktivitenin de kadınların üreme fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, mental aktivite temelli eğitim (MABE) ile fiziksel aktivite temelli eğitim (PABE) alan öğrencilerin menstrual siklus parametrelerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya toplamda 390 kadın öğrenci katıldı. Ancak herhangi bir ilaç kullanan (ağrı kesici, kontraseptif vd.) öğrenciler çalışmadan çıkarıldı ve gruplar 171 MABE (tıp fakültesi) öğrencisi, 169 PABE (spor bilimleri fakültesi) öğrencisinden oluşturuldu. Katılımcılardan menstrual siklusları, uyku kalitesi ve ağrı algısı hakkında bilgi istendi. Ayrıca katılımcılara görsel, sözlü, tatsal, zihinsel, işitsel ve fiziksel aktivitelere yönelik tercihleri hakkında bir anket uygulandı.

Bulgular: Menstrual siklus uzunluğu MABE ve PABE arasında benzerdi (sırasıyla $29,5\pm 0,3$, $29,0\pm 0,2$ gün, $p>0,05$) ancak MABE öğrencilerinin menstruasyon süresi daha uzundu ($6,0\pm 0,1$ ve $5,5\pm 0,1$ gün, $p=0,007$). MABE öğrencilerinin gece daha çabuk uyudukları, bir saat daha az uyudukları ve daha iyi uyku kalitesiyle daha erken uyandıkları saptandı. PABE öğrencileri alışveriş

¹Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Yozgat
²Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya



İletişim / Corresponding Author : Sedat YILDIZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı 44100 Malatya - Türkiye
E-posta / E-mail : yildizsedat@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.11.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 07.02.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.70033

Uğraş S, Yıldız S. Menstrual parameters in the graduate students undertaking mental or physical activity based education.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 15 - 24

quality. PABE students wanted to do shopping and have their hair cut and dyed while MABE students wanted to chat with a friend or make a voyage.

Conclusion: Longer menstrual bleeding in MABE students requires special attention as it may result in iron deficiency anemia. Moreover, different physiological (menstruation, sleep-wake cycle) characteristics and everyday life priorities suggest that format of education and social activities of female students might require differential approaches for each education types.

Key Words: Mental activity, physical activity, menstrual cycle, menstruation

yapmak ve saçlarını kestirip boyatmak isterken MABE öğrencilerinin bir arkadaşıyla sohbet etmek veya yolculuk yapmak istedikleri saptandı.

Sonuç: MABE öğrencilerinde daha uzun süren menstrual kanamalar, demir eksikliği anemisine neden olabileceğinden özel dikkat gerektirmektedir. Ayrıca farklı fizyolojik (menstruasyon, uyku-uyanıklık siklusu) özellikler ve günlük yaşam öncelikleri, eğitim formatının ve kadın öğrencilerin sosyal aktivitelerinin her eğitim türü için farklı yaklaşımlar gerektirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mental aktivite, fiziksel aktivite, menstrual siklus, menstruasyon

INTRODUCTION

Puberty is a period when sexual maturation occurs and sexual characteristics emerge. This period starts with menstruation and ovulation in women (1). According to the World Health Organization (WHO), puberty occurs between the ages of 10-19 (2). Menstruation is a normal physiological process that occurs every month following puberty (3). The female menstrual cycle is divided into follicular and luteal phases. Menstrual bleeding starts at the end of the luteal phase and continues through the beginning of the follicular phase. The follicular phase starts from the day the bleeding begins and continues until ovulation in mid-cycle. Luteal phase starts with ovulation and ends with menstrual bleeding if there is no pregnancy.

Menstruation is a cyclic monthly endometrial change that causes uterine bleeding every 28 ± 7 days (4, 5). Average menstrual bleeding continues for 5 days in women who are in reproductive age

(6). Menstrual bleeding occurs most intensely on the second day, with an average of 10-84 mL of blood loss per cycle (7). Iron deficiency anemia may be present in adolescent women with heavy menses (8, 9).

It is known that exercise affects menstrual parameters. Women having PABE engage more with sportive activities than those of the women having MABE. Women who have mental-based education have a sedentary lifestyle and women who receive physical activity based training adopt a life that is more intertwined with active physical life. In particular, mental education may lead to a sedentary lifestyle and may create health problems such as obesity. The beneficial effects of physical activity on body health and mind have been reported in numerous scientific studies (10, 11). However, excessive exercise can be harmful to some organs and systems of the body. Many studies have shown that intense exercise causes menstrual dysfunctions

(oligomenorrhea, amenorrhea) in athletes. There are many studies about exercise-induced menstrual cycle changes in age-specific populations. Studies have shown that women who have regular menstrual cycles became irregular when heavy exercise programs are implemented (12, 13). Animal studies support the hypothesis that menstrual disturbances may result from exercise stress, which is physical training (14). It has been shown that hormonal changes can impair reproductive function through both central and peripheral effects (15). Exercise, which is considered to be a type of physical stress, causes an increase in corticotropin-releasing hormone (CRH). Increased CRH through cortisol activation leads to menstrual disorders (16).

Aim of the current study was to compare the female students undertaking MABE and PABE on the length of the menstrual cycle and menstruation, pain perception, sleep duration and quality, and their preferences for having visual, verbal, gustatory, mental, auditory, and physical activities.

MATERIAL and METHOD

Healthy young women (n=390) participated to the current study following approval by the Local Ethical Committee (No:2016/216). Participants the graduate women studying at İnönü University Faculty of Medicine, İnönü University Faculty of Sport Sciences, Fırat University Faculty of Medicine and Fırat University Faculty of Sport Sciences. The participants were 18-30 year-old and were apparently healthy. They, did not have a chronic disease, were not using a drug or a supportive substance, were not pregnant or given birth recently, were not chronically ill. They were included in the study on the condition of having a regular menstrual cycle, not smoking, not using painkillers, and not using contraceptives. The data of a total of 50 participants were not evaluated because they did not meet the above conditions. Finally, data of 171 MABE and 169 PABE students were evaluated.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (17), VAS (Visual Analog Scale) (18), pain scale parameters, Karolinska Sleep Scale (last four weeks sleep pattern), Karolinska Sleep Diary (19), Pittsburg Sleep Quality Index (20), STAI-I (immediate anxiety) and STAI-II (trait anxiety) (21), scales were applied to the participants. Moreover, we prepared a questionnaire to find out the activity they tend to do (verbal, visual, gustatory, physical, mental, etc.). Before starting filling in the questionnaires, each of the questionnaires was explained to all of the participants. Participants filled in the length of the menstrual cycle and menstruation, sleep duration and quality, premenstrual and menstrual pain scales, height, weight, age and the activity parameters they wanted to do out of the curriculum.

Parametric analyses (length of the menstrual cycle and menstruation) were carried out using Tukey's t-test. For the evaluation of questionnaires, Kruskal-Wallis test was used. Parametric data were presented standard error of mean (SEM) while non-parametric data were presented as median and min-max. An alpha level lower than or equal to 0.05 was considered significant.

RESULTS

Length of menstrual cycle was similar between the groups ($p > 0.05$) but length of menstruation was longer in MABE women ($P = 0.007$, Figure 1).

In terms of VAS (pain scale), pain was found to be higher in the premenstrual and menstrual periods in PABE women ($p < 0.05$) (Table 1). According to ACOG parameters, depression, social withdrawal and abdominal distension symptoms were found to be higher in MABE women ($p < 0.05$, Table 2). In PABE women, the problem of falling asleep, sleeping longer, waking up to use the toilet in the night, feeling hot, not being awake in any activity and problem in doing the job with enthusiasm were found to be higher than MABE women ($p < 0.05$, Table 3).

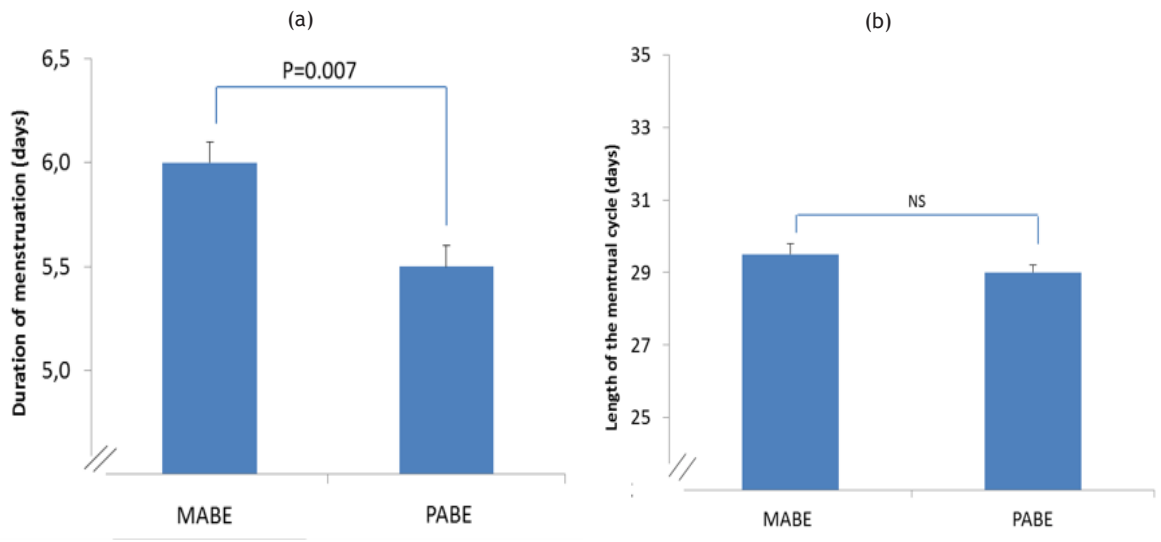


Figure 1. Length of the menstrual cycle (a) and menstruation (b) in women undertaking PABE or MABE. Values represent mean \pm SEM

Table 1. VAS pain perception parameters in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (0 = No pain, 10 = Unbearable pain)

VAS scale	PABE	MABE	p value
Luteal phase	2 (0-10)	0 (0-8)	0.881
Premenstrual period	4 (0-10)	4 (0-10)	0.001
Menstrual period	6 (0-10)	6 (0-10)	0.024

Table 2. ACOG in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (0 = Very little, 4 = Much)

ACOG questionnaire	PABE	MABE	p value
Depression	2 (1-4)	2 (1-4)	0.017
Angry outbursts	2 (1-4)	2 (1-4)	0.191
Anxiety	2 (1-4)	2 (1-4)	0.132
Irritability	3 (1-4)	3 (1-4)	0.085
Confusion	2 (1-4)	3 (1-4)	0.070
Social withdrawal	2 (1-4)	2 (1-4)	0.002
Breast tenderness	2 (1-4)	2 (1-4)	0.842
Bloating	2 (1-4)	3 (1-4)	0.028
Headache	2 (1-4)	2 (1-4)	0.337
Swelling of the extremities	2 (1-4)	2 (1-4)	0.588

Table 3. Pittsburg Sleep Quality Index parameters in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (0 = Good, 3 = Bad)

Pittsburg Sleep Quality Index	PABE	MABE	p value
During the past month, when have you usually gone to bed at night?	1 (0-5)	1 (0-11)	0.277
During the past month, how long has it usually take you to fall asleep each night? (minute)	20 (1-12)	15 (1-12)	0.003
During the past month when have you usually gotten up in the morning?	1 (1-1)	1 (1-1)	0.001
During the past month how many hours of actual sleep did you get at night?	8 (0-12)	7 (1-10)	0.001
Cannot get to sleep within 30 minutes	1 (0-3)	1 (0-3)	0.190
Wake up in the middle of night or early morning	2 (0-3)	1 (0-3)	0.001
Have to get up to use the bathroom	1 (0-3)	0 (0-3)	0.001
Cannot breathe comfortable	0 (0-3)	0 (0-3)	0.355
Cough or snore loudly	0 (0-3)	0 (0-3)	0.401
Feel to cold	0 (0-3)	1 (0-3)	0.375
Feel to hot	1 (0-3)	0 (0-3)	0.001
Had bad dreams	1 (0-3)	1 (0-3)	0.379
Have pain	0 (0-3)	0 (0-3)	0.104
During the past month how often have you taken medicine to help you sleep?	0 (0-3)	0 (0-3)	0.095
During the past month how often have you had trouble staying awake while driving?	0 (0-3)	1 (0-3)	0.001
During the past month how much of a problem has it been for you to keep up enough enthusiasm to get things done?	1 (0-3)	1 (0-3)	0.001
How was your sleep quality last month?	1 (0-7)	1 (0-6)	0.588

When the Karolinska Sleep Diary parameters were compared for MABE and PABE women, difficulty in falling asleep, restlessness in sleep, early awakening and inability to sleep again, frequently waking at night, disturbance of sleep, difficulty in being awake were found to be higher PABE women ($p < 0.05$) (Table 4).

When the parameters of the Karolinska Sleep Scale were compared between the two groups of women,

sleep disturbance and its frequency, frequently awakening very early and not being able to fall asleep again and sleep quality score parameters were found to be higher in PABE women ($p < 0.05$) (Table 5). When the extracurricular activity parameters were compared, MABE women wished to chat with friends, to go a journey while PABE women wished to do shop, dyeing their hair or having a haircut ($p < 0.05$) (Table 6).

Table 4. Karolinska Sleep Diary parameters in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (0 = Little, 5 = Much)

Karolinska Sleep Diary (last night)	PABE	MABE	p value
Was it difficult for you to fall asleep?	3 (1-5)	2 (1-5)	0.001
Were you restless in your sleep?	3 (1-5)	2 (1-5)	0.001
Didn't you wake up too early and fall asleep again?	2 (0-5)	1 (0-5)	0.001
How many times did you wake up at night?	1 (0-5)	0 (0-5)	0.001
How was your sleep?	3 (1-5)	2 (0-5)	0.021
How rested do you feel?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.086
Was it easy for you to wake up?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.051
What time did you go to bed?	1 (0-2)	0 (0-5)	0.065
What time did you wake up?	3 (1-5)	0 (0-0)	0.001

Table 5. Karolinska Sleep Questionnaire parameters in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (1 = Always, 3 = Never)

Karolinska Sleep Questionnaire (last 4 weeks)	PABE	MABE	p value
How often have you had sleep disturbances?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.001
How often have you had problems falling asleep?	3 (1-5)	4 (1-5)	0.001
How often you woke up too early and did not fall asleep?	3 (1-5)	4 (1-5)	0.001
How often did you wake up many times and did not fall asleep again?	3 (1-5)	4 (1-5)	0.001
How often did you have trouble waking up?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.242
How often did you feel drained when you woke up?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.778
How would you rate your overall sleep quality?	3 (1-5)	3 (1-5)	0.020

Table 6. Extracurricular activity parameters in women undertaking PABE or MABE. Values represent median (min-max). (0 = No, 10 = Very much so)

Which of the following activity you wish to do in your extracurricular times?	PABE	MABE	p value
I would like to chat with friends	6 (0-10)	7 (0-10)	0.045
I would like to walk	7 (0-10)	7 (0-10)	0.244
I would like to do jogging	4 (0-6)	4 (0-10)	0.742
I would like to ride bicycle	5 (0-10)	6 (0-10)	0.326
I would like to do sports like swimming, ice-skaing etc.	6 (0-10)	5 (0-10)	0.081
I would like to listen music	8 (0-10)	8 (0-10)	0.454
I would like to watch TV	5 (0-5)	6 (0-10)	0.359
I would like to go to cinema	6 (0-10)	7 (0-10)	0.992
I would like to read a book	6 (0-10)	7 (0-10)	0.244
I would like to do shopping	9 (0-10)	7 (0-10)	0.027
I would like to eat sweet things	8 (0-10)	8 (0-10)	0.806
I would like to sleep	7 (0-10)	8 (0-10)	0.220
I would like to solve crosswords	2 (0-10)	3 (0-10)	0.369
I would like to go a journey	8 (0-10)	9 (0-10)	0.032
I would like to have my hair cut or have it dyed	4 (0-10)	3 (0-10)	0.029

DISCUSSION

In this study, mental- or physical-activity based education was associated with differences both in physiological parameters and in psychological parameters. In that respect, length of menstruation, perception of pain, quality of sleep and everyday priorities were different. Awareness in these issues might culminate in better management of these education types.

In this study, PABE women had greater pain perception durin premenstrual and menstruation

phases compared to the MABE women. Normally, towards the end of the menstrual cycle, the uterine tissue is prepared for menstruation following a decrease in progesterone. This causes physiological and psychological changes, leading to a restless, painful and a low quality cycle. Hence, increased pain perception in PABE women during this stage of the cycle suggests that excersize has detrimental effects during premen and menstruation periods. In the literature search, it has been found out that exercise decreases premenstrual symptoms but it appears that duration and intensity of the exercise are also important (22). Taken together with the current

study, it appears that women who are exercising as a part of their curriculum in a long-term basis might have increased pain perception. On the other hand, premenstrual syndrome symptoms, depression, abdominal bloating and social withdrawal were higher in the MABE women. These results, therefore, supports the well known notion that exercise or sports decreases depression and causes socialization. As a whole, during two important stages of the menstrual cycle, i.e. premenstrual and menstrual stages, it appears that exercise increases pain perception but at the same time it decreases depression and increases socialization.

Data regarding the sleep questionnaire for the last night (Karolonska Sleep Diary) showed that PABE women had more difficulty in falling asleep, they were more restless during the sleep, they woke up earlier but could not fall asleep later, they had more disturbed sleep and their sleep quality was lower compared to the MABE women. Additionally, MABE women woke up earlier and more easily in the morning. The differences between two groups of female students suggest that MABE students are probably more forced to a standard lifestyle required for heavier responsibilities for health care activities. Thus, probably they get accustomed for sleeping at the right time and waking up earlier for better performance. A similar trend was also observed of the sleep questionnaire for the last month and likewise, MABE students had better sleep parameters than that of the PABE students.

Sleep quality questionnaire (Pittsburg Sleep Quality Index) showed that the PABE women fall asleep later, woke up late in the morning, slept longer in the night, woke up in the middle of the night, had hot flushes, and had difficulty in concentrating to an activity compared to the MABE women. On the other hand, MABE women were less pleasant with their work. Similarly, a study carried out by Janet et al., (20) showed that sleep disturbance parameters were higher in women compared to men.

Menstrual parameters showed that MABE women had similar duration of menstrual cycle compared to PABE women. However, length of menstruation was longer in MABE students. We were unable to measure the amount of menstrual bleeding but the current data suggest that longer duration of bleeding in MABE students might likely make them prone to anaemia. This is an important finding and suggests that new studies are required to find out the prevalence of anemia in MABE women.

Everyday life priorities also revealed some important findings. Students did not differ in terms of their will in walking, jogging, cycling bicycle, and swimming. This suggests that executing physical work does not differ between MABE and PABE women. Moreover, they did not differ in terms of their will to have visual task activities including watching TV or going to the cinema. Additionally, their gustatory will was not also different like eating sweet things. It is a well experienced notion that premenstrual women higher will towards eating sweets like chocolate. In the current study, a difference was not observed between the PABE and MABE women in terms of their will to eat sweet things. As aim of the current study was not to make a physical comparison but rather we aimed to compare PABE and MABE women. Therefore, this type of will towards sweet things can not be ruled out in the current study. As a function of higher cortical centers, both PABE and MABE students did not differ in solving crosswords, suggesting that both women behaves in the same manner in terms of solving the puzzles. However, interestingly, MABE women had stronger will for verbal activities like chatting with a friend. This may be due to tight timetables of medical education as this might result in less time for chatting with friends. Similarly, MABE women wanted to go a journey more than that of the PABE students, again suggesting a will for moving away from the tight medical curriculum. On the other hand, PABE women had more wish to go for shopping and to have their hair cut or dyed. This suggests that PABE students are more oriented towards being good looking and being

more attractive. Whether this is the cause or the result of PABE education remains to be elucidated.

In conclusion, physical- and mental-activity based courses have differential impacts on women in terms of their physiological functions (menstrual

pain, menstruation, sleep duration and quality, etc.) and psychological perceptions (chatting with a friend, looking good). Increased information in this area may affect designing curriculum by taking into account the social and physical environment of the women.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the İnönü University Clinic Research Ethics Committee (Date: 28.12.2016 and Number: 2016/216).

REFERENCES

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014; 569-63.
2. Programming for adolescent health and development. Geneva: WHO Technical Report Series. 1996; 886.
3. Sharma S, Deuja S, Saha CG. Menstrual pattern among adolescent girls of Pokhara Valley: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*, 2016; 16: 74.
4. *Stedman's Medical Dictionary*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000; 1092.
5. Berek SJ. *Novak's gynecology*. Williams and Wilkins publication, 2006.
6. Chiou MH, Wang HH, Yang YH. Effect of systematic menstrual health education on dysmenorrheic female adolescents knowledge, attitudes, and self-care behavior. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007; 23 (4): 183-90.
7. Kudiella BM, Hell Hammer DH, Wust S. Why do we respond so differently? reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34 (1): 2-18.
8. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron deficiency anemia in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017; 30 (2): 247-50.
9. Wang W, Bourgeois T, Klima J, Berlan ED, Fischer AN, O'Brien SH. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*, 2013; 19 (2): 225-30.
10. Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest*, 1982; 69 (4): 785-93.
11. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*, 1998; 30 (3): 352-60.

12. Schneider MB, Bijur PE, Fisher M, Friedman SB. Menstrual irregularity in female military cadets: comparison of data utilizing short-term and long-term recall. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003; 16 (2): 89-3.
13. Anderson JC. Women's sports and fitness programs at the US air force academy. *Phys Sports Med*, 1979; 7 (4): 59-68.
14. Chen MD, O'Byrne KT, Chiappini SE, Hotchkiss J, Knobil E. Hypoglycemic stress and the gonadotrophin- releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: the role of the ovary. *Neuroendocrinology*, 1992; 56: 666-73.
15. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*, 1998; 1 (129): 229-40.
16. Chennaoui M, Gomez Merino D, Lesage J, Drogou C, Guezennec CY. Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats. *Acta Physiol Scand*, 2002; 175 (2): 113-21.
17. Allen LM, Lam AC. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*, 2012, 23 (1): 139-63.
18. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG*, 2010; 117 (2): 185-92.
19. Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomaki JM, Makinen JI, Perheentupa AH. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among finnish adolescent girls (TEENMAPS study). *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016; 29 (2): 97-103.
20. Pitangui AC, Gomes MR, Lima AS, Schwingel PA, Albuquerque AP, Araujo RC. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013; 26 (3): 148-52.
21. Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, Montanari G, Villa G, Seracchioli R. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014; 27 (5): 258-65.
22. ACOG. Practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet*, 2001; 73: 183-91. *Int J Gynecol Obstet*, 2001, 73 (2): 183-91.

Sifiliz hastalarında HIV enfeksiyonu sıklığının araştırılması

Investigation on HIV infection among syphilis patients

Rezan HARMAN¹ (ID), Elif ŞAHİN HORASAN² (ID), Özlem KANDEMİR² (ID)

ÖZET

Amaç: Sifiliz ve HIV enfeksiyonu benzer bulaşma yollarına sahiptir. Çeşitli çalışmalar HIV insidansındaki artışı sifiliz insidansı ile ilişkili bulmaktadır. Ülkemizde son yıllarda sifiliz ve HIV vakalarında artış görülmektedir. Bu çalışmada sifiliz tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını incelenerek HIV ile koenfeksiyonu araştırıldı.

Yöntem: Bu çalışmada, 2017 - 2019 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mersin Toros Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğince sifiliz tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek HIV koenfeksiyonu oranı ve bununla ilişkili faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya, sifiliz tanısıyla takip edilen 51 hasta dahil edildi. Hastaların 39'u erkek (%76,5), 12'si (%23,5) kadındı. Hastaların 19 - 63 yaş aralığında ve yaş ortalaması 36,5 idi. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların cinsel tercihleri ya da diğer risk faktörleri ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Genital şankr primer evredeki hastalarda görülen en sık bulgu iken sekonder evredeki olgularda döküntü en sık karşılaşılan bulguydu. Başvuru esnasında olgulardan dört hasta primer, dokuz hasta sekonder, 38 hasta latent sifiliz evresindeydi. HIV pozitifliği 23 hastada saptandı (%45). Primer ve sekonder

ABSTRACT

Objective: Syphilis and HIV have similar transmission routes. Several studies have found evidence between the increase in HIV incidents and syphilis incidents. Both syphilis and HIV cases have increased in recent years in Turkey. In this study, it was investigated the correlation of HIV infection with syphilis infection via clinical and laboratory findings.

Methods: In this study, the files of patients followed up with the diagnosis of syphilis by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Mersin University Faculty of Medicine and Mersin Toros State Hospital between 2017 - 2019 were retrospectively reviewed and the rate of HIV coinfection and related factors were investigated.

Results: Fifty-one patients with syphilis were included in the study. 39 (76.5%) of the patients were male and 12 (23.5%) were female. The mean age of the patients was 36.5 years. Due to the retrospective nature of this study, we could not obtain information about sexual preferences or other risk factors. Genital chancre was the most common finding in the primary stage, whereas the rash was the most common finding in the secondary stage. At presentation, four patients were primary, nine patients were secondary and 38 patients

¹Mersin Toros Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mersin
²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin



İletişim / Corresponding Author : Rezan HARMAN
Mersin Toros Devlet Hastanesi Mersin - Türkiye
E-posta / E-mail : drrezanharman@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.01.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 16.07.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.71598

Harman R, Şahin Horasan E, Kandemir Ö. Sifiliz hastalarında HIV enfeksiyonu sıklığının araştırılması.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 25 - 30

evre sifiliz, HIV pozitif olgularda anlamlı oranda sık görüldü, latent sifiliz ise HIV negatif olgularda sıklığı (p=0,007). Primer evrede olan dört hastanın hepsinde de HIV pozitifliği görüldü. Benzer şekilde sekonder evrede olan dokuz hastanın altısında HIV pozitifken üçünde negatifti. Latent evrede olan 39 hastanın ise büyük bir kısmı (% 64'ü) HIV negatifti.

Sonuç: Sifiliz ve HIV sıklığı son yıllarda artmaktadır ve koenfeksiyon sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi verilerine göre primer ve sekonder sifilizli olan homoseksüel erkeklerin yaklaşık yarısı HIV ile enfektedir. Çalışmamızda da primer ve sekonder evre, HIV pozitif olgularda sık görüldü. Sifilizin primer ve sekonder evrelerinin, HIV'in yaygınlaşmasıyla beraber daha fazla görüleceği, bu yüzden özellikle doküntüsü olan hastalarda tanı da sifiliz tarama testlerinin de yapılması önemlidir. Sifiliz hastalarındaki HIV koenfeksiyonunun HIV hastalarında yapılan çalışmalarda koenfeksiyon oranına göre yüksek çıkması toplumdaki cinsel aktif bireyler arasında sifilizin HIV enfeksiyonuna göre önemsiz algılanması ve koruyucu önlemlerin daha düşük uygulanmasına bağlı olabilir. Bu yüzden sifiliz tanısı alan bireylerin davranış değişikliğine gitmedikleri sürece daha uzun yıllar takip edilebilmesi halinde bu oranın daha yüksek değerlere çıkabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, döküntülü hastaların tanısında sifiliz de akla gelmelidir. Ayrıca sifilizle enfekte hastalarda HIV taramasının yapılması ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili eğitimlerin tedavi ile beraber planlanması özellikle HIV bulaşını engellemek için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Sifiliz, HIV, seroprevalans

were in latent syphilis stage. HIV positivity was detected in 23 patients (45%). Primary and secondary stage were significantly more common in HIV positive cases and latent syphilis was common in HIV negative cases (p =0.007). All four patients in the primary stage had HIV positivity. Similarly, six of nine patients in the secondary stage were HIV positive and three were negative. Of the 39 patients with latent stage, the majority (64%) were HIV negative.

Conclusion: The frequency of syphilis and HIV has increased in recent years and coinfections are common. According to data from the United States Center for Disease Control and Prevention, about half of homosexual men with primary and secondary syphilis are infected with HIV. In the our study, the primary and secondary stage were significantly more common in HIV positive cases. The primary and secondary stages of syphilis will be seen more frequently with the spread of HIV. HIV coinfection in patients with syphilis is higher than the rate of coinfection in HIV patients. Therefore, it was think that if the individuals diagnosed with syphilis can be followed for longer years as long as they do not change behavior, this rate may increase to higher values. In conclusion, syphilis should be considered in the diagnosis of rash patients. In addition, screening for HIV in syphilis - infected patients and planning trainings for sexually transmitted diseases with treatment are very important to prevent HIV transmission.

Key Words: Syphilis, HIV, seroprevalence

GİRİŞ

Sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu, kan, cinsel temas ve plasenta yoluyla bulaşan multisistemik kronik bir hastalıktır (1). Son yıllarda HIV insidansındaki artışa paralel olarak diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi sifiliz olguları

da artış göstermektedir (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre her yıl yaklaşık 10,6 milyon yeni Sifiliz olgusu görülmektedir (4). Ülkemizde 2012' den 2018' e kadar olan sürede her yıl bir önceki yıldan daha fazla sifiliz olgusu belirlendi. 2018 yılında 2430

Yeni sifiliz olgusu bildirildi. Sifilizde son 13 yıldaki toplam vaka sayısının (9.365) %26'sı son bir yılda tespit edildi. Benzer şekilde 2018 yılının verilerine göre son 33 yıldaki toplam HIV pozitif hasta sayısının %66,5'i son beş yılda belirlendiği ve bu hasta grubunda da tespit edilen pozitifliğin %18'i son bir yılda görüldü. Son bir yılda ki hasta sayısında görülen bu artış HIV ve Sifiliz'de benzerdir (5). Bu çalışmada, son yıllarda hızlı şekilde bildirim artan sifiliz hastalarından sifiliz / HIV koenfeksiyonu belirlenmeye çalışıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Mersin Toros Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümlerine 2017 - 2019 tarihleri arasında başvuran sifiliz tanısı alan 18 yaş üzerindeki toplam 51 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yarı kantitatif rapid plazma reagin (RPR) ve *Treponema pallidum* hemaglutinasyon assay (TPHA testleri), Anti HIV ve HIV viral yükü sonuçları incelendi. HIV enfeksiyonu tanısı laboratuvar sonuçları ve klinik göstergeler esas alınarak, Avrupa AIDS Klinik Derneği Kılavuzu'na göre, sifiliz tanısı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) sınıflandırmasına göre konuldu. Buna göre kesin (kanıtlanmış) olgu tanımları aşağıdaki gibi yapıldı.

Primer sifiliz ; karakteristik bir veya daha fazla ülser (şankr) varlığında, lezyondan alınan örneğin karanlık alan mikroskopunda incelenmesiyle etkenin

gösterilmesi ve / veya referans kabul edilen serolojik testlerle (direkt floresan antikor (DFA - TP), *treponema pallidum* hemaglutinasyon (TPHA) veya reaktivite eşdeğer metodlar) saptanan olgulardır. Sekonder sifiliz; karakteristik lezyonları (lokalize veya mukokutanöz) olan ve genellikle jeneralize lenfadenopati eşlik eden, şart olmamakla beraber primer şankr görülebilen olguların klinik örneklerinde karanlık alan mikroskobu, DFA - TP veya eşdeğer metodlarla *T. pallidum*'un gösterildiği olgulardır. Latent sifiliz ; herhangi bir klinik belirti ve bulgu olmadan nontreponemal ve treponemal testlerde reaktif saptanan veya sifiliz tedavii öyküsü varlığında nontreponemal testlerde dört katlık titre artışı veya bilinen en son nontreponemal testlere göre belirgin titre artışı olan olgulardır. Latent sifiliz enfeksiyonunun süresine göre erken latent (bir yıldan kısa), geç latent (bir yıldan uzun) ve belirsiz olarak üç kategoride incelendi (6).

BULGULAR

Bu çalışmaya sifiliz tanısıyla takip edilen 51 hasta dahil edildi. Hastaların 39 erkek (%76,5), 12 (%23,5) kadındı. Hastalar 19 - 63 yaş aralığında ve yaş ortalaması 36,5 idi. Hastaların dosyalarından cinsel tercihlerine ait ve diğer risk faktörleri ile ilgili bir bilgiye ulaşılamadı. HIV pozitifliği 23 hastada saptandı (%45) (Tablo 1).

Tablo 1. Sifilizli hasta cinsiyet sayı ve oranları ile HIV koenfeksiyonlu hastaların sayı ve oranları

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	12	%23,5
Erkek	39	%76,5
HIV Koenfeksiyonu		
Var	23	%45
Yok	28	%55

Genital şankr primer evredeki hastalarda görülen en sık bulgu iken sekonder evredeki olgularda döküntü en sık karşılaşılan bulguydu. Başvuru esnasında dört hasta primer, dokuz hasta sekonder, 38 hasta latent sifiliz evresindeydi. Primer ve sekonder evre HIV pozitif olgularda anlamlı oranda sık görüldü, latent sifiliz ise HIV negatif olgularda sıkı ($p = 0,007$). Primer evrede olan dört hastanın hepsinde de HIV pozitif. Benzer şekilde sekonder evre olan dokuz hastanın altısı HIV pozitifken üçü HIV negatifti. Latent evrede olan 39 hastanın ise büyük bir kısmı, HIV negatifti (%64-25 hasta) (Şekil 1). Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların cinsel tercihleri hakkında bir bilgiye ulaşamadı. Tanı konulan tüm olgulara antimikrobiyal tedavi başlandı ve ayrıca tüm olgular için bildirim fişi doldurularak İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapıldı.

TARTIŞMA

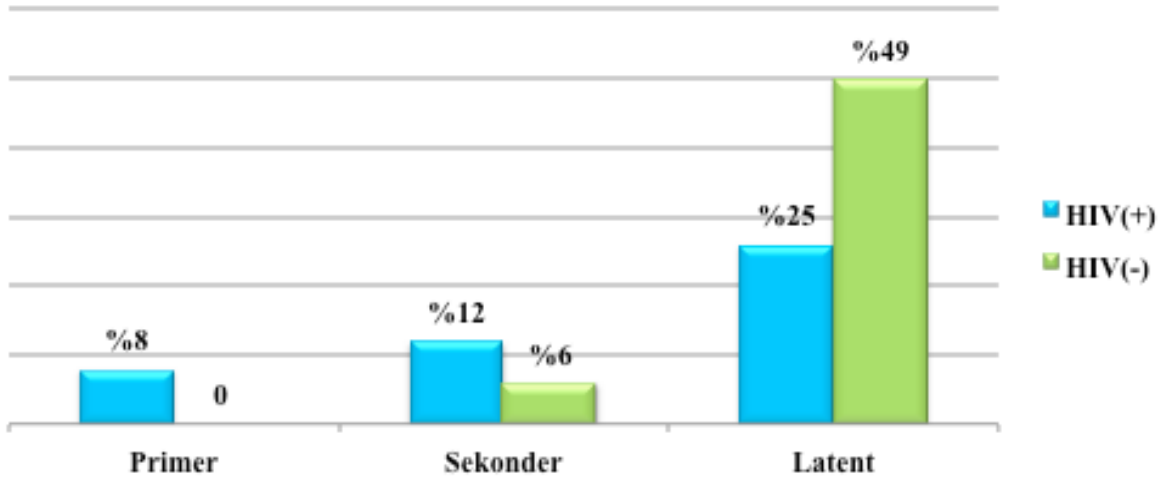
Ülkemizde sifilize ait epidemiyolojik veriler, büyük ölçüde kan bankalarındaki donör tarama sonuçları yada cinsel yolla bulaşan hastalık takibi yapan hastanelere başvuran seks çalışanlarının sonuçlarına dayandırılmaktadır (5). Buna karşın çalışmamıza dahil edilen olgular genel popülasyondan gelmektedir ve bu açıdan önemlidir.

Türkiye'de kısıtlı sayıdaki çalışmalara göre HIV/

sifiliz koenfeksiyonu %1,4-12,9 arasında bulunmaktadır (7, 8). Yine sosyal, kültürel ve ekonomik değişiklikler olmasına rağmen farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda yeni tanı alan HIV enfeksiyonu olan hastalarda sifiliz görülme sıklığı, İran'da %5,3, Yunanistan'da %5,2, Mexico City'de %25 olarak bildirildi (9,10). Ülkemizde 2018 yılında 16 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, HIV/sifiliz koenfeksiyonu sıklığı %8 olarak tespit edildi (11). Çalışmamız bu çalışmalardan farklı olarak sifiliz enfeksiyonu görülenlerde HIV enfeksiyonu sıklığını (%45) gösterdi. Tüm bu verilere rağmen ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının sürveysansında HIV/sifiliz koenfeksiyonuyla ilgili veri bulunmamaktadır.

HIV enfeksiyonu ve sifilizin birlikteliği, son yıllarda özellikle erkeklerle seks yapan erkek (ESE)'lere bağlı olarak tüm dünyada artış göstermektedir (12,13) Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların cinsel tercihleri hakkında bir bilgiye ulaşamadı ve bu verilere katkı sağlanamadı.

Son dönemlerde tüm dünyada primer ve sekonder sifiliz vakalarında önemli oranda artış bildirilmektedir. CDC verilerine göre primer ve sekonder sifilizi olan homoseksüel erkeklerin yaklaşık yarısı HIV ile enfektedir. Sekonder sifilize ait semptomların şankrlarla aynı dönemde görülme sıklığının da HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık olduğu yapılan

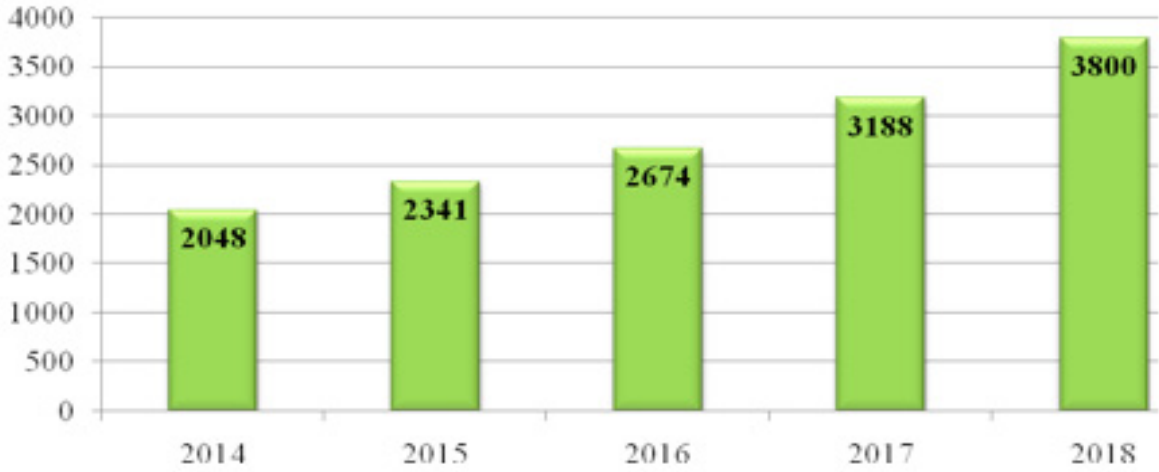


Şekil 1. Sifiliz evrelerine göre hasta sayısı dağılımı 2017-2019

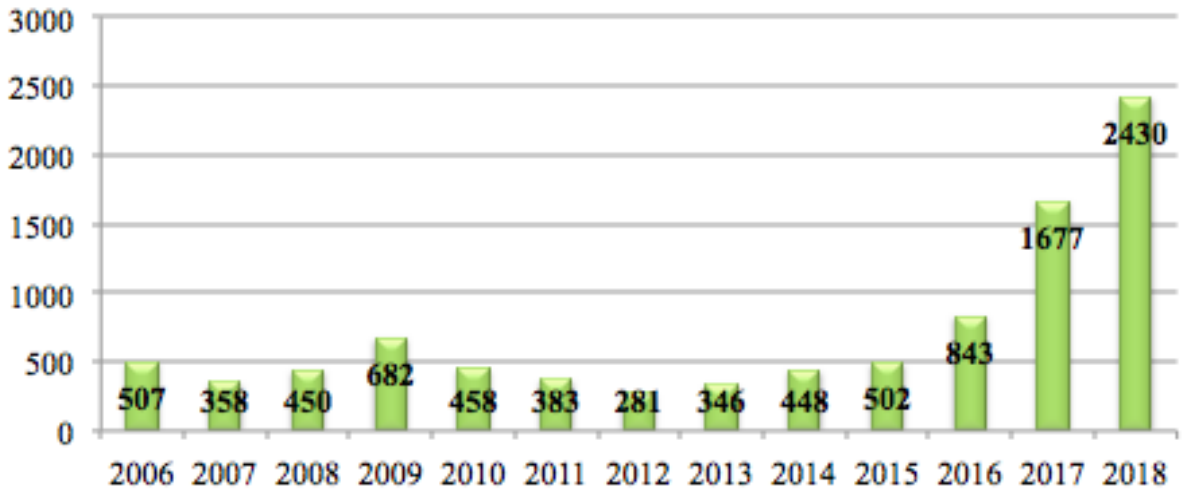
çalışmalarda gösterildi (7). Çalışmamızda da primer ve sekonder evre HIV pozitif olgularda anlamlı oranda sık görüldü. HIV pozitif 23 olgunun dördünde primer evre görülürken HIV negatif hiçbir hasta da primer evre görülmedi. Benzer şekilde sekonder evre olan dokuz hastanın altısı HIV pozitifken üçü HIV negatifti. Latent evrede olan 39 hastanın ise büyük bir kısmı % 64 ü HIV negatifti (25 hasta). Çoğu ülkede 2010' dan bu yana yeni HIV enfeksiyonu sayısında azalma sağlanmasına rağmen Türkiye'de HIV epidemisinin etkinliğini artırmasıyla beraber sifiliz tüm formlarında bir artış beklenmeli ve hazırlıklı olunmalıdır (5, 14).

Ülkemizde HIV ve sifiliz bildirim zorunlu hastalık

grubunda yer almasına rağmen HIV'den farklı olarak sifilizli hastaların hastaneye başvuru sıklığındaki düşüklük ve en önemlisi de bildirim sisteminin iyi çalışmaması gibi olası nedenlerden dolayı hastalıkların gerçek sıklığını tahmin etmek güçtür. Ülkemizde 2018 yılının verilerine göre son 33 yılda ki toplam HIV pozitif hasta sayısının % 66,5'i son beş yılda tespit edildiği ve pozitifliğin ise %18'i son bir yılda saptandı (Şekil 2). Sifiliz de ise son 13 yılda ki toplam vaka sayısının (9.365) %26'sı son bir yılda görüldü (Şekil 3). HIV hastaları ile benzer şekilde son bir yılda vaka sayısında belirgin bir artış söz konusudur (5).



Şekil 2. Yıllara göre HIV (+) hasta sayısı 2014-2018 yılları arası



Şekil 3. Sifiliz vaka sayısı 2006-2018 yılları arası

Sonuç olarak sifiliz ve HIV sıklığı son yıllarda artmaktadır ve koenfeksiyonu sık görülmektedir. Sifilizli hastalarımızın neredeyse yarısında (%45) HIV pozitifliği görülmesi bu açıdan oldukça önemlidir. Sifiliz'in primer ve sekonder evrelerinin HIV'in yaygınlaşmasıyla beraber daha fazla görüleceği, bu nedenle özellikle döküntülü hastalarda Anti-HIV'in yanı sıra sifiliz tarama testlerinin de unutulmaması özellikle önemlidir.

Bu çalışmada, sifiliz hastalarındaki HIV koenfeksiyonunun HIV hastalarında yapılan çalışmalarda koenfeksiyon oranına göre yüksek

çıkması, cinsel aktif bireyler arasında sifilizin HIV enfeksiyonuna göre daha önemsiz algılanmasına ve koruyucu önlemlerin daha sonraki cinsel temaslarda da uygulanmamasına bağlı olduğunu düşündürdü. Dolayısıyla sifiliz tanısı konulan bireylerin daha uzun yıllar takip edilebilmesi halinde bu oranın daha yüksek değerlere çıkabileceği kanaatine varıldı. Bu nedenle sifilizle enfekte hastalarda HIV taraması yapılması gerekliliğinin yanı sıra cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili eğitimlerin tedavi ile beraber planlanmasının HIV bulaşının engellenmesi açısından oldukça önemli olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bharucha NE. Infections of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. London: Butterworth-Heinemann, 2000: 1334-5.
2. Anonymous. Primary and secondary syphilis-United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002; 51(43): 971-3.
3. French P. Syphilis. *BMJ*, 2007; 334(7585): 143-7.
4. Sexually Transmitted Diseases (STIs) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)), Erişim Tarihi: 27 Haziran 2018.
5. Sifiliz İstatistik. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar>, Erişim Tarihi: 01.05.2019.
6. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. <https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm>, Erişim Tarihi: 01.05.2019.
7. Sayan M, Sargin F, İnan D. HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016; 32(1): 26-31.
8. Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. *Cent Eur J Public Health*, 2015; 23(1): 65-8.
9. Badie BM, Yavari Z, Esmaeeli S, Paydary K, Emamzadeh-Fard S, Seyedalinaghi S, et al. Prevalence survey of infection with *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in Tehran. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013; 3(4): 334-6.
10. Mata-Marín JA, Sandoval-Sánchez JJ, Huerta-García G, Arroyo-Anduiza CI, Alcalá-Martínez E, 2, Luis Mata-Marín AL, et al. Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. *Int J STD AIDS*, 2015; 26(2): 81-5.
11. Sarıgül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, et al.. Concomitant syphilis infection in patients with diagnosed HIV/AIDS: a retrospective multicentre study. *HIV Glasgow*. United Kingdom. 28-31 October 2018.
12. Zhou Y, Li D, Lu D, Ruan Y, Qi X, Gao G. Prevalence of HIV and syphilis infection among men who have sex with men in China: a meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2014; 2014: 620431.
13. Said MA, German D, Flynn C, Linton SL, Blythe D, Cooley LA, et al. Uptake of testing for HIV and syphilis among men who have sex with men in Baltimore, Maryland: 2004-2011. *AIDS Behav*, 2015; 19(11): 2036-43.
14. UNAIDS Data 2017. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf, Erişim Tarihi: 01.02.2019.

