



Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2023;16(3)

Editörden	i
Araştırma Makalesi	
1 Kronik migreni olan çocuk ve ergenlerde depresyon daha sıktır Nevra Öksüz* Asena Ayça ÖZDEMİR	332-338
2 Ebelerde doğumla ilişkili ikincil travma sonrası stress bozukluğu ve ilişkili faktörler Meltem AYDIN BEŞEN * Gözde GÖKÇE İŞBİR	339-348
3 Evli kadınlarda cinsel özgüven ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracılık etkisi Nurcan UZDİL* Yurdağül GÜNAYDIN	349-362
4 Uzayan pandemide göğüs cerrahisi geçiren hastalarda COVID-19 korkusu ve anksiyete düzeyleri Dilara SOYDAN Tuğba ÇAM YANIK* Gülay ALTUN UĞRAŞ Erhan AYAN	363-374
5 Febril konvulziyonlu hastalarda hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi Hilal AYDIN Selçuk YAZICI Aysen ORMAN* Baturhan ÖZATAY	375-384
6 COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşuya yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıya etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma Esra GÜNEY Esra KARATAŞ OKYAY*	385-397
7 Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda oküler yüzey değişikliklerinin incelenmesi Emin Serbüent GÜÇLÜ Ömer ÖZER* Emrah MAT	398-405
8 Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü Leyla ERSOY* Kevser ELÇİ Taylan BOZOK Eylem Sercan ÖZGÜR Ahmet ARSLANTÜRK Gönül ASLAN	406-419
9 Bir il merkezinde aile sağlığı merkezlerine başvuran 18 yaş ve üzeri kadınlarda bel ağrısı sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi Gülsüm ŞANLI ERKEKOĞLU* Pınar ERBAY DÜNDAR	420-431
10 Hasta bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeylerine etkisi Özlem ŞAHİN ALTUN Duygu ÖZER* Eylül BAŞER Zeynep KARAMAN ÖZLÜ	432-442
11 Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve katater ilişkili üriner enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi düzeyleri Ezgi DİRĞAR Ayşe ŞAHİN Soner BERŞE*	443-452
12 Bir üniversite hastanesinde Giardia Intestinalis sıklığı: COVID-19 pandemisinin etkisi Harun GÜLBUDAK* Taylan BOZOK Şinasi KARVAR Nuran DELİALİOĞLU Gönül ASLAN	453-460
13 Hastane kaynaklı ishallerde Clostridioides (Clostridium) difficile araştırılması Eyyüp KAYA* Candan ÖZTÜRK Seda TEZCAN ÜLGER Hamide KAYA Sebahat ASLAN TEK	461-472

- 14 Majör depresyon hastalarında BDNF gen polimorfizmi (rs6265) ile BDNF gen ekspresyon düzeylerinin araştırılması 473-482
Ümit KARAKAŞ* Kenan ÇEVİK Mustafa Ertan AY Gurbet DOĞRU ÖZDEMİR
Alper ZIBLAK Ayşe Nur İNCİ KENAR Didem DERİCİ YILDIRIM
Mehmet Emin ERDAL
- 15 İnfant anafilaksi olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin Değerlendirilmesi 483-494
Aylin KONT ÖZHAN* Aysu İLHAN YALAKİ Veysi AKBEY
Nazan TÖKMECİ Ali DEMİRHAN Tuğba ARIKOĞLU Semanur KUYUCU
- 16 Çocukluk çağı kronik Hepatit B hastalığının klinik seyir ve tedavisi ile Serum CD 95 (FAS) ve Nitrik Oksid düzeyleri arasındaki ilişkinin Belirlenmesi 495-502
Aylin KONT ÖZHAN* Mehmet Yavuz COŞKUN
- 17 İlaç kullanmayan ve komorbiditesiz çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda serum enflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi 503-512
Pelin DAĞ* Gülen GÜLER AKSU Lülüfer TAMER Bahar TAŞDELEN Asena Ayça ÖZDEMİR Şenay BALCI Fevziye TOROS
- Derleme**
- 18 Lipit raflar ve bir lipit raft proteini olan Raftlin'in yapısı ve klinik kullanımı 513-524
Rojda TANRIVERDİ* Şenay BALCI Lülüfer TAMER
- 19 Tüberküloz tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar 525-542
Nurcihan BİLTEKİN* Mahmut ÜLGER