What are the predictors of delirium for patients with lung cancer?

Akciğer kanseri olan hastalarda deliryum prediktörleri nelerdir?

Derya YENİBERTİZ¹ (ID), Mehmet Sinan AYDIN² (ID), Berna AKINCI ÖZYÜREK³ (ID)

ABSTRACT

Objective: Delirium is a common psychiatric disorder in advanced cancer but there are a few reports about delirium in patients with lung cancer. We aimed to investigate the predictors of delirium occurring in patients with lung cancer regardless of surgery.

Methods: A total of 212 patients over the age of 18 hospitalized with lung cancer for any reason between 2013-2019 were retrospectively investigated in this research. Patients diagnosed with delirium between these dates were determined and patients with concurrent lung cancer diagnosis were selected for this study. A similar number of patients over the age of 18 diagnosed with lung cancer but not diagnosed with delirium in the same period were also defined as the control group. Patients were diagnosed with delirium by the criterias of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V. criterias during their hospitalization by psychiatrist consultant physician. Age, gender, comorbidities, durations of hospital stay, laboratory parameters at the time of diagnosis (biochemistry, hemogram), the type of lung cancer and existing organ metastases of the patients were recorded from the patient files and hospital information system. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio were calculated and recorded. The patients with lung cancer were divided

ÖZET

Amaç: Deliryum, ilerlemiş kanserde yaygın bir psikiyatrik bozukluktur ancak akciğer kanseri olan hastalarda deliryum hakkında çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, akciğer kanseri olan hastalarda gelişen deliryum prediktörlerinin, cerrahiden bağımsız olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, 2013-2019 yılları arasında 18 yaş üstü, akciğer kanseri tanısı alan ve herhangi bir sebeple hastaneye yatışı sırasında deliryum tanısı konulan ve aynı dönemlerde benzer sayıda 18 yaş üstü olup akciğer kanseri olan ancak deliryum tanısı olmayan toplam 212 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların deliryum tanısı yatışları sırasında psikiyatri konsültasyonu ile Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı V. Kriterlerine göre konulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, hastanede kalış süresi, komorbiditeleri, tanı anındaki laboratuvar parametreleri (hemogram, biyokimya), akciğer kanseri tipi ve mevcut organ metastazları hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden kaydedilmiştir. Hastaların nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve platelet / lenfosit oranları (PLR) hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Hastalar, deliryum tanısı alan ve deliryum tanısı almayan akciğer kanseri tanısı olan hastalar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

¹University of Health Sciences, Keçioren Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, Ankara

²University of Health Sciences, Ataturk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Ankara

³University of Health Sciences, Ataturk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Derya YENİBERTİZ

Kent Koop. Mah. Başkent Bulvarı Atlantis City Yakamoz Blok Daire 49 Batıkent Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : yenibertizderya@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 27.12.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.60476

Yenibertiz D, Aydın MS, Akıncı Özyürek B. What are the predictors of delirium for patients with lung cancer?

Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 31 - 38

into two groups as patients diagnosed with delirium and without delirium and they were compared.

Results: Of the 212 patients, 93.9% of the were male and the average age of the patients was 63.45 ± 8.68 (38-91) years in our study. The number of the patients with delirium was 126 and the median diagnostic age of the patients with delirium was determined to be 64.00 (59.00-71.00) years. Although the median levels of white blood cell (WBC), neutrophil, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were higher, the median level of lymphocyte was found to be lower in the group with delirium ($p < 0.05$). According to the logistic regression analysis, it was determined that the absence of accompanying chronic obstructive lung diseases (COPD), metastasis, pneumonia and heart disease as well as being a male, increased the delirium risk.

Conclusion: NLR and PLR which are systematic inflammatory markers, are associated with delirium and lung cancer. Increased NLR and PLR are significant risk factors for delirium in hospitalized patients with lung cancer and maintaining a low level of an inflammation may help prevent delirium. Male gender and acute illnesses requiring hospitalization may also increase the risk of delirium.

Key Words: Lung cancer, delirium, neutrophil, platelet, lymphocyte

Bulgular: Çalışmamızda 212 hastanın %93,9'u erkek ve yaş ortalaması $63,4 \pm 8,7$ (38-91) yıldır. Deliryum tanılı hasta sayısı 126 olup deliryumu olmayan hastaların tanı yaşı medyan 64,0 (59,0-71,0) olarak belirlenmiştir. Deliryum olan grupta ortalama beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen ortalama lenfosit düzeyi daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Lojistik regresyon analizine göre erkek olmanın yanı sıra eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), metastaz, pnömoni ve kalp hastalığının olmamasının deliryum riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Sistemik inflamatuvar belirteçler olan NLR ve PLR, deliryum ve akciğer kanseri ile ilişkilidir. Artmış NLR ve PLR, hastanede yatan akciğer kanserli hastalarda deliryum için önemli risk faktörleridir ve düşük düzeyde bir inflamasyonun sürdürülmesi deliryumu önlemeye yardımcı olabilir. Erkek cinsiyet ve hastaneye yatış gerektiren akut hastalıklar da deliryum riskini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, deliryum, nötrofil, platelet, lenfosit

INTRODUCTION

Delirium identified as an acute and temporary unstable mental condition, is associated with psychotic symptoms, involving inattention, varying degrees of consciousness, hallucinations and delusions (1). It is the second most frequent psychiatric condition seen in 14-55% of hospitalized with cancer patients, and it is also seen in 90% of cancer patients in the last period of their lives (2). Delirium may develop from structural problems or metabolic problems and reported to be associated with increased mortality

and prolonged hospitalization (3,4). Several studies have investigated the risk factors for developing delirium in many diseases but there is no report which has evaluated the risk factors of delirium in lung cancer patients.

Delirium is a relatively frequent postoperative complication of lung cancer and advanced age is generally recognized as a major risk factor for the occurrence of postoperative delirium (5,6). Its usage as a measure of health care quality is arising for older

patients.

The early diagnosis of delirium, which causes an increase in costs by raising the duration of hospital stay and long term care, is critical because it can be avoided by a one-third rate of identification of high risk patients with appropriate intervention (7). In this study we aimed to investigate the predictors of delirium occurring in patients with lung cancer regardless of surgery.

MATERIAL and METHOD

We performed a single centre, retrospective study on patients, over the age of 18, hospitalized with lung cancer for any reason between January 2013 and January 2019. A total of 212 patients were included in this study. First of all, patients diagnosed with delirium between these dates were determined and patients with concurrent lung cancer diagnosis were selected for this study. A similar number of patients over the age of 18 diagnosed with lung cancer but not diagnosed with delirium in the same period were also defined as the control group. Patients with an accompanying secondary malignancy, whose data could not be reached, and patients who were referred to another center were excluded from the study. The patient groups were heterogeneous according to diagnosis and follow up time. Informed consents couldn't be taken from the patients due to the retrospective nature of research. Approval for the study was granted by the medical training board of a chest diseases and chest surgery education and training hospital in Ankara, Turkey. Approval for the study was granted by the medical training board of our hospital. (Approval number and date: 663/20.02.2020). Patients were diagnosed with delirium by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V criterias during their hospitalization by psychiatrist consultant physician. Age, comorbidities, duration of hospital stay, laboratory parameters at the time of diagnosis (biochemistry, hemogram), the type of lung cancer and existing organ metastases of the patients

were recorded from the patient files and hospital information system. The patients with lung cancer were divided into two groups as patients diagnosed with delirium and without delirium and they were compared.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25 was used for the statistical analyses. Frequency, percentage values, median and quartile values of 25 and 75 percent were used in the presentation of the descriptive data of the study. Chi-square test was used to evaluate the statistical differences of categorical variables. After evaluating the suitability of the measurement data to normal distribution, the Mann Whitney U test was used to test the difference between individuals with and without delirium, since the values did not show a normal distribution. To determine the predictive factors of delirium, a multivariate logistic regression analyses was applied with variables whose p value was <0.02 in univariate analyses. The presence of correlation among these variables was analyzed using a Spearman test, and in each pair, the variable that detected correlation with the other variable was excluded from the regression model. To assess the model's goodness of fit, the Hosmer-Lemeshow test was performed. The 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated whenever appropriate, and a two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 212 patients, 93.9% (n= 199) of the were male and the average age of the patients was 63.4 ± 8.7 (38-91) years in our study. The number of the patients with delirium was 126 and the median diagnostic age of the patients with delirium was determined to be 64.0 (59.0-71.0) years. The patients' average duration of stay at the hospital was 19.44 ± 12.71 (1-77) days. Patients diagnosed with small cell lung

cancer comprised 41.0% (n=87) of all patients. While delirium was more common in men, no relationship was found with age, duration of hospitalization and type of cancer. Sociodemographic characteristics of the patients according to the presence of delirium are given in Table 1.

While the median levels of WBC, neutrophil count, NLR and PLR were higher, the median level of lymphocyte was found to be lower in the group with delirium ($p < 0.05$). Some laboratory parameters of the patients according to the existence of delirium are given in Table 2.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the patients according to the presence of delirium

		Delirium (+)	Delirium (-)	p	Crude OR (95% CI)
Gender	Female n (%)	4 (3.1)	9 (10.4)	0.03	1
	Male n (%)	122 (96.8)	77 (89.5)		3.56 (1.06-11.97)
Age - Median (IQR25-75)		64.0 (60.0-71.0)	63.0 (56.0-68.0)	0.05	1.02 (0.99-1.04)
Duration of hospitalization (d) - Median (IQR25 75)		17.00 (10.0-26.0)	16.0 (10.0-23.0)	0.31	1.01 (0.99-1.04)
Type of cancer	NSCLL n (%)	78 (61.9)	47 (54.7)	0.29	1
	SCLL n (%)	48 (38.1)	39 (45.3)		0.77 (0.42-1.29)

OR: Odds Ratio; IQR: The interquartile range; NSCLL: Non small cell lung cancer; SCLL: Small cell lung cancer

Table 2. Laboratory parameters of the patients according to the existence of delirium

	Delirium (+)	Delirium (-)	P
	Median (IQR25-75)	Median (IQR25-75)	
Hb (g/dL)	10.8 (9.6-12.5)	11.6 (10.2-12.7)	0.08
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	12.6 (8.5-17)	8.7 (.0-13.2)	<0.001
Lymphocyte ($10^3/\text{mm}^3$)	0.7 (0.4-1)	0.8 (0.5-1.5)	0.04
Neutrophil ($10^3/\text{mm}^3$)	10.9 (6.6-16.2)	6.8 (4.3-11.3)	<0.001
Plt ($10^3/\text{mm}^3$)	223 (163-325)	228 (165-310)	0.52
MPV (μm^3)	8.2 (7.5-9.7)	8.2 (7.0-9.1)	0.19
Sodium (mEq/L)	137 (134-140)	136 (134-139)	0.11
Creatinin(mg%)	0.7 (0.5-1)	0.8 (0.6-1)	0.15
AST (IU/L)	22 (15-34)	21 (15-33)	0.62
ALT (IU/L)	23 (16-36)	22 (13-37)	0.85
NLR	14.6 (7.9-25.1)	8.8 (3.3-18.2)	<0.001
PLR	332.7 (211.5-494.1)	225.6 (129.1-406.4)	0.003

Bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$

Hb: Hemoglobin; WBC: White blood cell; Plt: Platelet; MPV: Mean platelet volume; AST: Aspartat aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; NLR: Neutrophil lymphocyte rate; PLR: Platelet lymphocyte rate

COPD, metastasis, pneumonia, respiratory failure, pulmonary thromboembolism (PTE), cardiac diseases were found to be less common in the group with delirium ($p < 0.05$). The distribution of comorbid diseases according to the existence of delirium is presented in Table 3.

Table 3. The distribution of comorbid diseases according to the existence of delirium

		Delirium (+)		Delirium (-)		p	Crude OR (%95 CI)
		n	%	n	%		
COPD	(+)	42	48.8	14	11.1	<0.001	1
	(-)	44	51.2	112	88.9		7.63 (3.79-15.35)
Metastasis	(+)	66	76.7	58	46.0	<0.001	1
	(-)	20	23.3	68	54.0		3.86 (2.10-7.12)
Brain metastasis	(+)	35	40.7	39	31.0	0.144	1
	(-)	51	59.3	87	69.0		1.53(0.86-2.71)
Tuberculosis	(+)	3	2.4	0	0	0.164*	1
	(-)	83	97.6	126	100		NA
Pneumonia	(+)	34	39.5	11	8.7	<0.001	1
	(-)	52	60.5	115	91.3		6.83 (3.21-14.53)
Respiratory failure	(+)	15	17.4	5	4	0.001	1
	(-)	71	82.6	120	96		5.07 (1.6-14.54)
PTE	(+)	12	14	3	2.4	0.001	1
	(-)	74	86	123	97.6		6.64 (1.81-24.33)
ILD	(+)	1	1.2	0	0	0.406*	1
	(-)	85	98.8	126	100		NA
Asthma	(+)	2	2.3	0	0	0.163*	1
	(-)	84	97.7	126	100		NA
Cardiac diseases	(+)	20	23.3	10	7.9	0.002	1
	(-)	66	76.7	116	92.1		3.51 (1.55-7.95)
OSAS	(+)	0	0	1	0.8	0.594*	1
	(-)	86	100	126	99.2		NA
Neurological diseases	(+)	0	0	4	3.2	0.148*	1
	(-)	86	100	122	96.8		NA

Fisher's Exact Test, Bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$

OSAS: Obstructive Sleep Apne Syndrome; ILD: Interstitial Lung Disease; NA: Not analysed; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

When performed multivariate logistic regression analysis, it was determined that the absence of accompanying COPD, metastasis, pneumonia and cardiac diseases as well as being a male, increased the risk of delirium. The logistic regression carried out to determine the variables affecting delirium are given in Table 4.

DISCUSSION

Lung cancer is characterized by shorter survival times than other cancers (8) and delirium is the most common neuropsychiatric symptom in advanced stage lung cancer (9). The risk of developing organic psychiatric disorders is greater in elderly cancer patients than younger patients. Older age, cognitive impairment, hypoalbuminemia, bone metastasis, and hematologic malignancy were identified as risk factors for delirium in the study of Ljubisavljevic and Kelly (10). Delirium was reported as 25% in patients

over 60 years of age and 10% in younger patients (11) and Suzuki et. al (4) found that delirium is a common psychiatric complication in elderly patients during hospitalization independent of the existence of cancer. In our study, the mean age of our patients with delirium was 64, and it was not significantly different from patients without delirium. This was due to the fact that the patients in the control group were in the similar age group, but the average age > 60 years supported that advanced age was a risk factor for delirium. This made it easier to reveal age-independent risk factors.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 80% of lung cancers (12). NSCLC was diagnosed in 59% of our patients and we detected more delirium in NSCLC patients. In our study, the higher rate of delirium in patients with NSCLC may be due to the higher rate of NSCLC compared to SCLC and the occurrence of NSCLC in older patients compared

Table 4. Logistic regression analysis of variables affecting delirium

Parameter	OR	(95%CL)
Gender (Reference:Female)	8.64	(1.36-54.76)
Age	1.04	(0.99-1.09)
WBC	1.06	(0.88-1.27)
Lymphocyte	1.00	(0.93-1.08)
Neutrophile	1.01	(0.85-1.20)
NLR	0.99	(0.97-1.02)
PLR	1.00	(0.99-1.00)
COPD (Reference: +)	6.01	(2.39-15.09)
Metastasis (Reference: +)	8.45	(3.47-20.61)
Pneumonia (Reference: +)	4.98	(1.78-13.88)
Respiratory Failure (Reference: +)	2.06	(0.50-8.46)
PTE (Reference: +)	2.78	(0.45-17.21)
Cardiac Diseases (Reference: +)	4.26	(1.21-14.89)

to SCLC. It is obvious that in the coming years, with the increasing elderly population, we will encounter more with both the number of elderly patients with NSCLC and patients with organic mental disorders.

In the study conducted by Riquelme et al.(13); 101 patients over 65 years of age with pneumonia and a control group consisting of different diseases matched with suitable age and gender were compared and delirium was found to be higher in the pneumonia group. Pneumonia was reported as a major risk factor for the development of delirium in patients with advanced lung cancer in Suzuki et al.'s (4) study. These findings indicate that pneumonia may play a considerable role in causing delirium among older patients. However, accompanying pneumonia was found to be less frequent in the group with delirium in our research. This may be due to the fact that pneumonia is not a single risk factor in the development of delirium and it plays a role as a risk factor with age. Similarly, the presence of COPD, metastasis, respiratory failure, pulmonary thromboembolism and heart diseases were found to be less common in the group with delirium in our study. Delirium may develop more frequently in acute conditions compared to chronic diseases.

Inflammation and oxidative stress have been documented to play a crucial role in the occurrence of delirium (14,15). Systemic inflammation can lead to neuro-inflammation and subsequent delirium by stimulating parenchymal cells and expressing cytokines in the brain (16). The white blood cell count, neutrophil count, NLR and PLR which were known to be markers of inflammation were high, and the lymphocyte count was low in patients with delirium in our study in accordance with the literature. These parameters are conducted regularly at no extra expense in most hospitalized patients. In various research settings, both NLR and PLR are identified readily available indicators of generalized inflammation (17,18). Inoue et al., (19) defined a higher probability of developing delirium in intensive

care patients with reduced lymphocyte levels. The possible association between impaired NLR and delirium in the older population was remarked in a research by Egberts et al. (15). In several researchs, increased neutrophil count and NLR in lung cancer patients before treatment, were also found to be associated with poor prognosis (20,21). Increased NLR, which develops according to the degree of neuroinflammation as a result of increased neutrophil count and decreased lymphocyte count, can be used as a simple and useful test to predict delirium.

In varied diseases, containing coronary artery disease, acute kidney injury, and various cancers, the PLR has been identified as a marker for inflammatory reply. Jiang et al., (22) found that PLR in lung cancer patients with delirium was substantially higher. Platelets may have a major impact on inflammatory modulation by facilitating the release of inflammatory cytokines that trigger the inflammatory process and lymphocytes are also an important inflammatory factor in various diseases. The PLR was therefore suggested as a new marker for inflammation in different disorders. It can be a useful predictor of delirium too and it ensures the implementation of early interventions.

There were some limitations and advantages in our study. It was a retrospective analysis and the size of the sample was relatively small. The stages of the patients with lung cancer weren't defined and there was no information about the follow-up of the patients after delirium. To the best of our knowledge, no study has evaluated the predictors of delirium in lung cancer patients. Our study will contribute to the literature.

In conclusion, NLR and PLR which are systematic inflammatory markers, are associated with delirium and lung cancer. Increased NLR and PLR are significant risk factors for delirium in hospitalized patients with lung cancer and maintaining a low level of an inflammation may help prevent delirium. Male gender and acute illnesses requiring hospitalization may also increase the risk of delirium.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the University of Health Sciences Medical Training Board (Date: 20.02.2020 and Number: 683).

REFERENCES

1. Irwin SA, Pirrello RD, Hirst JM, Buckholz GT, Ferris FD. Clarifying delirium management: practical, evidenced based, expert recommendations for clinical practice. *J Palliat Med*, 2013; 16 (4):423-35.
2. Bond SM, Neelon VJ, Belyea MJ. Delirium in hospitalized older patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*, 2006; 27; 33(6): 1075-83.
3. Cobb JL, Glantz MJ, Nicholas PK, Martin EW, Paul-Simon A, Corless IB. Delirium in patients with cancer at the end of life. *Cancer Pract*, 2000; 8(4):172-7.
4. Suzuki H, Hirashima T, Kobayashi M, Okamoto N, Matsuura Y, Tamiya M, et al. Impact of pneumonia on hyperactive delirium in end-stage lung cancer patients. *Support Care Cancer*, 2013; 21(1):281-5.
5. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer*, 2000; 1; 89(5): 1145-9.
6. Hayashi K, Motoishi M, Sawai S, Horimoto K, Hanaoka J. Postoperative delirium after lung resection for primary lung cancer: risk factors, risk scoring system, and prognosis. *PLoS ONE*, 2019; 14(11): e0223917.
7. Potter J, George J, Guideline Development Group. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin Med (Lond)*, 2006; 6(3):303-8.
8. Akechi T, Nakano T, Okamura H, Ueda S, Akizuki N, Nakanishi T, et al. Psychiatric disorders in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn J Clin Oncol*, 2001; 31(5):188-94.
9. Harris D. Delirium in advanced disease. *Postgrad Med J*, 2007;83(982):525-28.
10. Ljubisavljevic V, Kelly B. Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 2003; 25 (5):345- 52.
11. Kuo j. The prevalance of psychological psychiatric sequelae of cancer in the elderlyhow much do whe know. *Ann Acad Med Singapore*, 2005; 34 (3):250-6.
12. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4539-44.
13. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156:1908- 14.
14. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013; 21 (12):1190-222.
15. Egberts A, Fekkes D, Wijnveld EH, van der Ploeg MA, van Saase JL, Ziere G, et al. Disturbed serotonergic neurotransmission and oxidative stress in elderly patients with delirium. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015; 3;5(3):450-8.
16. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*, 2010; 119(6):737-54.
17. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016; 12; 12:1999-2005.
18. Egberts A, Mattace-Raso FUS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in delirium: a pilot study. *Clin Interv Aging*, 2017; 14;12:1115-21.
19. Inoue S, Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Girard TD, Graves AJ, Thompson J, et al. The impact of lymphopenia on delirium in ICU patients. *PLoS ONE*, 2015; 20;10 (5): e0126216.
20. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*, 2017; 8: 37200-7.
21. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European lung cancer working party. *J Clin Oncol*, 1995; 13 (5): 1221-30.
22. Jiang X, Shen Y, Fang Q, Zhang W, Cheng X. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive index for delirium in critically ill patients. *Medicine*, 2020; 99 (43): e22884.

Kuzeybatı Suriye Bölgesi'nde COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of demographic and clinical characteristics of healthcare professionals with COVID-19 in Northwest Syria Region

Avni Uygur SEYHAN¹ (ID), Bahadır KARACA² (ID)

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, halk sağlığı açısından savunmasız bir bölge olan Kuzeybatı Suriye'deki COVID-19 geçiren sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özellikleri değerlendirilerek pandemideki durumlarının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmada, Kuzeybatı Suriye Bölgesi'ndeki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) destekli ACU (Yardım Koordinasyon Birimi) laboratuvarlarına başvuran ve COVID-19 teşhisi konulan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 2596 sağlık çalışanı dahil edildi. Katılımcıların %38,5'i (n=1000) kadın, %61,5'i (n=1596) erkekti ve yaş ortalamaları 33,4±8,9 idi. Katılımcıların branşlarına göre bakıldığında çoğunluğu hemşireler (n=1037) oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin 380'i (%14,6) doktor, 335'i (%12,9) toplum sağlığı çalışanı ve 196'sı (%7,6) temizlik görevlisi idi. Kuzeybatı Suriye'nin Halep Bölgesi'nden 953 ve İdlib Bölgesi'nden ise 1643 sağlık çalışanı incelendi. Halep Bölgesi içinde yer alan Azez'de 277, El Bab'da 214 ve Afrin'de 206; İdlib Bölgesi içinde yer alan İdlib merkezde 770 ve Harim'de 675 sağlık çalışanında COVID-19 enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to investigate the demographic and clinical characteristics of healthcare workers with COVID-19 in Northwest Syria during the pandemic, which is a vulnerable area in terms of public health.

Methods: In this study, the demographic and clinical characteristics of the healthcare workers who had COVID-19 infection and applied to the ACU (Assistance Coordination Unit) laboratories that were supported by the World Health Organization in the Northwestern Syria Region were retrospectively 40 investigated.

Results: F2596 healthcare workers were included into the study. 38.5% (n=1000) of the participants were female and 61.5% (n=1596) were male. The average age of the participants was 33.4±8.9. According to the profession, the majority of them were nurses (n=1037). In addition, among all, there were 380 (14.6%) doctors, 335 (12.9%) community health workers and 196 (7.6%) cleaners. In Northwest Syria, 953 health workers from Aleppo Region and 1643 from Idlib Region were included in our study. COVID-19 infected healthcare workers were identified as 277 people in Azez, 214 people in Al Bab and 206 people in Afrin located in the Aleppo Region; 770 people in

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
²Kayseri Devlet Hastanesi, Acil Servis, Kayseri



İletişim / Corresponding Author : Bahadır KARACA

Sanayi Mah. Atatürk Bulvarı Hastane Cad. No: 87 Kocasinan Kayseri - Türkiye

E-posta / E-mail : dr.bk40@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 15.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.02212

Seyhan AU, Karaca B. Kuzeybatı Suriye Bölgesi'nde COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 39 - 46

tespit edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin 275'i (%10,6) asemptomatik ve 2321'i (%89,4) semptomatikti. Bunların büyük çoğunluğu (n=2235, %86,1) hafif semptomlara sahipti. Bu semptomlardan en sık görülenler ateş (n=1702, %65,6), kuru öksürük (n=1435, %55,5) ve yorgunluk (n=1230, %47,4) idi.

Sonuç: Çalışmamızda, 2020 yılının son yarısında Kuzeybatı Suriye'deki neredeyse tüm COVID-19 enfeksiyonlu sağlık çalışanlarının kesitsel analizi sunuldu. Çalışmamızın verileri doğrultusunda, iç karışıkların sürdüğü Kuzeybatı Suriye'de sağlık hizmeti verilen yerlerin fiziki şartlarının olumsuzluğu, kalabalık nüfusun kontrolsüz hareketi, izolasyon önlemlerine uyulmaması ve yetersiz sayıda sağlık çalışanı olması nedeniyle sağlık çalışanlarındaki enfeksiyon oranının yüksek bulunduğu düşünüldü. COVID-19 enfeksiyonu tanısı PCR testi sonucuna göre konuldu. Ancak bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen akciğer tutulumu olan hasta verilerinin dijital veri tabanında yer almaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, sağlık çalışanları, Suriye, pandemi

Idlib center and 675 people in Harim ocated in the Idlib Region. Among those included in the study, 275 (10.6%) were asymptomatic and 2321 (89.4%) were symptomatic. Most of them (n=2235, 86.1%) had mild symptoms. The most common symptoms were fever (n=1702, 65.6%), dry cough (n=1435, 55.5%) and fatigue (n = 1230, 47.4%).

Conclusion: In our study, we have presented a cross-sectional analysis of almost all COVID-19 infected healthcare workers in northwest Syria in the second half of 2020. In the light of the data of our study, in Northwest Syria, where the internal turmoil continues; insufficient physical conditions of the places where the healthcare services are provided, uncontrolled movement of the crowded population, the failure to comply with isolation measures and the insufficient number of healthcare workers may have paved the way for the high infection rate among the healthcare workers. Among the limitations of our study, we can mention the fact that the diagnosis of COVID-19 infection was evaluated according to the results of the PCR test, but the data of the employees with COVID-19 positive findings in lung CT scans are not available in the digital database.

Key Words: COVID-19, healthcare professionals, Syria, pandemic

GİRİŞ

COVID-19, Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılı sonunda tanımlandı ve hızla pandemiye neden oldu (1, 2). Küresel bir salgın olarak COVID-19, DSÖ tarafından 30 Ocak 2020'de uluslararası boyutta bir acil halk sağlığı sorunu olarak ilan edildi (3).

Tespit edildiği günden itibaren 224 ülke ve bölgede COVID-19 vakaları görüldü, bunun yanında yaklaşık 100 milyon kişi bu hastalıktan etkilendi ve 2.149.700 kişi COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetti (4).

Bu hızlı gelişen salgın ile birlikte, olası veya kesin tanı COVID-19 hastalarının tanısı, yatışı, tedavisi,

taburculuğu, izolasyonu ve diğer işlemleri için bulunduğu sağlık imkânları da dikkate alınarak her ülkede algoritmalar düzenlendi (5).

Sağlık kurumunun imkânlarının yanı sıra sağlık hizmetinin temel taşı olan sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaşı ise salgınla mücadeleyi daha da zorlu hale getirmektedir. Nitekim son çalışmalarda; İtalya'da COVID-19 salgınından sağlık çalışanlarının %20'sinin etkilendiği gösterildi (6), Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda ise sağlık çalışanlarının genel topluma göre 10 kattan

daha fazla COVID-19 enfeksiyonuna duçar olduğu belirtildi (7). Küresel olarak, acil sağlık durumu ortaya çıktığında, ülkelerin sadece 1/3'ü uluslararası sağlık yönetmeliklerine uygun çalışabilecek kapasiteye sahiptir. Karışıklıklar ve çatışmalar olduğu ülkelerin alt yapıları, kurumları, ekonomileri ve sağlık sistemleri COVID-19 ile mücadelede yetersiz kalmaktadır (8).

Son yıllarda Ortadoğu'da iç karışıklıklarla mücadelede gündemde olan ülkelerin başında Suriye gelmektedir. Yaklaşık 10 yıldır süregelen iç karışıklıklar sebebiyle Suriye'de nüfusun yarısı iç ve dış göçlerle yer değiştirdi, sağlık sisteminin bütünlüğünü kaybetmesiyle de pandemiye karşı savunmasız bir ülke haline getirdi.

Suriye'de farklı bölgelerde farklı sağlık sistemleri uygulanmaktadır. Bu bölgelerden Kuzeybatı Suriye, Muhalif Suriye Ulusal Koalisyonu kontrolü altında bulunmaktadır. Kuzeybatı Suriye yaklaşık 4,17 milyon nüfusa sahiptir ve sağlık sistemi kapasitesinin yetersizliği COVID-19 enfeksiyonu nedeni mortalite riskini arttırmaktadır. Bölgede tahmini 4046 yardımcı sağlık personeli bulunmaktadır, bunların 358'i ebe, 1693'ü hemşire, 709'u halk sağlığı çalışanı, 1023'ü teknisyen, 263'ü eczacıdır. Bununla birlikte 1003 doktor bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu sayılar DSÖ'nün önerdiği kişi başına düşen sağlık çalışanı oranlarının oldukça altındadır (8). Suriye'nin en uzun sınır komşusu olan Türkiye'nin, Suriye'ye olan sağlık hizmetleri desteği dışında, insani yardım kapsamında DSÖ'nün ve uluslararası sivil toplum kuruluşlarının katkıları ile Suriye'de halk sağlığına destek amacıyla çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalardan olan Suriye'de bulaşıcı hastalık sürveyansında iki paralel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan biri EWARS (Early Warning Alert and Response System - Erken Uyarı ve Cevap Sistemi); 2012 yılında rejim kontrolü altındaki bölgelerle ilgilenen DSÖ destekli ve Suriye Sağlık Bakanlığı tarafından kurulan sistemdir (9). Diğer bir sürveyans sistemi EWAR (Early Warning Alert and Response Network - Erken Uyarı ve Cevap Sistemi) ise 2013 yılında muhalif kontrol

alanlarıyla ilgilenen ve Suriye Ulusal Koalisyonunun bir parçası olan ACU tarafından kurulan sistemdir. Bu sistemler COVID-19 gibi birçok bulaşıcı hastalık için erken uyarı sistemleridir. EWAR şüpheli vakaların hızlıca triyajı, test edilmesi ve doğrulanması için revize edildi. EWAR'ın temel faaliyetleri arasına DSÖ'nün COVID-19 PCR (Polymerase Chain Reaction - Polimeraz Zincir Reaksiyonu) laboratuvarlarının da içinde bulunduğu laboratuvarların distribütörlüğü ve işletilmesi dahil edildi (10). Kuzeybatı Suriye; yoğun göçmen nüfusun olduğu, alt yapının yetersiz olduğu ve halk sağlığının savunmasız olduğu bir bölgedir. Oldukça az sayıda yerel sağlık çalışanı COVID-19 ile mücadele etmektedir. Sağlık çalışanlarının sağlık çalışanı olmayan nüfusa göre COVID-19 riskinin daha fazla olduğu da göz önüne alındığında, sağlık çalışanlarının bu hastalıktan etkilenmesi ve sağlık hizmetinden geçici bir süre bile olsa çekilmeleri durumunda zaten yetersiz olan sağlık hizmetinin daha da aksamaması kaçınılmazdır.

Çalışmamızda, halk sağlığı açısından savunmasız bir bölge olan Kuzeybatı Suriye'deki COVID-19 geçiren sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özelliklerini araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Kuzeybatı Suriye Bölgesi'ndeki DSÖ destekli ACU laboratuvarlarına başvuran ve COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak araştırıldı.

01/05/2020-22/12/2020 tarihleri arasında bu laboratuvarlara başvuran ve COVID-19 test sonucu pozitif çıkan tüm sağlık çalışanları çalışmaya dahil edildi. Kişilerin demografik ve klinik verileri EWAR dijital veri tabanından araştırıldı. Verilerin kullanımı için 24/12/2020 tarihinde ACU izlem koordinatöründen izin alındı. Etik kurul onayı 14/01/2021 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Toplantı sayısı:01, karar sayısı:22) alındı.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın sonuçlarının istatistik analizleri için istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler olarak ortalama±standart sapma, kategorik değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler ise sayı ve yüzdelerle özetlendi.

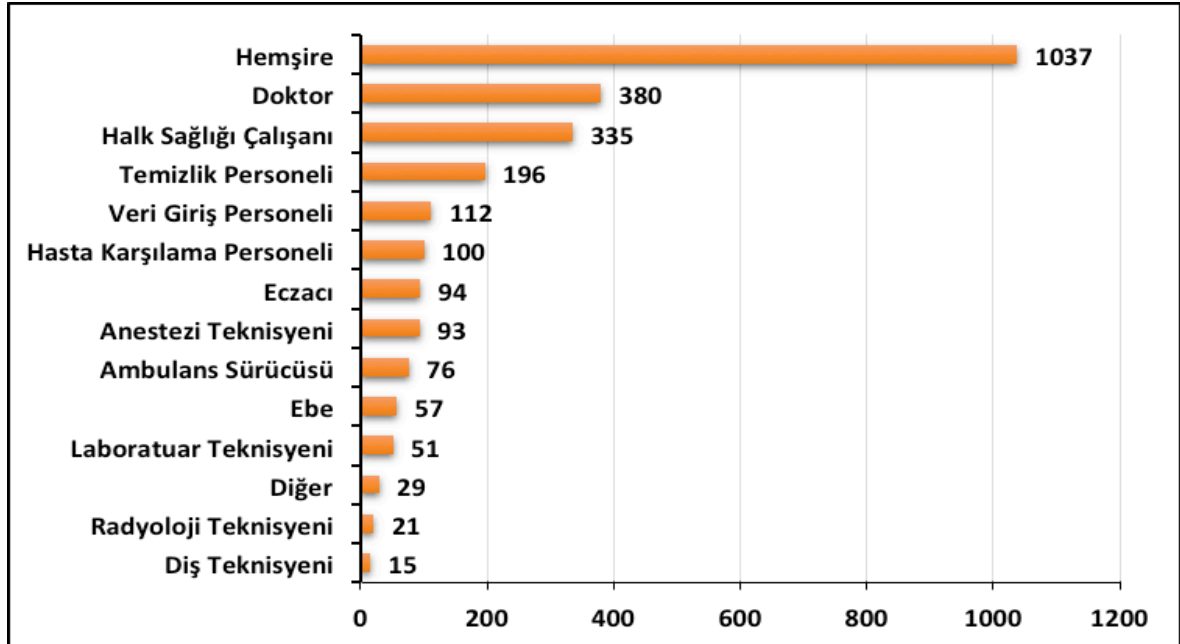
BULGULAR

Çalışmaya, 2596 sağlık çalışanı dahil edildi. Katılımcıların %38,5'i (n=1000) kadın, %61,5'i (n=1596) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 33,4±8,9'du. Meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde çoğunluğu hemşireler (n=1037) oluşturmaktaydı. 380'i (%14,6) doktor, 335'i (%12,9) toplum sağlığı çalışanı ve 196'sı (%7,6) temizlik görevlisi idi (Şekil 1).

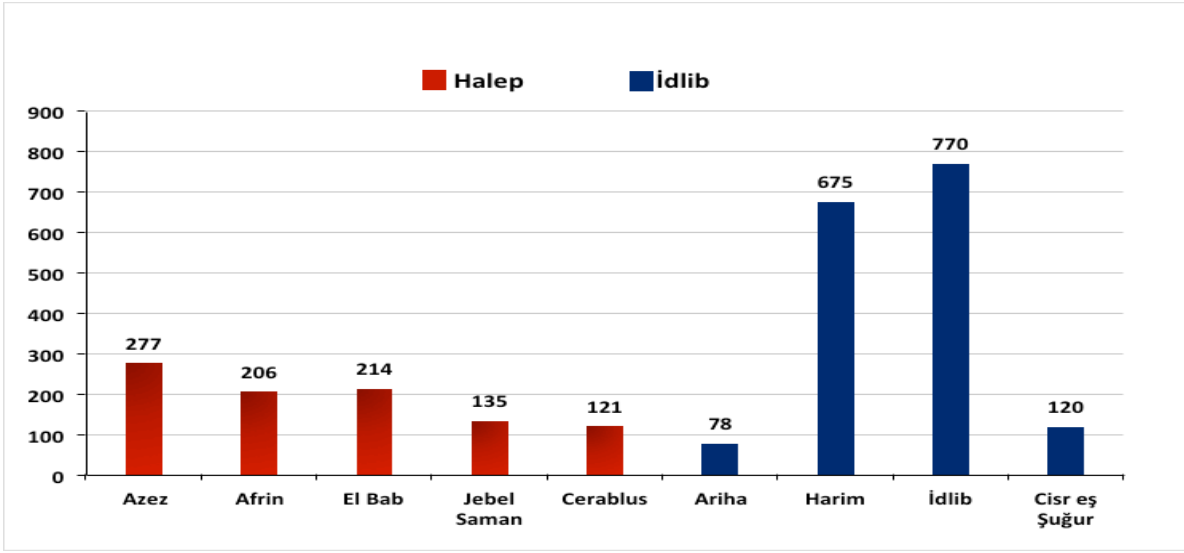
Çalışmamıza, Kuzeybatı Suriye'de Halep Bölgesi'nden 953 (%37) ve İdlib Bölgesi'nden 1643

(%63) sağlık çalışanı dahil edildi. Halep Bölgesi içinde yer alan Azez'de 277, El Bab'da 214, Afrin'de 206, İdlib Bölgesi içinde yer alan İdlib merkezde 770, Harim'de ise 675 sağlık çalışanında yeni koronavirüs (SARS-COV-2) tespit edildi (Şekil 2). Bu bölgelerde çalışanların az bir kısmı (%7,7) kamplarda yaşamaktaydı. Alınan örneklerin 1707'si (%65,8) İdlib'deki, 448'i (%17,3) Afrin'deki, 394'ü (%15,2) Cerablus'taki laboratuvarlarda test edildi. 47 testin verisine ulaşılamadı. Çalışmaya dahil edilenlerin 275'i (%10,6) asemptomatik ve 2321'i (%89,4) semptomatikti. Bunların büyük çoğunluğu (n=2235, %86,1) hafif semptomlara sahipti (Şekil 3). En sık görülen semptomlar ateş (n=1702, %65,6), kuru öksürük (n=1435, %55,5) ve yorgunluk (n=1230, %47,4) idi (Şekil 4).

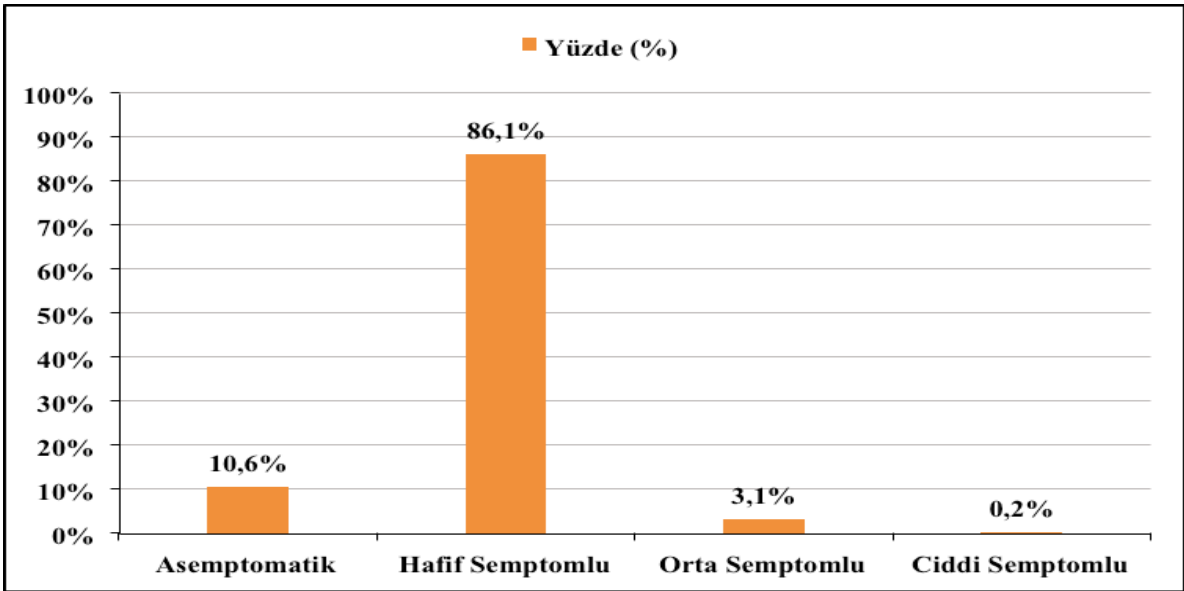
Yeni koronavirüs ile enfekte sağlık çalışanlarının çoğuna (n=1744, %67,2) izolasyon uygulanmadı, çok az bir kısmı (n=7, %0,3) hastaneye yattı ve altı (%0,2) kişi ex oldu. Diğer sağlık çalışanlarından %58,4'ü (n=1517) tam iyileşme gösterirken, %41,3'ü (n=1073)



Şekil 1. Meslek gruplarına göre çalışmaya dahil edilentelerin dağılımları



Şekil 2. Sağlık çalışanlarının bölgelere göre dağılımı

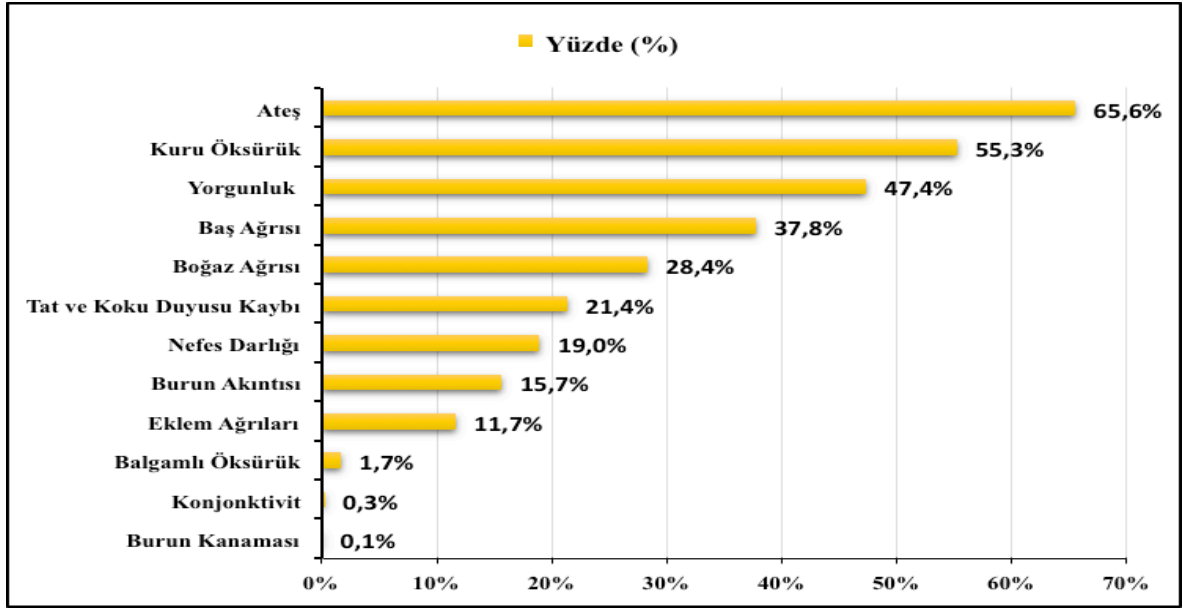


Şekil 3. Çalışmaya dahil edilenlerin klinik durumu

iyileşmiş ancak semptomları devam etmekteydi. Çalışanların çoğunluğunda (n=2556, %98,5) komorbid hastalık tespit edilmedi. Bununla birlikte tespit edilen komorbid hastalıklar astım (%0,4), hipertansiyon (%0,2) ve diyabet (%0,8) idi.

Temas öyküleri sorgulandığında 14 gün içerisinde bir başka bölgeye seyahat edenler (n=33, %1,3) ve

başka bir bölgeden ziyaretçi kabul edenlerin sayısı (n=16, %0,06) az iken, endemik bölgeyi ziyaret edenlerin sayısı 1211 (%46,6) ve COVID-19 pozitif kişiyle temas öyküsü olanların sayısı 961 (%37,0) idi. COVID-19'a yönelik PCR testlerinin en çok Kasım ve Ekim aylarında yapıldığı saptandı (n=2061) (Şekil 5).



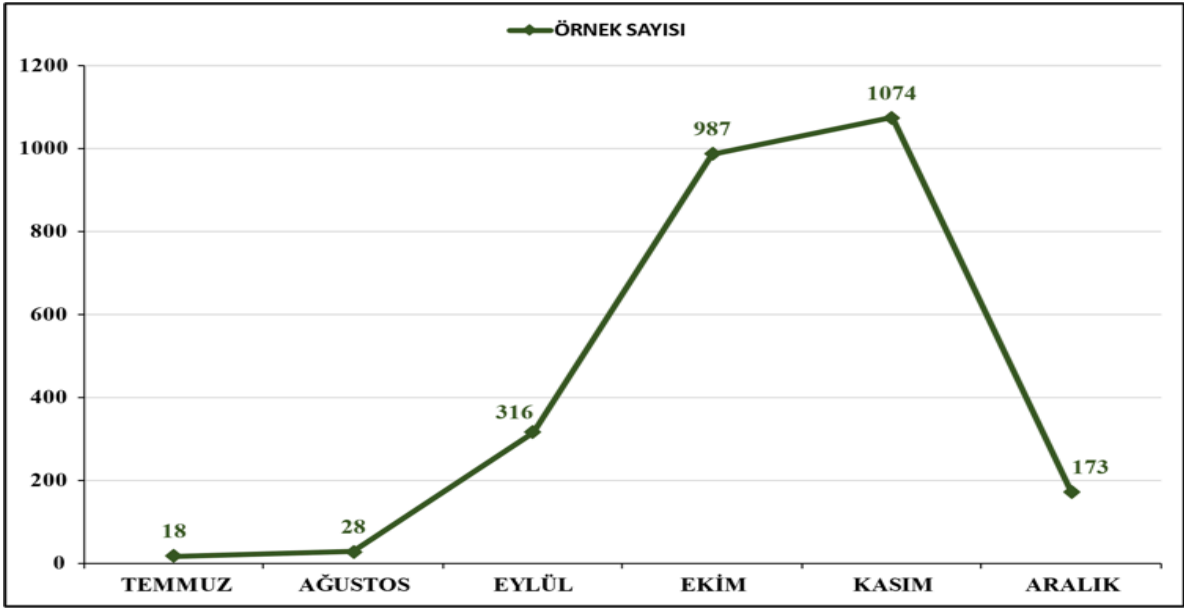
Şekil 4. Semptomların dağılımı

TARTIŞMA

Kuzeybatı Suriye’de 01 Mayıs 2020 ile 22 Aralık 2020 tarihleri arasında ACU laboratuvarlarında PCR testi pozitif çıkan 2596 sağlık çalışanı çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların %38,5’i (n=1000) kadın, %61,5’i (n=1596) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 33.4 ± 8.9 ’du.

Branşlara göre bakıldığında çoğunluğu hemşireler (n=1037) oluşturmaktaydı. Yine katılımcıların 380’i (%14,6) doktor, 335’i (%12,9) toplum sağlığı çalışanı ve 196’sı (%7,6) temizlik görevlisi idi. İtalya’da 2057 sağlık çalışanı üzerinde yapılan bir çalışmada 58 sağlık çalışanının COVID-19 PCR testi sonucu pozitif çıktı. Bunların çoğunluğunu (%63,8) kadınlar oluşturmaktadır (11). Çalışmamızda, İtalya’daki çalışmadan farklı olarak COVID-19 PCR testi pozitif olanların çoğu erkekti (%61,5). Suriye gibi iç karışıklığın hâkim olduğu toplumlarda kadın çalışan sayısının azlığı, çalışmamızdaki COVID-19 enfeksiyonlu kadın sayısının az olmasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda, Kuzeybatı Suriye’de COVID-19 enfeksiyonu olan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması $33,35 (\pm 8,91)$ ’tir. Benzer olarak Türkiye’de yapılan bir çalışmada; COVID-19

enfeksiyonuna yakalanan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması $35 (\pm 8,3)$ iken farklı olarak İtalya’da yapılan bir çalışmada, 41,7; ABD ve İngiltere’de birlikte yürütülen bir prospektif çalışmada ise 42 olarak saptandı (7). Abbara ve ark. (8), DSÖ’nün verilerine dayandırarak yazdıkları bir perspektif çalışmasında; Kuzeybatı Suriye’de 358 ebe, 1693 hemşire, 709 halk sağlığı çalışanı, 1023 sağlık teknisyeni, 263 eczacı ve 1003 doktorun çalıştığı belirtilmektedir. Bununla birlikte Kuzeybatı Suriye’de PCR örneklerinin neredeyse tamamının ACU laboratuvarlarında çalışıldığı bilinmektedir. ACU laboratuvarlarındaki verilerin değerlendirildiği bizim çalışmamızda da sağlık çalışanlarından 57 ebe, 1037 hemşire, 335 halk sağlığı çalışanı, 165 sağlık teknisyeni, 94 eczacı ve 380 doktorun COVID-19 PCR testi pozitif saptandı. Amerika ve İngiltere’de yapılan prospektif bir çalışmaya göre sağlık çalışanlarında COVID-19 oranı %2,74 iken (7) İtalya’daki retrospektif çalışmada bu oran %2,7 bulundu (11). Çalışmamızda; COVID-19’a yakalanan sağlık çalışanlarının daha fazla olmasının nedenleri arasında, bölge şartlarında sağlık çalışan sayısının az olması, korunma tedbirlerine uyumun yetersiz olması ve çalışma şartlarının olumsuzluğu gösterilebilir.



Şekil 5. Aylara göre test sayılarının dağılımı

Kuzeybatı Suriye’de çalışmamıza dahil edilen enfekte sağlık çalışanı sayısı Halep Bölgesi’nde 953 ve İdlib Bölgesi’nde ise 1643 idi. Bölgeler arasındaki bu farklılığın nedeni olarak İdlib Bölgesi’nde sağlık merkezi ve sağlık çalışanı sayısının fazla olmasının yanı sıra, İdlib Bölgesinde nüfusun fazla ve kalabalık olması ile bölge sağlık yönetiminin Halep Bölgesi’ne nazaran kontrolsüz olması gösterilebilir. Ayrıca, Halep Bölgesi’ndeki sağlık merkezlerinde Türkiye’nin sağlık hizmeti danışmanlığı İdlib Bölgesi’ne göre daha etkindir. Halep Bölgesi’nde sınır geçişlerinin daha fazla olmasına rağmen daha az sağlık çalışanın enfekte olması, gelişmiş sağlık sistemi ve teşkilatına sahip olan Türkiye’nin sağladığı danışmanlığın farklılığı ile izah edilebilir. Çalışmaya dahil edilenlerin 275’i (%10,6) asemptomatik ve 2321’i (%89,4) semptomatik olduğu tespit edildi. Bu semptomlardan en sık görülenler, ateş (n=1702, %65,6), kuru öksürük (n=1435, %55,5) ve yorgunluk (n=1230, %47,4) idi. yapılan bir çalışmada pozitif saptanan sağlık çalışanlarının çoğu (%67,3) semptomatik iken en çok görülen semptomlar; ateş, tat-koku kaybı, öksürük ve yorgunluk olarak belirtilmiştir (11). Yine çalışmamıza dâhil edilenlerin büyük kısmında semptomların hafif olduğu tespit edildi (n=2235, %86,1). Hollanda’da

yeni koronavirüs ile enfekte sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada da katılımcıların çoğunda hafif semptomlar görüldü (13).

Çalışmamızda, hastaneye yatış oranı %0,3 olarak saptandı ve enfekte sağlık çalışanlarının büyük çoğunluğu izole edilmedi. Meksika’da 46013 sağlık çalışanın enfekte olduğu ve %92’sinin hastaneye yatırılmadığı raporlandı (13). İtalya’da yapılan çalışmada, COVID-19 pozitif yalnızca bir sağlık çalışanın hastaneye yatırıldığı (11), Hollanda’da yapılan bir çalışmada da semptomatik sağlık çalışanlarının %63’ünün görevlerine devam ettiği rapor edildi (12). Saatçi’nin (13) de İngiltere ve Galler’de en az 540, Rusya’da 545 sağlık çalışanın COVID-19 nedeniyle hayatını kaybettiği, yine Güney Afrika’da 3500’den fazla sağlık çalışanın koronavirüse yakalandığı ve en az 34’ünün hayatını kaybettiği belirtilti (14). Çalışmamızda 2596 sağlık çalışandan altısının hayatını kaybettiği saptandı. Meksika Sağlık Bakanlığı ise sağlık çalışanlarında COVID-19 nedeni ölüm oranını %1,48 olarak açıkladı (13).

Sonuç olarak; çalışmamızda Kuzeybatı Suriye Bölgesi’ndeki DSÖ destekli ACU laboratuvarlarına

başvuran ve COVID-19 saptanan sağlık çalışanlarının demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak araştırıldı. Bununla birlikte Kuzeybatı Suriye’de PCR örneklerinin neredeyse tamamının ACU laboratuvarlarında çalışıldığı bilinmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda, 2020’nin son altı ayında Kuzeybatı Suriye’deki neredeyse tüm COVID-19 enfeksiyonlu sağlık çalışanlarının kesitsel analizi sunuldu. Çalışmamızın verilerini değerlendirdiğimizde, iç karışıklıkların sürdüğü Kuzeybatı Suriye’de sağlık hizmeti verilen yerlerin fiziki şartlarının olumsuzluğu, kalabalık nüfusun kontrolsüz hareketi, izolasyon önlemlerine uyulmaması ve yetersiz sayıda sağlık

çalışanı olması, sağlık çalışanlarındaki enfeksiyon oranının yüksek olmasının önünü açmış olabileceğini söyleyebiliriz.

COVID-19 enfeksiyonu tanısı PCR testi sonucuna göre konuldu ancak bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen akciğer tutulumu olan sağlık çalışanlarının verilerinin dijital veri tabanında yer almaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bununla birlikte tanı aşamasında ve fiyasyondan çıkana kadarki sürede takip edilen hastaların hastane verileri ACU dijital veri kaydedilmediğinden komplikasyonlara ait veri alınamadı.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 24/12/2020 ve Karar No: 22).

KAYNAKLAR

1. Eren, E., Çelik İ., Yıldız M., Topaloğlu U. S., Kılınc-Toker A., Arman-Fırat E. et al, COVID-19 geçiren sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 2020; 33(3).
2. Çelik İ A., Cınar E., Karaoğlanoğlu N.. Thoracic surgery during COVID-19 pandemic; Single Center Experience. *Acta Medica*, 2020; 51(3), 32-37.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. [Internet]. Geneva: WHO. [erişim 27 Ocak 2021]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. Usul E, Korkut S. COVID-19 hastalarında taburculuk, izolasyon ve nakil kriterleri. Oğuztürk H, editör. *Koronavirüs Hastalığı (COVID- 19) ve Acil Tıp 2020*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.60-5.
5. Godderis L., Boone A., Bakusic J. COVID-19: A New Work-Related Disease Threatening Healthcare Workers. *Occupational Medicine*, July 2020; Volume 70, Issue 5, Pages 315-316.
6. Nguyen L. H., Drew D. A., Graham M. S., Joshi A. D., Guo C. G., Ma W., et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: A prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 2020; 5(9), e475-e483.
7. Abbara A., Rayes D., Fahha, O., Alhiraki O A., Khalil M., Alomar A., et al. Coronavirus 2019 and health systems affected by protracted conflict: The case of Syria. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 96, 192-195.
8. [Erişim:28 Ocak 2021] <http://www.emro.who.int/syr/publications-other/ewars-weekly-bulletin.html>.
9. [Erişim: 28 Ocak 2021], <https://www.acu-sy.org/en/early-warning-alert-and-response-network>.
10. Marjolein F. Q, Kluytmans B, Buiting A G M., Pas S. D., Bentvelsen R. G., Bijllaardt W., et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA network open*, 2020; 3(5), e209673-e209673.
11. Sarıgül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, et al.. Concomitant syphilis infection in patients with diagnosed HIV/AIDS: a retrospective multicentre study. *HIV Glasgow. United Kingdom*. 28-31 October 2018.
12. Namendys-Silva S A.. Healthcare workers with COVID-19 in Mexico. *European Respiratory Journal*, 2020; 56(4).
13. Saatçı E., COVID-19 pandemic and health professionals: Keep them alive or survive?. *Turkish Journal of Family Practice*, 2020; 24(3), 153-166.
14. Şimşek A. Ç., Kara A., Baran-Aksakal F. N., Gülüm M., İlter B., Ender L., et al., Contact tracing management of the COVID-19 pandemic. *2020 Turk Hij Den Biyol Derg*, 2020; 77(3): 269-280.

COVID-19 hastalarının hava ambulansı ile nakli

Transport of COVID-19 patients by air ambulance

Eren USUL¹ (ID), Semih KORKUT² (ID)

ÖZET

Amaç: Yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) pandemisinde, acil sağlık hizmetleri kara ve hava ambulanslarıyla ön hatta görev almakta ve ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır. COVID-19 hastalarının bakımı ve Avrupa çapında hava ambulans sistemleri ile taşınmasına ilişkin veriler çok sınırlıdır. Pandemi döneminde yurt içi ve yurt dışı birçok COVID-19 hastasının transferi hava ambulansları ile yapılmıştır. Bu çalışmada, hava ambulans sistemiyle taşınan COVID-19 hastalarının tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 15.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında RT-PCR testi sonucuna göre COVID-19 tanısı konulup sabit kanatlı hava ambulansı ile transfer edilen hastalar dahil edildi. Vakaların bilgileri Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Otomasyon Sisteminden (ASOS) ve uçuş kayıtlarından elde edildi. Hastaların uçuş süresi, yaşı, cinsiyeti, yatış yeri (servis/yoğun bakım ünitesi), vital bulguları, aldıkları tedavi (nazal oksijen, non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), mekanik ventilasyon), taşınma şekilleri ve taşınma sonrası dezenfeksiyon işlemleri incelendi.

Bulgular: Verilerimizin toplandığı sekiz buçuk aylık süre zarfında sabit kanatlı ambulans ile taşınan

ABSTRACT

Objective: In the new coronavirus disease (COVID-19) pandemic, emergency healthcare services work on the frontline with land and air ambulances and face serious challenges. Data on the care of COVID-19 patients and transport by European air ambulance systems are very limited. During the pandemic period, many domestic and international COVID-19 patients were transferred by air ambulances. In this study, we aimed to reveal the analysis of COVID-19 patients transported by our air ambulance system and how the transfers took place.

Methods: Our study is a retrospective cohort study. Patients who were diagnosed with COVID-19 as a result of RT-PCR and transferred by fixed wing air ambulance between 15.04.2020 and 31.12.2020 were included in the study. The information of the cases was obtained from the Ministry of Health Emergency Health Services Automation System (ASOS) and flight records. Flight time, age, gender, hospitalization status (ward / intensive care unit), vital signs, treatment received (nasal oxygen, non-invasive mechanical ventilation (NIMV), mechanical ventilation), transportation patterns and post-transport disinfection procedures were recorded.

Results: The number of patients with a definite

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Lutfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul



İletişim / Corresponding Author : Eren USUL

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : usuleren7@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.16046

Usul E, Korkut S. COVID-19 hastalarının hava ambulansı ile nakli.

Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 47 - 52

ve real time PCR testi sonucuna göre kesin COVID-19 tanısı konulan hasta sayısı 80 olmuştur. Hastaların %85'i erkek ve yaş ortalaması $44,7 \pm 14,0$ olarak bulunmuştur. Ortalama uçuş süresi $492,2 \pm 270,8$ dakikaydı. Transfer edilen COVID-19 hastalarının %87,5'i (n=70) yataklı servise, %12,5'i (n=10) yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Transfer sürecinde %2,5'i (n=2) CPAP (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı) tedavisi, %3,8'i (n=3) mekanik ventilatör takibi, %22,5'i (n=18) intravenöz (İV) sıvı tedavisi ve %71,3'ü (n=57) nazal oksijen tedavisi almıştır. Tüm hastaların transferinde tıbbi ekip kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanmıştır. Hastaların %97,5'i (n=75) portabl izolasyon ünitesi (PÜ)'nde, %2,5'i (n=5) ise izolasyonsuz transfer edilmiştir.

Sonuç: COVID-19 hastalarının havayolu ile nakli ve bakımları, uçuş süresi uzun olsa bile uygun görülmektedir. KKD'nin uygun kullanımı ve COVID-19 hastalarının PÜ'ler içinde havayolu ile taşınması görevli personel için güvenli olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hava ambulansı, taşıma, nakil

diagnosis of COVID-19 according to real time PCR results with fixed wing ambulance was 80. 85% of the patients were male and the mean age was 44.7 ± 14.0 years. The average flight time for these patients was 492.2 ± 270.8 minutes. 87.5% (n = 70) of the COVID-19 patients were hospitalized in the inpatient service and 12.5% (n = 10) in the intensive care unit. 2.5% (n = 2) CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) therapy, 3.8% (n = 3) mechanical ventilator follow-up, 22.5% (n = 18) intravenous (IV) fluid therapy and 71.3% (n = 57) received nasal oxygen therapy. Medical team used Personal Protective Equipment (PPE) in transferring all patients. 97.5% (n = 75) of the patients were transferred in the Portable Isolation Unit (PIU) and 2.5% (n = 5) were transferred without isolation.

Conclusion: Transport and care of COVID-19 patients seem appropriate even for long periods from the air. Proper use of PPE and PIUs can provide security for personnel in charge of air transport of COVID-19 patients.

Key Words: COVID-19, air ambulance, transfer,

GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık ayında sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmış ve klinik seyrinin viral pnömoniyeye benzediği görülmüştür (1). Hastalığa, vakalardan izole edilen *Betacoronavirus* cinsinin *Sarbecovirus* alt cinsine ait yarasa kökenli SARS-likeCoV (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) ile %86,9 oranında sekans benzerliği olan ve 2019-nCoV olarak adlandırılan virüsün neden olduğu tespit edilmiştir (2). Ortaya çıkan salgın hızla yayılmış ve üzerine 2019-nCoV enfeksiyonu, pandemiye neden olmuştur (3). Hastalık bugün kontrol altına alınmaya başlanmış gibi görünse de pandemi hâlâ devam etmektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), insanları ve malları içeren tüm risk durumlarına temel yaşam desteği sağlamayı acil sağlık hizmetlerinin ana hedefi olarak

tanımlamıştır (5). Vaka sayısının ve ölüm oranlarının yüksek seyretmekte olduğu yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) pandemisinde, acil sağlık hizmetleri birimleri kara ve hava ambulanslarıyla ön hatta görev almışlar ve ciddi zorluklarla karşılaşmışlardır. Acil sağlık hizmetleri birimleri, havayolu ile yardım taleplerine yanıt vermede, hasta veya yaralı kişilere acil tıbbi tedavi ve ulaşım sağlamada hayati bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bir sağlık bakım tesisinin kontrollü ortamında hasta bakımının aksine, havadan acil sağlık hizmetleri ile yapılan bakım ve nakliyeler, nakliye sırasında kapalı ve dar alan, hızlı tıbbi karar alma ihtiyacından dolayı daha zordur. Yeni koronavirus oldukça bulaşıcıdır ve çeşitli yüzeylerde beş güne kadar yaşayabilmektedir (6). Bu, COVID-19 hastalarıyla uzun süre yakın teması olan sağlık hizmeti

sağlayıcıları için büyük bir sorundur. Olası bulaş yolları arasında, solunum damlacıkları / aerosoller, kontamine sekresyonlar veya yüzeylerle doğrudan / dolaylı temas ve virüs bulaşma riskini artıran tıbbi müdahaleler [örneğin hava yolu yönetimi, sekresyonun emilmesi, CPR (yaşam desteği)] bulunmaktadır (7).

COVID-19 hastalarının bakımı ve Avrupa çapında hava ambulans sistemleri ile taşınmasına ilişkin veriler çok sınırlıdır (8). 2008 yılından beri Sağlık Bakanlığı tarafından uçak ve helikopter ambulans hizmeti verilmektedir. Hava ambulanslarının kullanımındaki temel amaç; hastanın/yaralının tedavisinin olay yerinde ya da bulunduğu sağlık kuruluşunda yapılmasının mümkün olmadığı, tedavisi devam ederken çıkan komplikasyonlar sebebiyle daha ileri tetkik ve tedavi imkanlarının bulunduğu bir sağlık kuruluşuna nakledilerek hastanın/yaralının sağlığının korunmasıdır. Yurtdışından nakil işlemleri ilgili ülkedeki Türk Büyükelçiliği/Başkonsoloslugu aracılığı ile yapılmaktadır. Talepler Konsolosluk/Büyükelçilik tarafından Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hava Operasyon Birimine iletilmektedir. Hastanın durumu ile ilgili gerekli değerlendirmeler hava operasyon birimi danışman hekimleri tarafından yapılmaktadır. Nakle uygun görülen ve nakil endikasyonu taşıyan hastalar için ilgili ülkelerden uçuş izinleri alınmaktadır. Gerekli uçuş izinlerinin çıkmasını müteakip nakil için uçuşa başlamaktadır. Pandemi döneminde, yurt içi ve yurt dışından birçok COVID-19 hastasının transferi hava ambulans sistemi ile yapılmıştır. Çalışmamızda hava ambulans sistemimizle taşınan COVID-19 hastalarının tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 15.04.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında RT-PCR sonucu pozitif çıkan ve COVID-19 tanısı konulup sabit kanatlı hava ambulansı ile yurt dışından transfer edilen 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Vakaların bilgileri Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Otomasyon Sistemi'nden (ASOS) dan ve uçuş kayıtlarından elde edilmiştir. ASOS'dan

demografik bilgiler ile fizyolojik parametreler alınmıştır. Hastaların uçuş süresi, yaşı, cinsiyeti, yatış yeri durumu (servis/yoğun bakım ünitesi), vital bulguları, aldıkları tedavi (nazal oksijen, NIMV, mekanik ventilasyon), taşınma şekilleri ve taşınma sonrası dezenfeksiyon işlemleri incelenmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi için IBM SPSS 25.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (frekans, yüzde, ortalama) uygulanmıştır.

BULGULAR

Sabit kanatlı ambulans ile taşınan 18 yaş üstü 877 hastadan RT-PCR sonucuna göre kesin COVID-19 tanısı konulan ve yurt dışından ülkemize getirilen hasta sayısının 80 olduğu görülmüştür. Hastaların %85'i erkekti ve yaş ortalaması $44,7 \pm 14,0$ olarak belirlenmiştir. Bu hastalar için ortalama uçuş süresi $492,2 \pm 270,8$ dakika tespit edilmiştir.

Hastaların ölçülen ilk vital bulgularında; vücut ısısı $36,6 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, ortalama sistolik kan basıncı (SAB) $128,4 \pm 12,6$ mm Hg, diastolik kan basıncı (DAB) $78,8 \pm 7,4$ mm Hg, nabız sayısı $87,1 \pm 11,6$ / dk, solunum sayısı $17,4 \pm 3,6$ / dk, oksijen saturasyonu $\%95,2 \pm 5,7$ olarak belirlenmiştir. Hastaların 75 (%93,75)'inin Glasgow Koma Skalası (GKS) 15-14 arasındayken, ikisinin (%2,5) GKS'si 13-9 arasında, üç (%3,75) hastanın ise GKS'si 8 ve olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Sabit kanatlı hava ambulansı ile taşınan COVID-19 hastalarının %87,5'i (n=70) yataklı servise, %12,5'i (n=10) yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Transfer sürecinde hastaların %2,5'i (n=2) CPAP tedavisi, %3,8'i (n=3) mekanik ventilatör takibi, %22,5'i (n=18) İV sıvı tedavisi ve %71,3'ü (n=57) nazal oksijen tedavisi almıştır. Tüm hastaların transferinde, tıbbi ekip KKD kullanmıştır. Hastaların %97,5'i (n=75) PÜ'de, %2,5'i (n=5) ise izolasyonsuz transfer edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Vital bulgular ve GKS

	Ortalama \pm SS	Medyan (Min-Max)
Ateş ($^{\circ}$ C) (n=80)	36,6 \pm 0,5	36,5 (36,0 - 38)
SAB (mmHg) (n=80)	128,4 \pm 12,6	130,0 (100,0 - 160,0)
DAB (mmHg) (n=80)	78,8 \pm 7,4	80,0 (60,0 - 90,0)
NB (Atım/Dk) (n=80)	87,1 \pm 11,6	88,0 (55,0 - 113,0)
Solunum Sayısı (n=79)	17,4 \pm 3,6	18,0 (12,0 - 30,0)
Satürasyon (n=80)	95,2 \pm 5,7	96,0 (60,0 - 100,0)
GKS (n=80)	14,6 \pm 2,0	15,0 (3,0 - 15,0)

Tablo 2. Yatış yeri, yapılan tedavi ve taşınma şekli

		n	%
Yatış	Servis	70	87,5
	Yoğun Bakım Ünitesi	10	12,5
Aldığı Tedavi	CPAP	2	2,5
	Mekanik Ventilatör	3	3,8
	Nazal Oksijen	57	71,3
	İV sıvı tedavisi	18	22,5
Taşınma şekli KKD kullanımı	İzolasyonsuz	5	2,5
	İzolasyon-PIU	75	97,5
	KKD	80	100

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 44,7 \pm 14,0 ve cinsiyetlerine bakıldığında %85'nin erkek olduğu görülmüştür. Bir çalışmada ortalama yaş 41 idi ve hastaların %56'sı erkekti (9). Çin'de yapılan bir çalışmada; hastaların ortalama yaşı 47 idi ve hastaların %52,1'inin erkek olduğu erkek bildirilmiştir (10). Çok merkezli bir çalışmada ise hava ambulansı ile transfer edilen kesin tanı ve yüksek şüpheli COVID-19 hastalarının yaş ortalaması 59,6 \pm 6,2 ve erkek oranının %73 olduğu kayıtlara geçmiştir (11). Çalışmamızda elde edilen sonuçların da bu çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; uçuş süreleri 110 dk ile 1119 dk arasında değişmiştir. Ortalama uçuş süresi 428,0 dk olmuştur. İsviçre Rega sabit kanatlı ambulanslarının COVID-19 hasta transferindeki uçuş süresi ise 45 ile 699 dakika arasında değişmiştir (8). Hastaların uçuş süresinin uzun olması da çeşitli riskleri beraberinde getiriyordu. Bu risklerden en önemlisi uçuş ekibinin COVID-19 enfeksiyonu edinmesi idi. Tüm uçuşlarda tıbbi ekip eldiven, sıvı geçirmez uzun kollu bir önlük veya diğer koruyucu giysiler, FFP2 (süzme maskeleri) veya FFP3 maskesinden oluşan KKD kullanılmıştır. KKD kullanımını konusunda, ekipler eğitilmiştir. Pilotlar, FFP2 maske kullanmıştır. Birçok Avrupa ülkesi de benzer şekilde COVID-19 ile ilgili görevler için hazırlık,

özel prosedürler ve güvenlik talimatları oluşturmuştur (11). Enfeksiyonu olan hastaların taşınması için PÜ'ler bulunmakta ve bunlar COVID-19 hastalarını taşımak için de kullanılabilir. PÜ'ler ambulanslarda, helikopterlerde ve uçaklarda kullanılabilen tek kişilik izolasyon ve taşıma sistemidir (11). Mekanik ventilatör ve CPAP tedavisi alanlar dışındaki bütün COVID-19 hastaları PÜ'ler ile taşınmıştır.

Uçuş ekibinde en az bir doktor ve yardımcı sağlık personeli yer almıştır. Hastaların %77,5'ine transfer esnasında tıbbi müdahalede bulunulmuştur. COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %75'inden fazlası ek oksijene ihtiyaç duymaktadır (12). Ayrıca yükseklik arttıkça barometrik basınç ile birlikte kısmi oksijen basıncı da düşmektedir. Buna bağlı olarak oksijen saturasyonları düşer (13). Bu nedenlere bağlı olarak hastalara en fazla nazal oksijen tedavisi uygulandığını düşündürmüştür. Çok merkezli hava ambulansı çalışmasında da COVID-19 hastalarının %77'si oksijen tedavisi almıştır (11).

Çalışmamızdaki üç hasta NIV, iki hasta ise mekanik ventilasyonla transfer edilmiştir. CPAP dahil NIV, DSÖ tarafından sağlık çalışanlarını riske atan ve KKD kullanımını gerektiren yüksek riskli aerosol üreten bir prosedür olarak listelenmiştir (14, 15).

Buna göre birçok sağlık kuruluşunda, oksijen gereksinimi artan hastalar, aerosol oluşturucu prosedürlere maruz kalmamak için acil olarak entübe edilmekte ve mekanik olarak ventile edilmektedir. Fakat deneyimler, invaziv ventilasyon uygulanan hastaların mortalitesinin yüksek olduğunu ve bu hastaların çoğunu ekstübe etmenin kolay olmadığını göstermektedir (16). Hastanın klinik durumuna göre, hava ambulanslarında dar alanda uzun süre hasta ile temas edilse bile, tam KKD kullanılarak hastanın NIV ile transfer edilebileceği kanaatine varılmıştır.

COVID-19'a yakalanan hastaların yaklaşık %5'inin yoğun bakım ünitelerine yatırılması gerekmektedir

(17). COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı, kurumlar ve hatta ülkeler arasında %5 ile %32 arasında değişiklik arz etmektedir (18-20). Çalışmamızdaki hastaların da %12,5'i yoğun bakıma transfer edilmiştir.

COVID-19 hastaları, sabit kanatlı uçaklarda ve EpiShuttle® veya Rega PÜ gibi PÜ'ler içeren helikopterlerde giderek daha fazla transfer edilmektedir. COVID-19 pandemisi nedeniyle, bazı sağlayıcılar (Örneğin DRF-Luftrettung gibi), onaylanmış COVID-19 hastalarının güvenli bir şekilde taşınması için birkaç tane havadan acil sağlık hizmetleri üssünü PÜ'lerle donatmıştır (11). COVID-19 hastalarının hava yoluyla taşınması için PÜ kullanımının daha yüksek maliyetlere ve lojistik gereksinimlere rağmen önemli faydalar sağlayacağı belirtilmiştir (21). Çalışmamızda ise hastalardan İV veya noninvaziv ventilasyon gerektirenlerin haricindekiler PÜ'ler ile taşınmıştır.

Her COVID-19 hasta transferinden sonra uçağın dezenfeksiyon işlemi yapılmıştır. Vakaların nakli sonrası yardımcı sağlık personeli KKD'sini çıkarmadan uçağa girmiş ve uçağın içi uygun temizlik malzemesi ile temizlenmiştir. Temizlik işleminden sonra havalandırma işlemi yapılmıştır. Birçok Avrupa ülkesi de benzer şekilde tüm COVID-19 hasta transferlerinden sonra dezenfeksiyon işlemi yapmaktadır (18).

Çalışmamızda; tıbbi ekibin COVID-19 taraması ve takibi ile ilgili sonuçlarına ulaşamaması bir kısıtlılıktır. Nakledilen hastaların sonlanımı konusundaki veri eksikliği ise diğer bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak; COVID-19 hastalarının havayolu ile nakli ve bakımları, uçuş süresi uzun olsa bile uygun görülmektedir. KKD'nin uygun kullanımı ve COVID-19 hastalarının PÜ'ler içinde havayolu ile taşınması görevli personel için güvenli olabilir. Gelecekteki olası salgınlar veya pandemilerle ilgili olarak, bir pandemi durumunda kullanılmak üzere asgari sayıda PÜ'yü hazır bulundurmak makul olabilir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 27.01.2020 ve Karar no: 2021-01/993).

KAYNAKLAR

1. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports 1. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>, (Erişim Tarihi: 20 Ocak 2020).
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020; 382: 727-33.
3. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports 102. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/5>, (Erişim Tarihi: 2 Mayıs 2020).
4. Aytakin Çİ, Cınar, E, & Karaoğlanoğlu N. Thoracic surgery during Covid-19 pandemic; single Center experience. *Acta Medica*, 2020; 51(3), 32-7.
5. Nogueira LC Jr, Pinto LR, Silva PM. Reducing Emergency Medical Service response time via the reallocation of ambulance bases. *Health Care Manag Sci*, 2016; 19 (1): 31-42.
6. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26 (7): 1470-7.
7. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia*, 2020; 75 (8): 1086-95.
8. Albrecht R, Knapp J, Theiler L, Eder M, Pietsch U. Transport of COVID-19 and other highly contagious patients by helicopter and fixed-wing air ambulance: a narrative review and experience of the Swiss air rescue Rega. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020; 28 (1): 40.
9. Xiao-Wei X, Xiao-Xin W, Xian-Gao J, Kai-Jin X, Ling-Jun Y, Chun-Lian M et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 2020 ,19; 368:m606.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Wen-hua L, Chun-quan O, Jian-xing H et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*, 2020.
11. Hilbert-Carius P, Braun J, Abu-Zidan F, Adler J, Knapp J, Dandriofosse D, et al. Pre-hospital care & interfacility transport of 385 COVID-19 emergency patients: an air ambulance perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020; 28 (1): 94.
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020; 324 (8): 782-93.
13. Hannegård Hamrin T, Eksborg S, Berner J, Fläring U, Radell PJ. Influence of altitude on cerebral and splanchnic oxygen saturation in critically ill children during air ambulance transport. *PLoS One*, 2020; 15 (9): e0239272.
14. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*, 2012; 7 (4): e35797.
15. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19), 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.2-eng.pdf, (Erişim Tarihi: 01.01.2020).
16. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest*. 2020 Nov; 158 (5): 1992-2002.
17. 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 ; 323 (13): 1239-42.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med*, 2020; 382(18): 1708-20.
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506.
20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 2020; 323(16):1574-81.
21. Bannister B, Puro V, Fusco FM, Heptonstall J, Ippolito G. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European network of infectious diseases. *Lancet Infect Dis*, 2009; 9 (1): 45-56.

Investigation of the effects of dust transport on lung health

Toz taşınımının akciğer sağlığı üzerine etkilerinin araştırılması

Hatice KILIÇ¹ (ID), Serpil KUŞ¹ (ID), Ebru Şengül PARLAK² (ID), Sibel ÇARPAR³ (ID),
Gülhan KURTOĞLU ÇELİK³ (ID), Emine ARGÜDER¹ (ID), Ayşegül KARALEZLİ¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Southeast Anatolia was influenced by the desert dust coming from Syria On October 14, 2018. It was observed that the transportation of dust clouds to Ankara led to a decrease in visibility and an increase in air pollution. In our study, it was aimed to investigate the relationship between the dust exposure and the admission made to our emergency department since that date.

Methods: One hundred forty-three of the patients who were included in the study were admitted to the emergency room before dust exposure (group 1) and 203 (group 2) after dust exposure (group 2). According to the Ministry of Environment and Urbanization report, PM10 values have been between 52.8-175 µg / m³ for one week starting from October 14th. It was determined that these values increased between 21-145 µg / m³ according to the pre-dust transport.

Results: A total of 346 patients were included in the study. The number of patients who applied before dust exposure was significantly higher than that of the previous ones (p = 0.001). Groups were similar in terms of gender (p = 0.200). The complaint of cough increased significantly [37 (27.6%), 97 (72.4%); p = 0.001]. Group 1 and group 2 cases were compared to the diseases leading to the emergency department,

ÖZET

Amaç: Güneydoğu Anadolu bölgesi, 14 Ekim 2018'de Suriye'den gelen çöl tozundan etkilendi. Toz bulutlarının Ankara'ya taşınmasının görüş mesafesinin azalmasına ve hava kirliliğinin artmasına neden olduğu görüldü. Çalışmamızda, o tarihten itibaren acil servisimize yapılan başvurular ile toza maruz kalma arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilen hastalardan 143 hasta (grup 1) toz maruziyetinden önce ve 203 olgu (grup 2) da toza maruz kaldıktan sonra acil servise yatırıldı. Bu çalışmada, 14 Ekim 2018 tarihinden önceki ve sonraki 14 gün, acil servise başvuran hastalar arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmek üzere hastane kayıtları ve dosyalar incelendi. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı raporuna göre, PM10 değerleri 14 Ekim 2018'den itibaren bir hafta süreyle 52,8-175 µg / m³ aralığında yer aldı. Ön toz nakliyesine göre bu değerlerin 21-145 -1g / m³ arasında arttığı tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 346 hasta dahil edildi. Toza maruz kalmadan önce başvuran hasta sayısı öncekilere göre anlamlı derecede yüksekti (p = 0,001). Gruplar cinsiyet açısından benzerdi (p = 0,200). Grup 1 olgularının yaş ortalaması grup 2'den anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 55,38 ± 18,86, 50,49 ± 22,06; p = 0,02). Gruplar cinsiyet açısından benzerdi (p = 0,200). Grup 2

¹Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara

²Ankara City Hospital, Department of Chest Diseases, Ankara

³Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine, Department of Emergency, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Hatice KILIÇ

Bilkent Şehir Hast., Yıldırım Beyazıt Üni. Tıp Fak., Göğüs Hast. AD., Bilkent Ankara - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 13.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 23.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.87854

Kılıç H, Kuş S, Parlak EŞ, Çarpar S, Kurtuluşlu Çelik G, Argüder E, Karalezli A. Investigation of the effects of dust transport on lung health.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 53 - 60

whereas lung diseases increased significantly ($p = 0.001$). 83 (40%) cases who presented with dyspnea or cough due to dust only and no other disease in lung disease, and 16 (7.9%) cases with heart failure outside the lung were found.

Conclusion: As a result of our study, it has been found that dust transport leads to a significant increase in respiratory symptoms and the rate of referral to the emergency department. Due to the geopolitical position of our country, dust transport is a major public health problem.

Key Words: Dust transport, lung disease, emergency service, effect

vakalarında grup 1 vakalarına göre öksürük yakınması anlamlı derecede arttı [sırasıyla 37 (%27,6), 97 (%72,4); $p = 0,001$]. Grup 1 ve grup 2 olgular, acil servise başvuru nedeni olan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, akciğer hastalıklarının anlamlı olarak arttığı görüldü ($p = 0,001$) (Tablo 1). Akciğer hastalığı olmayan ve sadece toz nedeniyle nefes darlığı veya öksürük şikayeti ile başvuran 83 (%40), akciğer hastalığı olmaksızın kalp yetmezliği olan 16 (%7,9) olgu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, toz taşınmasının solunum semptomlarında ve acil servise başvurularda önemli artışa neden olduğu tespit edildi. Ülkemizin jeopolitik konumu nedeniyle toz taşınmasının önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Toz taşınımı, akciğer hastalıkları, acil servis, etki

INTRODUCTION

Air pollution increases with population growth, regional transport and industry development. Not only the presence of polluting gases in the air, but also the lack of oxygen, the change in the ratio of gases in the normal air combination should be called air pollution (1).

Lungs are sensitive to inhalational exposure. Post-exposure damage can be seen in the airways and lung parenchyma not only in the acute period but also in the chronic period. In the acute period, radiological findings may appear mainly as pulmonary edema, pulmonary infiltrations, ground-glass appearance in the following weeks and months, reticular, interstitial pattern, honeycomb appearance and traction bronchiectasis.

Particles exposed in air pollution are divided into coarse, fine and very fine. Fine and very fine particles have been shown to be more associated

with cardiovascular mortality and morbidity, such as myocardial infarction (MI), arrhythmia, heart failure exacerbation, and stroke. A similar relationship between MI and cardiovascular mortality has been shown between prolonged exposure to ozone and increased risk of pulmonary mortality (2).

According to standards of United States Environmental Protection Agency, air pollution is determined by the amount of ozone (O_3), carbon monoxide (CO) sulfur dioxide (SO_2) nitrogen oxide (NO), liquids and particles in the air. However, in practice, the pollution is generally determined by the amount of solid particles and SO_2 in the air (3). Particulate matter (PM) is a mixture of solid particles and liquid droplets suspended in the atmosphere.

In October 14, 2018, it was observed that the desert dust coming from Syria and the transport of dust clouds reached Ankara, causing a decrease in

visibility and an increase in air pollution. In this study, we aimed to investigate the relationship between the applications made to our emergency department since this date with dust exposure.

MATERIAL and METHOD

This study was planned as a retrospective, descriptive study. In this study, hospital records and files were examined to evaluate whether there was a difference between patients who presented to the emergency department for the 14 days before and after 14 October 2018 (1-28 October 2018). During this period, all patients who applied to the emergency department of Ankara Atatürk Research and Training Hospital in Ankara with shortness of breath International Classification of Diseases (ICD) code were included in the study. Forty-five patients whose data could not be accessed were excluded from the study. Three hundred forty-six patients who presented to the emergency department within the specified time interval were included in the study. 143 of these patients were admitted to the emergency service before dust exposure (group 1) and 203 after dust exposure (group 2). According to The Air Pollution Report of the Ministry of Environment and Urbanization, while PM-10 values are between 52.8-175 µg/m³ for one week as of October 14; it was determined that these values increased between 21-145 µg/m³ compared to before the dust transport. Approval was obtained from the Local Ethics Committee for the study.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Shapiro Wilks and Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the assumption of normality. Normally distributed continuous variables were expressed as mean ± standard deviation while the continuous variables that do not have normal distribution were expressed as median (minimum-maximum). Also,

categorical variables were summarized as counts (percentages). Comparisons of continuous variables between two independent groups were performed using Student's t test and Mann-Whitney U test. Associations between categorical variables were determined by chi-square test and Fisher's Exact test. A two-sided p-value < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 346 cases were included in the study. Of these, 143 cases (41.3%) who presented before dust exposure were group 1, and 203 cases (58.7%) who presented after dust exposure were group 2.

The number of cases presenting after dust exposure was 17.4% significantly higher than before dust exposure (p = 0.001) (Figure 1). According to the information obtained from Directorate of Meteorology, Ankara after dust exposure, a significant decrease was recorded in air quality after 18 October (Figure 2).

The mean age of group 1 cases was significantly higher than group 2 (55.4 ± 18.9, 50.5 ± 22.1, respectively; p = 0.020). The groups were similar in terms of gender (p = 0.200). Cough was significantly increased in group 2 cases compared to group 1 cases [37 (27.6%), 97 (72.4%), respectively; p < 0.001].

Pulmonary diseases were observed in 91 cases (57.2%) and extrapulmonary diseases in 52 cases (27.8%) in group 1 cases who applied 14 days prior to dust exposure.

In group 2 cases who applied for 14 days after dust exposure, pulmonary diseases were observed in 151 cases (74%) and extrapulmonary diseases in 52 (26%) cases. When the patients in group 1 and group 2 were compared in terms of the diseases that caused admission to the emergency service, it was observed that nonpulmonary diseases were at the same level, while lung diseases increased significantly (p < 0.001).