Başeditör



Prof. Dr. Ozlem İZCİ AY

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

ID 0000-0002-4847-6943

İletişim



Prof. Dr. Özlem İZCİ AY

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

ID 0000-0002-4847-6943

Editör Yardımcısı



Doç. Dr. Özlem TEZOL

MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ



Doç. Dr. Mahmut ÜLGER

MERSİN ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ

ID 0000-0001-6649-4195



Doç. Dr. Sümbüle KÖKSOY VAYISOĞLU

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

ID 0000-0002-3302-037X

Bölüm Editörleri



Prof. Dr. Esen AKBAY
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
D 0000-0003-3819-5061



Dr. Öğr. Üyesi Zuhal MERT ALTINTAŞ
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
D 0000-0001-7984-3786



Doç. Dr. Mustafa Ertan AY
MERSİN UNIVERSITY
D 0000-0002-6162-7450



Prof. Dr. Lokman AYAZ
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA AD
D 0000-0002-2876-056X



Yrd. Doç. Dr. Beril AYDIN
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ



Dr. Öğr. Üyesi Burcu BEYAZGÜL
HARRAN UNIVERSITY



Prof. Dr. Gülşah KANER
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
D 0000-0001-5882-8049



Doç. Dr. Ayşe ÖZCAN KÜÇÜK
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİK FAKÜLTESİ
D 0000-0002-8289-8066



Dr. Öğr. Üyesi Orhan GÜVENER
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, DAHİLİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
D 0000-0003-2771-7055



Prof. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ



Doç. Dr. Emine KAPLAN SERİN
MERSİN ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ



Prof. Dr. Mesut TEK
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ



Doç. Dr. Sabahattin TEKİNGÜNDÜZ
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
D 0000-0002-2528-9029



Prof. Dr. Gülhan TEMEL
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ



Doç. Dr. Özlem TEZOL
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



Doç. Dr. Mahmut ÜLGER
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ, TEMEL
ECZACILIK BİLİMLERİ BÖLÜMÜ, FARMASÖTİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
D 0000-0001-6649-4166



Prof. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ
MİKROBİYOLOJİ A.D.
D 0000-0002-0823-3680



Prof. Dr. İsmail ÜN
MERSİN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ
FARMAKOLOJİ AD.
D 0000-0001-6442-4395



Doç. Dr. Sümbüle KÖKSOY VAYISOĞLU
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
D 0000-0002-3302-037X



Doç. Dr. Serpil YÜKSEL
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ, HEMŞİRELİK
FAKÜLTESİ
D 0000-0001-6881-8288

Danışma Kurulu

 <p>Prof. Dr. Gönül ASLAN MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Türkiye</p>	 <p>Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ MERSİN ÜNİVERSİTESİ 0000-0002-3923-570X Türkiye Web</p>
Tıbbi Mikrobiyoloji	Halk Sağlığı, Tıp
 <p>Prof. Dr. Murat BOZLU MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Türkiye</p>	 <p>Prof. Dr. Okay SAYDAM UNIVERSITY OF MINNESOTA, MEDICAL SCHOOL, DEPARTMENT OF PEDIATRIC HEMATOLOGY- ONCOLOGY Amerika Birleşik Devletleri</p>
Üroloji	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi
 <p>Doç. Dr. Zahide ÇAVDAR DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MOLEKÜLER TIP AD 0000-0002-5457-198X Türkiye</p>	
Moleküler Biyoloji	

Yayın Editörü

 <p>Dr. Öğretim Görevlisi Ebru YILDIZ KARADENİZ MERSİN ÜNİVERSİTESİ, HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ, HEMŞİRELİK BÖLÜMÜ, HEMŞİRELİK ESASLARI ANABİLİM DALI 0000-0002-9327-0653</p>
--