When a comparison was made according to lung and heart diseases before and after exposure to dust cloud, there was an increase in patients with COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) among lung diseases,

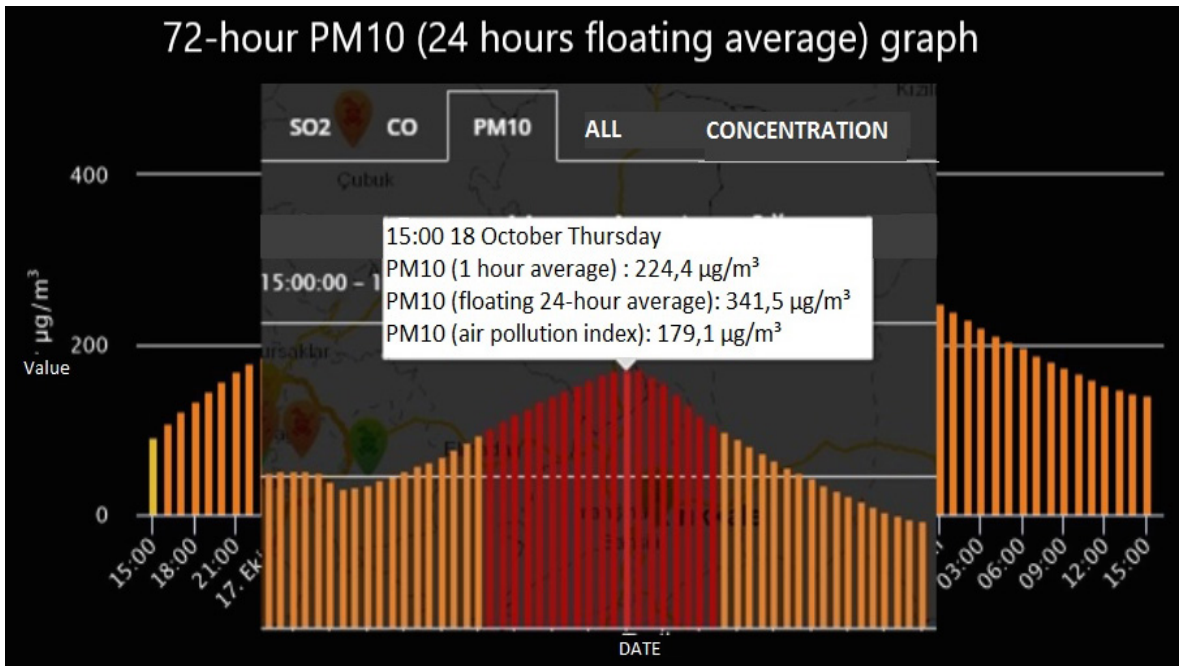


Figure 1. PM₁₀ plot over the seventy-two hour period with the dust cloud. PM₁₀ values for the increase in air pollution between 14-18 October 2018 due to dust cloud on October 14 in Figure 1

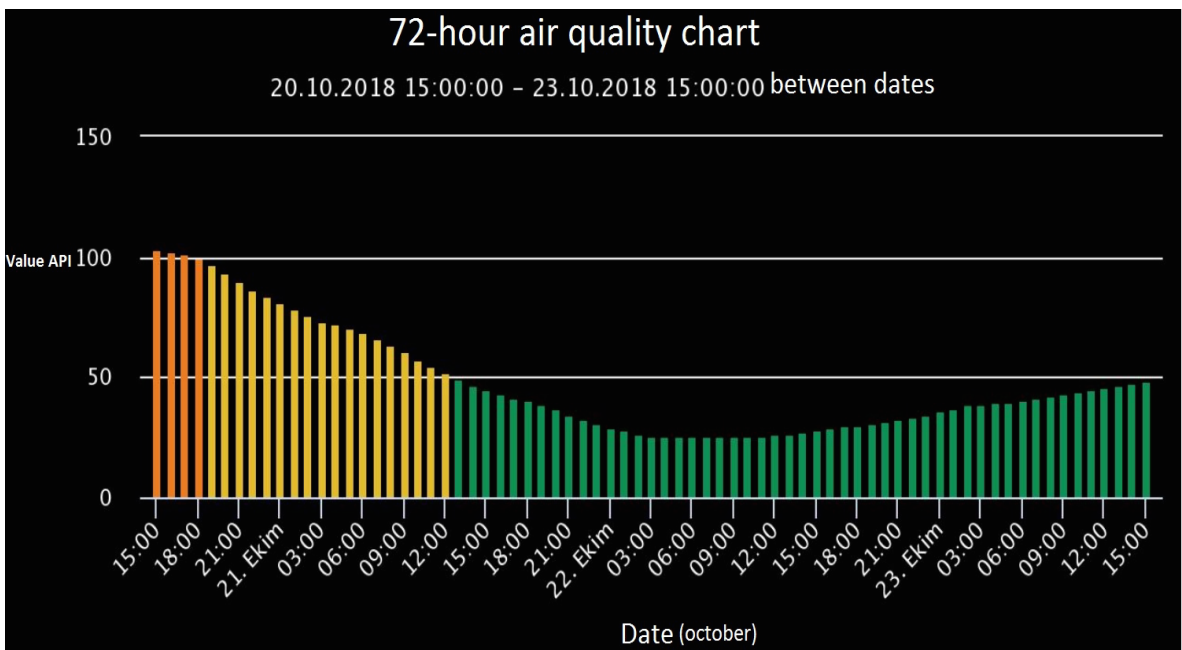


Figure 2. Air quality graph in the seventy-two hour period with the dust cloud.

and an acute coronary syndrome among heart disease. However, it was observed that these increases were not statistically significant ($p > 0.05$) (Figure 3).

Among the lung diseases, there were 83 (40%) patients presenting with only dust-related shortness of breath or cough and 16 (7.9%) patients presenting with heart failure (Figure 4).

When the cases were evaluated according to the application address, although the number of patients who applied from Yenimahalle and Çankaya increased, there was no significant difference ($p > 0.05$). (Before Yenimahalle dust was 8 (5.6%), after dust was 17 (8.4%), Çankaya pre-dust was 33 (23.1%), and post-dust application was 42 (20.7%).

Prevalence of lung and heart diseases in patients admitted to the emergency department before and after dust exposure

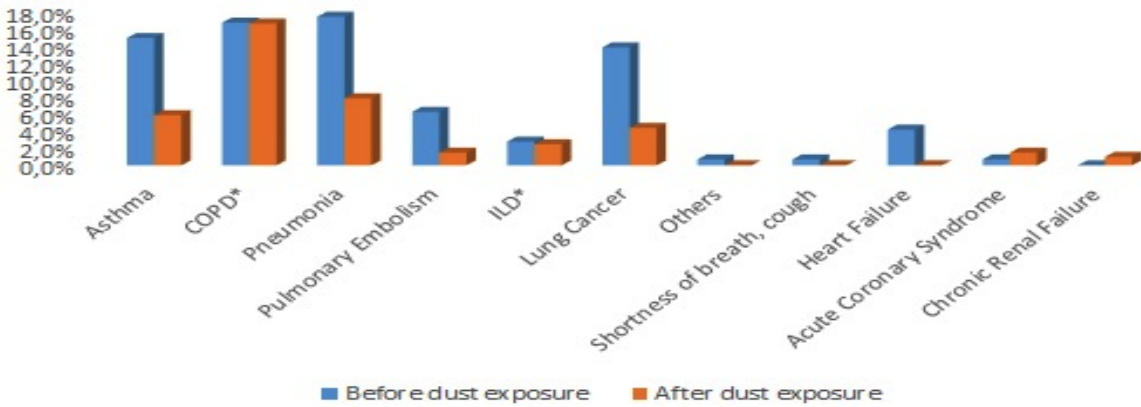


Figure 3. Prevalence of lung and heart diseases in patients admitted to the emergency department before and after dust exposure.

Comparative evaluation of lung diseases and extrapulmonary diseases admitted to the emergency department before and after dust exposure

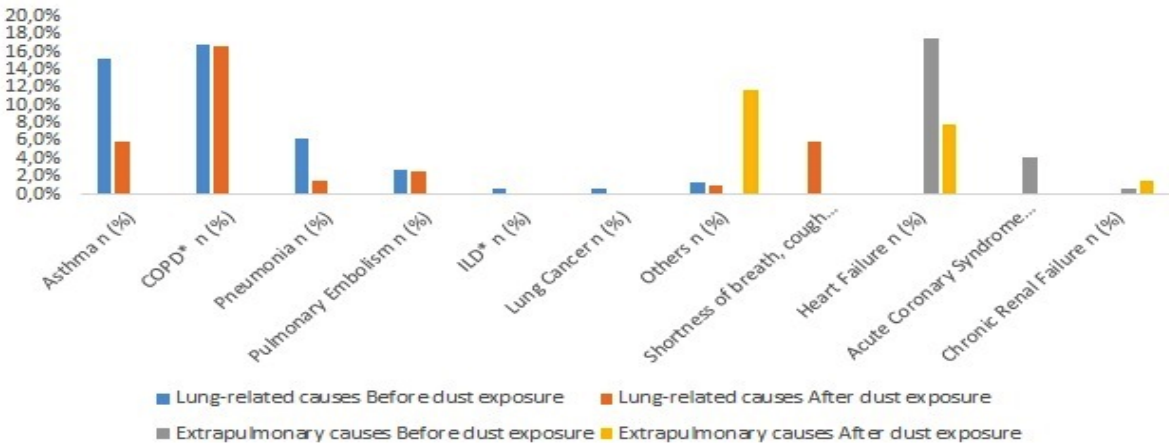


Figure 4. Comparative evaluation of lung diseases and extrapulmonary diseases admitted to the emergency department before and after dust exposure.

DISCUSSION

As a result of our study, it was determined that dust transport caused a significant increase in respiratory system symptoms and the rate of patients presenting to the emergency department.

Dust transport, which has the risk of recurrence due to the geopolitical location of our country, is an important public health problem (3).

Billions of tons of dust are released into the atmosphere every year. The most important sources of these are the Sahara desert and Sahel region in North Africa, Gobi and Takla Makan regions in Asia. Wind-blown dust plays an important role in the global ecological cycle. For example, dust particles originating from the Sahara desert play a critical role in the fertility of plants in large areas in the Atlantic Ocean due to nitrogen, iron and phosphorus in their content. However, the wind also carries significant desert dust to densely populated areas. A dramatic increase in dust concentration is observed in the ambient air over the days in the affected areas. On days when the Sahara sand increases, in regions such as Southern Europe, PM levels rise far above the previously determined or recommended levels, causing recurrent air quality problems. Although particle pollution caused by natural events such as sandstorms is excluded in the daily PM₁₀ values measurements in the newly introduced European regulations, it is still a matter of debate whether this natural dust has negative effects on human health alone or in combination with other particles created by human activities. It is thought that inflammatory or allergic effects may be observed due to the fact that dust particles are loaded with fungi, viruses and bacteria. Some population studies have also shown adverse health effects from these dust storms. All these data were highlighted by the European Respiratory Society and the negative effects of the dust cloud on lung health were emphasized in the translations made by the Turkish Thoracic Society (4).

In the five-year follow-up of 4757 female patients diagnosed with COPD in Germany, it has been reported that every 7 µm/m³ increase in PM₁₀ causes a 5.1% decrease in FEV₁ (5). It has also been reported that the progression of COPD is faster in women who live close to high streets (3).

In a study, the outdoor air quality data and monthly averages of meteorological data measured in the same period with the applications made to the emergency department due to COPD at Istanbul University Hospital between 1997-2001 were examined. A total of 1586 patient records were used. There was a negative correlation between the number of applications made for COPD and temperature, and a positive correlation for SO₂ and PM₁₀. No relationship has been found with other pollutants (6).

Three hundred sixty-five community-acquired pneumonia cases with a mean age of 65 were compared with 494 control groups and NO₂, PM_{2.5} and SO₂ values exposed by the groups in the previous year were calculated. It has been reported that exposure to high concentrations of NO₂ and PM_{2.5} for more than one year significantly increases the risk of developing community-acquired pneumonia (7).

In another magnetic resonance study conducted on 3827 patients living near major roads, a higher left ventricular muscle mass index was detected in this population in relation to PM_{2.5}, indicating one more end-organ damage caused by traffic-induced air pollution in the cardiovascular system (8). Similar studies have shown an increase in air pollution and cardiovascular diseases and an increase in inflammatory markers such as fibrinogen in the blood (9-11).

Sahara dust with the low pressure system over northern Africa and the influence of winds, mainly in Southeast Anatolia affects all of Turkey. Therefore, the recognition of Sahara dust is very important in terms of respiratory health as well as regional climate systems. Turkey Global Chronic Respiratory Disease Prevention Council (Turkey-GARD) in partnership

with the ministry of health report conducted by the representatives of these issues were mentioned: It has been proposed that an observation network that will represent the city in its entirety should be established to measure many gas and aerosol pollutants. Especially in our cities where urbanization is observed, it is planned to create a detailed and accurate emission inventory to include all emissions. It was reported that developing a consistent, continuous and all-emissions inventory for the whole country would be an important remedy. Considering the importance of long-distance transport, it has been reported that in addition to our cities and our country, conducting inventory studies on a regional scale (including the Sahara effect) is essential in preventing air pollution in general and dust cloud impacts from the Sahara deserts (12).

Our study has some negative aspects. Being retrospective has narrowed the scope of the study. In addition, it has been a disadvantage that the patients who applied with the complaint of post-dust cough

and shortness of breath did not have chest diseases records in our hospital system after Pulmonary Function Test's. No interpretation could be made regarding the diagnosis of diseases causing shortness of breath and cough.

As a result of our study, it was observed that after the dust cloud from Syria, there was a significant increase in the admissions to the emergency department in those with lung diseases. There was an increase in the admission of patients with heart failure from non-pulmonary diseases. In addition, a significant increase in the symptoms of shortness of breath and cough after dust cloud was observed. On the days when dust clouds form, the outdoor air quality is seriously affected, causing human health and various economic damages. These events nationwide for the protection of public health ahead, the provision of local governments and even personally taking precautions is a must for sensitive country like Turkey to be effective transport of dust.

ETHICS COMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Ankara City Hospital Clinic Research Ethics Committee (Date: 17.03.2021 and Number: E.Kurul-E1-21-1680).

REFERENCES

1. Tekbaş ÖF. Çevre Sağlığı. 1. basım. Ankara: GATA Basımevi, 2010 .
2. Ozmen İ. Akut inhalasyon hasarı olgu örnekleri. https://www.researchgate.net/publication/333984847_Akut_Inhalasyon_Hasari_Olgu_Ornekleri, (Dated Accessed: 01.01.2021).
3. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res*, 2005; 6: 152.
4. A draft of this booklet was reviewed by the ERS Environment and Health Committee, [https://HYPERLINK "http://www.ersnet.org" www.ersnet.org](https://HYPERLINK%20%22http://www.ersnet.org%22%20www.ersnet.org%22), (Dated Accessed: 01.01.2021).
5. Robert J, Lambach MD. Outdoor air pollutants and patient health. *Am FamPhysician*, 2010; 81 (2): 175-80.
6. Hapcioglu B, Issever H, Kocyigit E, Disci R, Vatansever S, Ozdilli K. The effect of air pollution and meteorological parameters on chronic obstructive pulmonary disease at an Istanbul hospital. *Indoor Built Environ*, 2006; 15 (2): 147-53.
7. Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, Loeb M. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181 (1): 47-53.
8. Van Hee VC, Adar SD, Szpiro AA, Barr RG, Bluemke AD, Diez Roux VA, et al. Affiliations expandet all. Exposure to traffic and left ventricular mass and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 827-34.
9. Peters A, Frohlich M, Doring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study *Eur Heart J*, 2001; 22: 1198-204.
10. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med*, 2000; 57: 818-22.
11. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect*, 2001; 109: 405-9.
12. GARD Türkiye Raporu. <https://www.saglik.gov.tr>, (Dated Accessed: 01.01.2021).

Mikroskopik idrar analizini öngörmeye idrar strip testinin performansı

The performance of the urine strip test for predicting microscopic urine analysis

Nergiz ZORBOZAN¹ (ID), İlker AKARKEN² (ID), Orçun ZORBOZAN³ (ID)

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, manuel mikroskopik idrar analizi öngörmek için idrar strip analizinin performansını değerlendirmektir.

Yöntem: İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) şüphesi olan hastalardan alınan ve hem mikroskopik hem de strip analizi yapılan idrar örnekleri çalışmaya dahil edildi. Eritrosit strip (Erit-S) ve lökosit strip (Lök-S) testlerinin "eser", "1+", "2+", "3+" kestirim değerleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olasılık oranları (LR+, LR-), test öncesi ve sonrası şans, test sonrası olasılık değerleri hesaplandı. Koşullu olasılığı belirlemek için Bayes teoremi kullanıldı. ROC eğrisinin altındaki alan (AUC) hesaplandı.

Bulgular: Lök-S ve Erit-S için AUC sırası ile 0,923 ve 0,975 olarak bulundu. Lök-S testi "1+", Erit-S testi "eser" kestirim değerinde yeterli duyarlılık ve özgüllüktedir (>80%). LR+ değerine göre Lök-S "3+" kestirim değerinde, Erit-S tüm kestirim değerlerinde; LR- değerine göre Lök-S eser, Erit-S eser ve "1+" kestirim değerlerinde post-test olasılıkta anlamlı farklılık sağladı (<0,1). İYE dönemsel prevalans hızı test öncesi olasılığı %5,95 olarak bulundu. İYE tanısı için

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to evaluate the performance of urine strip analysis for predicting manual microscopic urine analysis.

Methods: Urine samples, which were ordered from patients with suspected urinary tract infection (UTI), and which were analyzed with both microscopic and strip analysis, were included in the study. Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LR +, LR-), pre- and post-test odds and post-test probability for cut-off values of "trace", "1+", "2+", "3+" of erythrocyte-strip (Eryth-S) and leucocyte-strip (Leuc-S) tests were calculated. Bayes theorem was used to determine conditional probability. Area under curve (AUC) of ROC was calculated.

Results: The AUC for Leuc-S and Eryth-S was 0.923 and 0.975, respectively. The Leuc-S test in "1+" and Eryth-S test in "trace" cut-off value had adequate sensitivity and specificity (>80%). Leuc-S of "3+" and Eryth-S of all cut-off values for LR+ value; Leuc-S of "trace" and Eryth-S of "trace" and "1+" for LR- value were significantly different for post-test probability (<0,1). Periodic pre-test probability

¹İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, İzmir
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla
³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir



İletişim / Corresponding Author : Nergiz ZORBOZAN

Kemalpaşa Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı Doktor Odası İzmir - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 21.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 13.10.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.98105

Zorbozan N, Akarken İ, Zorbozan O. Mikroskopik idrar analizini öngörmeye idrar strip testinin performansı. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 61 - 68

İdrar örneği alınan hastalarda mikroskopik incelemeye göre İYE post test olasılığı Lök-S “3+” kestirim değerinde %39, Erit-S “3+” kestirim değerinde %74 idi.

Sonuç: İdrar strip analizinin manuel mikroskopik analizdeki lökosit ve eritrosit pozitifliğini öngörmeye yeterli olduğu bulundu. İdrar strip analizinde tanısal güç öngörme performansı kestirim değerlerine göre farklılık gösterdi. Çalışmamızın bu konuda farkındalık sağlayacağı ve klinisyenlerin İYE ön tanı hastalarda test istem tercihlerinin belirlenmesinde ve gereksiz test istemlerinin önlenmesinde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: İdrar, mikroskopi, bayes teoremi, test öncesi olasılık

rate of UTI was calculated as 5.95%. According to the microscopic analysis, the post-test probability of UTI was 39% for Leuc-S “3+” and 74% for Eryth-S “3+”.

Conclusion: The urine strip analysis was found to be sufficient in predicting the positivity of leukocytes and erythrocytes in manual microscopic analysis. The diagnostic accuracy differs according to the estimation values in the urine strip analysis. We think that our study will provide awareness on this issue and will have an impact on determining test requests of physicians in patients with UTI and preventing unnecessary test requests.

Key Words: Urine, microscopy, bayes theorem, pretest probability

GİRİŞ

Laboratuvar test sonuçlarının kullanımı, tanısal karar vermede önemli bir basamaktır. Klinisyenlerin genel yaklaşımı anamnez ve fiziki muayene gibi araçlarla elde edilen bilgilere ve hastalığın görülme sıklığına göre hastalık mevcudiyeti olasılığını belirlemek (test öncesi olasılık); sonrasında da gerekirse bu doğrultuda testler istemektir. İstenecek test sonuçlarına göre yeni olasılıklar (test sonrası olasılık) elde edilmektedir. Hekimlere sunulan laboratuvar testlerinin çeşitliliği katlanarak artmaya devam etmektedir. Bu nedenle laboratuvar test seçimlerinin hastalara özel, rasyonel ve maliyet etkin olarak yapılması önemli bir kavram haline gelmiştir (1, 2).

Bir tanı testinin öngörme performansı hastalarla sağlamları ayırma başarısıdır. Bu konuda en bilinen kavramlar duyarlılık ve özgüllüktür. Duyarlılığın ve özgüllüğün yüksek olması bir test için istenen özellikler olmasına rağmen farklı klinik durumlarda bunlardan birinin daha yüksek olması beklenebilir. Yüksek duyarlılığı olan bir test, testin sonucu negatif

olduğunda (tanıyı dışlamak için); yüksek özgüllüğü olan bir test, testin sonucu pozitif olduğunda daha fazla tanısal performansa sahip olmaktadır (tanıda karar vermek için). Bu sebeple testi değerlendiren hekimin testin tanısal performansının ne doğrultuda olduğunu bilmesi önemlidir (1).

Testin yararlılığı toplumda hastalığın görülme sıklığına göre de değişebilmektedir. Buna göre prevalansı düşük bir hastalıkta duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bir testin sonucu pozitif olduğunda testin gerçekten pozitif olma ihtimali düşük olabilmektedir (3). Bu nedenle testin duyarlılık ve özgüllük verileri ile test öncesi olasılık, pozitif ve negatif öngörü değerlerini birleştirerek matematiksel bir ilişki ortaya çıkaran “Bayes Teoremi” kullanılmaktadır. Bayes teoremi, ön olasılıkları dikkate alarak tanı olasılığının sayısal olarak belirlenmesini sağladığı için klinik olarak önemlidir (4). Sözcüğü idrarda *Schistosoma* türlerinin varlığını gösteren bir testin, prevalansın yüksek olduğu Mısır’da pozitif olması hastanın *Schistosoma* ile enfekte olduğunu kuvvetli

bir şekilde düşündürürken, aynı testin prevalansın çok düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde pozitif olması, sonucun yalancı pozitiflik olabileceğini düşündürmektedir.

İdrar analizi biyokimya profili ve hemogram testlerinden sonra en çok istem yapılan testtir (5). Avrupa İdrar Analizi Rehberine göre idrar tahlili istemi için iki basamaklı geleneksel strateji önerilmektedir. Bu stratejiye göre ilk adım idrarın makroskopik özelliklerinin incelenmesi ve strip ile kimyasal analizinin yapılmasıdır. İdrarın yarı kantitatif kimyasal analizi ile sonucun negatif olarak değerlendirilmesi daha fazla tetkik isteminden korunmayı sağlamaktadır. Kimyasal analizde eritrosit, lökosit ya da bakteri varlığı tespit edilirse ikinci adıma geçilerek idrar örnekleri mikroskopik inceleme ile daha ileri analizlere tabi tutulmaktadır (6). LR, bir testin sonucuna göre öngörülen hastalık hakkında test öncesi olasılık ile test sonrası olasılık arasında anlamlı bir değişiklik oluşup oluşmayacağı hakkında tahmin sağlayan bir değerdir. Test sonucunun hasta kişilerde gerçekleşme olasılığının hasta olmayan kişilerde gerçekleşme olasılığından kaç kat fazla olduğunu ifade etmektedir. Pozitif ve negatif hasta sonucuna göre LR pozitif ve LR negatif değerler hesaplanmaktadır. Olabilirlik oranları tek başına duyarlılığa veya tek başına özgüllüğe göre hastalığın bulunma olasılığı hakkında daha keskin bir ifade vermektedir. Uyuma yakın olabilirlik oranları karar vermede az etkiliyken yüksek ve düşük oranlar klinisyenlerin olasılık tahminini büyük ölçüde değiştirmektedir. Testin LR değeri 1 ise test öncesi ile test sonrası olasılık arasında anlamlı fark oluşmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ön tanısı ile yapılan idrar strip analizinin manuel mikroskopik incelemeye göre “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerindeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabilirlik oranları (LR+ ve LR-), test öncesi şans (odds), test sonrası şans ve test sonrası olasılık değerlerini hesaplayarak manuel mikroskopik incelemeyi öngörme performansını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na 01 Ekim 2017 - 30 Eylül 2018 tarihleri arasında gönderilen idrar örneklerine ait tahlil sonuçları laboratuvar bilgi sistemi aracılığı ile geriye dönük olarak incelendi. Polikliniklerden ve yatan hasta servislerinden İYE ön tanısı ile gönderilen, aynı anda strip ve manuel mikroskopik inceleme yapılan 1032 idrar örneği verisi çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında, idrar analizi; strip analizi ve mikroskopik incelemeyi içeren panel test ya da yalnızca strip veya mikroskopik inceleme olarak yapılmaktadır. Laboratuvarımızda idrar örneklerinin strip ile kimyasal analizi DIRUI H-800 yarı otomatik idrar analizöründe (DIRUI Industrial Co., Ltd, China), mikroskopik inceleme manuel olarak yapılmaktadır. Mikroskopik inceleme için idrar örnekleri 2000 g'de 5 dakika santrifüj edilmektedir ve dipte oluşan çökeltinin süspansiyon haline getirilmesi ile elde edilen örnek incelenmektedir.

Çalışmamıza, polikliniklerden ve yatan hasta servislerinden İYE ön tanısı ile gönderilen, aynı anda manuel mikroskopik inceleme ve strip analizi istemi olan idrar örnekleri dâhil edildi. Mikroskopik incelemede her alanda ≥ 5 sayıda lökosit görülmesi pozitif lökosit, ≥ 5 sayıda eritrosit görülmesi pozitif eritrosit sonucu olarak değerlendirildi. Manuel mikroskopik analiz sonuçları referans kabul edildi.

İdrar strip analizi ile “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerine göre pozitif ve negatif olarak değerlendirilen eritrosit (Erit-S) ve lökosit (Lök-S) test sonuçları ve mikroskopik inceleme sonuçları ile dört gözlü tablo yapıldı. Koşullu olasılığı belirlemek için Bayes Teoremi kullanıldı. İdrar yolu enfeksiyonunun test öncesi olasılığı; dönemsel (yıllık) olarak “Bir yıllık eski-yeni tüm vaka sayısı / Risk altındaki Nüfus X 100” formülü ile hesaplandı (7). Eski-yeni vaka sayısı hastanemizde bir yıllık dönemde İYE tanısı almış eski-yeni hasta sayısı olarak kabul edildi. Bir yılda birden fazla İYE tanısı alan hastaların tekrarlayan

İYE'ları çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan bir yıllık dönemdeki eski-yeni tüm vaka sayısı (n=6273) hastane bilgi sistemi aracılığı ile elde edildi. Risk altındaki nüfus hastanemizin hizmet verdiği Kemalpaşa ilçesinin 2017 yılı nüfusu olarak alındı. Dört gözlü tablo ile elde edilen verilerden Erit-S ve Lök-S testlerinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerindeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabilirlik oranları (LR+ ve LR-), test öncesi şans (odds), test sonrası şans ve test sonrası olasılık değerleri Tablo 1’de gösterilen formüller

kullanılarak hesaplandı (1, 8). Erit-S ve Lök-S testleri için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. ROC eğrisine ilişkin değerlendirme, eğri aracılığıyla hesaplanan AUC ve Youden indeksi göstergeleri üzerinden yapıldı. Youden indeksi (Duyarlılık + Seçicilik -1) formülü kullanılarak hesaplandı.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde, SPSS 22.0 (IBM, Chicago, ABD) paket programı, ROC analizi için XLSTAT (Addinsoft, New York, USA) yazılımı kullanıldı.

Tablo 1. Erit-S ve Lök-S testlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabilirlik oranları (LR+ ve LR-), test öncesi şans (odds), test sonrası şans ve test sonrası olasılık hesaplamaları için kullanılan formüller

Test Adı	Formül
Duyarlılık	Test Pozitif / (Gerçek Pozitif + Yanlış Negatif)
Özgüllük	Test Negatif / Yanlış Pozitif + Gerçek Negatif)
LR+	Duyarlılık / (1 - Özgüllük)
LR-	(1 - Duyarlılık) / Özgüllük
Test Öncesi Şans (Odds)	Test öncesi olasılık / (1 - Test öncesi olasılık)
Test Sonrası Şans	Test öncesi şans x LR
Test Sonrası Olasılık	Test sonrası şans / (1 + Test sonrası şans)

BULGULAR

01 Ekim 2017 - 30 Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemizde İYE vaka sayısı 6273 idi. Risk altındaki nüfus 105506 idi (9). İdrar yolu enfeksiyonunun dönemsel (yıllık) test öncesi olasılığı %5,95 olarak hesaplandı. Belirlenen dönemde idrar strip analizi sayısı 20768, manuel mikroskopik inceleme sayısı 8756 idi. Polikliniklerden ve yatan hasta servislerinden İYE ön tanısı ile gönderilen, aynı anda strip ve manuel mikroskopik incelemesi yapılan 1032 idrar örneği verisi çalışmaya dâhil edildi. Manuel mikroskopik inceleme sonucu pozitif ve negatif olan örneklerin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerine göre Erit-S ve Lök-S sonuçları Tablo 2’de gösterildi. Erit-S ve Lök-S testlerinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerindeki duyarlılık, özgüllük, LR+ ve LR- değerleri Tablo 3’de, test sonrası şans ve test sonrası

olasılık değerleri Tablo 4’te gösterildi. Verilerimize göre Lök-S testinin “1+” kestirim değerinde hem duyarlılığının hem de özgüllüğünün yeterli düzeyin üzerinde olduğu belirlendi (duyarlılık %84, Özgüllük %85). Erit-S testi “eser” (duyarlılık %100, özgüllük %92) ve “1+” kestirim değerinde (duyarlılık %97, özgüllük %93) yeterli duyarlılık ve özgüllükte bulundu. Test öncesi şans (odds) %0,63 olarak hesaplandı. Roc analizinde Lök-S için eğri altında kalan alan (AUC)=0,923 (%95 güven aralığı=0,907-0,939), Erit-S testi için AUC=0,975 (%95 güven aralığı=0,967-0,984) olarak bulundu (Şekil 1). Lök-S testinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerleri için hesaplanan Youden indeksi sırası ile 0,71, 0,69, 0,44 ve 0,25; Erit-S testinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerleri için hesaplanan Youden indeksi sırası ile 0,92, 0,91, 0,68 ve 0,50 olarak hesaplandı.

Tablo 2. Manuel mikroskopik inceleme sonucu pozitif ve negatif olan örneklerin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerine göre Erit-S ve Lök-S sonuçları

		Manuel Mikroskopik İnceleme		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Erit-S (Eser)	Pozitif	312	56	368
	Negatif	0	664	664
Erit-S (1+)	Pozitif	304	48	352
	Negatif	8	672	680
Erit-S (2+)	Pozitif	224	32	256
	Negatif	88	688	776
Erit-S (3+)	Pozitif	160	8	168
	Negatif	152	712	864
Lök-S (Eser)	Pozitif	424	152	576
	Negatif	16	440	456
Lök-S (1+)	Pozitif	368	88	456
	Negatif	72	504	576
Lök-S (2+)	Pozitif	224	40	264
	Negatif	216	552	768
Lök-S (3+)	Pozitif	120	16	136
	Negatif	320	576	896

Tablo 3. Erit-S ve Lök-S testlerinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerlerindeki duyarlılık, özgülük, LR+ ve LR- değerleri

	Duyarlılık (%95 güven aralığı)	Özgülük (%95 güven aralığı)	LR+ (%95 güven aralığı)	LR- (%95 güven aralığı)
Lök-S (Eser)	0,96 (0,94-1)	0,74 (0,68-0,81)	3,75 (3,71-3,79)	0,05 (0,03-0,07)
Lök-S (1+)	0,84 (0,80-0,87)	0,85 (0,80-0,90)	5,63 (5,59-5,67)	0,19 (0,17-0,21)
Lök-S (2+)	0,51 (0,46-0,56)	0,93 (0,90-0,97)	7,53 (7,48-7,59)	0,53 (0,47-0,59)
Lök-S (3+)	0,27 (0,23-0,32)	0,97 (0,95-1)	10,09 (9,99-10,19)	0,75 (0,69-0,81)
Erit-S (Eser)	1,00 (0,91-1)	0,92 (0,88-0,96)	12,86 (12,80-12,92)	0,0000 (0-0,001)
Erit-S (1+)	0,97 (0,94-1,00)	0,93 (0,90-0,97)	14,62 (14,52-14,71)	0,03 (0,01-0,05)
Erit-S (2+)	0,72 (0,62-0,82)	0,96 (0,93-0,99)	16,15 (16,05-16,25)	0,30 (0,24-0,36)
Erit-S (3+)	0,51(0,40-0,62)	0,99 (0,97-1,00)	46,15 (46,04-46,27)	0,49 (0,43-0,55)

Tablo 4. Erit-S ve Lök-S testlerinin “eser”, “1+”, “2+”, “3+” kestirim değerleri için test sonrası şans ve test sonrası olasılık değerleri

	LR+		LR-	
	Test Sonrası Şans	Test sonrası Olasılık	Test Sonrası Şans	Test sonrası Olasılık
Lök-S (Eser)	0,24	0,19	0,003	0,003
Lök-S (1+)	0,35	0,26	0,01	0,01
Lök-S (2+)	0,47	0,32	0,033	0,032
Lök-S (3+)	0,64	0,39	0,05	0,04
Erit-S (Eser)	0,81	0,45	0,00	0,000
Erit-S (1+)	0,92	0,48	0,002	0,002
Erit-S (2+)	1,02	0,50	0,019	0,018
Erit-S (3+)	2,91	0,74	0,031	0,030

TARTIŞMA

İş yükü yoğun laboratuvarlarda kimyasal idrar analizi için otoanalizörlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Manuel mikroskopik idrar analizi idrar biyokimyasal analizinin en çok zaman gerektiren bölümüdür (10, 11). Sağlık Uygulama Tebliğine göre manuel mikroskopik idrar analizi kimyasal analize göre daha pahalı bir test olup daha yoğun iş gücü ve zaman gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı, İYE düşünülen hastalarda yapılan idrar strip analizinin manuel mikroskopik idrar analizine göre performansını değerlendirmektir.

Çalışmamızda, Lök-S testinin “eser” kestirim değerinden “3+” kestirim değerine doğru duyarlılığının azaldığı özgülüğünün ise arttığı bulundu. Erit-S testinde de benzer sonuçlar elde edildi. Genel olarak bir testin geçerli olabilmesi için duyarlılık ve özgülüğünün %80 üzerinde olması beklenmektedir (3). Farklı klinik durumlarda duyarlılık ve özgülük değerlerinden herhangi birinin yüksek olması istenebilmektedir. Çalışmamızın verilerine göre Lök-S ve Erit-S testinin en yüksek duyarlılık değeri Lök-S “eser” için %96 ve Erit-S “eser” için %100; en yüksek özgülük değeri Lök-S “3+” için %97 ve Erit-S “3+” için %99 idi (Tablo 3). Akın ve ark. (12), farklı iki cihaz ile yaptıkları çalışmada; kestirim

değeri belirtmeksizin; Lök-S testinin duyarlılığını 0,67 ile 0,62, özgülüğünü 0,66 ve 0,73 olarak buldular. Marques ve ark. (13); Lök-S testinin duyarlılığını ve özgülüğünü sırasıyla 0,79 ve 0,84; Kayaalp ve ark. (14) 0,71 ve 0,84 olarak tespit ettiler. Çalışmamızda farklı kestirim değerlerine göre yapılan duyarlılık ve özgülük verilerine göre Lök-S testinin “1+” ve Erit-S testinin “eser” kestirim değerinde duyarlılığını ve özgülüğünü %80’in üzerinde bulundu.

İdrar strip analizinde, lökosit tayini lizis edilen hücrelerden salınan (nötrofil, granülosit ve makrofajlardan kaynaklanan) indoksil esteraz aktivitesine dayanmaktadır (6). Lök-S testinin tüm kestirim değerlerindeki özgülüğü askorbik asit, lökosit esteraz inhibitörleri, dolaşımdaki proteinaz inhibitörlerinin idrara çıkarak lökosit esterazı inhibe etmesine ya da yüksek protein varlığı gibi interferanslara bağlı olarak azalabilmektedir (15, 16). Bahsedilen bu olası nedenlere rağmen çalışmamızda Lök-S testinin, “eser” kestirim değeri dışındaki kestirim değerlerinde özgülüğünün yeterli olduğu (>0,80) bulundu. Lök-S ve Erit-S testinin “eser” ve “1+” kestirim değerinde yeterli duyarlılıkta olduğunu, diğer kestirim değerlerinde yeterli duyarlılığa sahip olmadığını (<0,80) belirlendi. Yapılan çalışmalarda hipoklorit, haptogloblin, bakteriyel peroksidazlar, iyodür ve

bromürler gibi oksidasyon yapıcı maddelerin kimyasal hemoglobin ölçümünde; vajinal kontaminasyon, idrar rengini değiştiren ilaçların kullanımının ise lökosit esteraz ölçümünde yanlış pozitif sonuçlar oluşturarak duyarlılığın azalmasına neden olabildiği gösterildi (17-19). Çalışmamızda, değerlendirdiğimiz örneklerde bu interferansların varlığı değerlendirilemedi.

LR+ ve LR- değerinin sırası ile >10 ve $<0,1$ olması klinik olarak anlamlı büyük farklılıkları, sırasıyla 5-10 ve 0,1- 0,2 arasında olması ılımlı klinik farklılıkları, sırasıyla 2-5 ve 0,5-0,2 arasında olması ise küçük fakat potansiyel olarak ilişkili klinik farklılıkları göstermektedir. Testin LR+ değerinin 1-2, LR- değerinin 0,5-1 arasında olması test sonucuna göre test öncesi ile test sonrası olasılıklar arasında nadiren klinik olarak anlamlı farklılık oluşacağı anlamına gelmektedir. (3, 20). Çalışmamızda; hesaplanan LR+ değerine göre Lök-S testi “3+” kestirim değerinde, Erit-S testi tüm kestirim değerlerinde test sonrası olasılıkta anlamlı büyük farklılık sağlamaktadır. LR- değerine göre Lök-S testi “eser”, Erit-S testi “eser” ve “1+” kestirim değerlerinde test sonrası olasılıkta anlamlı büyük farklılık sağlamaktadır ($<0,1$) (Tablo 3).

Tanısal öngörme performansı iyi bir test, prevalansı düşük bir hastalık için çok zayıf bir öngörü değerine sahip olabilmektedir. Başka bir ifade ile bir hastalığın toplum içinde görülme sıklığı düşük ise pozitif çıkan bir test sonucunun gerçekten pozitif olma olasılığı zayıf olmaktadır (3). Bu nedenle bu çalışmada; daha doğru bir varsayımın sağlandığı Bayes Teoremini kullanarak test sonrası olasılıklar saptandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre mikroskopik inceleme değerlendirme si yapıldığında; İYE tanısı için idrar örneği alınan hastalarda İYE test sonrası olasılığı Lök-S testinin “3+” kestirim değeri için %39, Erit-S testinin “3+” kestirim değeri için %74 olarak bulundu. Dışlama testi olarak kullanıldığında ise Erit-S ve Lök-S testleri için “eser” kestirim değerindeki test sonrası olasılık %0,1’in altında idi. Çalışmamızda, gerçek bir toplum tabanlı prevalans hesaplaması yapılamadı. İYE’nun test öncesi olasılığı hastanemize başvurup İYE tanısı alan hasta sayısının risk altındaki nüfus olarak kabul edilen Kemalpaşa ilçesinin nüfusuna bölünmesi ile elde edildi.

Risk altındaki nüfus içerisinde İYE olmasına rağmen hastaneye başvurmaması sebebi ile tanı almamış hastaların olabileceği düşünüldüğünde test öncesi olasılık değerinin hesapladığımız test öncesi olasılık değerinden daha yüksek olabileceğini düşünüyoruz. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Yapılan ROC eğrisi analizine göre Lök-S ve Erit-S testleri manuel mikroskopik inceleme ile değerlendirilen lökosit ve eritrosit pozitifliğinin iyi bir göstergesi idi (Lök-S ve Erit-S için AUC sırası ile 0,923 ve 0,975). Farklı kestirim değerleri için hesaplanan Youden indeksine göre Lök-S ve Erit-S testleri için “eser” kestirim değeri en iyi ayırım sağlayan kestirim değeri olarak bulundu. Bu durum “eser” kestirim değerinin tanı testi için en uygun doğru pozitif ve doğru negatif oranı veren eşik değer olduğu anlamına gelmektedir.

İYE sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir ve tedavi edilmediğinde önemli komplikasyonları olabilmektedir. Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve tedaviye erken başlanabilmesi için güvenilir, hızlı ve kolay uygulanabilir yöntemlerin etkinliğinin araştırılması önemlidir (6). Laboratuvar verilerine göre Lök-S testi için “1+”, Erit-S testi için “eser” ve “1+” kestirim değerleri kullanıldığında %80 üzerinde duyarlılık ve özgüllük elde edilmektedir. Hesaplanan LR+ değerine göre Lök-S testi “3+”, Erit-S testi tüm kestirim değerlerinde; LR- değerine göre Lök-S testi “eser”, Erit-S testi “eser” ve “1+” kestirim değerlerinde test sonrası olasılıkta anlamlı farklılık sağlamaktadır.

Laboratuvar testlerinin doğru yorumlanması için laboratuvar testlerinin tanısal yeterliliğinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Klinik biyokimya uzmanlarının önemli sorumluluk alanlarından biri test isteminde ve test sonuçlarının yorumlanmasında klinisyenlere gerekli bilgi ve danışmanlık hizmetini vermektir. Bu hizmeti sunarken de testlerin performans karakteristikleri önem taşımaktadır (3).

Sonuç olarak elde edilen verilere göre İYE ön tanısı nedeni ile laboratuvarımızda yapılan idrar strip analizinin hedeflenen amaçlara göre farklı kestirim değerlerinde manuel mikroskopik analizde lökosit

ve eritrosit pozitifliğini öngörmeye yeterli olduğunu bulundu. Strip analizi ve mikroskopik inceleme isteminin aynı anda yapılması durumunda yürütülen bu çalışmadan elde edilen verilerin hastane bilgi sistemi kullanıcı ekranında bilgilendirme olarak gösterilmesi

planlandı. Bu uygulamanın klinisyenlerin İYE ön tanı hastalarda test istem tercihlerini belirlemesinde ve gereksiz test istemlerinin önlenmesinde yararlı olacağı görüşündeyiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Laboratuvar kayıtlarındaki veriler değerlendirilerek yapılmış olup Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Johnson KM. Using Bayes' rule in diagnostic testing: a graphical explanation. *Diagnosis (Berl)*, 2017;4(3):159-67.
2. Wians FH. Clinical laboratory tests: which, why, and what do the results mean? *LabMedicine*, 2009;40(2):105-13.
3. Köseoğlu MH, Cuhadar S. Laboratuvar testlerinde tansal doğruluk. *Türk Klin Biyokim Derg*, 2012;10(3):103-16.
4. Westbury CH. Bayes' rule for clinicians: an introduction. *Front Psychol*, 2010;1:192.
5. Previtali G, Ravasio R, Seghezzi M, Buoro S, Alessio MG. Performance evaluation of the new fully automated urine particle analyser UF-5000 compared to the reference method of the Fuchs-Rosenthal chamber. *Clin Chim Acta*, 2017;472:123-30.
6. Anonymous. European Confederation of Laboratory Medicine European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2000;231:1-86.
7. Öngel K, Işıl AM, Mergen H. Kırsal hekimlikte kalite parametreleri. *Türk Klin J Fam Med-Special Topic*, 2018;9(4):279-83.
8. Mayer D. Essential evidence-based medicine. Second Edition. Cambridge: Cambridge Univ Press, . 2004.
9. Türkiye Cumhuriyeti İzmir Valiliği. İstatistiklerle İzmir. <http://www.izmir.gov.tr/istatistiklerle-izmir>, Erişim Tarihi: 29 Ekim 2018.
10. Roggeman S, Zaman Z. Safely reducing manuel urine microscopy analysis by combininig urine flow cytometer and strip results. *Am J Clin Pathol*, 2001;116(6):872-8.
11. İnce FD, Ellidağ HY, Koseoğlu MH, Şimşek N, Yalçın H, Zengin MO. The comparison of automated urine analyzers with manual microscopic examination for urinalysis automated urine analyzers and manual urinalysis. *Pract Lab Med*, 2016;5:14-20.
12. Akın OK, Serdar MA, Cizmeci Z, Genc O. Evaluation of specimens in which the urine sediment analysis was conducted by full-automatic systems and a manual method together with urine culture results. *Afr J Microbiol Res*, 2011;5:2145-9.
13. Marques AG, Doi AM, Pasternak J, Damascena MDS, França CN, Martino MDV. Performance of the dipstick screening test as a predictor of negative urine culture. *Einstein*, 2017;15(1):34-9.
14. Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, Senes M, Yucel D. Can routine au-tomated urinalysis reduce culture requests? *Clin Bio chem*, 2013;46:1285-9.
15. Mayo S, Acevedo D, Quiñones-Torrel C, Canós I, Sancho M. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal*, 2008;22:262-70.
16. Bonnardeaux A, Somerville P, Kaye M. A study on the reliability of dipstick urinalysis. *Clin Nephrol*, 1984;4:167-72.
17. Mattenheimer H, Adams EC Jr. The peroxidase-like activity of the hemoglobin-haptoglobin complex. *Z Klin Chem Klin Biochem*, 1968;6:69-78.
18. Kutter D. The urine test strip of the future. *Clin Chim Acta*, 2000;297(1-2):297-304.
19. Brunzel NA. Fundamentals of Urine & Body Fluid Analysis. 4th ed. Missouri: Elsevier, 2018.
20. Bossuyt X. Clinical performance characteristics of a laboratory test. a practical approach in the autoimmune laboratory. *Autoimmun Rev*, 2009;8(7):543-8.

Outbreak of lead toxicity during rebar production in a steel mill

İnşaat demiri üreten bir çelik fabrikasında görülen kurşun zehirlenmesi salgını

Elif ALTUNDAŞ HATMAN¹ (ID), Sebahat Dilek TORUN² (ID)

ABSTRACT

Objective: Largely due to the widespread use of unleaded petrol and lead-free dyes, the lead toxicity nowadays is associated with occupational exposure rather than environmental exposure in adults. This study aims to identify the characteristics of lead exposure cases and evaluate working environment based on workers' statement in a sector where lead monitoring is not routinely performed during health surveillances and to examine the poisoning of lead toxicity. Moreover, we aimed to start a caution on management and treatment of these cases in our country.

Methods: This descriptive study conducted in hospital which is authorized to diagnose occupational diseases between April and November 2018. In order to evaluate the sociodemographic characteristics, working life characteristics, workplace environment and risk factors and lead toxicity complaints of 34 cases with the elevated blood lead level (BLL), a 38 item questionnaire form was applied. Physical examination findings, laboratory findings, comorbidities and treatment protocols were obtained from the medical records.

Results: 8.3% (n = 34) of the workers applied with a preliminary diagnosis of lead toxicity. Median duration of work was 26 months, average working time was 53.3±7.2

ÖZET

Amaç: Erişkinlerde kurşun zehirlenmesi, günümüzde kurşunsuz benzin ve kurşun içermeyen boya kullanımının yaygınlaşması nedeniyle artık çevresel etkilenimden çok mesleki etkilenime bağlı olarak görülmektedir. Bu araştırma, sağlık gözetimi sırasında rutin olarak kurşun izleminin yapılmadığı bir sektörde tespit edilen kurşun etkilenimli olguların ve çalışma ortamının özelliklerini tanımlaması ve bu işyerindeki kurşun zehirlenmesinin irdelenmesi amacıyla yapılmıştır. Ayrıca, ülkemizde bu vakaların yönetimine ve tedavisine dikkat çekilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu tanımlayıcı araştırma, meslek hastalıkları tanısı koymaya yetkili bir hastanede Nisan-Kasım 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Kan kurşun düzeyi (KKD) yüksekliği saptanan 34 olguya sosyodemografik özelliklerini, çalışma yaşamına ilişkin özelliklerini, çalışma ortamını ve risk faktörlerini ve kurşun etkilenimine bağlı şikayetlerini değerlendirmek amacıyla oluşturulan 38 maddelik bir soru formu uygulanmıştır. Fiziksel muayene bulguları, laboratuvar bulguları, komorbiditeler ve tedavi protokolleri tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışanların %8,3'ü (n=34) kurşun toksisitesi ön tanısı ile başvurmuştur. Ortalama çalışma süresinin 26 ay, ortalama haftalık çalışma süresinin ise 53,3±7.2 saat olduğu

¹Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul
²Bahcesehir University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul



İletişim / Corresponding Author : Elif ALTUNDAŞ HATMAN

Yedikule Göğüs Hast. ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araş. Hast., Zeytinburnu/İstanbul - Türkiye
E-posta / E-mail : elifaltundaserden@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.07.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 23.12.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.62347

Altundaş Hatman E, Torun SD. Outbreak of lead toxicity during rebar production in a steel mill.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 69 - 78

hours/week. The mean BLL was 44.0 ± 5.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ at the workplace surveillance, 38.4 ± 11.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ determined in the hospital and 36.1 ± 8.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ during hospital check. The Blood antimony (Sb) level was 5.5 ± 1.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and mean blood manganese (Mn) level were 17.8 ± 5.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ and 1.5 ± 0.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ after the 15-day hospitalization.

Conclusion: The iron and steel processing sector is among the sectors that should be carefully monitored in terms of lead, Mn, and Sb exposure. The legislations and the exposure limits of toxic metals and the biological limit values should be updated in accordance with scientific data. Chelation treatment of patients with clinical findings should be planned by confirming the accumulation of lead in bone tissue.

Key Words: Lead, toxicity, occupational exposure, management of intoxication, outbreak

belirlenmiştir. Ortalama KKD, iş yerinde aralıklı kontrol muayenesi sırasında $44,0 \pm 5,1$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, hastanede alınan ilk örnekte $38,4 \pm 11,1$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve hastanede kontrol örneğinde $36,1 \pm 8,9$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ bulunmuştur. Kan antimon seviyesi $5,5 \pm 1,4$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, ortalama kan mangan seviyesi $17,8 \pm 5,9$ $\mu\text{g}/\text{L}$ ve 15 günlük yatış sonrasında $1,5 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/\text{L}$ olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Demir çelik sektörü kurşun, mangan ve antimon maruziyeti açısından dikkatle izlenmesi gereken sektörler arasında yer almaktadır. Toksik metallerin mevzuatı ve maruz kalma sınırları ile biyolojik limit değerleri bilimsel verilere uygun olarak güncellenmelidir. Klinik bulguları olan hastaların şelasyon tedavisi, kemik dokusunda kurşun birikimi değerlendirilerek planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kurşun, toksisite, mesleki maruziyet, intoksikasyon yönetimi, salgın

INTRODUCTION

Largely due to the widespread use of unleaded petrol and lead-free dyes, the lead toxicity nowadays is associated with occupational exposure rather than environmental exposure in adults (1). The workers employed in the workplaces operating in the lead processing and melting, in the production and recycling of batteries, in the processing of scrap metal along with the inadequate level of work hygiene and ventilation conditions are exposed to toxic effects of lead and its compounds (2).

Although lead toxicity is often attributed to the underdeveloped or developing countries, it remains as an important problem for industrialized countries as well. According to the results of the Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance Program (ABLES) conducted by the National Institute of Occupational Health and Safety (NIOSH) in the USA, the ratio of blood lead level (BLL) ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ was 14/100000 in

1994 and decreased to 6.4/100000 in 2011. Despite this decrease, the number of adults with BLL ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 2010 was 8793 and ≥ 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ was reported to be 1388 (3). NIOSH states that there is no safe limit value for lead and describes highest BLL was ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for adults (4).

Occupational lead toxicity can be prevented by measures taken in the work environment. However, in circumstances where it cannot be prevented, determining and eliminating the cause of the exposure are the first steps to be taken. While trying to eliminate the cause of the exposure, the worker(s) at the same time should be dismissed from work for the periods determined by BLL. Chelators used in medical therapy reduce lead concentration in blood and some tissues and increase urinary excretion of lead. Chelators may be recommended for the treatment of acute intoxications, but should

be used with caution because of serious side effects. In case of chronic toxicity, chelation therapy is not recommended because of the risk of redistribution of lead as well as hepatotoxicity and nephrotoxicity (5-6). Diagnosis in chronic lead toxicity can be made by measuring lead accumulation in bone tissue with K-shell x-ray fluorescence (K-XRF) (7).

Chelation therapy can be applied in adults with BLLs of 80-100 µg/dL or with symptoms of lead toxicity in adults with BLL over 50 µg/dL. However, due to the rebound effect of chelation, blood lead levels should be followed before and after treatment (6).

The occupational exposure limit values (TWA) for inorganic lead and its compounds was determined to be 0.15 mg/m³ in the "Implementing Regulation on Health and Safety Measures for Working with Chemical Substances" in Turkey, but 0.05 mg/m³ by the NIOSH and European Agency for Safety and Health at Work (EU OSHA) (8-10). For the lead and ionic lead compounds, the regulation defines the biological limit value as 70 µg/dl. The conditions for health surveillance are also defines as the TWA of lead in the air (40 hours) ≥ 0.075 mg/m³, or any one of the employees has BLL ≥ 40 µg/dl (8).

Researchs conducted on occupational influences of lead in Turkey, are concentrated mostly in the battery manufacturing sector and the effect of BLL on immune system, chromosomes, markers of renal damage etc. were investigated (11-18). In recent years, a significant part of the research is conducted on the biochemical parameters, impaired aortic elasticity, cardiac autonomic functions, and inflammation parameters of the patients reported to the hospital with the increase in the rate of BLL (19-21). None of the aforementioned studies have addressed the approaching, management and treatment algorithms of lead exposure cases in Turkey.

This study aims to identify the characteristics of lead exposure cases and evaluate working environment based on workers' statement in a sector where lead monitoring is not routinely performed during health surveillances and to examine the outbreak of lead

toxicity. Moreover, we aimed to start a caution on management and treatment of these cases in our country.

MATERIAL and METHOD

This descriptive study conducted in hospital which is authorized to diagnose occupational diseases between April and November 2018. A worker, who was working in a factory producing rebar from melting scrap steel where 410 workers are employed, has applied to a health center and his BLL was determined as ≥ 40 µg/dl. Subsequently the workplace health surveillance for all 410 workers was performed by the occupational health physician, 32 workers with BLL ≥ 40 µg/dl and/or manganese (Mn) level ≥ 20 µg/L were referred to the hospital and hospitalized. Other two workers from the company who have BLL between 35-40 µg/dl were applied to the hospital and hospitalized too. In order to evaluate the sociodemographic characteristics of 34 cases with elevated BLL, job characteristics, workplace environment and risk factors and lead toxicity complaints, a 38 item questionnaire form was prepared by researchers. After the improvement in the acute lead toxicity complaints, patients were discharged from the hospital and they were recommended to re-apply to the hospital within one to three months according to the latest BLL values.

The written informed consent of the subjects was obtained and questionnaire was applied by one of the researchers. Physical examination findings, laboratory findings (CBC, BLL and blood levels of other toxic metals, serum iron, iron binding capacity, ferritin, vitamin B₁₂ levels, etc), comorbidities and treatment protocols were obtained from the medical records. Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of the Hospital (28.10.2018) and research permission from the hospital.

In this study, current guidelines of NIOSH and Center for Disease Control and Prevention (CDC) have been used as the source of biologic limit values and

lead-affected cases, management and treatment algorithms.

In data analysis, descriptive statistics, measures of central distribution and tendency, frequencies, and percentages were used and the data were analyzed in SPSS 21.0 program.

RESULTS

In a factory where 410 workers are employed, 8.3% (n = 34) of the workers applied with a

preliminary diagnosis of lead toxicity. The mean age of the patients was 33.0 ± 8.2 years. The median duration of work at this workplace were 26 months (min: 6 max: 110) and the average weekly working time was 53.3 ± 7.2 hours. All of the cases stated that they were working overtime and the weekly overtime period was 8.2 ± 3.4 hours. In their work history, all workers declared that production speed and quantity increased in the last few months by a questionnaire form. Table 1 demonstrates the sociodemographic and work life characteristics of the cases.

Table 1. Sociodemographic and working life characteristics of patients who applied to the hospital with lead toxicity

		Number (N)	Percentage (%)
Education status			
	Primary school graduate	8	23.5
	Secondary school graduate	10	29.4
	High school graduate	14	41.1
	Graduated from a University	2	5.8
Department of worker			
	Scrap melting	13	38.2
	Transport of liquid steel	4	11.8
	Mechanical maintenance-repair-welding	7	20.5
	Other	10	29.4
Smoking status			
	Never smoker	3	8.8
	Current smoker	31	91.2
		Mean\pmsd	Min-Max values
Age		33.0 \pm 8.2	20 -49
Duration of the employment at current job		26 months*	6 -110
Weekly working hours		53.3 \pm 7.2 hours	48- 84
Weekly overtime work		8.2 \pm 3.4 hours	3 -25

* Since the data does not conform to the normal distribution, the median value is given.

The workers who attended study listed the workplace characteristics as being in the high temperature (94.1%), dusts, full of toxic metals and noise (91.1%), full of the various gases and requires heavy lifts (82.3%) and includes the vibration (76.4%). Moreover, about 91.1% described the central air ventilation system being inadequate and 76.4% of the interviewees described local ventilation system as inadequate. All of the interviewees stated that they regularly use of helmets and gloves as personal protective equipment, 73.5% indicated the simple dust masks.

All workers stated that there was a separate environment where they could eat, relax, wash their hands, take a shower at work and 61.8% of them indicated that they take a shower in the workplace. Only one worker said that his clothes were washed in the workplace, others stated that the work clothes were washed in their homes, separate from regular clothes. All the workers who were smoking reported that they smoked in the work area, did not wash their hands before smoking and 91.1% of the workers stated that they had been eating and drinking in the working environment. Table 2 shows the working environment and risk factors for the employees.

Table 2. Stated work environment risk factors of the patients who applied to the hospital with lead toxicity

		Yes	No
		N (%)	N (%)
Occupational risks			
	High temperature	32 (94.1)	2 (5.9)
	Dusts	28 (82.3)	6 (17.7)
	Exposure to toxic metals	28 (82.3)	6 (17.7)
	Noise	28 (82.3)	6 (17.7)
	Lifting heavy things	28 (82.3)	6 (17.7)
	Vibration	26 (76.4)	8 (23.6)
Ventilation systems			
	General ventilation	31 (91.1)	3 (8.9)
	Local exhaust ventilation	26 (76.4)	8 (23.6)
Personal protective equipment			
	Barret	34 (100.0)	0 (0.0)
	Gloves	34 (100.0)	0 (0.0)
	Dust mask	25 (73.0)	9 (27.0)
	Ear plug	1 (2.9)	33 (97.1)

The toxic metal levels, complaints reported by the patients and findings of the workers are shown in Table 3. The BLL of the workers was determined to be 44.0 ± 5.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ during a health screening at work. These patients were hospitalized on the basis of health surveillance values. In the hospital they were admitted the mean BLL was determined to be 38.4 ± 11.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 15 days after the first measurement. In the hospital chelation therapy was recommended for six patients whose BLL was above 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Two

patients accepted chelation therapy, however four patients preferred the dismissal from their job. The mean control BLL was found to be 36.1 ± 8.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ among 32 hospitalized but not treated cases. On the other hand, the patients who were treated with chelation therapy had pretreatment BLL value of 52.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and 65.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and after four doses of calcium disodium edetate chelation therapy BLL were reduced to 29.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and 28.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$, respectively.

Table 3. Serum toxic metal levels, complaints and clinical findings distribution of patients who were admitted to the hospital with lead toxicity

Toxic metal levels	Mean \pm sd	Min-Max values
Pb-Health surveillance (n=34)	44.0 \pm 5.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$	26.7-52.8
Pb-Hospital ** (n=34)	38.4 \pm 11.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$	18.0-65.3
Pb-Hospital check *** (n=32)	36.1 \pm 8.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$	11.5-53.0
Mn-Health surveillance (n=15)	17.8 \pm 5.9 $\mu\text{g}/\text{L}$	3.7-26.2
Mn-Hospital ** (n=15)	1.5 \pm 0.8 $\mu\text{g}/\text{L}$	0.3-2.8
Sb-Hospital** (n=34)	5.5 \pm 1.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$	3.0-8.7
Complaints	Number (N)	Percentage (%)*
Fatigue	24	70.6
Headache	21	61.8
Muscle and joint pain	21	61.8
Numbness and tingling in hands and in feet	8	47.1
Loss of appetite	8	47.1
Metallic taste in the mouth	8	47.1
Findings	Number (N)	Percentage (%)*
Findings related to anemia ^a	6	17.6
Vitamin B ₁₂ deficiency	4	11.4
Peripheral neuropathy	3	8.8
Hearing loss	5	14.7
Depression	2	5.9

^a low serum iron, low ferritin, high iron binding capacity and/or CBC showing low MCH and MCV.

* Since the patients had more than one complaints and findings, no column percentage was given.

** The measurements in the hospital were made 15 days after the health surveillance.

*** Control measurement was made 25 days after the first measurement.

While the mean blood Mn level of the 15 patients with high blood Mn levels was $17.8 \pm 5.9 \mu\text{g/L}$, the value decreased to $1.5 \pm 0.8 \mu\text{g/L}$ after the 15-day hospitalization. Blood antimony (Sb) levels were found to be $5.5 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ in the initial blood level measurements in hospital.

After the improvement in the acute lead toxicity complaints, patients were discharged from the hospital. Nevertheless, according to the latest BLL values upon discharge, those with BLL of 10-19 $\mu\text{g/dl}$ were given 10 days leave, those with BLL of 20-29 $\mu\text{g/dl}$ were given 20 days, and those with BLL of 30 $\mu\text{g/dl}$ and more were removed from work for one month.

A worker with BLL of 35 $\mu\text{g/dl}$ was admitted to the hospital five months later for a control period and the BLL value of that case was found to be 48.8 $\mu\text{g/dl}$. However, the other workers did not apply to the hospital.

DISCUSSION

Although lead toxicity is expected in the scrap metal processing sector, data reported in the sector is limited and the research is confined in the battery production, recycling, and the business lines in which the lead is processed. In a study investigating the relationship between chronic lead exposure and kidney damage in workers in Poland, the average BLL of workers was 14.5 $\mu\text{g/dl}$. In Pakistan, the study compared the level of toxic metals in the biological samples of the steel production workers and the control groups and concluded that the mean BLL was $26.3 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ and the mean Mn level was $7.4 \pm 0.6 \mu\text{g/L}$ (22-23). The difference between the aforementioned studies and our study could be attributed to the fact that they were conducted at workplace whereas the present study reports BLL ($44.0 \pm 5.1 \mu\text{g/dl}$) and blood Mn level ($17.8 \pm 5.9 \mu\text{g/L}$) of workers who reported to the hospital.

In this study, the workers who were referred to hospital (n = 34) corresponded to only about 8.3%

of the total number of workers. As the statement of health surveillance in the regulation perceives a $\text{BLL} > 40 \mu\text{g/dl}$ criterion for referral to hospital, BLL of all the workers could not be evaluated. While this situation is a limitation of the research, it could be assumed that the number of workers who are actually affected are far more, and the cases encountered are only the tip of the iceberg.

Iron and steel industry is a risky sector not only in terms of lead exposure but also in terms of other toxic metals. The metal vapor resulting from the melting process at high temperatures could penetrate to body through the respiratory system and skin and may be accumulated in high concentrations in the body, and thus results in toxicity (24). In this study, the workers who were hospitalized were also exposed to other metals known to be included in the scrap composition, and their exposure was not limited to lead and Mn, e.g. Sb levels were also high. The quick normalization of the blood Mn levels in the hospital despite very high levels in initial health screening could be ascribed to the fact that the half-life of Mn is short (25).

The workers who included in the present study indicated that they work for an average of 53.3 ± 7.2 hours per week. Nevertheless, they are employed in the iron and steel industry, in which the workers ought to adhere the "Implementing Regulation on Maximum Seven and A Half Hours or Lesser Work for Health" in Turkey (26). The increased level of toxic metals in workers may also be result of increased accumulation from the increased exposure to toxic metals due to excess working time (more than 45 hours per week) and not being able to stay away from work during the time required for the excretion of toxic metals in their bodies. The disappearance of the the most common complaints, exhaustion and fatigue, 25 days after being dismissed from the work without a significant decrease in the BLL might imply the long working hours for these complaints. Workers employed in this sector should be prevented from

operating for more than 7.5 hours per day and obey the legal limits.

More than 90% of the workers identified high temperature, dust, heavy metals, and noise in the workplace, and also stated that the central and local systems had insufficient ventilation. It was also declared that despite the presence of a separate unit in the workplace in which workers could eat, wash their hands, and take shower, the workers do eat, drink or smoke in the workplace and smoke without washing hands. According to these findings, it can be said that the work hygiene rules are not observed in the workplace, especially the risky behaviors were performed for gastrointestinal intake of lead. In addition to providing appropriate ventilation conditions at the workplace, it is necessary to plan and implement trainings that will alter workers' behavior covering a wide range of subjects such as the intake of the toxic metals, the rules of hygiene, and the individual measures that can be taken.

While the company was informed regarding the precautions to be taken at the workplace and the management of the occupational lead exposure, also the workers were trained to minimize the exposure by researchers.

Despite the dismissal from their jobs and chelation treatment according to the recommendations of NIOSH, no significant decrease was observed in the BLL of the of the hospitalized patients. The initial mean BLL of 44.0 ± 5.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ was only decreased to 38.4 ± 11.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in the hospital after 15 days of health surveillance, and to 36.1 ± 8.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 40 days after the the hospitalized health surveillance. Studies evaluating the half-life of lead in blood revealed that this period is 28-36 days and the Toxic Substances and Disease Records Agency (ATSDR) considered the half-life of the lead to be 28 days (27). CDC states that this period may be 1-2 months (28). The lack of expected decline in BLLs of these cases can be explained by the fact that the lead's half-life in the blood is longer than 28-36 days. When

the BLL of the patients receiving chelation therapy is not significantly reduced, it may be an indicator of the chronic lead exposure in the cases. Should the relationship between the duration of work and BLL was present, data would provide a stronger framework to formulate the chronic lead exposure. However, this relationship cannot be discussed because of inability to evaluate the all workers in the workplace and this is another limitation of the present study.

In order to make a correct decision in the clinical management of patients and to evaluate the suitability of chelation therapy, the risk of chronic exposure should be evaluated using K-shell x-ray fluorescent (K-XRF) especially for the cases whose BLLs are estimated for the first time. In Turkey, K-XRF method should be accessible and usable at hospitals which are authorized to diagnose occupational diseases which take the most burden in clinical management of cases with occupational lead exposure.

The occupational exposure limit values and biological limit values for the lead specified by the legislation in Turkey are higher than the values determined by NIOSH and OSHA (8-10). The biological limit value determined for lead exposure is 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in the Turkish regulation while the proposal of the Science Commission for the Occupational Exposure Limit of the European Commission is 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (29). One of the two conditions required for health surveillance in the Turkish Regulation is that "any one of the employees has a BLL of ≥ 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ " which implies that $\text{BLL} < 40$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ is not perceived as a criterion for referral to health institutions and can be ignored as also shown in this study.

The regulation also sets the occupational exposure limit value (TWA) for inorganic lead and compounds to 0.15 mg/m^3 . This value is three times higher than the exposure limit value set by NIOHS and OSHA. It should be kept in mind that the exposure limit value is the set value for the eight-hour working time per day and that overtime periods may also result in increased levels, as in this study provides a

solid example. In a study targeting the lead levels in metal casting workplace environments in Turkey, of all the 41 measurements were taken from work place indicated a lead level above 0.05 mg/m³, while in four point the measurements even exceeded of 0.15 mg/m³ (30).

The higher levels of biological and exposure limit values in Turkey and the conditions required for health surveillance compared to the developed countries prevents the recognition of the occupational lead exposure. The corresponding legislation in Turkey needs to be updated in line with scientific data and the recommendations of international organizations.

On the other hand, routine health surveillance is not performed in terms of lead exposure in Turkey, but a medical intervention is foreseen if two conditions in “Implementing Regulation on Health and Safety Measures for Working with Chemical Substances” emerge. As emphasized above, the exposure limit value is determined for a daily working time of eight hours and excess working times will cause an increase in exposure. In the event that

the specified limit value is not exceeded in the workplace for health surveillance, exposures to the lower dose for an extended time period may lead to chronic lead toxicity in the long run. For this reason, routine occupational health and safety monitors and workplace measurements should be taken and the biological monitoring should be part of the routine health surveillance for all the businesses operating the risk areas.

In conclusion, the iron and steel processing sector is among the sectors that should be carefully monitored in terms of lead, manganese, and antimony exposure. The legislations and the exposure limits of toxic metals and the biological limit values should be updated in accordance with scientific data. In addition to occupational health and safety practice the biological monitoring of toxic metals should be part of the routine health surveillance, especially taking into account overworking hours. Treatment of patients with clinical findings should be planned by confirming the accumulation of lead in bone tissue.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Clinic Research Ethics Committee (Date: 28.10.2018 and Number: 2018/10).

REFERENCES

1. Holland MG, Cawthon D. Workplace lead exposure. *J Occup Environ Med*, 2016; 58 (12): 371-4.
2. Guidelines for the lead-exposed worker, occupational lead poisoning prevention program. <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CCDCPP/DEODC/OHB/OLPPP/CDPH%20Document%20Library/medgdn.pdf>, Accessed Date: March 30, 2019.
3. Reference Blood Lead Levels (BLLs) for Adults in the U. S, [https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/ReferenceBlood lead levels \(BLLs\) for adults in the U.S.](https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/ReferenceBlood%20lead%20levels%20for%20adults%20in%20the%20U.S.), Accessed Date: April 02, 2019.
4. Lead, elevated blood levels 2016 case Definition <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/leadelevated-blood-levels/case-definition/2016/>, Accessed Date: April 02, 2019.
5. Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Choi WJ, Ha MN, Ye BJ, et al. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med*, 2015; 15: 27-30.
6. Lewis R, Kosnet MJ. Metals. In: Ladou J, Harrison R, eds. *Current Diagnosis&Treatment, Occupational and Environmental Medicine*. 5th Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2014: 1044-1096.
7. Chettle DR, Scott MC, Somerville LJ. Lead in bone: sampling and quantitation using K X-rays excited by 109Cd. *Environ Health Perspect*, 1991; 91: 49-55.
8. Measures for working with chemical substances <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.18709&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch>, Accessed Date: April 01, 2019.

9. NIOSH pocket guide to chemical Hazards. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-149/pdfs/2005-149.pdf>, Accessed Date: April 02, 2019.
10. Anonymous. Regulations and guidelines applicable to lead and lead compounds. OSHA, 2014; 403-13.
11. Basaran N, Undeger U. Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *Am J Ind Med*, 2000; 38: 349-54.
12. Duydu Y, Suzen HS, Aydin A, Cander O, Uysal H, Isimer A, et al. Correlation between lead exposure indicators and sister chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from inorganic lead exposed workers. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2001; 41 (2): 241-6.
13. Sonmez F, Donmez O, Sonmez HM, Keskinoglu A, Kabasakal C, Mir S. Lead exposure and urinary N-acetyl beta D glucosaminidase activity in adolescent workers in auto repair workshops. *J Adolesc Health*, 2002; 30(3): 213-6.
14. Duydu Y, Suzen HS. Influence of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on the frequency of sister chromatid exchange (SCE) and the number of high-frequency cells (HFCs) in lymphocytes from lead-exposed workers. *Mutat Res*, 2003; 540 (1): 79-88.
15. Gurer OH, Sabir HU, Ozgunes H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*, 2004; 195 (2-3): 147-54.
16. Duydu Y, Dur A, Suzen HS. Evaluation of increased proportion of cells with unusually high sister chromatid exchange counts as a cytogenetic biomarker for lead exposure. *Biol Trace Elem Res*, 2005; 104 (2): 121-9.
17. Karakaya AE, Ozcagli E, Ertas N, Sardas S. Assessment of abnormal DNA repair responses and genotoxic effects in lead exposed workers. *Am J Ind Med*, 2005; 47 (4): 358-63.
18. Engin AB, Tuzun D, Sahin G. Evaluation of pteridine metabolism in battery workers chronically exposed to lead. *Hum Exp Toxicol*, 2006; 25 (7): 353-9.
19. Yılmaz H, Keten A, Karacaoğlu E, Tutkun E, Akçan R. Analysis of the hematological and biochemical parameters related to lead intoxication. *J Forensic Leg Med*, 2012; 19 (8): 452-4.
20. Ozturk M, Yavuz B, Ozkan S, Aytürk M, Akkan T, Ozkan E, et al. Lead exposure is related to impairment of aortic elasticity parameters. *J Clin Hypertens*, 2014; 16 (11): 790-3.
21. Sipahi H, Girgin G, Palabiyık SS, Tutkun E, Yılmaz ÖH, Baydar T. Possible changes of new-generation inflammation markers with occupational lead exposure. *J Occup Health*, 2017; 59 (4): 345-51.
22. Wrońska-Nofer T, Pisarska A, Trzcinka-Ochocka M, Hałatek T, Stetkiewicz , Braziewicz J, et al. Scintigraphic assessment of renal function in steel plant workers occupationally exposed to lead. *J Occup Health*, 2015; 57 (2): 91-9.
23. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Kazi N, Arain SS, Shah F. Estimation of calcium, magnesium, cadmium, and lead in biological samples from paralyzed quality control and production steel mill workers. *Environ Monit Assess*, 2015; 187 (6): 350.
24. Code of practice on safety and health in the iron and steel industry. http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_protect/@protrav/@safework/documents/normativeinstrument/wcms_112443.Pdf, Accessed Date: March 05, 2019.
25. O'Neal SL, Zheng WI. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Curr Environ Health Rep*, 2015; 2 (3): 315-28.
26. Implementing regulation on maximum seven and a half hours or lesser work for health. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130716-2.htm>. Accessed Date: March 07, 2019.
27. Lead toxicity: what is the biological fate of lead in the body? https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead_toxicity_508.pdf, Accessed Date: March 10, 2019.
28. National biomonitoring program: lead . https://www.cdc.gov/biomonitoring/Lead_BiomonitoringSummary.html, Accessed Date: March 10, 2019.
29. List of recommended healthbased biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs). https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&langId=en&internal_pageId=684&moreDocuments=yes&tableName=INTERNAL_PAGES, Accessed Date: March 20, 2019.
30. Tatar ÇP. Kurşun maruziyetinin iş sağlığı ve güvenliği açısından değerlendirilmesi (akü, maden ve metal işyerlerinde). İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi / Araştırma. Ankara: T.C. Çalışma Ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. 2014.

Ulusal halk sağlığı kongresi kitaplarında yer alan hepatit A ile ilgili çalışmalara ait bildirimlerin değerlendirilmesi*

Evaluation of hepatitis A reports that presented at national public health congresses*

Mehmet UYAR¹ (ID), Mehtap YÜCEL¹ (ID), Elif Nur YILDIRIM ÖZTÜRK² (ID)

ÖZET

Amaç: Dünya’da yaygın olarak görülmekte olan Hepatit A, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Bu çalışma ile 1988-2018 yılları arasında düzenlenmiş olan ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulmuş olan bildirimlerden hepatit A ile ilişkili olanların, kişi, yer ve zaman özelliklerine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, tanımlayıcı türde olup 01 Mart - 01 Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma için örneklem büyüklüğü hesaplanmamış olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Düzenlenmiş ilk kongreden (1988) son düzenlenmiş kongreye (2018) kadar olan 20 kongreye ait bildiri kitaplarının incelenmiştir. Elektronik veya basılı halde kopyasına ulaşılamayan beşinci ve yedinci kongrelere ait kitaplar araştırmaya dâhil edilememiştir. Çalışmanın verisi 22 sorudan oluşan bir veri toplama formu ile toplanmıştır. Sayısal verilerin özetlenmesinde; ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri;

ABSTRACT

Objective: Hepatitis A, which is commonly seen worldwide, continues to be an important public health problem, especially in developing countries. This study is aimed to evaluate person, place and time characteristics of reports on hepatitis A that presented at national public health congresses organized between 1988-2018.

Methods: This descriptive study is conducted between March 01 - May 01 2019. Sample size of the study is not calculated and is aimed to reach the entire study group. It is planned that the reports books presented at the 20 congresses, the first of which took place in 1988 and the final one took place in 2018, would be evaluated. However, neither the electronic nor printed copies of the fifth and seventh congresses are available, and could not be included in the study. Study data is collected using a 22-item data collection form. Numerical data are expressed as mean \pm standard deviation and median

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya
²Akşehir İlçe Sağlık Müdürlüğü, Konya



*Bu çalışma, 3. Uluslararası Su ve Sağlık Kongresin’de (12-15 Kasım 2019, Antalya) S-072’ nolu sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

*This study was presented at the 3rd International Water and Health Congress (12-15 November 2019, Antalya) as an oral report numbered S-072.

İletişim / Corresponding Author : Mehmet UYAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Meram / Konya - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 02.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 14.08.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.62144

Uyar M, Yücel M, Yıldırım Öztürk EN. Ulusal halk sağlığı kongresi kitaplarında yer alan hepatit A ile ilgili çalışmalara ait bildirimlerin değerlendirilmesi.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 79 - 86

kategorik verilerin özetlenmesinde ise frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanılmıştır.

Bulgular: Hepatit A ile ilgili olan toplam 31 bildiri çalışma kapsamına alınmıştır. 18 kongre kitabından 11'inde konuyla ilgili en az bir bildiriye rastlanmıştır. En çok bildiri sunulan yıllar 2012 (n=5) ve 2017 (n=5) yılları olmuştur. En fazla sayıda çalışma, İç Anadolu Bölgesi'nde (n=8) ve Ege Bölgesi'nde (n=6) yapılmıştır. Bildirilerde ortalama yazar sayısı 4,00 (1,00-12,00) belirlenmiştir. Bildirilerin 10 tanesinin (%32,3) sözlü sunum; 16'sının tanımlayıcı (%51,6), 11'inin kesitsel (%35,5) ve dördünün (%12,9) müdahale ve kohort araştırması gibi diğer türlerden olduğu görülmüştür. Çalışmaların 20 tanesi (%64,5) gerçek kişiler üzerinde ve 11 tanesi (%35,5) kayıtlar üzerinde yürütülmüştü.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda ulusal halk sağlığı kongrelerine gönderilen bildiri sayısının az ve bildirilerin pek çoğunun tanımlayıcı ve kesitsel türde olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A, ulusal kongre, bildiri

(minimum-maximum); categorical data are expressed as frequency distributions and percentages.

Results: A total of 31 reports related to hepatitis A were included in the study. Of the 18 congress reports books, 11 had at least one report related to the subject. Years with the largest number of reports were 2012 (n=5) and 2017 (n=5). The highest number of studies were conducted in Central Anatolia region (n=8) and Aegean region (n=6). The median number of authors of the studies was 4.00 (1.00-12.00). Ten of the studies (32.3%) were in the form of oral presentations, 16 were descriptive (51.6%), 11 were cross-sectional (35.5%), and four (12.9%) were other types such as interventional and cohort. Twenty (64.5%) of the studies were conducted on real persons and 11 (35.5%) were based on records.

Conclusion: As a result of the study, it is concluded that the number of reports sent to the national public health congresses are insufficient and that many of the reports are of descriptive and cross-sectional type.

Key Words: Hepatitis A, national congress, report

GİRİŞ

“Epidemik sarılık” adıyla ilk kez Hippocrates tarafından tanımlanmış olan hepatit A, *Picornaviridae* ailesinden zarfsız ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür (1, 2). Virüs karaciğer hücrelerine tropizm göstermektedir (2). Dünyada yaygın olarak görülmekte olan hepatit A, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir (1, 3).

Hepatit B veya C gibi kronikleşmeye yol açmayan ancak ciddi morbidite ve zaman zaman da mortalite nedeni olabilen hepatit A, fekal oral yolla bulaşmaktadır. Hastalık güvenli olmayan su, güvenli olmayan gıda, yetersiz sanitasyon ve kötü kişisel

hijyen ile yakından ilişkilidir. Zaman zaman kişiler arası yakın fiziksel temasla bulaş da görülebilmektedir (4).

Hastalık asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişen geniş bir spektrumdadır. Ortalama kuluçka süresi 30 (15-50) gündür (5). Ateş, halsizlik, diare, bulantı, batında rahatsızlık hissi, koyu renkli idrar ve ciltte/göz beyazlarında sararma hastalığın belirtileri arasındadır. Bütün hastalarda tüm belirtiler ortaya çıkmayabilir (4). Enfeksiyon her cinsiyetten ve her yaşta bireyi etkilemekle beraber, hastalığın şiddeti yaş arttıkça artmaktadır. Çocuklarda

çoğunlukla sarılık görülmemekte, klinik seyir hafif veya asemptomatik olmaktadır. Erişkin yaşlarda ise hepatit A ağır klinik tablolara yol açabilmektedir (6).

Virüsle enfekte olmanın ardından 5-10 gün içerisinde kanda anti-HAV Ig M tespit edilebilir. Akut enfeksiyonun göstergesi olan anti-HAV Ig M'nin tespiti tanı koydurucudur (4, 7). Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmadığından destek tedavisi uygulanmaktadır. Dehidratasyonun önlenmesi, gereksiz ilaç kullanımından kaçınma, istirahat ve yeterli ve dengeli beslenme tedavinin önde gelen kurallarındandır (2, 4). Fulminan hepatiti, koagülopatisi, ensefalopatisi, karın ağrısı veya kusma ile birlikte inatçı bulantısı, bilirubin veya transaminaz yüksekliği olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır (8).

Hepatit A'dan korunmanın temel yolları temiz ve güvenli su ve gıda kullanımı ile el hijyeninin sağlanmasıdır. Ayrıca hepatit A'dan korunmada bir yaşından sonra altı ay ara ile iki doz şeklinde intramuskuler uygulanan aşı da bulunmaktadır. Aşı hepatit A'ya duyarlı erişkinlere de altı ay arayla iki doz şeklinde uygulanabilmektedir (2). Aşı, ülkemizde 2012 yılından itibaren "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" kapsamına alınmıştır (9, 10).

Hepatit A, görülme oranlarına göre yüksek, orta, düşük olmak üzere dünyada üç farklı endemite paterni göstermektedir. Yüksek endemite bölgeleri sanitasyon koşulları ve hijyen uygulamaları kötü olan düşük ve orta gelirli ülkelerdir. Buralarda 10 yaş altı çocuklarda seroprevalans %90 ve üzerindedir. Daha büyük çocuklar ve erişkinler çoğunlukla bağışık olduğundan, semptomatik hastalık ve salgın görülme sıklığı düşüktür. Orta endemite bölgeleri orta gelirli ülkeler olup sanitasyon koşulları değişkendir. Çocuklar erken çocukluk döneminde enfekte olmadan erişkin yaşa ulaşabilirler. Erişkin çağda hepatit A'ya duyarlı bir grubun birikmesi nedeniyle salgınlar ortaya çıkabilir. Düşük endemite bölgeleri yüksek gelir düzeyine sahip ülkeler olup sanitasyon koşulları

ve hijyen uygulamaları yeterlidir. Düşük endemite bölgesinde bulunduğu halde yüksek endemite bölgelerine seyahat edenler, uyuşturucu madde kullananlar, heteroseksüel ilişki yaşayan erkekler, kapalı dini gruplar ve evsizler enfeksiyon riski altındadır. Türkiye orta endemite bölgesindedir (4, 11).

Bu çalışma ile 1988-2018 yılları arasında düzenlenmiş olan ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulmuş olan bildirimlerden hepatit A ile ilişkili olanların tanımlayıcı özelliklerinin değerlendirilmesi ve konuya dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma verilerle tanımlayıcı türde yapılmıştır.

Çalışma, 01 Mart- 01 Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Örneklem büyüklüğü hesaplanmamış olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Çalışma için 1988 yılında düzenlenmiş olan ilk kongreden 2018'de düzenlenmiş olan son kongreye kadar olan toplam 20 kongreye ait bildiri kitapları incelenmiştir. Elektronik veya basılı halde kopyasına ulaşılamayan beşinci ve yedinci kongreye ait kitaplar çalışmaya dâhil edilememiştir. Kopyasına ulaşılan kongre kitaplarında "hepatit A" anahtar kelimesi kullanılarak konuyla ilişkili olan toplam 31 bildiriye ulaşılmıştır.

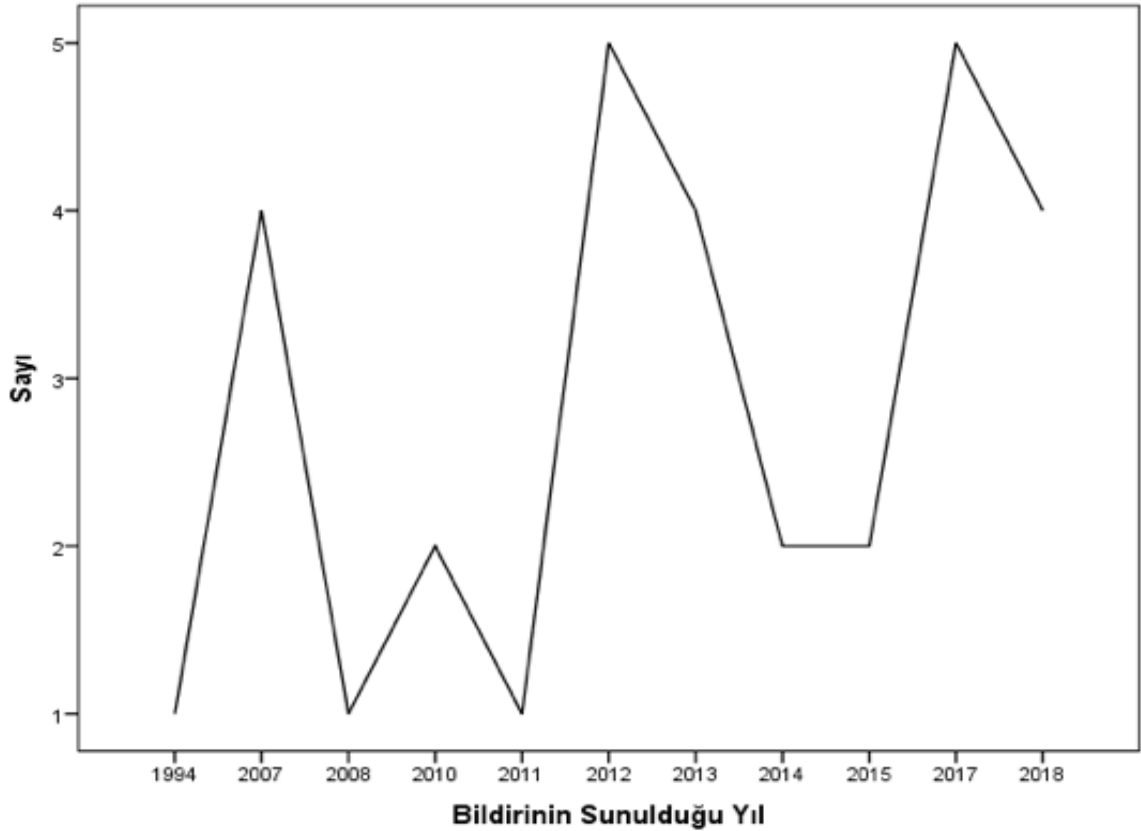
Çalışmanın verisi 22 sorudan oluşan bir veri toplama formu ile toplanmıştır. Form bildirimlerin kişi, yer ve zaman özelliklerini tanımlamaya yönelik soruları içermiştir. Her bir form ortalama 40 dakikada doldurulmuştur.

Çalışma verileri bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edilmiştir. Sayısal verilerin özetlenmesinde; ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde ise frekans dağılımları ve yüzdeler kullanılmıştır.

BULGULAR

Kongre kitaplarında yer alan bildirilerinden hepatit A ile ilgili olan toplam 31 bildiri çalışma kapsamına alınmıştır. 18 kongre kitabından 11'inde konuyla ilgili en az bir bildiriye rastlanmıştır. İlk bildiri 1994 yılında ve son bildiri 2018 yılında sunulmuştur. En çok bildiri sunulan yıllar 2012 (n=5) ve 2017 (n=5) olmuştur (Şekil 1).