Sayfa Düzeni


 <p>Dr. Öğretim Görevlisi Aşlı EKER MERSİN ÜNİVERSİTESİ İÇEL SAĞLIK YÜKSEKOKULU 0000-0003-0259-7085</p>	 <p>Dr. Öğr. Üyesi Sevil GÜNER MERSİN ÜNİVERSİTESİ SYO EBELİK BÖLÜMÜ 0000-0003-0711-8960</p>
 <p>Arş. Gör. Güzide ÜĞÜCÜ MERSİN UNIVERSITY, FACULTY OF NURSING, DEPARTMENT OF NURSING, DEPARTMENT OF CHILD HEALTH AND DISEASES NURSING 0000-0002-1095-8656</p>	 <p>Arş. Gör. Sümeyye KAYA KOCAGİL MERSİN ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ 0000-0002-0782-6992</p>

İngilizce Dil Editörü

 <p>Doç. Dr. Özlem ELVAN MERSİN UNIVERSITY 0000-0002-5796-4279</p>
Sağlık Bilimleri

Yayın sekreteri

Doç. Dr. Özlem ELVAN

 <p>Doç. Dr. Özlem ELVAN MERSİN UNIVERSITY 0000-0002-5796-4279 Türkiye</p>
--

Editörden

Değerli Bilim İnsanları,

Bu yazıyı, kadınlarımızın maruz kaldığı ve son yıllarda aratarak devam eden kadına şiddet ve kadın cinayetleri üzerine yazmak istedim. Ülkemizin dört yanında kadınlarımız erkekler tarafından şiddete ve cinayete maruz kalmakta. Bildiklerimizin yanında, şüpheli kadın ölümleri ise buzdağının görünmeyen yüzü. Boşandığı, evli olduğu erkek ya da sevgilisi tarafından katledilen kadınlar. Ne yazık ki bu ölümlerin büyük çoğunluğu ateşli silahlar ve yüksekten düşme şeklinde gerçekleşiyor. Konuyla ilgili takip ettiğim yazılara ve belgelere göre; coğrafyası yok, eğitim seviyesi ile ilgisi yok, toplumsal kesim yada yaşla ilgisi yok. En üzücü yanı ise, her türlü mekanda yapılabilmesi. Kadınlarımız evde, sokakta, markette, hastanede aklınıza gelebilecek her yerde katlediliyor. Daha da acı vereni, çocuklarının gözü önünde katledilen anneler. Bu boyutunu hayal etmek bile oldukça üzücü. Kelimeler ile anlatmanın mümkün olamayacağı bir durum.

Geçtiğimiz Ocak ayından Kasım ayı sonuna kadar resmi olarak bildirilen kadın cinayeti sayısı 350'nin üzerinde. Şüpheli ölümler ve yaralamalar bu sayının dışındayken bile rakamın büyüklüğü ürkütücü. Bir web sitesi tarafından yapılan interaktif haritalama çalışması ile, Türkiye'de on yılda en az iki bin 534 kadının öldürüldüğünü ortaya koyuyor. Bu rakamın neredeyse yedide bir bölümü ise, son on yılda.

Kadına şiddet ve kadın cinayetleri, tüm dünya ile birlikte bizim de çözmeye çalıştığımız küresel bir sorun aslında. Ortaya konan uluslararası verilere baktığımız zaman, OECD ülkeleri arasında en fazla şiddete maruz kalan kadınların Türkiye'de yaşayan kadınlar olduğu saptanıyor. Türkiye, %38 oranla kadınların en fazla şiddete maruz kaldığı OECD ülkesi olarak birincisi sırada yer alırken onu, %37,4 oranıyla Kolombiya, %36 oranla Kosta Rika takip ediyor. ABD ise %35,6 şiddete maruz kalan kadın oranıyla dördüncü sırada yer alıyor.

Listeyi %30 şiddete maruz kalan kadın oranıyla Finlandiya, %29 oranla İngiltere, %26 oranla Fransa, %22 oranla Almanya ve %19 oranlarla Yunanistan ve İtalya takip ediyor. Sadece bu rakamlar bile olayın vehametini ortaya koyuyor. Dünyanın her tarafında ortalama her beş kadından biri şiddete maruz kalıyor, çok korkutucu.

Tüm dünyada toplumsal yaşamın önemli sorunları arasında yer alan kadına yönelik şiddet sorununun, Türkiye'de gündemi meşgul etmesi gereken oldukça ciddi bir problem olduğu bir gerçek. Bu küresel sorunu; gündemden düşürmemek, sıcak tutmak ve çözüme ulaşıncaya kadar çabalamak hepimizin boynunun borcu diyerek, sözlerime; Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün "**yeryüzünde gördüğümüz her şey kadının eseridir**" cümlesi ile son vermek isterim.