Bildiride ilk isim olan yazarın çalıştığı kurumun bulunduğu bölge dikkate alındığında ilk sırada İç Anadolu (n=8) ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri (n=8) yer almıştır. En fazla sayıda çalışma İç Anadolu Bölgesi'nde (n=8) ve ikinci sırada Ege Bölgesi'nde (n=6) yapılmıştır. Çalışmalara ait yer özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulan hepatit A konulu bildirilerin yıllara göre dağılımı

Tablo 1. Ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulan hepatit A konulu bildirilerin yer özellikleri

Değişkenler		n	%
Bildirinin İlk Yazarının Çalıştığı Kurumun Yer Aldığı Bölge	İç Anadolu	8	25,8
	Marmara	6	19,4
	Akdeniz	0	0,0
	Ege	7	22,6
	Güney Doğu Anadolu	8	25,8
	Doğu Anadolu	1	3,2
	Karadeniz	1	3,2
	Türkiye Geneli	0	0,0
Çalışmanın Yapıldığı Bölge	İç Anadolu	8	25,8
	Marmara	5	16,1
	Akdeniz	4	12,9
	Ege	6	19,4
	Güney Doğu Anadolu	5	16,1
	Doğu Anadolu	0	0,0
	Karadeniz	1	3,2
	Türkiye Geneli	2	6,5
Çalışmanın Yapıldığı Yer	Aile Sağlığı Merkezi (ASM)	5	16,7
	Hastane	13	43,3
	Hem ASM hem Hastane	4	13,3
	Laboratuvar	3	10,0
	Okul	3	10,0
	Diğer	2	6,7

Bildirilerde ortanca yazar sayısı 4,00 (1,00-12,00) idi. Bildirilerin bazı epidemiyolojik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Hepatit A konulu çalışmalardan örneklem

büyükliğünün belirtildiği 27'sinde örneklem ortalaması $870,96 \pm 1545,65$ ve ortancası 314 (44-6867) olarak belirlenmiştir. Hepatit A konulu çalışmalarda veri kaynağı olan çalışma grupları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulan hepatit A konulu bildirilerin bazı epidemiyolojik özellikleri

Değişkenler		n	%
Araştırmada Kullanılan Verinin Kaynağı	Gerçek İnsanlar	20	64,5
	Kayıtlar	11	35,5
Etik Kurul İzin Durumu	Evet	12	38,7
	Hayır	3	9,7
	Belirtilmemiş	16	51,6
Araştırmanın Epidemiyolojik Türü	Tanımlayıcı	16	51,6
	Kesitsel	11	35,5
	Diğer	4	12,9
Örneklem Büyüklüğü	Belirtilmiş	27	87,1
	Belirtilmemiş	4	12,9
Örneklem Seçimi	Yapılmış	6	19,4
	Yapılmamış	25	80,6
Örnekleme Yönteminin Belirtilmesi	Belirtilmiş	6	19,4
	Belirtilmemiş	25	80,6
Analizlerde Hipotez Testi Kullanımı	Var	23	74,2
	Yok	8	25,8
Araştırmada Karşılaştırma Grubu Kullanımı	Kullanılmış	4	12,9
	Kullanılmamış	27	87,1
Bildirinin Kongredeki Sunum Biçimi	Sözlü Sunum	10	32,3
	Tartışmalı Poster	0	0,0
	Poster Bildiri	16	51,6
	Belirtilmemiş	5	16,1

Tablo 3. Ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulan hepatit A konulu bildirilerin çalışma grupları

Veri Kaynağı		n	%
Gerçek İnsan	Sağlık Çalışanları	12	38,7
	Temizlik Personeli	1	3,2
	Öğrenciler	4	12,9
	Öğretmenler	1	3,2
	Anneler	1	3,2
	Evlenmek Üzere Başvurmuş Çiftler	1	3,2
Kayıtlar	Hastane/Aile Hekimliği Birim Kayıtları	11	35,5

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ulusal halk sağlığı kongrelerinde sunulmuş olan bildirilerinden Hepatit A ile ilişkili olanların kişi, yer ve zaman özelliklerine göre değerlendirilmesi yapılmıştır. İlk isim olan yazarın çalıştığı kurumun bulunduğu coğrafi bölgeye göre değerlendirildiğinde, ilk sırada İç Anadolu ve Güney Doğu Anadolu bölgeleri yer almıştır. Bu durum hepatit A'nın, yazarın yaşadığı ve çalıştığı bölgenin önde gelen sağlık sorunlarından birisi olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bölgeler içerisinde / arasında kırsal ve kentsel alanlar arasında sosyoekonomik farklılıkların olması yanında su ve kanalizasyon sistemini ilgilendiren altyapı sorunlarının farklı düzeylerde bulunması da olabilir. Ayrıca bulunulan bölgeden bağımsız olarak yazarların konuya olan özel ilgileri de bir sebep olarak gösterilebilir. Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgelerinden birer çalışma çıkmış olması bu fikri destekler niteliktedir.

İncelenen bildirilerde çalışmanın yapıldığı yerler olarak en sık hastane ve aile sağlığı merkezleri kaydedilmiştir. Çalışmaların çoğu halk sağlığı çalışanlarının çalıştığı ve veriye / bireye kolay erişebileceği yerlerde yapılmıştır. Hastanelerden ve aile sağlığı merkezlerinden çalışma yapmak üzere izin almak, diğer kurum ve kuruluşlara kıyasla daha kolay olabileceğinden veya çalışma amaçlarına göre tercih edilmiş olabilir.

Çalışmamızda; bildiriler epidemiyolojik metoduna göre gruplandırıldığında, %87,1'i tanımlayıcı veya kesitsel araştırma türündedir. Kohort ve müdahale araştırması gibi türlerin diğer türlere kıyasla sayısal ve oransal olarak az olduğu görülmüştür. Bu durum; kişi, yer ve zaman maliyetlerinden kaynaklanmış olabilir. Diğer araştırma türlerinin tanımlayıcı veya kesitsel türe kıyasla daha zor olması bir diğer neden olabilir. Ayrıca araştırma için izin alınması sırasında yazarlar baz kişi ve kurumlarca engellenmiş ve yönlendirilmiş olabilirler. Yazarların araştırma sonucunda ulaşmayı umdukları hedeflere en iyi uyan araştırma tasarımının

primer olarak tanımlayıcı veya kesitsel türde olması da bu durumun sebebi olabilir.

Değerlendirilen 31 bildirinin yalnız altısında örneklem seçilmiştir. Tanımlayıcı epidemiyolojik araştırmalar dışında kalan araştırma türlerinde, eğer evrenin tamamına ulaşılmayacaksa örneklem seçimine gidilmesi gerektiğinden bu oranın düşük olduğu söylenebilir. Bu düşük oranın olası nedenleri; örneklem seçim işleminin karmaşık ve zor bulunarak yapılmaması, bilgi eksikliği, konuya gereken önemin verilmemesi veya araştırma sırasında yapılmış olan örneklem seçim işlem ve süreçlerine bildiri yazımında yer verilmemesi olabilir. Örneklem seçiminin ve örneklem hesabının yapılmadığı araştırmalarda evrenin temsiliyeti ve araştırmanın gücü konusunda problemler oluşabilmektedir.

Değerlendirilen çalışmaların yaklaşık olarak üçte ikisi gerçek insanlar üzerinde yapılmıştır. Kapsama alınan kişiler incelendiğinde; 12 çalışmanın sağlık çalışanları ve beş çalışmanın öğrenci ve öğretmenler ile yürütüldüğü görülmüştür. Bu durum araştırmaya katılan bireylere erişimin kolay olması ile açıklanabilir. Hem sağlık çalışanları hem de öğrenci ve öğretmenler belli bir çalışma sistemi olan, ortak özellikleri bulunan, üzerinde çalışması göreceli olarak kolay olan düzenli gruplardır. Ayrıca hem sağlık çalışanları hem de öğrenci ve öğretmenler, hepatit A açısından riskli gruplar olarak kabul edilebilirler.

Sonuç olarak hepatit A'nın önlenilebilir ve korunulabilir bir hastalık olduğu ve ülkemizin bu hastalık için orta endemisite bölgesinde bulunduğu düşünüldüğünde; ulusal halk sağlığı kongrelerine gönderilen bildiri sayısının yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. En fazla sayıda bildiri İç Anadolu ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde yapılan araştırmalar ile bu bölgelerde çalışan yazarlar tarafından hazırlanmıştır. İncelenen araştırmalar sıklıkla hastanelerde ve aile sağlığı merkezlerinde sağlık çalışanları üzerinde yapılmıştır. Hazırlanan bildirilerin pek çoğunun tanımlayıcı ve kesitsel türde olduğu görülmüştür.

Yeni düzenlenecek kongrelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan hepatit A konusunda daha fazla

çalışma yapılmasının ve bildiri gönderilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Kongre kitaplarındaki bilgiler kullanılarak yapılmış olup Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Tekay F. Hakkari devlet hastanesine başvuran 0-14 yaş grubu çocuklarda hepatit A sıklığı. Dicle Tıp Derg, 2006; 33(4): 245-7.
2. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındiş M. Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. Viral Hepatit Derg, 2012; 18(3): 81-6.
3. Arvas G, Kaya B, Berktaş M. The seroprevalance of acute hepatitis A in 0-18 age group children who applied to İğdır state hospital. J Pediatr Inf, 2011; 5: 129-31.
4. Hepatitis A. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>, (Erişim Tarihi: 16.02.2020).
5. Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis: new light on an old disease. JAMA, 1970; 212:1019-29.
6. Kyrlogkitsis I, Cramp ME, Smith H, Portmann B, O'Grady J. Acute hepatitis A virus infection: a review of prognostic factors from 25 years experience in a tertiary referral center. Hepatogastroenterology, 2002; 49: 524-8.
7. Okur M, Erbey F, Acar MN, Güven A, Kaya A. Van ili ve çevresinde 0-18 yaşları arasındaki çocuklarda hepatit A seropozitifliği. Düzce Tıp Dergisi, 2011; 13: 6-9.
8. Kara Hİ. Akut viral hepatit A. Türk Aile Hek Derg, 2007; 11: 177-84.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı Hepatit A Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/liste/3-hepatit-a-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-nedir.html>, (Erişim Tarihi: 20.02.2020).
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/> (Erişim tarihi: 16.02.2020).
11. Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg., 2011;41:143-8.

Sıçan kardiyak miyositlerinde kasılmanın ve iyonik akımların sodyum metabisülfid tarafından modülasyonu

Modulation of contraction and ionic currents by sodium metabisulfite in rat cardiac myocytes

Nihal ÖZTÜRK¹ (ID), Nazmi YARAŞ¹ (ID), Semir ÖZDEMİR¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Sülfür dioksit (SO₂) ve bileşikleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde solunum ve beslenme yoluyla vücuda giren önemli toksik ajanlardır. SO₂ bileşiği olan sodyum metabisülfid (SMB; Na₂S₂O₅)'in gıda, içecek ve ilaçlarda yaygın şekilde koruyucu madde olarak kullanılması nedeniyle belirlenen günlük güvenli dozun üzerinde tüketildiği ve zararlı etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Ancak SMB'nin uzun süreli tüketiminin kalbin fonksiyonu üzerine olan etkisi bilinmezliğini korumaktadır. Çalışmamızda, kronik SMB uygulamasının kardiyomiyositlerde kasılma ve iyonik akımlar üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hücre izolasyonu Langendorff sistemi aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Kanüle edilmiş kalplerdeki kanın tamamının uzaklaştırılabilmesi için 3-5 dakika Ca-free solüsyonu ile perfüzyon yapıldıktan sonra dakika kollejenaz (0,7 mg/ml) ve proteaz (0,06 mg/ml) karışımı içeren Ca-free solüsyonu ile perfüzyona devam edilmiştir. Tüm kayıtlar, sıçan kalbinin taze izole edilmiş sol ventriküler miyositlerinden alınmıştır. Kardiyomiyositlerin kasılma ve gevşeme kinetiği, alan uyarımı altında sarkomer uzunluğundaki değişiklik kaydedilerek değerlendirilmiştir. Aksiyon potansiyeli

ABSTRACT

Objective: Sulfur dioxide (SO₂) and derivatives are major toxic agents that enters the body by inhalation and nutrition especially in developing countries. Sodium metabisulphite (SMB; Na₂S₂O₅), which is a SO₂ derivative, is a widely used preservative in food, beverages and medicines, has been reported to exert toxic effects when it is consumed above the daily safe dose. However, the effect of long-term consumption of SMB on heart function remains unknown. In our study, we aimed to determine the effects of chronic SMB administration on cardiomyocyte contraction and ionic currents.

Methods: For this purpose, 3-month-old male rats were used and divided into two groups: control (KON) and SMB. SMB (100 mg / kg / day) was administered for 6 weeks by gavage. Cell isolation was performed by Langendorff apparatus. Cannulated hearts were perfused for 3-5 min to remove the remaining blood with Ca²⁺ free solution and this was followed by perfusion with the Tyrode's solution containing 0,7 mg/ml collagenase and 0,06 mg/ml protease for 20-25 min. All recordings were taken from freshly isolated left ventricular myocytes of a rat heart. The contraction and relaxation kinetics of cardiomyocytes were evaluated by recording the change in sarcomere length under field stimulation. Myocyte

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Nihal ÖZTÜRK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Antalya - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 01.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.47640

Öztürk N, Yaraş N, Özdemir S. Sıçan kardiyak miyositlerinde kasılmanın ve iyonik akımların sodyum metabisülfid tarafından modülasyonu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 87 - 100

(AP), potasyum akımları ve L-tipi Ca^{2+} akımları (ICaL) voltaj clamp tekniği ile kaydedilmiştir.

Bulgular: SMB uygulaması kasılma genliğinde azalmaya sebep olurken, AP'nin repolarizasyon fazlarında uzamaya ve genliğinde azalmaya neden olmuştur ancak kasılma kinetikleri üzerinde değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, dinlenim membran potansiyelinin daha pozitif değerlere kaydığı gözlenmiştir. Kronik SMB uygulaması miyositlerde transient outward potasyum akımlarının baskılanmasına sebep olurken kuyruk akımlarını ve inward rectifier potasyum akımlarını etkilememiştir. Ek olarak SMB, ICaL'nin yoğunluğunda değişikliğe sebep olmamıştır ancak aktivasyon eğrisini daha pozitif potansiyellere kaydırmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, elde edilen sonuçlara göre ve günlük tüketiminin toksik dozlara ulaşabileceği göz önünde bulundurulduğunda, SMB'nin kalpte voltaja duyarlı iyonik akımları modüle ederek kardiyak fonksiyonlarda anormal değişikliklere sebep olabileceği gösterilmiştir. SMB ile indüklenen negatif inotropik etkinin moleküler mekanizmaları, SMB ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların patogenezi katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyon potansiyeli, iyonik akımlar, kasılma, sodyum metabisülfite

shortening, action potential (AP), potassium currents and L-type Ca^{2+} currents (ICaL) were recorded via voltage clamp technique.

Results: Chronic SMB administration caused a significant decrease in the contraction of myocytes along with prolongation in the repolarization phase of AP and decrease in the amplitude but no change was observed in the contraction kinetics. However, the resting membrane potential shifted to more positive values. Chronic SMB application significantly reduced the transient outward potassium currents of ventricular myocytes, but did not affect the tail currents and inward rectifier potassium currents. In addition, SMB did not change the density of ICaL although it elicited a shift to more positive potentials in the activation curve.

Conclusion: According to the results obtained in our study and considering that its daily consumption can reach toxic doses, it has been shown that SMB can cause abnormal changes in cardiac functions by modulating voltage-sensitive ionic currents in the heart. Molecular mechanisms of SMB-induced negative inotropic effect may contribute to the pathogenesis of SMB-associated cardiovascular diseases.

Key Words: Action potential, ionic currents, contraction, sodium metabisulphite

GİRİŞ

Sülfür dioksit (SO_2) bileşikleri olan sodyum metabisülfite (SMB; $Na_2S_2O_5$) veya sodyum piro-sülfite çeşitli gıda ürünlerinde ve birçok içeceklerde koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunun yanında ilaçlarda ve parenteral amino asit solüsyonlarında da SO_2 bileşikleri kullanılmaktadır (1). Ayrıca, SO_2 fosil yakıtların yanması ile atmosfere salınan önemli bir hava kirleticisidir. Solunan SO_2 , solunum yolunda sülfürik asit üretmek için kolaylıkla hidratlanabilir ve sonrasında bileşikleri olan bisülfite ve sülfite (nötr sıvıda 1: 3 M/M) oluşturmak üzere ayrılmaktadır

(2). Üretilmiş olan bisülfite ve sülfite, kan veya diğer vücut sıvılarında absorbe edilebilir. Diğer yandan SO_2 , kardiyovasküler sistemde endojen olarak üretilen biyolojik bir gazdır (3). Nitrik oksit, karbon monoksit ve hidrojen sülfür gibi diğer endojen gazlı moleküllere benzer şekilde, SO_2 'nin toksik etkilerinden farklı olarak kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde fizyolojik bir rol üstlendiği de öngörülmektedir (4). Ancak canlı sistemin farklı yollardan toksik dozda SO_2 'ye maruz kalması ve bunun sonucunda çeşitli biyolojik etkilerin oluşması muhtemeldir (5,6).

Birçok epidemiyolojik çalışma, SO₂ bileşiklerinin kardiyovasküler hastalık riskini ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortaliteyi artırdığını göstermiştir (7-9). Örneğin, SO₂ bileşiklerinin eksojen uygulaması hem spontan hipertansif sıçanlarda hem de normal sıçanlarda kan basıncını düşürmüştür (5). Hem SO₂ hem de SO₂ bileşiklerinin izole aort dokularında konsantrasyona bağlı vazodilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir (6). Akut SO₂ uygulamasının aynı zamanda hemodinamik parametreler ve miyokardiyal kontraktilite üzerine doz bağımlı olarak negatif inotropik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (10).

Kardiyak elektrofizyolojik uyarım ve geri dönüşün düzenli olarak yayılması, miyositler aracılığıyla normal bir kardiyak aksiyon potansiyeli (AP) oluşumuna bağlıdır. AP'nin depolarizasyonuna ve repolarizasyonuna, spesifik membran iyon kanallarının etkisine bağlı olarak farklı iyon yükü taşıyıcılarının aracılık ettiği çoklu, etkileşen, içe ve dışa akımlar aracılık eder (11). Başlangıç depolarizasyon fazı hızlı bir yukarı çıkış (upstroke) şeklinde gerçekleşir ve esas olarak voltaja duyarlı sodyum kanalları yoluyla içeriye doğru Na⁺ akımı (I_{Na}) oluşturularak meydana getirilir. Bunu izleyen plato fazına içe doğru Ca²⁺ akımı (L-tipi Ca²⁺ kanal akımı; I_{CaL}) ve potasyum akımları hakimdir (12). Sonuçta hücre içine Ca²⁺ girişi sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salınımını indükler, böylece uyarılma-kasılma çiftlenimi aktive olur. Membranı nihai olarak dinlenim potansiyeline döndüren repolarizasyon, esas olarak voltaj kapılı K⁺ kanallarından dışarı doğru oluşan akım tarafından yönlendirilir (13). K⁺ kanalı aktivitesi, depolarizasyon süresini ve dolayısıyla Ca²⁺ aracılı kasılmanın zaman sürecini ve refrakter periyodu sınırladığı için AP süresinin (APD) temel belirleyicisidir. Ayrıca içeri doğrultucu potasyum akımları (inward rectifier potassium currents; I_{K1}), repolarizasyonun terminal fazında büyük öneme sahiptir ve kardiyomiyositlerin dinlenim membran potansiyelini (DMP) sürdürmesi için gereklidir (14,15). Bu akımlar, AP'nin geliştirilmesi, sürdürülmesi ve sonlandırılmasına kesin olarak zamanlanmış ve düzenlenmiş bir şekilde

katkıda bulunur (11).

SO₂ bileşiklerinin sıçanların hipokampal CA1 ve dorsal kök ganglion nöronlarında Na⁺ ve K⁺ akımlarında değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (16-18). Kardiyomiyosit hücrelerinde yapılan çalışmalarda SO₂ bileşiklerinin doz bağımlı olarak geçici dışarı potasyum akımları (transient outward potassium currents; I_{to}) ve I_{K1}'i artırdığı, ancak kuyruk akım değerlerini (steady-state potassium currents; I_{ss}) etkilemediği ve aynı şekilde I_{Na}'yı da doz bağımlı olarak artırdığı sonucuna varılmıştır (19,20). Bununla birlikte, SO₂ bileşiklerinin memeli hücrelerinin I_{CaL} akımları üzerindeki akut etkileri hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Zhang ve ark. (21) yapmış oldukları çalışmada; miyositler üzerine uygulanan SO₂ bileşiklerinin doz bağımlı olarak Ca²⁺ akımlarını baskıladığını ileri sürerken Meng ve ark. (22), SO₂ bileşiklerinin I_{CaL}'yi konsantrasyona bağlı bir şekilde artırdığını göstermiştir. Ayrıca yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada da yine AP süresinin (APD) uzadığı gösterilmiştir (23).

Birleşmiş Milletler Gıda Katkı Maddeleri Birliği FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations - Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (GTÖ)) / (World Health Organization) 1974 yılında günlük kabul edilebilir SO₂ bileşiklerinin dozunu 100 katlık güvenlik faktörü de ekleyerek 0,7 mg/kg/gün olarak belirlemiş ve 2000 yılında da bu doz tekrar teyit edilmiştir (24). Ancak insanların, metiyonin ve sistein gibi sülfür içeren aminoasitlerin metabolizması sırasında endojen sülfite, katkı maddesi olarak eklendiği ürünlerin tüketilmesi ve hava kirliliğinin artması sonucu ise eksojen SO₂ ve bileşiklerine maruz kalması sonucu günlük kabul edilebilir dozun aşılması çok muhtemel bir durumdur (25). Kardiyomiyositlerde SO₂ bileşiklerinin oluşturduğu değişikliklerin incelendiği çalışmalarda, genellikle akut etkiler üzerine odaklanılmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda; altı hafta boyunca kronik olarak uygulanan 100 mg/kg/gün dozundaki SMB'nin izole edilen kardiyomiyositlerde kasılma ve iyonik akımlar

üzerine olan etkileri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda; üç aylık genç erişkin Wistar cinsi toplam 20 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Bakım ve Üretim Ünitesi'nden temin edilen sıçanlar, sıcaklığı $22\pm 2^\circ\text{C}$ olan ve 12 saat gün ışığı ile 12 saat karanlık periyodu uygulanan bir odada tutulmuş ve ticari sıçan yemi ile suya herhangi bir kısıtlama olmaksızın ulaşmaları sağlanmıştır. Sıçanlar çalışmanın başlangıcında rastgele olmak üzere iki gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu (KON, n=10) ve SMB grubu (n= 10). SMB grubuna altı hafta boyunca günlük 100 mg/kg SMB gavaj yoluyla verilerek kronik hayvan modeli oluşturulurken KON hayvanlarına da aynı oranda distile su verilmiştir.

Altı haftanın sonunda deney gruplarında bulunan hayvanlar hafif anestezi altındayken (50 mg/kg sodyum pentobarbital) kalpler hızlı bir şekilde çıkarılmış ve Langendorff sistemine bağlanmıştır. Asılı kalpler önce içeriği (mM): 137 NaCl; 5,4 KCl; 1,2 MgSO_4 ; 1,2 KH_2PO_4 ; 5,8 HEPES; 20 glikoz olan ve pH 7,2 dengesinin sağlanması için %5 CO_2 -%95 O_2 ile gazlanan, kalsiyumsuz perfüzyon solüsyonu ile 5 dakika yıkanmıştır. Arkasından, kalbin üzerinden 20-25 dakika süresince aynı solüsyon içinde hazırlanmış kollajenaz (Roche, Collagenase A type) (0,7 mg/mL) ve proteaz (0,06 mg/mL) karışımı enzim geçirilip uygun kıvama ulaşıldığında, kalp küçük bir kabın içine alınmış ve sol ventrikülü ayrıştırılarak, makasla ince bir şekilde dilimlenmiştir. Daha sonra, ince bir filtreden geçirilen hücreler birkaç yıkama işleminden geçirilmiştir. Ortamdaki hücrelerin Ca^{2+} adaptasyonu kademeli olarak sağlanmıştır (26).

Kontraktıl Parametreler

İzole edilen hücreler, içinden Tyrode solüsyonu [(mM): 137 NaCl, 5,4 KCl, 0,5 MgCl_2 , 1,8 CaCl_2 , 11,8 Na-Hepes, 10 glikoz, pH:7,35] geçen ve iki ucunda

elektrot yerleştirilmiş küvet içine alınmıştır. Bu hücrelerden uyarılabilir olanlar seçilerek 5-10 V genliğindeki 0,5 Hz frekanslı pulsların oluşturduğu kasılma miktarları kaydedilmiştir (Şekil 3a) (IonOptix LLC, Milton USA). Alınan kayıtların, IonWizard (IonOptix, USA) programı aracılığıyla % kasılma oranı (L/L_0), gerimin tepesine çıkış süresi (TP) ve gevşemenin %50'sine (RT_{50}), gevşemenin %75'ine (RT_{75}), gevşemenin %90'ına (RT_{90}) iniş süreleri hesaplanmıştır.

Aksiyon Potansiyeli ve Potasyum Akımlarının Kaydı

Çalışmamızda, sol ventrikül miyositlerinden AP kayıtları da alınmıştır. Tüm kayıtlar direnci 2-2,5 $\text{M}\Omega$ 'luk elektrotlar yardımıyla 1 Hz'lik frekansta yapılmıştır. Pipet içi solüsyon içeriği (mM): 120 K-aspartat; 20 KCl; 6,8 MgCl_2 ; 5 Na_2ATP ; 5; 0,4 Na_2GTP ; 10 EGTA; 4,7 CaCl_2 ; 20 HEPES (pH=7,4) olacak şekilde hazırlanmıştır. AP için akım kenetleme konfigürasyonunda; hücre içine küçük depolarize edici akım pulsları enjekte edilerek hücrenin uyarılmasıyla membranda oluşan potansiyel değişimleri kaydedilmiştir. Elde edilen AP'nin repolarizasyon fazlarının %25, 50, 75, 90 ($\text{APD}_{25, 50, 75, 90}$) süreleri değerlendirilmiştir (26).

Potasyum Akımlarının Kaydı

Bütün kanal akımları voltaj kenetleme yönteminin tüm-hücre konfigürasyonunda alınmıştır. Bunun için hücrenin $G\Omega$ düzeyinde direnç oluşturacak şekilde elektrot ucuna yapışması sağlandıktan sonra elektrik pulsu uygulanarak hücre zarı kırılmıştır.

Kayıt için, -70 mV düzeyinde kenetlenmiş hücrelere 600 ms'lik -40 mV'luk ön-puls uygulanarak sodyum (Na^+) akımları inaktif duruma getirilmiştir. Sonra hücrelere 3 sn'lik pulslar 4 s'lik aralıklarla ve 10 mV'luk basamaklar şeklinde -120 mV'tan +60 mV'a kadar 19 defa uygulanarak total potasyum akımları kaydedilmiştir. Patch-clamp amplifikatörünün (Axon 200B, Molecular Devices, USA) voltaj kenetleme modunda 3 kHz'lik filtreden geçirilen potasyum akımları, Digidata 1200'ün 5 kHz'lik örnekleme

hızında pClamp 10 yazılımı (Axon Instrument, Foster City CA, USA) ile kaydedilmiştir.

Kayıt için 1,5-2,5 MΩ'luk elektrotlar kullanılırken, kenetleme sonrası giriş direncinin 4 MΩ ve altında olması sağlanmıştır. Akım kayıtları için gerekli hücre dışı ortam, solüsyonların kapiller borular aracılığıyla ve yer çekimi yardımıyla direkt hücre üzerine uygulanması aracılığıyla sağlanmıştır. Bu akımlar için kullanılan çözeltiler banyo için (mM): 137 NaCl; 5,4 KCl; 1,5 CaCl₂; 0,5 MgCl₂; 10 Glikoz; 11,8 HEPES (pH=7,35), pipet için ise (mM): 120 K-aspartat; 20 KCl; 10 NaCl; 5 MgATP; 10 K-HEPES (pH=7,2) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ayrıca Ca²⁺ akımlarını bloke etmek için kapiller içi ortama CaCl₂ (250 μM) eklenmiştir. Geçici I_{ss} değerleri çıkarılarak hesaplanmıştır. I_{K1} akımları ise -120 mV ile +10 mV potansiyel basamaklarında elde edilen akım kayıtlarının kuyruk kısımları analiz edilerek elde edilmiştir. Daha sonra, ölçülen değerlerde hücreler arası büyüklük değişiminden kaynaklanabilecek sapmaları önlemek amacıyla hücre sığasına bölünerek akım yoğunluğu cinsinden değerlendirilmiştir (26).

Kalsiyum Akımlarının Kaydı

I_{CaL} akımları tüm hücre voltaj kenetleme konfigürasyonunda 1-1,5 MΩ'luk elektrotlar kullanılarak kaydedilmiştir. Ölçümler için pipet solüsyonu olarak (mM): 120 L-aspartate, 20 CsCl, 10 NaCl₂, 5 MgATP, 10 HEPES ve 10 EGTA (pH = 7,2) ve banyo solüsyonu olarak (mM): 137 NaCl; 5,4 KCl; 1,5 CaCl₂; 0,5 MgCl₂; 10 Glikoz; 11,8 HEPES (pH=7,35) içeren solüsyonlar kullanılmıştır. Ölçümler için voltaj kenetlemenin tüm hücre konfigürasyonu kullanılmıştır. Kayıt için, -70 mV düzeyinde kenetlenmiş hücrelere -40 mV'luk ön-puls uygulanarak bu seviyede bir süre tutulmuş ve sodyum (Na⁺) akımları bloke edilmiştir. Sonra -50 mV'tan 10 mV'luk artışlarla +60 mV'a 300 ms'lik depolarize edici pulslar uygulanarak 12 farklı voltaj seviyesinde akım kayıtları alınmıştır. Patch-clamp amplifikatörünün (Axon 200B, Molecular

Devices, USA) voltaj kenetleme modunda 3 kHz'lik filtreden geçirilen kalsiyum akımları, Digidata 1200'ün 5 kHz'lik örnekleme hızında pClamp 10 yazılımı (Axon Instrument, Foster City CA, USA) ile kaydedilmiş ve Clampfit 11.0.3 yazılımı ile analiz edilmişlerdir. Tepe değerleri ölçülüp 300 ms'nin sonundaki kuyruk akımlarından çıkarılmıştır. Her potansiyel için elde edilen akım değeri ölçüm yapılan hücrenin sığasına bölünerek değerlendirilmiş ve tüm akım değerleri akım yoğunluğunun voltaja göre değişimi olarak verilmiştir (26).

Kararlı durum aktivasyonunu tahmin etmek için, test potansiyellerine karşı Ca²⁺ kanalı iletkenliklerinin grafiği çizdirilmiştir. Sürücü kuvvet göz önünde bulundurularak elde edilen akım değerleri Boltzmann denkleminde: $G/G_{maks} = \{1 + \exp[(V_{1/2} - V)/k]\}^{-1}$ fit edilerek aktivasyon eğrisi elde edilmiştir. Denklemden G/G_{maks}, maksimum iletkenlik ile normalize edilen bağıl iletkenliği, V_{1/2} yarı aktivasyon potansiyelini ve k Boltzmann katsayısını temsil etmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, Clapmfit11.0.3 programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ± SEM (standart hata) olarak verilmiştir. Her değişken için Shapiro-Wilk normallik testi sonrasında da Student's t-testi uygulanmıştır. P<0,05'i sağlayan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

BULGULAR

SMB Uygulamasının Fraksiyonel Kısalma Üzerine Etkileri

SMB'nin sıçan kalbinde yol açtığı değişikliklerin fonksiyonel parametrelere etkisini belirlemek amacıyla kasılma cevaplarına bakılmıştır. Bunun için alan uyarısı altında 0,5 Hz'lik uyarılar gönderilerek kardiyomiyosit boyundaki kısalmanın başlangıç boyuna oranı (fraksiyonel kısalma) ölçülmüştür ve Şekil 1A'da örnek kayıtlar verilmiştir. Kalbin mekanik aktivitesine bakıldığında, SMB uygulamasının miyositin fraksiyonel kısalma miktarını anlamlı düzeyde azalttığı

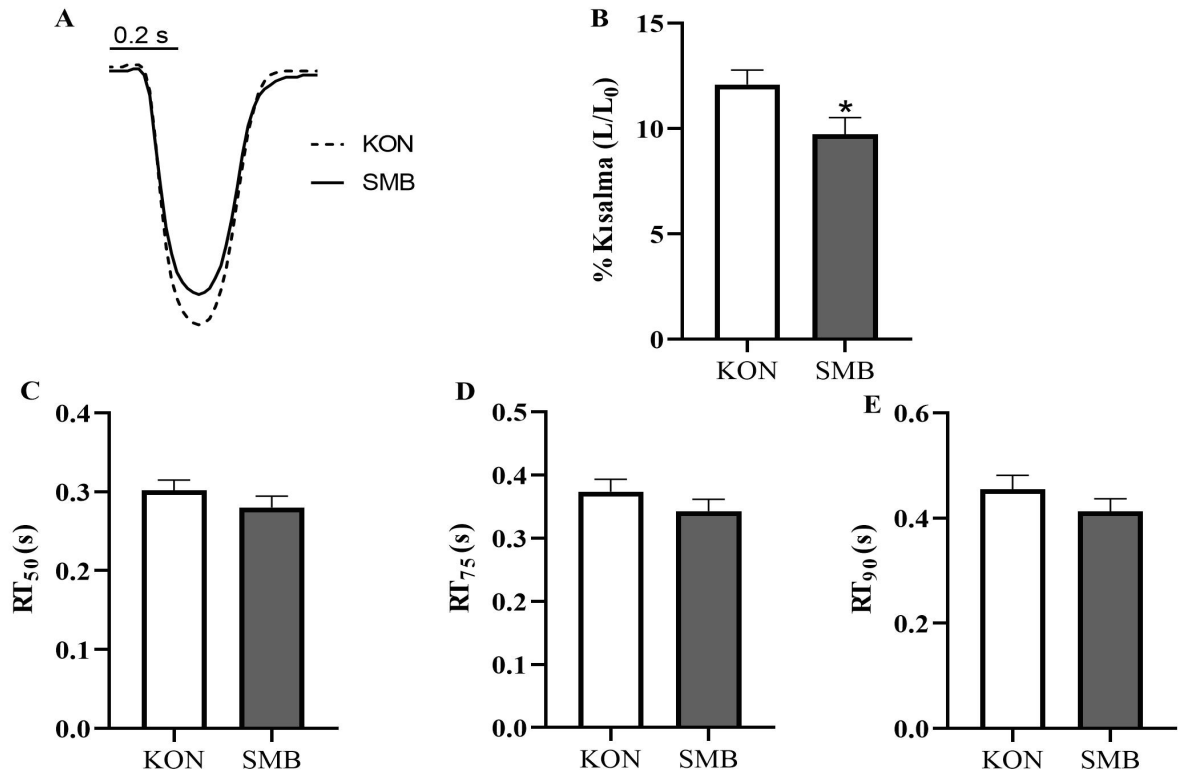
belirlenmiştir (Şekil 1B). Aynı kayıtların TP ve RT_{50} , RT_{75} , RT_{90} süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Şekil 1C, D, E). SMB uygulaması % kasılma oranında azalmaya sebep olmasına karşın relaksasyon kinetikleri üzerinde etkili olmamıştır.

SMB Uygulamasının Aksiyon Potansiyeli Üzerine Etkileri

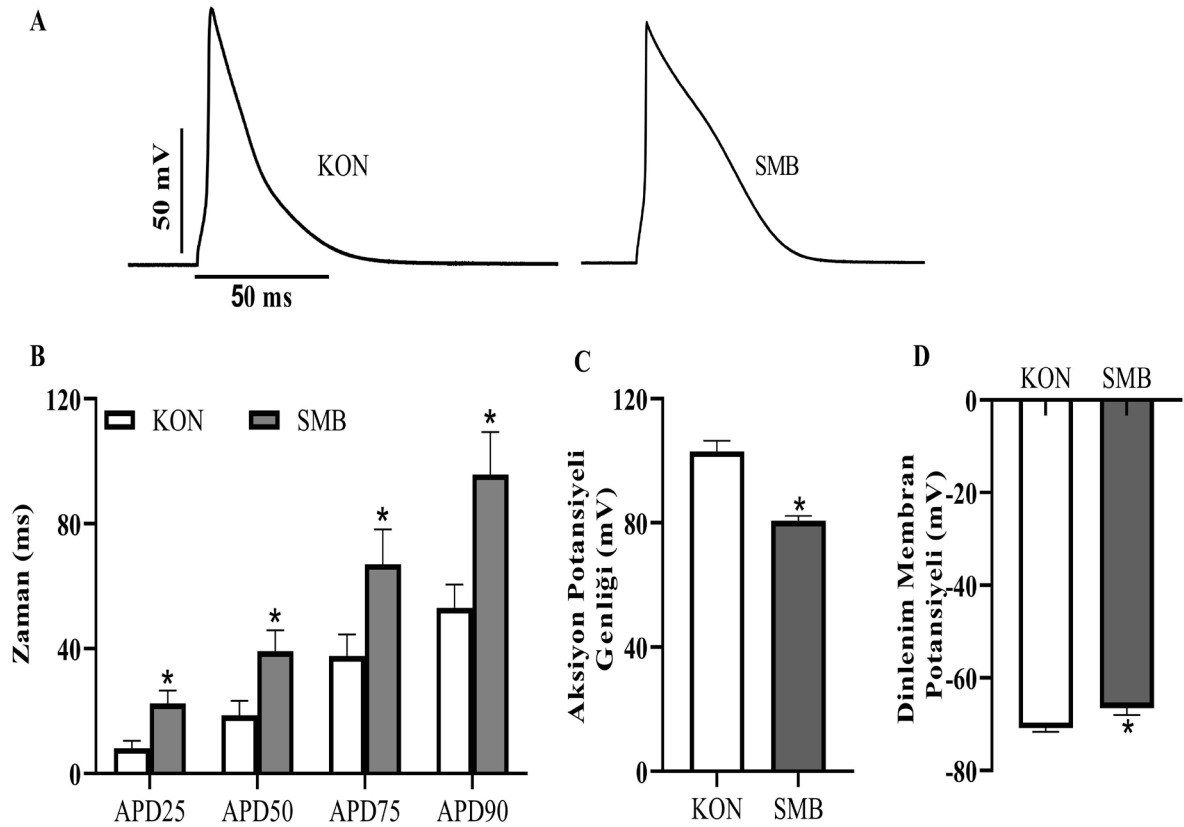
Aksiyon potansiyeli analizlerinde DMP, AP tepe değeri ve repolarizasyonun fazları incelenmiştir. Gruplardan elde edilen AP'lere ilişkin örnek kayıtlar Şekil 2.A'da verilmiştir. Analizlerin sonucunda SMB grubunun repolarizasyon sürelerinin ($22,45 \pm 4,11$ ms; $39,10 \pm 6,74$ ms; $67,06 \pm 11,05$ ms; $95,71 \pm 13,68$ ms), kontrol değerlerine ($8,12 \pm 2,35$ ms; $18,69 \pm 4,53$ ms; $37,63 \pm 6,92$ ms; $53,02 \pm 7,5$ ms) göre anlamlı düzeyde uzun olduğu görülmüştür (Şekil 2B).

Ayrıca AP genliği incelendiğinde KON grubuna göre SMB grubunda genliğin anlamlı düzeyde düştüğü belirlenmiştir ($101,99 \pm 3,45$ mV; $80,62 \pm 1,67$ mV, KON ve SMB grupları sırasıyla) (Şekil 2C). Diğer yandan altı haftalık deney sürecinin sonunda SMB grubu sıçanlarından izole edilen miyositlerden elde edilen AP kayıtlarında DMP değerlerinin de daha pozitif olduğu görülmüştür (KON: $-70,86 \pm 0,77$ mV; S: $-66,52 \pm 1,55$ mV) (Şekil 2D).

Kardiyak elektrofizyolojik uyarım ve geri dönüşün düzenli olarak yayılması, miyositler aracılığıyla normal bir kardiyak AP oluşumuna bağlıdır. AP'nin depolarizasyon ve repolarizasyon evreleri ise voltaja duyarlı iyon kanalları aracılığıyla oluşturulan akımlar aracılığıyla sürdürülür. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen kasılma ve AP'lerde oluşan değişikliklerin altında yatan iyonik mekanizmaları açığa çıkarmak



Şekil 1. 0,5 Hz frekansta uygulanan elektrik alan uyarısı ile uyarılan kardiyomiyositlerde elde edilen kasılma yanıtları. A. 0,5 Hz frekanslı uyarı için miyosit kasılma örneği, B. Miyosit % kısılma oranı, C. Tepeden relaksasyonun %50'sine iniş zamanı, D. Tepeden relaksasyonun %75'ine iniş zamanı, E. Tepeden relaksasyonun %90'ına iniş zamanı. Değerler ortalama±SEM olarak verilmiştir. KON grubu n= 22, SMB grubu n= 29, KON grubundan fark *p<0,05.



Şekil 2. Gruplara ait örnek aksiyon potansiyeli kayıtları ve AP analiz parametreleri. A. Gruplar için örnek AP kayıtları, B. Miyosit hücresi AP repolarizasyon evresinin %25, 50, 75 ve 90 (APD₂₅, APD₅₀, APD₇₅, APD₉₀)'ne inme süreleri, C. Aksiyon potansiyeli genliği, D. Dinlenim membran potansiyeli. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. KON grubu n= 15, SMB grubu n= 10, KON grubundan fark *p<0,05.

amacıyla miyosit hücrelerinde I_{to} , I_{ss} , I_{K1} ve I_{CaL} akımları incelenmiştir.

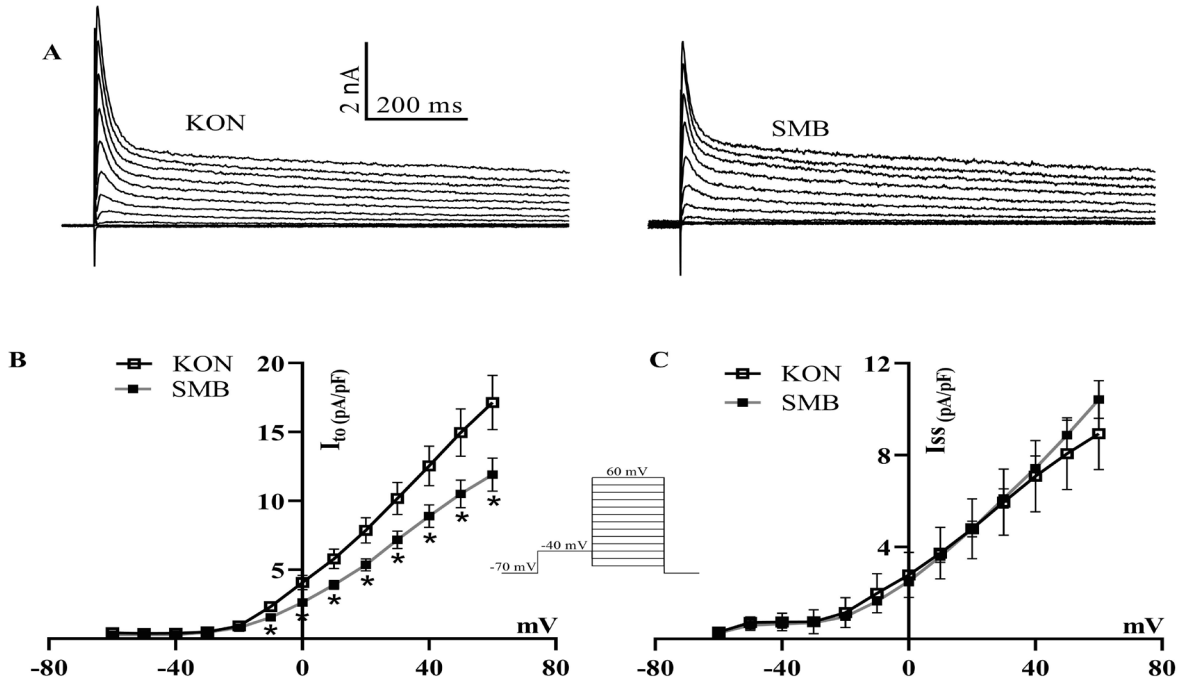
SMB Uygulamasının K^+ Akımları Üzerine Etkisi

Potasyum akımları AP'nin erken ve geç repolarizasyon fazlarının oluşmasında ve DMP'nin stabilizasyonunda görev olan iyonik akımlardır. Bu nedenle çalışmamızda, öncelikli olarak repolarizasyon sürecinin en önemli belirleyicilerinden olan I_{to} , I_{ss} akımları analiz edilmiştir. Gruplara ait ortalama akım yoğunluklarının zar potansiyeline göre değişim eğrileri ve örnek akım kayıtları Şekil 3'te gösterilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, KON grubuna kıyasla SMB grubunda I_{to} tepe değerinin anlamlı seviyede baskılandığı gözlenmiştir (KON: $17,14 \pm 1,97$ pA/pF; S: $11,91 \pm 1,20$ pA/pF, +60 mV için elde edilen değerler).