Sağlıkla ve sevgiyle kalın...

Prof. Dr. Özlem İZCİ AY

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi
Baş Editörü

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):332-338

doi:10.26559/mersinsbd.1356094

Kronik migreni olan çocuk ve ergenlerde depresyon daha sıktır

 Nevra Öksüz¹,  Asena Ayça Özdemir²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Çocuklar ve ergenler, özellikle de kronik migreni olanlar, yaşam kalitesi ve okula devam açısından daha kötü sonuçlara sahiptir. Migreni olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında, anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozuklukları yaşama olasılıkları daha yüksektir. Migren, anksiyete ve depresyon gibi bozukluklarla ilişkisi üzerine en çok çalışma yapılan ağrı bozukluğudur. Ancak epizodik migren ve kronik migrende bu komorbiditelerin sıklığını karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. **Yöntem:** Kronik migren tanısı olan 75 hasta ile epizodik migren tanısı olan 150 hasta olmak üzere toplam 225 çocuk ve ergen baş ağrısı hastası çalışmaya dahil edildi. Veri seti Türkiye baş ağrısı veri tabanı Mersin dalı kullanılarak oluşturuldu. Hastalar ağrı özellikleri ve eşlik eden psikiyatrik komorbid hastalıklar açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Beklendiği gibi ağrı şiddeti ve atak süresi kronik migreni olan hastalarda daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.027$). Kronik migren grubunda depresyon oranları epizodik migren grubuna göre daha yüksek iken, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ise epizodik migren grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluk açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). **Sonuç:** Migreni olan çocuk ve ergenlerde günlük yaşam aktiviteleri ve okul başarısı önemli ölçüde etkilenmektedir. Eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler de bu duruma katkıda bulunmaktadır. Bütünsel yaklaşım ve tedaviyi optimize etmek için bu komorbiditelerin baş ağrısı bozukluklarıyla birlikte yönetilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk baş ağrısı, kronik migren, epizodik migren, depresyon, psikiyatrik hastalıklar

Yazının geliş tarihi: 06.09.2023

Yazının kabul tarihi: 20.09.2023

Sorumlu yazar: Nevra Öksüz, Adres: Mersin Üniversitesi Hastanesi, Çiftlikköy kampüsü, Kat:1 Yetişkin Nöroloji Polikliniği, Yenişehir/Mersin. Telefon: 0530 6122042, E-posta: nvrksz@gmail.com

Depression is more common in children and adolescents with chronic migraine

Abstract

Aim: Children and adolescents, particularly those with chronic migraine, have worse outcomes regarding quality of life and school attendance. Compared with children without migraine, they are more likely to have anxiety and mood disorders, such as depression. Migraine is the most studied pain disorder in terms of being associated with disorders such as anxiety and depression. However, there are not enough studies comparing the frequency of these comorbidities in episodic migraine and chronic migraine. **Method:** A total of 225 pediatric headache patients, 75 with chronic migraine and 150 with episodic migraine were included. The data set was composed using the Turkish headache database, Mersin Branch. The patients were evaluated in terms of pain characteristics and accompanying psychiatric comorbidities retrospectively. **Results:** As expected, pain intensity and duration of attacks were higher in patients with chronic migraine ($p<0.001$ and $p=0.027$, respectively). While depression rates were higher in the chronic migraine group than in the episodic migraine group, attention-deficit hyperactivity disorder was statistically higher in the episodic migraine group ($p=0.001$). When compared in terms of anxiety and obsessive-compulsive disorder, there was no statistically significant difference ($p>0.05$). **Conclusion:** Daily living activities and school success are significantly affected in the pediatric migraine. Concomitant psychiatric comorbidities also contribute to this condition. It is important to manage these comorbidities together with headache disorders in order to optimize the holistic approach and treatment.