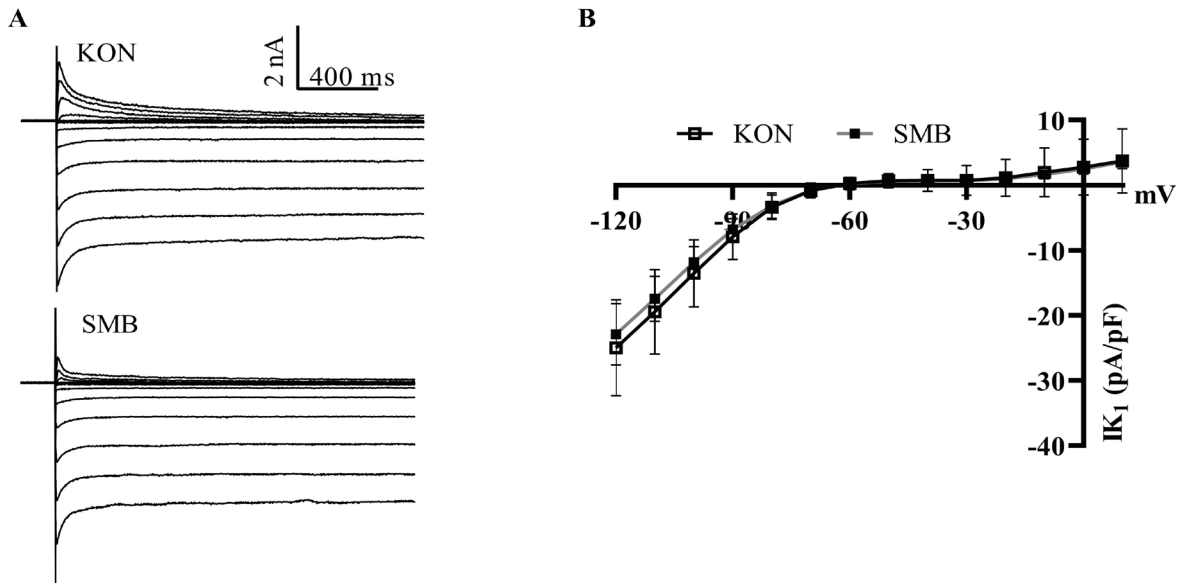
SMB uygulaması I_{ss} akımları üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır (KON: $8,93 \pm 1,56$ pA/pF; S: $10,43 \pm 0,83$ pA/pF, +60 mV için elde edilen değerler). Öte yandan dinlenim membran potansiyelinin stabil olmasını sağlayan I_{K1} akımları SMB uygulaması ile değişim göstermemiştir (Şekil 4A, B).

SMB Uygulamasının Ca^{2+} Akımları Üzerine Etkisi

L-tipi Ca^{2+} kanal akımları AP'nin oluşumunda etkili olmanın yanında, SR'dan RyR aracılığıyla Ca^{2+} salınımını tetikleyerek uyarılma-kasılma çiftlenimini düzenleyen primer hücrel mekanizmaların başında gelir. Bu nedenle çalışmamızda, SMB'in I_{CaL} akımları üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Şekil 5A'da örnek akım kayıtları verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, kronik SMB uygulamasının I_{CaL} genlikleri üzerinde anlamlı



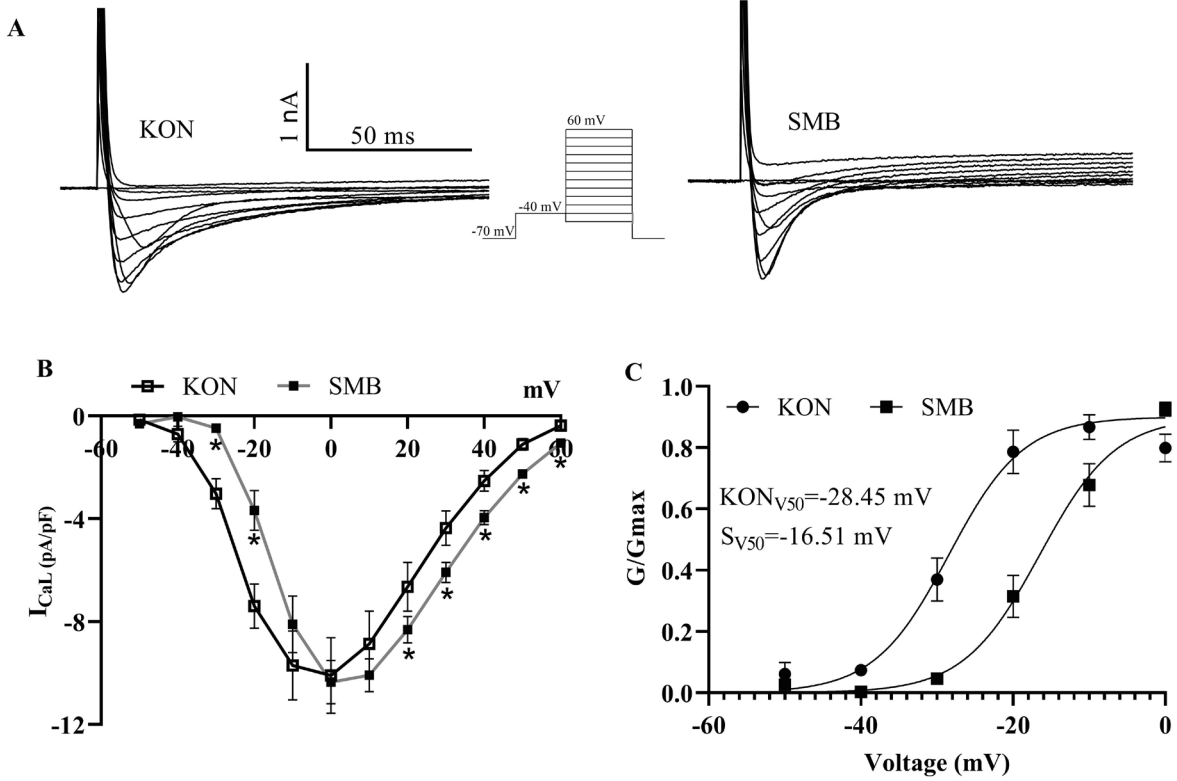
Şekil 3. Gruplara ait I_{to} - I_{ss} akımları ve I-V değişim eğrileri. A. Gruplara ait örnek potasyum akımları, B. I_{to} için I-V grafiği, C. I_{ss} için I-V grafiği. K^+ akımları -120 mV ile +60 mV arasında 10 mV'luk artışlarla 3 s süreli test pulsarı uygulanarak elde edilen kayıtların -60 mV ile +60 mV arasında kalan kısımlarının analizi ile elde edilmiştir. I_{to} , K^+ akımının tepe değerlerinden kuyruk kısmının (I_{ss}) çıkarılması ile elde edilmiştir. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. KON grubu n= 19, SMB grubu n= 16, KON grubundan fark * $p < 0,05$.



Şekil 4. Gruplara ait I_{K1} akımları ve I-V değişim eğrisi. A. Gruplara ait örnek I_{K1} akımları, B. I_{K1} için I-V grafiği. I_{K1} akımları -120 mV ile +60 mV arasında 10 mV'luk artışlarla 3 s süreli test pulsarı uygulanarak elde edilen kayıtların -120 mV ile +10 mV potansiyelleri arasında kalan kayıtların kuyruk kısımlarının analizi ile elde edilmiştir. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. KON grubu n= 19, SMB grubu n= 16, KON grubundan fark * $p < 0,05$.

etki oluşturmadığı (KON: $-10,10 \pm 1,47$ pA/pF; S: $-10,36 \pm 0,85$ pA/pF, 0 mV için elde edilen değerler) belirlenmiştir (Şekil 5B). Diğer yandan, SMB uygulaması I_{CaL} akımlarının kararlı durum aktivasyon dinamiklerinde (G/G_{maks}) anlamlı değişikliğe sebep olmuştur (Şekil 5C).

I_{CaL} akımlarının kondüktans-voltaj eğrisi incelendiğinde V_{50} değeri KON grubu için $-28,45$ mV ($k=4,88$) ve SMB grubu için $-16,51$ mV ($k=4,99$) elde edilmiştir. Sonuç olarak SMB uygulamasının aktivasyon potansiyelini daha pozitif potansiyellere kaydıracağı bulunmuştur.



Şekil 5. Gruplara ait I_{CaL} akımları A. Gruplara ait örnek I_{CaL} akımları, B. I_{CaL} için I-V grafiği, C. Ca akımlarının kararlı durum aktivasyon dinamiği (G/G_{maks}). Kayıtlar -50 mV'tan 10 mV'luk artışlarla $+60$ mV'a kadar 300 ms'lik depolarize edici pulslar uygulanarak 12 farklı voltaj seviyesinde alınmıştır. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. KON grubu $n=14$, SMB grubu $n=19$, KON grubundan fark * $p<0,05$.

TARTIŞMA

İnsanlar hem eksojen hem de endojen olarak SO_2 ve bileşiklerine maruz kalırlar. Endojen sülfidler, vücudun sülfür içeren amino asitlerinin normal işleyişinin bir sonucu olarak üretilir (27). Öte yandan eksojen SO_2 bileşikleri, bazı yiyecek ve içeceklerde koruyucu olarak veya bir fermantasyon ürünü olarak bulunur (28). SMB'nin asitler ve suyla

reaksiyona girerek toksik SO_2 gazı açığa çıkardığı ve sodyum bisülfid ile karşılaştırıldığında asitler ve suyla reaksiyona girmeye daha yatkın olduğu bilinmektedir (29). Daha önce yapılan çalışmalar, SO_2 'ye maruz kalmanın birçok kardiyovasküler hastalık, nörotoksisite, genotoksisite ve ölüm oranı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (30). Bu nedenle çalışmamızda, gereksiz morbidite ve mortaliteyi ortadan kaldırmak için kronik olarak uygulanmış

olan SMB'nin sıçan kardiyomiyositlerinde kasılma ve iyonik akımlar üzerine olan etkileri incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar: 1) SMB uygulanan sıçan kardiyomiyositlerinde fraksiyonel kasılma azalmış ancak relaksasyon zamanları etkilenmemiştir. 2) Uyarılma kasılma çiftleniminin temelini oluşturan AP'nin analizleri sonucunda APD'nin tüm fazlarda uzadığı, genliğinin azaldığı ve DMP'nin ise daha pozitif değerlere kaydığı gözlenmiştir. 3) AP oluşumunda görev alan K⁺ akımlarından I^{to} önemli düzeyde baskılanırken I^{ss} ve I^{K1} akımları etkilenmemiştir. 4) Kasılmanın düzenli sürdürülmesinde çok önemli bir yere sahip olan Ca²⁺ akımlarının yoğunluğunun değişmediği ancak kondüktans-voltaj ilişkisinin önemli düzeyde pozitif kaydığı tespit edilmiştir.

İnsanlar, metiyonin ve sistein gibi sülfür içeren aminoasitlerin metabolizması sırasında endojen sülfite, katkı maddesi olarak eklendiği ürünlerin tüketilmesi (25) ve hava kirliliği sonucu ise ekzojen SO₂ bileşiklerine maruz kalmaktadırlar. SO₂ bileşiklerin 1959 yılından beri FDA onayıyla gıda katkı maddeleri olarak sofralarımızda yer almaktadır (31). Yapılan bir çalışmada, 72 mg/kg/gün dozunda alınan SO₂ bileşiklerinin zararlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (32). Bu çalışmaya dayanarak WHO, 100 katlık güvenlik faktörünü de ekleyerek günlük 0,7 mg/kg sülfid dozunun zararlı etkisinin olmayacağını açıklamıştır. Ancak, SO₂ ve bileşiklerini içeren ürünlerin tüketilme oranları ve sıklığına bağlı olarak bu dozun üzerine çıkılabileceği pek çok araştırma ile ortaya konmuş, hatta toksik etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (28,33). Gerek ani anafilaktik reaksiyonlar gerekse solunum yollarındaki ve ciltteki iritan etkileri sebebiyle SO₂ bileşiklerinin diyet yoluyla alımı bilim camiası tarafından inceleme altına alınmıştır. Bu nedenle bir yandan deneysel araştırmalarla SO₂ bileşiklerinin alımının çeşitli sistemler üzerindeki doz bağımlı etkileri incelenirken, diğer yandan halk sağlığı taramaları ile farklı popülasyonlarda SO₂ bileşiklerine maruziyetin maruziyetinin belirlenmesine yönelik çalışmalar

devam etmektedir (34,35). SMB'nin doz bağımlı etkileri incelenen çalışmada, beyin dokusunda 100 mg/kg/gün dozunun toksik etki oluşturduğunu gösterilmiştir (36). Bu nedenle çalışmamızda daha önce toksik etkileri saptanan 100 mg/kg/gün SMB dozunun kardiyomiyositler üzerine olan etkilerinin çalışılması uygun bulunmuştur.

Hayvan deneylerinde ve klinik araştırmalarda, SO₂'nin kalp atım hızını değiştirmek, hipertansiyonu azaltmak ve enflamatuar reaksiyonlara katılmak gibi çeşitli kardiyovasküler fonksiyonlara sahip olduğu bulunmuştur (10,37). SO₂ bileşiklerinin (Na₂SO₃ / NaHSO₃) fizyolojik bir dozunun izole arterlerde hafifçe gevşemeye sebep olduğu ve etkinin konsantrasyon bağımlı (1-12 mmol/L) bir etki olduğu gözlenmiştir (38). Ayrıca yapılan bir çalışmada ekzojen SO₂ bileşiklerinin miyokard üzerinde negatif bir inotropik etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (10). Toksik doz olan 100 mg/kg SMB'nin kasılmayı baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu ancak relaksasyon zamanları üzerinde etki oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca miyositlerde uyarılma-kasılma çiftlenimini büyük oranda kontrol eden AP'nin süresinin uzadığını gösterdik. Lai ve ark. (23) yapmış oldukları çalışmada; HL-1 atriyum miyositler üzerine uyguladıkları 30 µM SMB'nin bizim sonuçlarımızla benzer şekilde APD₉₀'ı önemli ölçüde uzattığını ancak DMP'yi etkilemediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda ise hem DMP'de hem de AP genliğinde değişim elde edilmiştir. Elde edilen sonuçların farklılığı çalışılan hücre tipinin farklı olması ya da SO₂ bileşiklerinin kronik ve akut etkilerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda; kronik olarak uygulanmış olan SMB'nin AP'de neden olduğu değişimlerin altında yatan mekanizmayı açıklayabilmek amacıyla ilk olarak APD'nin temel belirleyicisi olan K⁺ akımları incelenmiştir. APD'nin uzaması ile tutarlı olarak I_{to} baskılanmıştır ancak SMB uygulaması I_{ss}'ler üzerinde etkili olmamıştır. Önceki çalışmalar, SMB'nin farklı K⁺ akımlarının genliğini arttırdığını bildirmiştir (19,39).

Ancak yakın dönemde yapılan bir çalışmada, delayed rectifier K^+ akımlarının SMB uygulaması ile azaldığı gösterilmiştir. SMB uygulamasının I_{ss} üzerinde etkili olmaması yapılan çalışmalarda ortak sonuç gibi görünmektedir. Ribera ve ark. (40) 10 mg SO_2 /kg veya 25 mg/kg/gün ile 28 günlük pişmiş bisküvi diyetinden sonra sıçanlarda hiçbir yan etki gözlemlenmediğini bildirmiştir. Elde edilen çelişkili bulgular SMB'nin yan etkilerinin doz ve maruz kalınan süre ile doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir.

SMB'in AP'nin genliği üzerine olan etkilerine dair direkt yapılan analiz yoktur ancak AP'nin tetiklenmesinden ve genliğin büyüklüğünden sorumlu olan I_{Na} ile ilgili değişimler incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda, perfüzyonla hücre üzerine uygulanan farklı dozlarda SO_2 bileşiklerinin doz bağımlı olarak I_{Na} akımlarını artırdığı, inaktivasyon eğrisinde pozitif kaymaya neden olduğu (23), iletkenlik-voltaj ilişkisini hiperpolarizasyon yönünde kaydıracağı gösterilmiştir (19). Ancak bizim AP genliğinde anlamlı bir azalma olmuştur ve bu I_{Na} baskılanması ile ilişkili olabilir. Uygulamış olduğumuz doz toksik seviye olarak kabul edilmektedir ve uzun süreli sistemik maruziyet söz konusudur. Dolayısıyla K^+ akımlarında farklı dozlarda elde edilen farklı sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak AP genliğindeki azalmanın I_{Na} 'daki azalma ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca negatif membran potansiyellerinde, I_{K1} iletkenliği diğer herhangi bir akımdan çok daha büyüktür ve DMP'nin K^+ denge potansiyeline yakın bir değerde sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptir. Bu nedenle I_{K1} 'in fizyolojik modülasyonunun uyarılabilirlik üzerinde önemli etkileri olması muhtemeldir. Çalışmamızda, I_{K1} akımlarında bir değişim elde edilmemiştir ancak DMP değerlerinde pozitif kayma gözlenmiştir. Bu sonuç SMB'nin DMP'nin oluşumunda ve korunmasında görev alan asetilkolin ile aktive olan K^+ kanalları, büyük kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanalları ya da

klorür akımları gibi diğer bazı yapılar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. SMB'in DMP'de meydana getirdiği değişimler ve I_{K1} üzerinde etkili olmaması bu olayların daha detaylı çalışılması gerektiğini göstermektedir.

Kardiyak AP süresinin uzamasına neden olabilecek bir diğer iyon akımı da I_{CaL} akımıdır. Eksojen SO_2 bileşiklerinin, I_{CaL} ile ilişkili bir mekanizma yoluyla miyokard üzerinde negatif bir inotropik etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (10). Zhang ve ark. (21), yapmış oldukları çalışmalarda; SO_2 ve SO_2 bileşiklerinin sıçan kardiyomiyositlerindeki I_{CaL} 'yi baskılayabileceğini doğrulamıştır (21). Ancak bazı sonuçlar bu bulgulardan farklıdır. İlk çalışmalarında Nie ve Meng (22), SO_2 bileşiklerinin doz bağımlı olarak izole sıçan ventriküler miyositlerinde I_{CaL} 'yi artırdığını göstermiştir. Diğer yandan 30 μ M SMB uygulanan bir çalışmada ise I_{CaL} 'nin değişmediği gösterilmiştir. Çalışmamızda; SMB'in uzun süreli uygulamasının sonucunda I_{CaL} akım yoğunluğunun değişmediğini ancak kondüktans-voltaj ilişkisinin pozitif kaydığı gösterilmiştir. Bu sonuç I_{CaL} 'nin de APD uzamasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak SO_2 ve bileşiklerinin L-tipi Ca^{2+} kanallarının özelliği üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda, kronik olarak uygulanan SO_2 ve türevlerinin sıçan kardiyak miyositlerinde voltaj kapılı iyon kanallarını modüle edebileceği ve bu modülasyonu I_{to} 'nun akım yoğunluğunu baskılayarak ve I_{CaL} akımının aktivasyon kinetiğini değiştirerek meydana getirdiği ortaya konulmuştur. İyonik akımlarda meydana gelen bu değişimler AP ve kasılma üzerinde önemli değişikliklere sebep olmuştur. Bu nedenle çalışmamız, inhalasyon ile alınan SO_2 veya bileşiklerini içeren besinlerin (bisülfid, metabisülfid vb.) alınmasının kardiyak miyositlerde voltaja duyarlı iyon kanalları üzerinde etkili olarak aritmilere yol açabileceğini öne sürmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Bakım-Kullanım ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 07/04/2008 ve Karar No: 06).

KAYNAKLAR

1. Kayraldiz A, Kaya FF, Canimoğlu S, Rencüzoğulları E. Mutagenicity of five food additives in Ames/Salmonella/microsome test. *Ann Microbiol*, 2006;56(2):129-33.
2. Shapiro R. Genetic effects of bisulfite (sulfur dioxide). *Mutat Res*, 1977;39(2):149-75.
3. Jin H, Du S, Zhao X, Wei H, Wang Y, Liang Y, et al. Effects of endogenous sulfur dioxide on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2008;29(10):1157-66.
4. Du J, Zhang C, Yan H, Tang C. A newly found gasotransmitter, hydrogen sulfide, in the pathogenesis of hypertension and other cardiovascular diseases. *Curr Hypertens Rev*, 2006;2(2):123-6.
5. Meng Z, Zhang H. The vasodilator effect and its mechanism of sulfur dioxide-derivatives on isolated aortic rings of rats. *Inhal Toxicol*, 2007;19(11):979-86.
6. Meng Z, Geng H, Bai J, Yan G. Blood pressure of rats lowered by sulfur dioxide and its derivatives. *Inhal Toxicol*, 2003;15(9):951-59.
7. Chang C-C, Tsai S-S, Ho S-C, Yang C-Y. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Taipei, Taiwan. *Environ Res*, 2005;98(1):114-9..
8. Wong TW, Tam WS, Wong AH. Association between daily mortalities from respiratory and cardiovascular diseases and air pollution in Hong Kong, China. *Occup. Environ Med*, 2002; 59(1): 30-5.
9. Xu Z, Yu D, Jing L, Xu X. Air pollution and daily mortality in Shenyang, China. *Arch Environ Health*, 2000;55(2):115-20.
10. Zhang SQ, Du JB, Tian Y, Geng B, Tang CS, Tang XY. Effects of sulfur dioxide on cardiac function of isolated perfusion heart of rat. *Procedia Environ Sci*, 2008;88(12):830-4.
11. Walsh KB, Parks GE. Changes in cardiac myocyte morphology alter the properties of voltage-gated ion channels. *Cardiovasc Res*, 2002;55(1):64-75.
12. Xiao YF, Zeind AJ, Kaushik V, Perreault-Micale CL, Morgan JP. Mechanism of suppression of cardiac L-type Ca(2+) currents by the phospholipase A(2) inhibitor mepacrine. *Eur J Pharmacol*, 2000;399(2-3):107-16.
13. Huang CLH. Murine electrophysiological models of cardiac arrhythmogenesis. *Physiol Rev*, 2017;97(1):283-409.
14. Lopatin AN, Nichols CG. Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). *J Mol Cell Cardiol*, 2001;33(4):625-38.

15. Miake J, Marbán E, Nuss HB. Functional role of inward rectifier current in heart probed by Kir2.1 overexpression and dominant-negative suppression. *J Clin Invest*, 2003;111(10):1529-36.
16. Meng Z-Q, Sang N. Effect of SO₂ derivatives on sodium currents in acutely isolated rat hippocampal CA1 neurons. *Sheng Li Xue Bao*, 2002;54(3):267-70.
17. Du Z, Meng Z. Effects of derivatives of sulfur dioxide on transient outward potassium currents in acutely isolated hippocampal neurons. *Food Chem Toxicol*, 2004;42(8):1211-6.
18. Du Z, Meng Z. Modulation of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons by sulfur dioxide derivatives. *Brain Res*, 2004;1010(1-2):127-33.
19. Nie A, Meng Z. Sulfur dioxide derivative modulation of potassium channels in rat ventricular myocytes. *Arch Biochem Biophys*, 2005;442(2):187-95.
20. Nie A, Meng Z. Study of the interaction of sulfur dioxide derivative with cardiac sodium channel. *Biochim Biophys Acta*, 2005;1718(1-2):67-73.
21. Zhang R-Y, Du J-B, Sun Y, Chen S, Tsai H-J, Yuan L, et al. Sulfur dioxide derivatives depress L-type calcium channel in rat cardiomyocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011;38(7):416-22.
22. Nie A, Meng Z. Modulation of L-type calcium current in rat cardiac myocytes by sulfur dioxide derivatives. *Food Chem Toxicol*, 2006;44(3):355-63.
23. Lai MC, Hung TY, Lin KM, Sung PS, Wu SJ, Yang CS, et al. Sodium metabisulfite: effects on ionic currents and excitotoxicity. *Neurotox Res*, 2018;34(1):1-15.
24. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000;894:i-xii, 1-253.
25. Woo WH, Yang H, Wong KP, Halliwell B. Sulphite oxidase gene expression in human brain and in other human and rat tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003;305(3):619-23.
26. Ozturk N, Yaras N, Ozmen A, Ozdemir S. Long-term administration of rosuvastatin prevents contractile and electrical remodelling of diabetic rat heart. *J Bioenerg Biomembr*, 2013;45(4):343-52.
27. Cooper AJ. Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Annu Rev Biochem*, 1983;52:187-222.
28. Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Am Coll Nutr*, 1995;14(3):229-32.
29. Atkinson DA, Sim TC, Grant JA. Sodium metabisulfite and SO₂ release: an under-recognized hazard among shrimp fishermen. *Ann Allergy*, 1993;71(6):563-6.
30. Meng Z. Oxidative damage of sulfur dioxide on various organs of mice: sulfur dioxide is a systemic oxidative damage agent. *Inhal Toxicol*, 2003;15(2):181-95.
31. Schroeter LC. Sulfur Dioxide, Applications in Foods, Beverages and Pharmaceuticals, First Edition. London: Pergamon Press Inc., 1966.
32. Til HP, Feron VJ, De Groot AP. The toxicity of sulphite. I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. *Food Cosmet Toxicol*, 1972;10(3):291-310.
33. Gunnison AF, Jacobsen DW, Schwartz HJ. Sulfite hypersensitivity. a critical review. *CRC Crit Rev Toxicol*, 1987;17(3):185-214.
34. Bemrah N, Vin K, Sirot V, Aguilar F, Ladrat A-C, Ducasse C, et al. Assessment of dietary exposure to annatto (E160b), nitrites (E249-250), sulphites (E220-228) and tartaric acid (E334) in the French population: the second French total diet study. *Food Addit Contam Part A*, 2012;29(6):875-85.

35. Zhang Q, Bai Y, Yang Z, Tian J, Meng Z. The molecular mechanisms of sodium metabisulfite on the expression of K ATP and L-Ca²⁺ channels in rat hearts. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015;72(3):440-6.
36. Ozturk N, Yargicoglu P, Derin N, Akpınar D, Agar A, Aslan M. Dose-dependent effect of nutritional sulfite intake on visual evoked potentials and lipid peroxidation. *Neurotoxicol Teratol*, 2011;33(2):244-54.
37. Zhao X, Jin HF, Du SX, Tang CS, Du JB. The effect of sulfur dioxide on blood pressure and aortic structure of spontaneously hypertensive rat. *Chinese Pharmacol Bull*, 2008.
38. Du S, Jin H, Bu D, Zhao X, Geng B, Tang C, et al. Endogenously generated sulfur dioxide and its vasorelaxant effect in rats 1. *Acta Pharmacol Sin*, 2008;29(8):923-30.
39. Nie A, Wei C, Meng Z. Sodium metabisulfite modulation of potassium channels in pain-sensing dorsal root ganglion neurons. *Neurochem Res*, 2009;34(12):2233-42.
40. Ribera D, Jonker D, Narbonne JF, O'Brien J, Antignac E. Absence of adverse effects of sodium metabisulphite in manufactured biscuits: results of subacute (28-days) and subchronic (85-days) feeding studies in rats. *Food Addit Contam*, 2001;18(2):103-14.

Kene teması ile gelişen rikettsiyoz: bir olgu sunumu

Tick-borne rickettsiosis: a case report

Güliz UYAR GÜLEÇ¹ (ID), Aysima BİLTEKİN¹ (ID), Serhan SAKARYA¹ (ID)

ÖZET

Kene türleri ve kene kaynaklı hastalıklar açısından ülkemiz riskli bir konumdadır. Keneler bakteri, virüs, parazit gibi pek çok enfeksiyon ajanının vektörü olabilirler. Rikettsiyoz; kene, bit, pire gibi vektörler ile taşınan ateş, döküntü, ısırık yerinde eskar (tache noire) ile karakterize zoonotik bir hastalıktır. Klinik tablo ve laboratuvar bulguları özgül olmadığından diğer kene kaynaklı hastalıklar ile karışabilmektedir. Kenelerin aktif olduğu bahar ve yaz aylarında ateş, döküntü bulguları ile gelen olgularda epidemiyolojik öykü iyi sorgulanmalıdır. Bu yazıda kene tutunması sonrası yakınmaları başlayan, öncelikle Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ön tanısı ile yatırılan kırk altı yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Ateş yüksekliği, baş ve yaygın eklem ağrısı yakınmaları olan olguda kenenin tutunduğu yerde 'tache noire' ile uyumlu lezyon saptanmış, geç dönemde vücudunda makülopapuler döküntüler gelişmiştir. Ayrıntılı epidemiyolojik öyküsü ile kene tutunması olduğu sırada endemik bir bölgede olduğu öğrenilen olguda *Rickettsia conorii* seropozitifliği saptanmıştır. Olgu doksisisiklin tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz benekli ateşi, *Rickettsia conorii*, kene kaynaklı hastalıklar

ABSTRACT

Turkey is in a risky position in terms of tick types and tick-borne diseases. Ticks can be vectors of many infectious agents such as bacteria, viruses, and parasites. Rickettsiosis is a zoonotic disease transmitted by ticks, lice, fleas, and mites. It is characterized by fever, rash, eschar at the bite site (tache noire). Since the clinical picture and laboratory findings are nonspecific, they can be confused with other tick-borne diseases. Epidemiological history should be questioned well in cases with fever and rash in spring and summer months when ticks are active. In this article, a forty-six-year-old male patient whose complaints started after tick bite and who was hospitalized with the pre-diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) was presented. His complaints were high fever, headache, and arthralgia. A lesion compatible with "tache noire" was detected in the tick bite place, and maculopapular rash developed on the body in the late period. With his detailed epidemiological history, it was learned that he was in an endemic area during tick exposure. *Rickettsia conorii* seropositivity was detected in the case. He has been successfully treated with doxycycline therapy.

Key Words: Mediterranean spotted fever, *Rickettsia conorii*, tick-borne diseases

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın



İletişim / Corresponding Author : Güliz UYAR GÜLEÇ

Adnan Menderes Üni. Tıp Fak. Hast. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. AD. Aydın - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 22.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.87360

Uyar Güleç G, Biltekin A, Sakarya S. Kene teması ile gelişen rikettsiyoz: bir olgu sunumu.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 101 - 106

GİRİŞ

Keneler, vektör kaynaklı hastalıkların en önemli taşıyıcıları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteri, virüs ve parazitleri içeren önemli sayıda enfeksiyon ajanının bulaşından keneler sorumludur. Ülkemiz coğrafik yerleşimi ve iklim özellikleri nedeniyle kene ve kene kaynaklı hastalıklar açısından riskli durumdadır. Ülkemizde görülen kene ile geçişi gösterilmiş zoonozlar arasında borreliyoz, riketsiyoz, tularemi, KKKA, kene kaynaklı ensefalit, babesiyoz sayılabilir (1,2).

Riketsiyoz, *Rickettsia* ve *Orientia* türlerinin etken olduğu, dünya çapında görülen en eski vektör kaynaklı zoonotik hastalıklardan biridir. Bit, pire, kene, akar gibi eklembacaklılar tarafından taşınan *Rickettsia* türlerinin Avrupa'da görülen riketsiyoz vakalarında etiyolojik ajan olduğu bilinmektedir. *Rickettsia* türleri benekli ateş grubu ve tifüs grubu olmak üzere iki bölümde incelenir (3). Akdeniz benekli ateşinde (ABA), kahverengi köpek kenesi (*Rhipicephalus sanguineus*) tarafından taşınan *Rickettsia conorii* etkindir. Olguların çoğu kenelerin aktif olduğu yaz aylarında görülür (4). Hastalık özellikle ülkemizin de içinde olduğu Akdeniz kıyısı ülkeleri, Afrika ve Hindistan'da endemik olarak görülmektedir (2).

Benekli ateş grubu riketsiyozlar genellikle ateş, makulopapuler döküntü ve bazı olgularda ısırık yerinde 'tache noire' olarak adlandırılan eskar ile karakterizedir. Hastaların çoğunda baş ağrısı, kas ve/veya eklem ağrısı yakınmaları saptanır. Semptom şiddeti hafif ile hayatı tehdit eden arasında değişebilir (4,5).

Bu olgu sunumunda; kene teması ile gelişen *R. conorii* seropozitifliği saptanan bir riketsiyoz olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulması amaçlanmıştır. Kene teması öyküsü ve ateş saptanan bu olguda öncelikle KKKA düşünülmüştür. Hastanın ayrıntılı anamnezi ve bulgularına göre kene kaynaklı diğer enfeksiyonların da ayırıcı tanıda yer alması gerekliliği vurgulanmıştır.

OLGU

Kırk altı yaşında erkek hasta, 19 Haziran 2019 tarihinde sol kulağında kene fark etmiş ancak aynı gün bir müdahalede bulunmayıp bir gün sonra keneyi kendi çıkartmıştır. Üç gün sonra yaygın eklem ağrısı ve üşüme titreme ile gelen ateş yakınması başlamış. Yakınmalarının üçüncü gününde dış merkeze başvuran hasta tarafımıza KKKA ön tanısı ile sevk edilmiştir. Bilinen bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hasta başvurduğunda genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante görülmüştür. Belirgin baş ağrısı yakınması mevcuttu. Vücut sıcaklığı 38,5°C ölçülmüştür. Fizik muayenesinde sol kulakta kenenin tutunduğu yerde nekrotik yara (Şekil 1) dışında özellik saptanmıştır. Başvurusundaki ve takibindeki laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastadan KKKA ön tanısı ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne gönderilmek üzere serum örneği alınmıştır. Oral ribavirin tedavisi 30mg/kg yükleme dozunu takiben, 4 gün 6 saatte bir 15



Şekil 1. Kulakta kene tutunan yerde eskar

Tablo 1. Hastanın başvuru ve takibinde laboratuvar değerleri

Tetkik (birim)(normal aralık)	Başvuru esnasında	6. gün (tedavi öncesi)	1. ay (tedavi sonrası kontrol)
Hemoglobin (gr/dL)	14,6	14,1	14,6
Hematokrit (%)	42,4	42,4	42,4
Lökosit (/ μ L)	5060	7140	4570
Trombosit (/ μ L)	170000	192000	218000
AST (U/L)(5-34)	38	77	22
ALT (U/L) (0-55)	36	79	24
LDH (U/L) (125-243)	337	425	181
CK (U/L)(30-200)	591	1022	16
CRP (mg/L) (0-5)	54,8	86,5	<2
Sedimentasyon (mm) (0-20)	-	48	8

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktik dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, CRP: C- reaktif protein.

mg/kg ve sonraki 6 gün 8 saatte bir 7,5 mg/kg olacak şekilde düzenlenmiştir. Ateşli dönemde iki gün ara ile alınan iki set kan kültüründe üreme olmamıştır. Takibinde trombosit değerlerinde düşme olmayan ancak tedavisinin 7. gününde ateş yüksekliği devam eden hastada ayırıcı tanıda bruselloz, borrelioz, leptospiroz ve riketsiyoz düşünülerek serolojik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri için örnekler alınmıştır. Normalde Ege Bölgesi'nde ikamet eden hastanın öyküsü derinleştirildiğinde arıcılık nedeni ile Tekirdağ'da bulunduğu sırada kene tutunması olduğu öğrenilmiştir. Ribavirin tedavisi sonlandırılarak riketsiyoz ön tanısı ile doksisisiklin 2x100 mg tablet tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 2. gününden itibaren ateş yanıtı alınan hastanın gövde, kol ve bacaklarında basmakla solan yaygın olmayan makulopapuler döküntüler gelişmiştir. Doksisisiklin tedavisi 7 güne tamamlanan hasta taburcu edilmiştir. Kontrolde geldiğinde ateş, baş ağrısı yakınmaları ve döküntüleri kaybolan hastanın laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda saptanmıştır. KKKA virüs PCR ve immunglobulin M (IgM), *Brusella* aglütinasyonu,

Borrelia IgM ve IgG, *Leptospira* PCR analizleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Kan örneklerinde; *Rickettsia* PCR negatif iken serum indirekt immunfloresan antikor testi (IFA) ile *R. conorii* IgM 1/192, IgG 1/640 titrede pozitif saptanmıştır. IFA için sınır değerler olarak tek serum örneğinde IgM için 1/192 ve IgG için 1/40 altındaki titrelerin negatif kabul edilmesi önerilmektedir. Hastanın takibinde IgG titre kontrolü yapılmamıştır.

Bu olgu sunumu için hastadan "Aydınlatılmış Onam Formu" alınmıştır.

TARTIŞMA

Zorunlu hücre içi bakteriler olan riketsiyalar endotelyal tropizm gösterirler. İnokulasyonu takiben konak hücreye fagositoz yolu ile girerler. *OmpA*, *OmpB*, *Sca1* ve *Sca2* gibi riketsiyal yüzey proteinleri endotelyal hücrelere adezyonu ve girişi kolaylaştırır. Ayrıca *OmpB*'nin kompleman aracılı temizlenmeden kaçışı kolaylaştırdığı da bilinmektedir (6).

Benekli ateş grubundaki riketsiyalar hücrenin

nükleusunda, tifüs grubundakiler sitoplazmada, *Coxiella*'lar ise yalnız sitoplazmik vakuollerde üreyebilirler. Endotel sitoplazmasında veya nükleuslarında bazen de kapiller, arteriyol ve küçük arterlerin düz kas hücrelerinde çoğalan bakteriler endotel hücre hasarı ile endotel lezyonlarının oluşmasına yol açarlar (7). Endotel hasarı ile gelişen vasküler geçirgenlik artışı ödem, hipovolemi, hipotansiyon ile seyreden şiddetli klinik bulgulardan sorumlu patofizyolojik mekanizmadır (6).

İnkübasyon periyodunu takiben hastalarda titreme ile gelen ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı ve miyalji yakınmaları gelişir. Ateşi takiben genellikle ekstremitelerde başlayan, avuç içi ve ayak tabanını da tutan makulopapuler karakterde bir döküntü görülür (3). Olguların daha çok Mayıs-Ekim ayları arasında başvurması, endemik bölgede bulunma, kene teması, hayvancılık, çiftçilik gibi ortak özellikleri göze çarpmaktadır (8-10). Olgumuz kene tutunmasından 3-4 gün sonra başlayan 39°C'yi geçen ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı yakınmaları ile başvurmuştur. ESCAR, ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)*Coxiella*, *Anaplasma*, *Rickettsia* ve *Bartonella* Çalışma grubu (ABA tanısı için epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren "Avrupa'da Kene ile Bulaşan Bakteriyel Hastalıklar Tanı Kılavuzu"nda belirtilen tanı kriterleri göre skorun 25'in üzerinde olmasının kene ile ilişkili bakteriyel hastalıklar için risk oluşturduğunu belirtmiştir (9). Olgumuzda; ESCAR skoru 37 olarak hesaplanmıştır.

Trakya bölgesinden bildirilen 128 vakalık bir olgu serisinde makulopapuler döküntülerin ateş başlangıcından sonra 12 saat-10 gün içinde başladığı bildirilmiştir. Olguların %84,4'ünde avuç içi ve ayak tabanında döküntü, %70,3'ünde eskar saptanmıştır (9). Olgumuzda döküntüler ateş başlangıcından sonra geç dönemde, yaklaşık 12 gün sonra ortaya çıkmıştır. Palmoplantar bölgelerde döküntü saptanmamıştır. Karakteristik eskar varlığı çeşitli serilerde değişen oranlarda bildirilmiştir. Özgüneş ve ark. (7) 20 olguyu

değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların tümünde eskar saptadıklarını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (11)'nin 16 olguluk serilerinde ise bu oran %50 olarak saptanmıştır.

Standart laboratuvar tetkiklerinde; trombositopeni, lökosit sayısında anormallikler ve artmış karaciğer fonksiyon testleri gibi özgül olmayan değişiklikler saptanabilir (4). Olgumuzda; hemogram değerlerinde bozulma olmamasına karşın AST, ALT, CK ve LDH düzeylerinde artma saptanmıştır. Şengöz ve ark. (8)'nin 56 olguluk serilerinde trombositopeni %25 olguda görülürken, karaciğer fonksiyon testinde anormalliklerin daha yüksek oranlarda saptandığını bildirmişlerdir (8).

Olgumuz; kene tutunması olduğu sırada Tekirdağ ilinin kırsal bölgesinde olduğunu bildirmiştir. Literatür incelemesi sonucunda ülkemiz açısından Marmara Bölgesinde ve özellikle Trakya'da hastalığın yoğunlaştığını söylemek mümkündür (9). Ancak hastalığın bu bölgelerle sınırlı kaldığı söylenemez. Ülkemizin Kuzey Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada; seropozitivite oranı IFA ile %11,7 olarak bildirilmiştir (10). Antalya ve Mersin ilinde yapılan çalışmalarda ise sırasıyla %13,7 ve %9,8 seropozitivite saptanmıştır (12,13). Çorum ilinde insanlara tutunan kene türlerinde riketsiya varlığı araştırılmış ve *R. aeschlimannii*, *R. sibirica mongolitimonae*, *R. raoultii*, *R. slovacica* tespit edilmiştir (14).

Yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılım açısından riketsiyozlar ve KKKA arasında fark görülmemektedir (8). KKKA virüsünün insana ana bulaş yolu kene tutunmasıdır. Enfekte vücut sıvıları ve dokuları ile temas sonucu da enfeksiyon gelişebilmektedir. KKKA ana bulgusu ateş olan, bazı olgularda ölümcül hemorajik sendroma yol açan bir klinik ile karşımıza gelir. Hastalık bahar ve yaz aylarında alevlenmelerle seyredir (1). Trombositopeni (<150000/μL) ana laboratuvar bulgularından biridir. Lökopeni, AST, ALT, LDH, CK yüksekliği KKKA olgularında sıklıkla saptanan bulgulardandır (15). Kene tutunması öyküsü olan, ateş ve baş ağrısı yakınmaları olan olgumuz KKKA ön tanısı

ile yatırılmıştır. Olgumuzda saptadığımız AST, ALT, LDH ve CK yüksekliği hem KKKA, hem de riketsiyoz tablosunda görülebilecek özgül olmayan laboratuvar parametreleridir. ABA'ya kıyasla KKKA'da hemorajik bozukluklar, trombositopeni ve lökopeni saptanma oranları daha yüksektir. Her iki hastalık da ateş yüksekliği ile seyretmesine rağmen KKKA'da bulantı, kusma ve halsizlik belirgindir. KKKA'da mortalite oranları ABA'dan daha yüksektir (8).

Her ne kadar öykü ve fizik muayene bulguları ile tanı konulabilse de riketsiyozların laboratuvar tanısında serolojik, moleküler testler ve kültür yöntemlerinden faydalanılabilmektedir.

Serolojik yöntemlerden IFA, enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA) ve Weil-Felix aglütinasyon testi en çok kullanılan yöntemlerdir. Ancak riketsiyozların serolojik tanısında, IFA altın standart olarak kabul edilmektedir (5,10). IgM M tipi antikorlar enfeksiyonun erken fazlarında ortaya çıkıp birkaç hafta sonra kaybolurlar. Buna karşın IgG hastalığın ikinci haftasından itibaren artar ve bazı olgularda düşük düzeyde yıllarca kalabilir (5,16). Olgumuzda, IFA ile *R. conorii* seropozitivite saptanmıştır.

Sitrat sentez (gltA), *OmpA* ve *OmpB* gibi dış membran proteinlerini kodlayan gen bölgeleri kullanılarak PCR ve DNA dizi analizi ile *Rickettsia* türlerinin tanımlanması ve tür ayırımı yapılabilmektedir (5,16). Moleküler tanı yöntemleri tam kan ve "buffy coat" örneklerinde çalışılabilir. Geçici bakteriyemi nedeniyle kan örneklerinde duyarlılık düşük olmasından dolayı doku biyopsi örneklerinde PCR çalışılabilir. Eskardan alınan punch biyopsi veya eskar eksudasından alınan sürüntü örnekleri tanı açısından değerli örneklerdir (6,16).

Zorunlu hücre içi bakteri olan riketsiyaların kültür yöntemleri ile izolasyonları için biyogüvenlik düzeyi üç olan laboratuvarlara gereksinim vardır. Bu amaçla hücre kültürleri, embriyolu tavuk yumurtaları ve deney hayvanları kullanılabilir (16).

Tedaviye başlamak için tanıdan şüphelenmek yeterlidir. Doksisisiklin, tetrasiklin, kloramfenikol ve florokinolonlar tedavide kullanılacak ajanlardır. Ülkemizden bildirilmiş, kloramfenikol veya doksisisiklin ile başarı ile tedavi edilmiş olgular ve olgu serileri mevcuttur. Ateş yanıtı tedavinin 2-4. günlerinde alınmaktadır (11). Nörolojik tutulumlar ve multi organ etkilenimi ile giden ağır formlar gelişebilir. Yaşlılık, siroz, kronik alkolizm ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bu ağır formlar için risk faktörleri olarak kabul edilir (4). Olgumuzda da doksisisiklin tedavisi ile birlikte ateşte dramatik bir düşüş olduğu gözlenmiş ve kontrolünde yakınmaları tamamen kaybolmuştur.