Keywords: Pediatric headache, chronic migraine, episodic migraine, depression, psychiatric conditions

Giriş

Migren, çocuklarda en sık görülen birincil baş ağrısı bozukluğu olup, çocukların yaşam kalitesini, eğitimini ve sosyal yaşamını önemli ölçüde etkilemektedir. Migren alt tiplerinden olan epizodik migren (EM), sıklığı yaşla değişmekle birlikte okul öncesi çocuklarda yaklaşık %2-5, okul çağındaki çocuklarda %10, ergenlerde ise %20 civarında görülmektedir.¹ Kronik migren (KM) ise ayda en az 15 gün olan, en az 3 aydır süren ve ayda en az 8 tipik migren baş ağrısının olduğu kronik günlük baş ağrısıdır.² Kronik günlük baş ağrısı ortaokul çocuklarında yaklaşık %3.2 olarak bulunmuştur. Bunun yaklaşık üçte ikisini ise KM hastaları oluşturmaktadır. Ergenlerde ise KM, migren hastalarının %6'sını oluşturmakta olup, kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla bulunmuştur.³⁻⁵

Migren, genetik, hormonal, çevresel ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı çok yönlü bir hastalıktır.⁶ Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar migren ile sıklıkla ilişkilendirilmiştir ve özellikle KM'de baş

ağrısının klinik tedavisini ve sonuçlarını karmaşık hale getirmektedir.^{7,8} Migren ile ilişkisi aydınlatılmış en önemli psikiyatrik bozukluklar anksiyete ve duygudurum bozuklukları olup, hastalık prevalansını, prognozu ve tedaviyi etkiledikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁹ Migren muhtemelen anksiyete/depresyon ile birliktelik bağlamında en iyi çalışılmış ağrı bozukluğudur ve migreni olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bu bozuklukların migren hastalarında daha sık olduğu birçok çalışmada fark edilmektedir.¹⁰ Bu bozukluklar hem kronikleşme için bir risk faktörü hem de baş ağrısı için tetikleyici olabilirler. Tam tersi, tekrarlayıcı baş ağrılarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilirler.¹¹ Çocuk ve ergenlerde migren, özellikle depresyon, anksiyete bozukluğu ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile ilişkili bulunmuştur.¹²

Bu çalışmada amacımız çocuk ve ergen migren hastalarında anksiyete, depresyon, DEHB ve obesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi psikiyatrik bozuklukların sıklığını belirlemek ve EM ile

KM hastalarında bu bozukluklar açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu seçimi ve veri toplama

Çocuk ve ergen psikiyatri bölümü ile birlikte 2010 yılından bu yana çocuk baş ağrısı polikliniğini yürütmekteyiz. Bu çalışmaya 2020-2023 yılları arasında yakın takip ettiğimiz 75'i KM ve 150'si EM olmak üzere toplam 270 baş ağrısı hastasını dahil ettik. Hastalara ait bilgilerin yer aldığı Türkçe baş ağrısı veri tabanını kullanarak bir veri seti oluşturduk.¹³ Çalışma öncesinde yerel etik kuruldan onay alındı. (Etik kurul no:78017789,07/252,01.04.2020) Hastanın kendisi veya ailesinden olmak üzere tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Bu çalışmada, tüm hastalar çocuk ve ergen psikiyatri uzmanı tarafından yüz yüze görüşmelerde değerlendirilmiştir. Ayrıca öyküyü derinleştirmek için çocukların aileleri veya gerekirse öğretmenleri ile görüşme sağlanmıştır. Tüm psikiyatrik bozuklukların tanısı aynı çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından DSM-IV tanı ölçütlerine göre konulmuştur. DSM-IV tanı kriterlerine göre hastalar DEHB, OKB, depresyon veya anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve panik bozukluk gibi bozukluklar anksiyete bozukluğu altında değerlendirilmiştir. 18 yaş hastalar dahil edilmiş olup, aynı anda iki tanı birden alan hastalar (depresyon artı anksiyete gibi) çalışmadan dışlanmıştır. Psikiyatrik muayeneyi takiben tüm hastalar nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması, 3. baskıya göre EM veya KM tanısı almıştır.² Yine iki tanı birden alan hastalar (migren artı gerilim tipi baş ağrısı gibi) ile ikincil baş ağrısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Veri setine sıklık,

şiddet, aura varlığı, ozmofobi, fotofoni, vizüel analog skala (VAS) skorları ve baş ağrısı karakteri gibi baş ağrısına ait özellikler kaydedilmiştir. Demografik verilerin yanısıra eşlik eden psikiyatrik hastalıklar da sisteme kaydedilmiştir.

İstatiksel analiz

Araştırma verileri TIBCO Statistica® 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA 94304 USA) programıyla analiz edildi. Başlangıçta yaş ve cinsiyete göre homojenliği sağlamak için Propensity Skor eşleştirmesi kullanıldı. Grup tahsis oranı 1:2 olarak alındı. Sürekli değişkenlerin normalliğini kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmamızda 75 KM (%33.3) ve 150 EM (%66.6) olmak üzere toplam 225 hasta değerlendirildi. Hastaların 115'i (%51.1) erkek, 110'u (%48.8) kadındı. Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.219$ ve $p=0.637$). KM grubunda baş ağrısı süresi ve baş ağrısı sıklığı daha yüksek iken, VAS skorlarına göre gruplar arasında ağrı şiddeti açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. (Tablo 1) Migren belirtilerinden fonofobi varlığı KM grubunda daha yüksekti ($p=0.018$), fotofobi, bulantı, kusma gibi özelliklerde ise fark yoktu. Beklendiği gibi ağrının bilateral olma özelliği KM grubunda, unilaterale olma özelliği EM grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Migren tetikleyicilerinden stres EM grubunda daha yüksekti ($p=0.010$). Hastaların baş ağrısı özellikleri aşağıda Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun baş ağrısı özellikleri

	KM (n:75)		EM (n:150)		p	
	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan [IQR]	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan [IQR]		
Yaş	14.67 ± 2.64 (7-18)	15 [13-17]	14.21 ± 2.69 (7-18)	15 [12-17]	0.219 ^a	
Baş ağrısı sıklığı (gün/ay)	20.64 ± 7.04 (3-30)	20 [15-30]	8.94 ± 6.62 (1-30)	8 [4.75-11]	<0.001^a	
Baş ağrısı süresi (dakika)	339.8 ± 372.08 (30-1440)	180 [60-480]	253.1 ± 314.08 (30-1800)	120 [60-300]	0,027^a	
Baş ağrısı şiddeti (VAS)	7.25 ± 1.43 (4-10)	7 [6-8]	7.26 ± 1.39 (3-10)	7 [6-8]	0,959 ^a	
	n	%	n	%		
Baş ağrısı karakteri	Sıkıştırıcı Zonklayıcı	22 53	29.3 70.7	35 115	23.3 76.7	0.329 ^b
Yerleşim	Unilateral Bilateral	24 51	32.0 68.0*	103 47	68.7* 31.3	<0.001^b
Bulantı		53	70.7	98	65.3	0.422 ^b
Kusma		21	28.0	36	24.0	0.515 ^b
Fotofobi		47	62.7	100	66.7	0.552 ^b
Fonofobi		48	64.0*	71	47.3	0.018^b
Aura		21	28.0	39	26.0	0.749 ^b
Ozmofobi		25	33.3	52	34.7	0.842 ^b
Stres		35	46.7	97	64.7*	0.010^b
Fiziksel aktivite		40	53.3	78	52.0	0.850 ^b

* istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranı ifade eder ($p<0.05$), a: Mann Whitney U testi, b: Ki-Kare testi, IQR: Çeyreklik (Interquartile Range), SS: standart sapma, KM: kronik migren, EM: epizodik migren VAS: vizüel analog skala,

Psikiyatrik bozukluklar değerlendirildiğinde DEHB oranı EM grubunda, depresyon oranı ise KM grubunda daha yüksekti ($p=0.001$). Anksiyete bozuklukları ve OKB açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$), (Tablo 2).

Anksiyete bozuklukları, depresyon ve OKB'de kadın ve erkek cinsiyetleri arasında fark yokken ($p>0.05$), DEHB erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldü ($p=0.001$), (Tablo 3).

Sonuçlarımız, baş ağrısı şiddeti, fotofobi, bulantı, kusma, fiziksel aktivite ile

tetiklenme gibi migren özellikleri açısından yani semptomların çoğunun dağılımında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. En yaygın tetikleyiciler arasında yer alan stres EM'de daha sık iken, depresyon oranları ise kronik migren grubunda daha yüksekti. Primer psikiyatrik tanılarda stres varlığına bakıldığında ise en sık OKB'de (%70.8) olmak üzere, anksiyete bozukluğu (%68.5), depresyon (%51.1) ve DEHB'de (%50.6) de oldukça yüksek oranda idi.