Olgumuzun kene temasından sonra geç bir dönemde hastaneye başvurması, toplumda kene ile bulaşan kimi zaman ölümcül seyreden hastalıkların öneminin bilinmediğini düşündürmektedir. Özellikle endemik bölgelerde bulunan, kene teması açısından riskli kişilerin korunma ve hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Hekimler açısından ise epidemiyolojik öykünün iyi sorgulanması ayırıcı tanı ve doğru tedavinin uygulanması açısından önem arz etmektedir. KKKA ile riketsiyozlar arasında mevsim ve vektör açısından benzerlik olması nedeniyle endemik bölgedeki hastalarda karakteristik eskar ve döküntü saptanmasının riketsiyoz lehine değerlendirilmesi tanı ve tedavide gecikmeleri önleyecektir. Hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi için seroepidemiolojik çalışmaların artırılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Med Mal Infect*, 2019; 49(2): 87-97.
2. İnci A, Yıldırım A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S. Tick-borne diseases in Turkey: a review based on one health perspective. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10(12): e0005021.
3. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*, 2015; 17(11-12): 834-8.
4. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in Southern and Eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007; 49: 2-12.
5. Robinson MT, Satjanadumrong J, Hughes T, Stenos J, Blacksell SD. Diagnosis of spotted fever group rickettsia infections: the Asian perspective. *Epidemiol Infect*, 2019; 147: e286, 1-9.
6. Blanton LS. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. *Curr Opin Infect Dis*, 2013; 26: 435-40.
7. Özgüneş N, Ergen P, Yazıcı S, Aksoy Y, Bekler G, Sargın F. Yirmi riketsiyoz vakası. *Klimik Derg* 2001; 14(2): 91-2.
8. Şengöz G, Yıldırım F, Kart Yaşar K, Tozalğan Ü, Altuntaş Aydın Ö. Elli altı akdeniz benekli ateşi olgusu: Ülkemizde keneye bulaşan döküntülü hastalıkların irdelenmesi. *Türkderm*, 2009; 43: 139-43.
9. Kuloglu F, Rolain JM, Akata F, Eroglu C, Celik AD, Parola P. Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2012; 3(5-6): 298-304.
10. Tekin A, Gözalan A, Çöplü N, Yılmaz G, Köksal İ, Esen B, ve ark. Türkiye'nin Karadeniz bölgesinden seçilmiş merkezlerde riketsiya seropozitivitesi ve risk faktörleri. *Dicle Tıp Derg*, 2010; 37(3): 204-10.
11. Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Heper Y, Engin A, Kılıçaslan E, et al. Mediterranean spotted fever: retrospective evaluation of 16 cases. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, 2010; 27(2): 167-71
12. Vural T, Ergin Ç, Kurşun AE. Antalya yöresinde rickettsia conorii antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül*, 1995; 29: 370-4.
13. Alakuş İ, Şahin Horasan E, Kurt A, Evik G, Ersöz G, Aslan G, et al. Seroprevalance of rickettsioses among healthy individuals in Mersin province, Turkey. *TürkJPH*, 2016; 14(3): 128-34.
14. Bursalı A, Keskin A, Keskin A, Kul-Köprülü T, Telin Ş. Çorum yöresinde insanlar üzerinde parazitlenen kenelerde riketsiya varlığının araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(4): 293-8.
15. Uyar Y, Christova I, Papa A. Current situation of crimean congo hemorrhagic fever (CCHF) in Anatolia and Balkan Peninsula. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(3): 139-51.
16. Çelebi B, Yeşilyurt M, Kılıç S. Rickettsia conorii'nin neden olduğu riketsiyal enfeksiyon olgusu. *Mikrobiyol Bul*, 2018; 52(4): 431-8.

Türkiye’de akrep serumunun tarihi

The history of scorpion serum in Turkey

Ayhan FİLAZİ¹ (ID), Özcan ÖZKAN² (ID)

ÖZET

Akrepler, üzerleri kalın bir kitin tabakası ile kaplı, ergin bireylerinin uzunlukları 11,5-220 mm arasında değişen eklem bacaklılardır. Zehirlenmeye neden olmaları ve yırtıcılıkları nedeniyle insanlarda korkuya neden olurlar. Akrep zehirlenmelerinde, özellikle ağır belirtilerle seyrediyorsa antivenom uygulanması zorunludur. Türkiye iklim açısından akreplerin yaşamasına elverişli bir ülkedir. Günümüzde, dünyada, 21 familya ve 195 cins’ten oluşan yaklaşık 2512 tür akrep olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber son yıllardaki artış göz önüne alındığında Türkiye akrep topluluğundaki tür sayısının 50’ye kadar ulaştığı ve bunun daha da artacağı bildirilmiştir. Türkiye’de bilinen zehirli en etkili akrep türü *Leirus abduhbayrami* olmasına rağmen, akrep antivenomu *Androctonus crassicauda*’dan elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar, Türkiye’de 1942 yılından itibaren kesintisiz bir şekilde *A. crassicauda*’dan üretilen antivenomun bilinen diğer antivenomlardan daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Dünyanın en zehirli beş akrebinden biri olarak gösterilen *A. crassicauda* yaklaşık 80 ile 90 mm uzunluğunda olup koyu kahve veya siyah renkte, kısıkaçları çok tıknaz ve kuyruğu oldukça kıvrıktır. Türkiye’de tıbbi yönden en önemli

ABSTRACT

Scorpions are arthropods covered with a thick layer of chitin, whose adult individuals have a length between 11.5 and 220 mm. Since they cause situations of poisoning and due to their predatory nature, humans usually fear them. In scorpion envenomation, it is necessary to apply anti-venom especially for patients with severe symptoms. Turkey is a suitable country for scorpion life in terms of climate. Today, it is reported in the world that there are 2512 species of scorpions in terms of 21 families and 195 genera. In addition, when the recent increase is taken into account, it is reported that the number of Scorpion species in Turkey has reached 50 and will continue to increase. Although the most venomous scorpion species known in Turkey is *Leirus abduhbayrami*, scorpion anti-venom is obtained from *Androctonus crassicauda*. The studies show that the anti-venom from *A. crassicauda* in Turkey which had been produced in a continuous manner since 1942 gave better results than other anti-venoms. *A. crassicauda*, which is shown as one of the five most poisonous scorpions in the world, is about 90 to 100 mm in length, has dark brown or black color, and has claws which are very chunky and a very curved tail. It is one of the most important species regarding medical terms in Turkey. *A. crassicauda* is

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara
²Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Çankırı



İletişim / Corresponding Author : Özcan ÖZKAN
Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Çankırı - Türkiye
E-posta / E-mail : ozcanozkan@karatekin.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.06.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 05.09.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.69937

Filazi A, Özkan Ö. Türkiye’de akrep serumunun tarihi
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 107 - 116

türlerden biridir. *A. crassicauda*, Türkiye'de daha çok Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde ve Doğu Anadolu Bölgesi'nin Iğdır ve Kars illerinde düşük rakımlı bölgelerde bulunmaktadır. Özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde akrep sokması şikayetiyle hastaneye başvuran hastaların çoğunluğunda sorumlu akrebin *A. crassicauda* olduğu belirtilmektedir. Sokma olguları çoğunlukla yaz döneminde olmakta ve hem Türkiye hem de Dünya'nın diğer ülkelerinde halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. *A. crassicauda*'dan hazırlanan akrep antivenomu Türk Farmakopesi'nde milli monografımız olarak yerini almıştır. Bu derlemede, Türkiye Cumhuriyeti'nin kuruluşundan günümüze kadarki süreçte Türkiye'deki akrep antivenomunun tarihi hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akrep, antivenom, üretim, tarih

mainly found in the regions of Southeastern Anatolia and in the areas of the cities of Iğdır and Kars which have low altitude levels, located in Eastern Anatolia in Turkey. It is stated that the responsible scorpion is the *A. crassicauda* with respect to the majority of patients who are admitted to the hospital with complaints of scorpion stings especially in the Southeastern Anatolia Region. Scorpion sting events, occurring mostly during the summer period still continues to be a major problem both in Turkey and the world's other countries. The scorpion anti-venom produced from *A. crassicauda* has taken its place as a national monograph of the Turkish Pharmacopoeia, which was prepared for the first time after many years. This review aims to provide detailed information on the history of anti-venom preparations in Turkey, starting from the foundation of the Turkish Republic up until the present day.

Key Words: Scorpion, antivenom, production, history

GİRİŞ

Akrepler, üzerleri kalın bir kitin tabakası ile kaplı, ergin bireylerinin uzunlukları 11,5-220 mm arasında değişen eklem bacaklılardır (1). Bulunan fosil kalıntılarından akreplerin yeryüzündeki varlığının 425 milyon yıl öncesine dayandığı ve bu dönemlerde yaşamış yengeç görünümünde ve yaklaşık boyları iki metre kadar olan deniz hayvanı Merostomata'dan köken aldıkları, karaya çıkışlarının ise Silurian (443,7-416 milyon yıl öncesi) döneminde olduğu sanılmaktadır. Son 425 milyon yılda karasal ekosistemlere iyi uyum sağlamış olmaları ve genetik değişimin dışında morfolojik yapılarında fazla bir değişikliğe uğramamaları nedeniyle uyumu en iyi olan canlılar olarak bilinirler (2, 3).

Son bilgilere göre akreplerin, 21 aile ve 195 cins'ten oluşan yaklaşık 2512 türünün olduğu ve bunlardan yaklaşık 50 türünün tıbbi öneminin olduğu

bildirilmiştir. Orta Doğu ve Asya'nın doğu bölgelerinde bulunan Hemiscorpiidae ailesi bir cins ve 16 türden oluşmaktadır. Bunlardan *Hemiscorpius lepturus*, tıbbi önemi olan çok tehlikeli bir türdür (4). Diğer taraftan, insanlar için ciddi tehlike oluşturan tüm diğer akrep türlerinin Buthidae ailesine ait olduğu belirtilmiştir. Zehirlilikleri nedeniyle birçok ülkede ve ilgili kaynaklarda en çok dikkat çeken cinslerin *Centruroides* (Kuzey ve Orta Amerika, Kolombiya), *Tityus* (Güney Amerika), *Androctonus*, *Leirus*, *Buthus* (Kuzey Afrika ve Orta Doğu), *Parabuthus* (Güney Afrika) ve *Mesobuthus* (Asya) olduğu görülmektedir (2, 4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre skorpionizm veya akrep zehirlenmesi, akrep sokmalarıyla ilişkili vakaları ifade eden ve genellikle ihmal edilen bir halk sağlığı tehdidi olup daha çok gelişmekte olan ülkelerde

ciddi bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir (5). Akrep zehirlenmesinin tedavisinde analjezikler ve seroterapi (hastalıklara karşı bağışıklık kazanmış olan hayvan serumlarının kullanılması) ile klinik belirtilerle mücadele edilmektedir (6).

Akrep sokmalarının yukarıda belirtilen önemine binaen Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı Farmakope Birimi tarafından hazırlanan Türk Farmakopesi'ne günümüzde mevcut farmakopelerin hiçbirinde yer almayan ve Türkiye'de üretilen heterolog akrep antivenom monografının konulmasına karar verilmiştir. Bunun için Türkiye Cumhuriyeti'nde günümüze kadar yapılan antivenom hazırlıklarıyla ilgili kısa bir tarihçe vermek ve bu antivenomun günümüze kadar nasıl ulaştığını belirterek tarihe kısa bir not düşmek amacıyla bu derleme hazırlanmıştır.

TÜRKİYE'DE BULUNAN AKREPLER VE MEVCUT DURUM

Türkiye'de akrep topluluğuna yönelik ilk çalışmaların 19. yüzyılın ikinci yarısında İtalyan zoolog Pietro Pavesi (1844-1907) tarafından başlatıldığı, ilk türlerin ünlü Rus akrep bilimci Alexei A. Birula tarafından tanımlandığı, Fransız zoolog Max Vachon'un Türkiye akrepleri üzerine önemli çalışmalar yürüterek Türkiye ile Orta Doğu'nun akrep topluluğu listesini

hazırladığı ve daha sonra gerek yerli ve gerekse birçok araştırmacının Türkiye'deki akreplerle ilgili çalışmalarının hız kazandığı görülmektedir (7).

Türkiye'de son kaynaklara göre dört familya (Buthidae, Luridae, Scorpionidae, Euscorpidae) ve 15 cins (*Aegaeobuthus*, *Androctonus*, *Buthacus*, *Compsobuthus*, *Hottentotta*, *Leirus*, *Mesobuthus*, *Olivierus*, *Orthochirus*, *Calchas*, *Neocalchas*, *lurus*, *Protoiurus*, *Scorpio*, *Euscorpis*) içinde yer alan 41 akrep türü bulunduğu gösterilmiştir. Tablo 1'de Türkiye akrep topluluğunda tespit edilen türler ve coğrafik dağılımları verilmiştir (8-17). Son yıllardaki artış göz önüne alındığında Türkiye akrep topluluğundaki tür sayısının artacağı ve 50'ye kadar ulaşabileceği iddia edilmektedir (16, 17).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından üretilen akrep serumunun elde edildiği tür olan *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807), dünyanın en zehirli beş akrebinden biri olarak gösterilmekte olup yaklaşık 80 ile 90 mm uzunluğundadır. Bu tür, koyu kahve veya siyah renkte, kısıkaçları çok tıknaz ve kuyruğu oldukça kıvrıktır. Orta Doğu ve Türkiye'de tıbbi yönden en önemli tür olarak ifade edilmektedir (18). *A. crassicauda*, Türkiye'de daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmak üzere bazı Doğu Anadolu Bölgesi illerinde bulunur (2).

Tablo 1. Günümüze kadar Türkiye akrep topluluğunda tespit edilen türler ve coğrafik dağılımları

COĞRAFİ BÖLGE	DAĞILIM GÖSTEREN TÜRLER
Güneydoğu Anadolu	<i>Androctonus crassicauda</i> , <i>Buthacus macrocentrus</i> , <i>Compsobuthus matthiesseni</i> , <i>Hottentotta saulcyi</i> , <i>Leirus abduallahbayrami</i> , <i>Mesobuthus phillipsii</i> , <i>Scorpio fuscus</i> , <i>Calchas birulai</i> , <i>C. kosswigi</i>
Doğu Anadolu	<i>M. eupeus</i> , <i>Olivierus caucasicus</i> , <i>Orthochirus fomichevi</i> ve <i>C. anasi</i>
İç Anadolu	<i>Euscorpis eskisehrensensis</i> , <i>E. aladaglarensis</i> , <i>Aegaeobuthus gibbosus anatolicus</i>
Marmara	<i>E. tauricus</i> , <i>E. uludagensis</i> , <i>E. idaeus</i>
Doğu Akdeniz	<i>E. ciliciensis</i> , <i>E. koci</i> , <i>Protoiurus asiaticus</i> , <i>C. schmiedeknechti</i> ve <i>A. nigrocinctus</i>
Batı Akdeniz	<i>P. kraepelini</i> , <i>E. lycius</i> , <i>E. gocmeni</i> , <i>N. gruberi</i> , <i>P. kadleci</i> , <i>P. kraepelini</i> , <i>P. kumlutasi</i> , <i>E. arikani</i> , <i>E. lycius</i> , <i>E. gocmeni</i> , <i>E. alanyaensis</i>
Ege	<i>lurus kinzelbachi</i> , <i>E. avcii</i> , <i>E. sultanensis</i> , <i>E. honazicus</i> , <i>E. hakani</i> , <i>A.g. anatolicus</i>

AKREP ZEHİRLENMELERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyada Durum

Kuzey Afrika ülkeleri arasında en yüksek akrep sokmalarının Tunus'ta görülmekte olduğu (her 100.000 kişiden 420'si) ve yılda 50 ölümlle sonuçlandığı bildirilmektedir (19). Bununla beraber tam bir oran verilmemekle birlikte son yıllarda Cezayir'de akrep sokması sıklığında oldukça ciddi artışlar olduğu ileri sürülmektedir (20). Epidemiyolojik çalışmalar, olgu sıklığının kuzeyden güneye gidildikçe arttığını ve kırsal alanda kentsel alanlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (4). Dünyanın bu bölgelerindeki en tehlikeli türlerin *Androctonus australis*, *A. mauretanicus*, *A. aeneas*, *Leiurus quinquestriatus*, *Buthus occitanus* ve *Hottentota franzwernerii* olduğu ifade edilmektedir.

Sahra altı Afrika'da, yazın küçük yaşta çocuklarda hastanede bakım gerektiren bazı olgulara rastlandığı ve bunlardan birçoğunda ölüm görüldüğü gözlenmektedir (21). Bu bölgelerde ölüm oranlarının yüksek olmasının sağlık sisteminin yetersiz olması ve antivenomların yanlış kullanımı veya bulunamaması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (20). Latin Amerika'da yaz aylarında ve çoğunlukla kırsal alanlarda akrep sokması sıklığının yüksek olduğu ve çocuklar yerine başlıca yetişkinleri de kapsadığı belirtilmektedir (22). Kentsel yaşam alanlarına adapte olmuş birçok türün (örneğin *Tityus trivittatus*) varlığı nedeniyle kentlerde de birçok olay meydana geldiği ifade edilmektedir (23). Meksika'da akrep zehirlenmesi sıklığının ve ağırlığının bölgeye göre değiştiği ve kentlerde, özellikle 2500 kişiden daha az kişinin yaşadığı yerlerde daha yaygın olduğu ve ayrıca yetişkinlerde çocuklardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Sıklık oranlarını etkileyen diğer bir faktörün iklim olduğu ve akrep zehirlenmelerinin genellikle kurak geçen mevsimlerin sonunda ortaya çıktığı kaydedilmiştir (22). Belirtilen bölgelerdeki ölüm oranının *Centruroides* spp.'ye karşı antivenom bulunması nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde azaldığı (100.000'de 0,6'dan 0,07'ye) gözlenmiştir.

Bununla beraber beş yaşın altındaki çocuklarda ve 60 yaşın üzerindeki yaşlılarda ölüm oranının halen oldukça yüksek olduğu ifade edilmiştir. Meksika'da, *Centruroides* cinsine ait türler en tehlikeli olarak kabul edilirken, Latin Amerika'nın geri kalan ülkelerinde *Tityus* cinsine ait türler, geniş alanlarda yaşayan ve çoğu endemik olan birçok tür ile birlikte insanlar için oldukça riskli - kabul edilmektedir (2-4).

Türkiye'de Durum

Akrep sokmalarıyla ilgili Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada (24), akrep sokmalarının kırsal alanlarda sıcak mevsimlerde daha yüksek sıklıkta seyrettiği ve çoğunlukla kol ve bacaklarda gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Bunun nedeni olarak da ülkemizin kırsal alanlarda tarıma dayalı bir sosyoekonomik yapılanma olduğu, buralarda insanların daha çok sandalet giydiği veya yalınayak dolaştığı (özellikle çocuklar), ayakkabılarını kontrol etmeden giymeleri, evlerinde çıplak elleriyle akrep aramaları, kontrolsüz bir şekilde taşları kaldırmaları ve uyku veya istirahat sırasında akrepleri uzaklaştırmak için ellerini istem dışı şekilde hareket ettirmeleri gösterilmektedir. Baş, boyun ve diğer vücut bölgelerinden sokmaların ise çoğunlukla uykuda gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; Türkiye'nin batı kısımlarında daha az olmak üzere akrep sokmasına bağlı çocuklardaki ölüm oranlarının %3,1-8,3 arasında olduğu bildirilmektedir (25-30). Buna karşılık 1995-1999 yılları arasında Türkiye'nin Güneydoğu Bölgesinde Mardin, Şırnak, Batman ve Siirt illerinde hastaneye başvuran çocukların %12,5'inde hastaneye yatırılmalarını takiben ilk 24 saat içinde kalp ve solunum yetmezliği nedeniyle ölüm olduğunu bildiren bir çalışma da bulunduğu ve bu oranın bölgelere göre değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (31). Ayrıca akrep sokması olgularına en çok 6-10 yaş arasındaki çocuklarda rastlandığı ifade edilmektedir (29, 32). Buna karşılık Türkiye Ulusal Zehir Bilgi Merkezi verilerine dayanılarak, 1995-2004 yılları arasında bildiri yapılan 930 olgu arasında 20-29 yaş

grubunda daha fazla akrep sokmasıyla karşılaşıldığı, olguların çoğunlukla Temmuz ayında meydana geldiği, en çok olgunun İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde gerçekleştiği ifade edilmiştir (33).

Yetişkinler arasında ölüm oranlarını bildiren çalışmalardan birinde 1999-2001 yılları arasında Muğla Devlet Hastanesi'ne başvuran 262 hastanın *A. gibbosus* tarafından sokulduğunun tespit edildiğini ve bunlardan iki hastanın (%1,17) öldüğü bildirilmiştir (34). Diğer çalışmada ise Mardin-Midyat'ta Nisan-2007 ile Nisan 2008 yılları arasında Midyat Devlet Hastanesi'ne başvuran 99 akrep sokması olgusunda sadece bir ölüm olayına rastlandığı (%1) (34), dolayısıyla yetişkinler arasında ölüm oranının oldukça düşük olduğu görülmüştür.

Türkiye'de *A. gibbosus* genellikle Ege Bölgesi'nden İç Anadolu'ya ve hatta Doğu Anadolu'nun orta kısımlarına kadar yaygın bir şekilde yayılım gösterdiğinden (3), *Mesobuthus* türlerine ait sokmaların, diğer akrep türlerine göre daha sık görüldüğü (24), buna karşılık Şanlıurfa yöresinde akrep sokmalarında en etkili türün %50,8 ile *A. crassicauda*'dan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (35). Bununla beraber kaynaklar arasındaki farklılıklar bunun bölgeden bölgeye değişebileceği izlenimini vermektedir. Örneğin bir çalışmada (31), Adıyaman'dan gelen olguların prognozunun kötü olmasının nedeni burada bulunan ve Türkiye'nin en zehirli akrebi olan sarı akrep (*Leiurus abduhbayrami*) türüne, Malatya'daki vakaların nedeni ise evlere yakın yaşayan kara akrep (*A. crassicauda*) türüne bağlanmaktadır. Aynı şekilde *M. eupeus* Türkiye'de İç Anadolu'dan Doğu Anadolu'ya kadar geniş bir şekilde yayılan bir tür olup Şanlıurfa'daki akrep sokmalarının %25,8'inin bu türden kaynaklandığı bildirilmiştir (36). Diğer bir çalışmada (37), 2005'te Diyarbakır'da hastaneye başvuran çocuk hastaların %46,2'sinin *A. crassicauda*, %1,9'unun *L. abduhbayrami* ile sokulduğu, diğerlerinin hangi akrepler tarafından sokulduğunun öğrenilemediği bildirilmiştir.

Günümüze kadar akrep sokmalarıyla ilgili Türkiye'de yapılan en kapsamlı çalışmada (38); akrep sokmalarına ilişkin veriler yedi bölgeden 81 ili kapsamış ve 2005 yılında il, yerel hastaneler veya birinci basamak sağlık merkezleri tarafından Sağlık Bakanlığı'na bildirilen akrep sokmalarının verileri kullanılmıştır. Belirtilen çalışmada; 2005 yılı boyunca 24.261 akrep sokması olgusunun bildirildiği ve bunların %30,4'ünün Güneydoğu Anadolu, %24,9'unun Akdeniz ve %23,5'inin Ege bölgesinde meydana geldiği ifade edilmiştir. Sokma olgularının çoğunlukla yaz döneminde görüldüğü ve akrep sokmalarının Türkiye'de halen önemli bir sorun olduğu görülmektedir.

Türkiye'de bulunan ve sağlık açısından tehlike oluşturan en önemli akrepler olan *A. gibbosus*, *A. nigrocinctus*, *A. crassicauda*, *H. saulcyi*, *L. abduhbayrami*, *O. caucasicus* ve *M. eupeus* türlerinin hepsinin Buthidae ailesine ait olduğu görülmektedir (2, 3, 33- 38). Bunlar, insanlar için potansiyel tehlikeli kabul edilen türlerdir.

AKREP ANTİVENOMU

Akrep telsonlarından maserasyon yöntemi ile venom elde etme çalışmalarının 1872 yılında Fransız Jousset de Bellesme (1839-1925) tarafından başlatıldığı ve bu yöntemin geçmişte olduğu gibi günümüzde de birçok çalışmada ve antivenom üretiminde halen kullanıldığı belirtilmektedir. Kullanılabilir nitelikteki ilk akrep antivenomunun ise 1909 yılında Mısırlı bakteriyolog Charles Todd tarafından Mısır'a özgü *Buthus quinquestriatus* (*Leiurus quinquestriatus*) (Türkiye'de bu tür 2009'dan sonra *Leiurus abduhbayrami* olarak adlandırılmaya başlanmıştır) venomuyla bağışıklık kazandırılan atlardan üretildiği bildirilmiştir (39). Daha sonraki yıllarda Brezilya (1915), Cezayir (1936), Türkiye (1942), Tunus (1958), Bombay (1961) ve İran'da (1965) akrep antivenomu üretimine başlanmış ve günümüzde de devam edilmektedir (40).

Başlangıçta saflaştırılmadan kullanılan at kaynaklı serumlar çok ciddi reaksiyonlarla birlikte bazen venomun kendisi kadar tehlikeli sonuçlara neden

olmuştur. Bu bağlamda antivenom üretimine yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları geçmişten günümüze kadar devam etmiştir (41).

Türkiye'de akrep antivenomu üretimine Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü'nde 1942 yılında başlanmıştır (42). Önceleri ülke gereksinimlerini karşılayabilen üretim, zamanla artan talep karşısında tüketime ayak uyduramamış, hatta bazı şehirlerde çok miktarda akrep satın alınmasına rağmen (yılda 50.000-80.000 adet) üretim yok denecek kadar az olmuş ve yurtdışından serum alınması bile düşünülmüştür. Nihayet 1958-1959 yıllarında ihtiyaç had safhaya ulaşınca Turgut Tulga önderliğinde görevlendirilen bir ekip akrep açısından zengin bir ülkede dışarıdan heterolog serum ithal etmek zorunda kalmadan öncelikle aksaklıkları tespit etmiş ve daha sonra bu sorunları düzelterek Türkiye için en uygun antivenomu üretmeyi başarmıştır (43). Günümüzde *A. crassicauda* türünden elde edilen venomun, antivenom üretiminde antijen olarak kullanıldığı (18) ve üretilen bu antivenomun, diğer akrep türleri olan *A. australis*, *T. serrulatus*, *T. bahiensis* (Brezilya), *Parabuthus* spp. (Güney Afrika), *C. vittatus* (ABD) (44), *L. abduhbayrami* (18), *A. gibbosus* (45) ve *M. eupeus* (46, 47) türlerinin sokmalarına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Mevcut antivenomu geliştiren ekibin başında bulunan Veteriner Hekim Turgut Tulga, bu antivenomun nasıl üretilmeye başlandığını anlattığı makalesinde (43) belirledikleri aksaklıkları; 1) Türkiye'nin değişik bölgelerinden gelişi güzel toplatılan farklı türlere ait akrep zehirlerinin immünolojik bir ayırım gözetmeksizin karıştırıldığını ve hayvan bağışıklığında kullanıldığını, 2) antijen olarak kullanılan akrep zehirinin hazırlanması ve serum hayvanlarının bağışıklama yöntemlerinin Türkiye koşullarına göre standardize edilmediğinden üretici hayvanların geniş ölçüde kaybına yol açtığını ve özellikle serumlarda istenilen seviyede antikor oluşumunun sağlanamadığını ve 3) akrep taşıyıcı ve satıcılarının hileli yollara başvurduklarını, örneğin

Diyarbakır'da hemen hemen o bölgeye özgü akreplerin tükendiği halde Anadolu'nun başka bölgelerinden kolayca sağlanan az zehirli binlerce akreplerin buraya aktarıldığını ve Diyarbakır kökenli gösterilerek Enstitü'ye satıldığını ifade etmiştir. Bu aksaklıkların giderilmesi amacıyla Türkiye akreplerine ait farklı zehirler karşılaştırmalı olarak incelenmiş, özellikle antijenik özellikleri değerlendirilerek farklı türlere ait venomlar arasındaki antijenik ilişkiler araştırılmış, ülke koşullarına göre hayvanın bağışıklanmasında en akılcı yollar bulunmuş ve alınan sonuçlara göre Türkiye'de kullanılabilir akrep serumunun hangi tür veya türlere karşı hazırlanması gerektiği aydınlığa kavuşturulmuştur.

Böylece Ege ve Güney Anadolu kıyı bölgelerinden kolayca ve geniş ölçüde sağlanmakta olan, az tehlikeli *A. gibbosus* *brulle* ile *Scorpio fuscus* türlerine ait zehirlerin serum üretimi bakımından hayvanın bağışıklanmasına elverişli olmadıkları anlaşılmış ve bu bölgelerden akrep satın alınmasına son verilmiştir. Bu arada o dönem Türkiye'nin en zehirli akrebi olarak bilinen ve Şanlıurfa ve Mardin illerinin başlıca türü olan *Androctonus crassicauda* ile çalışmaya devam edilirken Adıyaman'dan gönderilen açık saman sarısı renkteki akrepler gerek morfolojik ve gerekse zehirlilik bakımından dikkat çekmiş ve farelerde yapılan deneyler alışıksız olmayan bir sonuç vermiştir. Bu yeni tür, Türkiye'nin en zehirli akrebi olarak bilinen *A. crassicauda*'dan 5-6 kat daha güçlü zehirliliğe sahiptir. Nitekim bir adet *A. crassicauda* telsonu'nun 1/2 miktarı (kuru zehir) derialtı yolla fareleri 15-20 dk'da, sıçanları da 1-2 saatte %100 öldürdüğü halde bu sonuncu akrebin telsonunun 1/10 miktarı, aynı nitelikteki hayvanları aynı sürede öldürmeye yetmiştir (18). Bulunan bu tür Filistin akrepleri üzerindeki çalışmalarıyla tanınmış İsrail İbrani Üniversitesi profesörlerinden Aharon Shulov'a gönderilmiş ve bunun *Buthus quinquestriatus* (bugünkü adıyla *L. abduhbayrami*) olduğu teşhis edilmiştir. Bu tür ayrıca Filistin, Suriye ve Kuzey Afrika'da da bulunmaktadır. Tavşanlarda son zamanlarda yapılan bir çalışmada da *L.*

abdullahbayrami'nin *A. crassicauda*'dan daha zehirli olduğu gösterilmiştir (48). Bununla beraber serum hayvanlarının bağışıklığı, kuru zehirle çalışma koşullarına göre standardize edildikten sonra *A. crassicauda* ve *L. abdullahbayrami*'ye karşı iki ayrı spesifik monovalan antivenom hazırlanmıştır. O zamana kadar yabancı kaynaklarda *A. crassicauda* venomuna karşı bir antivenom hazırlandığı ve uygulamaya sokulduğuna dair bir bildirim olmadığı belirtilmiştir. Laboratuvar hayvanlarında uygulanan nötralizasyon deneylerinden alınan sonuçlara göre, anti-*A. crassicauda* serumunun 2 cm³'lük miktarı beş akrebin homolog venomunu, anti- *L. abdullahbayrami* serumunun aynı miktarı ancak bir akrebe karşılık gelen homolog venomunu nötralize edebilmiştir. Bu sonuç, *A. crassicauda* venomunun ikinci akrebin venomuna göre daha üstün bir antijenik nitelik taşıdığını ortaya koymuştur.

İki homolog antivenomla yapılan yukarıdaki nötralizasyon deneylerine paralel olarak yapılan çapraz koruma deneylerinden alınan sonuçlara göre, *A. crassicauda*'ya karşı hazırlanmış antivenom aynı ölçüler içinde *L. abdullahbayrami*'nin venomunu da nötralize ettiği ve fakat aksinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu gerçek, Türkiye'nin her yerinde güvenle kullanılabilir akrep antivenomunun, Adıyaman'da bulunan ve dünyaca tanınmış, çok zehirli *L. abdullahbayrami* venomuna karşı hazırlanmış antivenom olmayıp, bundan 4-5 kez daha az zehirli *A. crassicauda*'ya karşı hazırlanmış monovalan serum olabileceğini ortaya koymuştur. Böylece Tulga'nın tespitlerine göre akrep venomlarında, zehirlilik ile antijenisite arasında bir ilişki olamayacağı, diğer bir deyimle venom komponenti yanında türe özgü ayrı bir antijen komponentinin varlığını düşünmenin çok yerinde olacağı belirtilmiştir.

Türkiye'de akrep antivenomu standardize edilip 1959-1960 yıllarında sahaya yalnızca *A. crassicauda* venomuna karşı hazırlanmış monovalan bir antivenom vermeye başlandığı sıralarda, ABD ordusu Sağlık Başkanlığı, dünyanın muhtelif ülkelerinde farklı

türlerden akrep venomlarına karşı hazırlanmış antivenomlar üzerinde bir çalışma programı yürütmüştür. Bu programın amacı hem prospektüsleri kontrol etmek hem de yapılacak çapraz koruma deneylerinden alınan sonuçlara göre dünyanın her tarafında tam güvenle kullanılabilir polivalan bir antivenom üretimini sağlayabilmektir. Türkiye'den de antivenom ve homolog venom istenmiş ve yapılan çalışmalar, DSÖ'nün bülteninde yayımlanmıştır (44). Bu çalışmalar, Türkiye'de Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde hazırlanan antivenomun kendi homolog venomunu uygun seviyede nötralize ettiğini ama Cezayir, Brezilya, Güney Afrika ve Meksika gibi ülkelerin tanınmış enstitülerinde çok daha zehirli akrep türlerine karşı hazırlanmış antivenomların, Türkiye akrebi *A. crassicauda*'nın venomunu karşısında etkisiz kaldığını göstermiştir. Deneylerde birbirinden farklı sekiz monovalan antivenom kullanıldığı ve Türkiye'nin ürettiği antivenomun Cezayir'in çok iyi bilinen *A. australis* akrebinin venomunu nötralize etme bakımından daha etkili bulunduğu (yaklaşık olarak 2 katı), Güney Avrupa ile Kuzey Afrika akrep türü olan *B. occitanus* ile Güney Amerika türleri olan *T. serrulatus* türlerinin venomlarını da kendi homolog antivenomlarıyla eşit seviyede nötralize ettiği bildirilmiştir. Bundan başka yine aynı antivenom Kuzey Amerika akrep türleri *Centruoides sculpturatus* ve *C. vittatus*'un venomlarıyla, Güney Afrika akrep türü olan *Parabuthus* spp.'nin venomunu homolog antivenom derecesinde olmamakla birlikte, onlara yakın bir seviyede veya kısmen nötralize ettiği gösterilmiştir (43). Böylece Türkiye'de *A. crassicauda*'dan üretilen antivenomun bilinen en iyi antivenomlardan daha iyi sonuç verdiği görülmüştür.

Türkiye'de uzun yıllar boyunca *A. crassicauda*'dan elde edilen antivenomun, üretimine 2012 yılında ara verilmesine rağmen günümüzde yerli bir özel firma tarafından üretilmeye devam edilmektedir. Piyasada enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren 5 mL'lik flakonlarına rahatlıkla ulaşılabilir (49).

Sonuç olarak akrep antivenomunun ilk kez Todd (1909) tarafından üretilmesinden itibaren aşılama protokollerinin geliştirilmesi, immünoglobulin saflaştırma işlemi, antikor preparatlarının geliştirilmesi ve kullanıcıyı koruyan kalite kontrol önlemleri de dahil olmak üzere antivenom üretiminin her aşamasında önemli gelişmeler gerçekleştirilmiştir. Bütün bu ilerlemeler, insanlarda ve hayvanlarda akrep antivenomunun gittikçe daha güvenli kullanılmasını sağlamıştır. Türkiye'nin bugün için bilinen en zehirli akrebi *L. abduhbayrami*

olmasına rağmen Türkiye'de antivenom üretimi bakımından en uygun antijen *A. crassicauda*'nın venomudur. Bu venomla hayvanların bağışıklanması çok kolay olduğu gibi, zehirlenmeler nedeniyle antivenom üretim hayvanı kaybı da yok denecek kadar az olmaktadır. Ayrıca *A. crassicauda* akrep türüne karşı hazırlanmış antivenomun oldukça geniş bir paraspesifik etki alanı olduğu ve bu antivenomun hem Türkiye'nin hem de Dünya'nın birçok bölgesinde bulunan farklı akrep türlerinin sokmalarında tam bir güvenle uygulanabileceğini belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Kovarik F, Teruel R. Three new scorpion species from the Dominican Republic, Greater Antilles (Scorpiones: Buthidae, Scorpionidae). *Euscorpius*, 2014; (187):1-27.
2. Özkan O, Karaer Z. Türkiye akrepleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2003; 60: 55-62.
3. Rein JO. The scorpion file. <https://www.ntnu.no/ub/scorpion-files/intro.php>, Erişim Tarihi: 01.01.2020.
4. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop*, 2008; 107: 71-9.
5. Rabies and envenomings: a neglected public health issue. Report of a Consultative Meeting. Geneva: World Health. 10 January 2007. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43858/9789241563482_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, Erişim Tarihi: 01.01.2020.
6. Özkan O, Filazi A. The determination of acute lethal dose-50 (LD50) levels of venom in mice, obtained by different methods from scorpions, *Androctonus crassicauda* (Olivier 1807). *Türkiye Parazitol Derg*, 2004; 28: 50-3.
7. Özkan Ö. *Androctonus crassicauda* (Olivier, 1807; Scorpiones: Buthidae)'nın genotiplendirilmesi ve filogenetik konumu. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
8. Kovařík F, Fet V, Söleglad ME, Yağmur EA. Etudes on iurids, III. Revision of the genus *lurus* Thorell, 1876 (Scorpiones: luridae), with a description of two new species from Turkey. *Euscorpius*, 2010; 95: 1-212.
9. Tropea G, Yağmur EA. Two new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Arachnida*, 2015; 4: 13-32.
10. Tropea G, Yağmur EA. A new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from the Sultan Mountains in western Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Arachnida*, 2016; 6: 32-43.
11. Tropea G, Yağmur EA. Two new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from southern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpius*, 2016; 234:1-19.

12. Tropea G, Yağmur EA, Fet V. A revision of the Anatolian-Caucasian "Euscorpium mingrelicus complex" (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpium*, 2015; 203: 1-32.
13. Tropea G, Yağmur EA, Karamatsou L, Parmakelis A, Yeşilyurt F. A new species of *Euscorpium* Thorell, 1876 from Mount Honaz in Southwestern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpium*, 2016; 222: 1-14.
14. Tropea G, Yağmur EA, Koç H, Yeşilyurt F, Rossi A. A new species of *Euscorpium* Thorell, 1876 (Scorpiones, Euscorpiidae) from Turkey. *ZooKeys*, 2012; 219: 63-80.
15. Tropea G, Yağmur EA, Parmakelis A, Kunt KB. Another new species of *Euscorpium* Thorell, 1876 from the Taurus Mountains in Antalya province, Southern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpium*, 2016; 231: 1-15.
16. Tropea G, Yağmur EA, Yeşilyurt F. A new species of *Euscorpium* Thorell, 1876 (Scorpiones, Euscorpiidae) from the Antalya Province, Southern Turkey. *Euscorpium*, 2014; 184: 1-13.
17. Yağmur EA, Koç H, Kunt KB. Description of a new species of *Leiurus* Ehrenberg, 1828 (Scorpiones: Buthidae) from southeastern Turkey. *Euscorpium*, 2009; 85: 1-20.
18. Tulga T. Türkiye'de varlığı ilk defa tespit edilen bir akrep türü (*Buthus quinquestriatus*) ile *Prionurus crassicauda*'ya karşı hazırladığımız akrep serumları arasında öçapraz proteksiyon deneyleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 1960; 20: 191-203.
19. Njah M, Abdelaziz AB, Abdouli M, Zaher M, Garaoui A. Health program and use of community health workers: the example of scorpion envenomation in Tunisia. *Sante*, 2001;11: 57-62.
20. Chippaux JP, Diouf A, Stock RP, Parraf HJ, Massougbojdjih A. Report of the 4th International Conference on envenomations by snakebites and scorpion stings in Africa, Dakar, April 25-29, 2011. *Toxicon*, 2011; 58: 426-9.
21. Attamo H, Diawara NA, Garba A. Epidemiology of scorpion envenomations in the pediatric service of the Agadez hospital center (Niger) in 1999. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002; 95: 209-11.
22. Chowell G, Hyman JM, Díaz-Duenas P, Hengartner NW. Predicting scorpion sting incidence in an endemic region using climatological variables. *Int J Environ Health Res*, 2005; 15: 425-435.
23. De Roodt AR, García SI, Salomon OD, Segre L, Dolab JA, Funes, RF, et al. Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon*, 2003; 41: 971-977.
24. Adıguzel S. In vivo and in vitro effects of scorpion venoms in Turkey: a mini-review. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2010; 16: 198-211.
25. Altınkaynak S, Ertekin V, Alp H. Scorpion envenomation in children. *Turk Arch Ped*, 2002; 37: 48-54.
26. Kaya S, Karakurt C, Elkıran Ö, Karakuş A, Koçak G, Kaya ÖA. Çocuk acil servisine başvuran yedi yıllık akrep sokması olgularının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Derg*, 2013;15: 11-3.
27. Kekeç Z, Avsarogulları L, İkizceli I, Kurtoglu S, Sözüer E. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri acil servisine başvuran hayvansal zehirlenme olgularının incelenmesi. *Acil Tıp Derg*, 2003; 3: 45-8.
28. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN, Gürel A. Adnan Menderes Üniversitesi'nde izlenen zehirlenme olguları. *ADÜ Tıp Fak Derg*, 2004; 5: 37-40.
29. Yakıncı C, Almış H, Demirbağ Ö, Kayhan E, Elkıran Ö. Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız. *Ege Tıp Derg*, 2015; 54: 74-7.
30. Yılmaz F, Arslan ED, Demir A, Kavalcı C, Durdu T, Yılmaz MS, et al. Epidemiologic and clinical characteristics and outcomes of scorpion sting in the southeastern region of Turkey. *Ulus Trav Acil Cerr Derg*, 2013; 19: 417-22.
31. Soker M, Haspolat K. Güneydoğu ve anadolu bölgesinde çocuklarda akrep sokması: 64-vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ Hast Derg*, 2000; 43: 43-50.
32. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ N. Scorpion envenomation in children: An analysis of 99 cases. *Turk J Pediatr*, 2012; 54: 119-27.

33. Cesaretli Y, Özkan Ö. Scorpion stings in Turkey: epidemiological and clinical aspects between the years 1995 and 2004. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2010; 52: 215-220.
34. Suzek H, Evren H, Yapar S. Mugla Devlet Hastanesi acil servisine başvuran akrep ve yılan sokma vakalarının incelenmesi. *Uluslar İnsan Bil Derg*, 2004; 1: 1-4.
35. Özkan O, Adıgüzel S, Yakıştırın S, Cesaretli Y, Oman M. *Androctonus crassicauda* (Olivier 1807) scorpionism in the Sanliurfa provinces of Turkey. *Türk Parazitoloj Derg*, 2006; 30: 239-45.
36. Özkan O, Kat I. *Mesobuthus eupeus* scorpionism in Sanliurfa region of Turkey. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2005;11: 479-91.
37. Bosnak M, Ece A, Yolbas I, Bosnak V, Kaplan M, Gurkan F. Scorpion sting envenomation in children in southeast Turkey. *Wilderness Environ Med*, 2009; 20: 118-24.
38. Özkan O, Uzun R, Adıgüzel S, Cesaretli Y, Ertek M. Evaluation of scorpion sting incidence in Turkey. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2008; 14: 128-40.
39. Todd C. An anti-serum for scorpion venom. *J Hyg (Lond.)*, 1909; 9: 69-85.
40. Note for Guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. <https://www.who.int/bloodproducts/publications/EMEA-animal%20sera.pdf>, Erşim Tarihi: 01.01.2020.
41. Özkan O, Adıgüzel S, Ates C, Bozyiğit İ, Filazi A. Optimization of antiscorpion Venom production. *J Venom AnimToxins incl Trop Dis*, 2006; 12: 297-309.
42. Erzin N, Balkan HO. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Faaliyeti (1933-1948) hakkında. *Türk Hijyen Den Biyol Derg* 1949; 9: 25-30.
43. Tulga T. Türkiye'deki akrep serumu üretimindeki gelişmeler. *Türk. Hijyen ve Den Biyol Derg*, 1964; 24: 147-55.
44. Whittemore FW, Keegan HL, Borowitz JL. Studies of scorpion antivenins. 1. Paraspecificity. *Bull World Health Org*, 1961; 25: 185-8.
45. Meddeb-Mouelhi F, Bouhaouala-Zahar B, Benlasfar Z, Hammadi M, Mejri T, Moslah M, et al. Immunized camel sera and derived immunoglobulin subclasses neutralizing *Androctonus australis* hector scorpion toxins. *Toxicon*, 2003; 42: 785-91.
46. Özkan O, Carhan A. The neutralizing capacity of *Androctonus crassicauda* antivenom against *Mesobuthus eupeus* scorpion venom. *Toxicon*, 2008; 52: 375-9.
47. Ozkan O, Yağmur EA. Neutralization capacity of monovalent antivenom against existing lethal scorpions in the Turkish scorpiofauna. *Iran J Pharm Res*, 2017; 16(2), 653-60.
48. Ozkan O, Alcigir ME. A comparative pathomorphological findings between *Leiurus abduhbayrami* and *Androctonus crassicauda* (Scorpion: Buthidae) envenomation in Rabbit animal model. *J Arthropod Borne Dis*, 2019; 13(1):104-15.
49. Gümüştekin M, Sarıçoban B, Gürkan MA. Antivenomlar ve uygulama ilkeleri. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg*, 2019; 34(1):73-83.

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

...../...../20...

Makale Türü/Article Type:

(...) Araştırma/Research (..) Derleme/Review (..) Olgu Sunumu/Case Report (..) Editöre Mektup/Letter to Editor

Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

Yayımlanması dileğiyle 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 or proprietary rights,
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 faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below by faks or mail or deliver personally

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

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