Tablo 2. Çalışma grubunda psikiyatrik bozukluklar

	KM (n:75)		EM (n:225)		p
	n	%	n	%	
Anksiyete bozuklukları	24	32.0	49	32.7	0.001
Depresyon	26	34.7*	19	12.7	
DEHB	19	25.3	64	42.7*	
OKB	6	8.0	18	12.0	

p: Ki-Kare testi, *istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranı ifade eder ($p<0.05$), DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk

Tablo 3. Cinsiyete göre psikiyatrik bozukluklar

	Erkek (n:115)		Kadın (n:110)		p
	n	%	n	%	
Anksiyete	32	27.8	41	37.3	0.001
DEHB	52	45.2*	31	28.2	
Depresyon	23	20.0	22	20.0	
OKB	8	7.0	16	14.5	

p: Ki-Kare testi, * istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranı ifade eder ($p<0.05$), DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk

Tartışma

Migren, çocuk ve ergenleri etkileyen, sıklıkla ciddi özürüllüğe yol açan yaygın bir nörolojik hastalıktır. Migrenli bireylerde baş ağrısının yanısıra psikiyatrik durumların da sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir.⁸ Bugüne kadar yapılan kesitsel çalışmaların çoğu migren ile anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.¹⁴ Görece daha az çalışılmış olan OKB ve DEHB ile migren arasındaki ilişki ise son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Ancak migren ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır.^{15,16}

Bu boşluğu gidermek ve bu konuya bir nebze ışık tutmak için, EM ve KM ile takip edilen kendi çocuk ve ergen baş ağrısı grubumuzda, psikiyatrik bozuklukların varlığını ve KM ile EM hastaları arasında bu açıdan bir fark olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda KM grubunda depresyon oranlarını daha yüksek bulduk ($p=0.001$). KM grubunda beklenildiği üzere ağrı sıklığı ve süresi EM olan gruba göre daha yüksekti. KM grubunda ağrılı gün sayısının fazla olması ve daha uzun süre ağrının yaşanıyor olması, belki depresyon oranlarına katkıda bulunmuş olabilir. Biz biliyoruz ki eşlik eden bazı psikiyatrik bozukluklar tekrarlayan baş ağrılarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir.¹¹ KM hastalarında psikiyatrik bozuklukların daha sık olduğu bilirse de bizim çalışmamızda DEHB, EM grubunda daha yüksek çıkmıştır ($p=0.001$).

Birçok ülkeden yapılan farklı araştırmalarda çocuk ve ergenlerde kronik günlük baş ağrısı sıklığı %0.9 ila %7.8 arasında değişkenlik göstermektedir.¹⁷ Bizim çalışmamızda ise bu oran yaklaşık %33.3 idi. Oranın grubumuzda bu kadar yüksek olmasının nedeni üçüncü basamak özelleşmiş baş ağrısı kliniği olmamızdan veya eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamıza alınan tüm hastalar psikiyatrik tanısı olan hastalar olduğundan dolayısı ile tüm hastaların psikiyatrik komorbiditeleri mevcuttu.

Her ne kadar literatürde anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi içselleştirme bozuklukları kadınlarda daha sık bildirilse de, bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımı açısından anksiyete bozuklukları, depresyon ve OKB oranlarında fark yoktu ($p>0.05$).¹⁸ Ancak literatür ile uyumlu olarak DEHB oranları erkeklerde daha yüksekti ($p=0.001$). DEHB oranı çalışmamızda %36.8 olup, Türkiye’de okul çağı çocuklarında yapılmış olan en büyük epidemiyoloji çalışması ile benzerdi (%36.2). Yine anksiyete oranları da bu çalışma ile benzer şekilde ikinci sıklıkta gözlenmekteydi.¹⁹

Baş ağrısı özellikleri açısından baktığımızda migren eşlikçileri dediğimiz fobofobi, bulantı, kusma, ozmofobi oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Fonofobi ise KM grubunda daha yüksekti ($p=0.018$). Yine en bilinen migren tetikleyicilerinden olan stres EM grubunda yüksek iken ($p=0.010$), fiziksel aktivite ile tetiklenme oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı

($p>0.05$). Stresin DEHB gibi bozukluklara sık eşlik ettiği çalışmalarda gösterilmiştir ve kronik stresin bir sonucu olarak zamanla DEHB hastalarına adolesan çağda anksiyete ve depresyon eklenebilmektedir. Bu da yine baş ağrısı sıklığını arttırabilmektedir.²⁰

Çocuk ve ergenlerde baş ağrıları ile psikopatoloji arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu biliyoruz. Psikiyatrik semptomlara yol açan baş ağrısı, okul günlerinin kaçırılmasına, bilişsel işlevlerin zayıflamasına ve sosyal ilişkilerin bozulmasına katkıda bulunurken, tam tersine psikopatoloji bedensel yakınmalara ve baş ağrısına yol açabilmektedir.²¹ Bu nedenle eşlik eden hastalıkların belirlenmesi önemlidir. Bu hastalıklar ortak patofizyolojik mekanizmalar için ipucu sağlayabilir ve kronikleşme süreci hakkında fikir verebilir.

Sonuç olarak, çocuk ve ergen migren hastalarında psikiyatrik bozuklukların yüksek prevalansı bu hastalarda baş ağrısı özelliklerini araştırmayı elzem kılmıştır. Özellikle kronikleşme riski, tedavi ve prognoz açısından değerlendirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu açıdan çocuk ve ergen psikiyatrisi de içine alan multidisipliner yaklaşım, eşlik eden psikiyatrik bozuklukları olan migren hastalarının daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Eşlik eden bu psikiyatrik bozuklukların erken tanı alması, hastaların yönetimi ve tedavisi açısından önemlidir. Böylelikle kronikleşmenin engellenmesi, engelliliğin azalması ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesinin iyileşmesinde önemli bir katkı sağlanabilir.

Çalışmamız EM ve KM grupları arasında olan psikiyatrik özelliklerdeki farklılıklara ışık tutsa da; çalışmamızın 270 hastanın dahil olduğu nispeten küçük bir örneklem grubu olması ve çalışmamızda kontrol grubunun olmaması çalışmamızın sonuçlarını sınırlamaktadır. Ayrıca çalışmanın özelleşmiş baş ağrısı merkezinde yürütülmüş olması, kronik migren vakalarına yönelik bir seçim yanlılığıyla sonuçlanmış olabilir. Ancak çalışmamız, KM ve EM hastalarındaki psikiyatrik komorbiditeleri araştırması açısından önemlidir. Literatürde eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler sıklıkla araştırılmış olsa da

EM ve KM grubundaki farklılıklara değinen çalışma sayısı azdır. Bu komorbiditelerin kronikleşme sürecine katkısı göz önüne alındığında, bu hastalıkların tanınması ve bu süreçte çocuk ve ergen psikiyatrisi ile işbirliği içinde olunmasının önemi bu çalışmada vurgulanmaktadır.

Teşekkür: Yıllardır çocuk baş ağrısı polikliniğinin yürütülmesine katkı sağlayan Dr. Gülen Güler Aksu'ya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Yazar katkısı: Veri toplanması, konsept, çalışma dizaynı, makalenin yazımı ve literatür taraması: NÖ, makalenin analizi ve yazımı, hazırlanması, verilerin düzenlenmesi: AAÖ

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994; 309: 765-9. doi:10.1136/bmj.309.6957.765
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38 (1): 1-211. doi:10.1177/0333102417738202
3. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic Daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006;66: 193-7. doi:10.1212/01.wnl.0000183555.54305. fd
4. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Frequent headaches in the preadolescent pediatric population: a population-based study.



- Neurology* 2010;74: 903–8.
doi:10.1212/WNL.0b013e3181d561a2
5. Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, Agelink MW, Diener HC. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res* 2003;8: 236–40.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12911872/> 6 Eylül 2023 tarihinde erişilmiştir.
 6. Natoli JL, Manack A, Dean B, and et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599–609
doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
 7. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utlely C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache* 2007;47:857–865
doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00814.x
 8. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:428–432
doi:10.1136/jnnp.2009.192492
 9. Louter MA, Pijpers JA, Wardenaar KJ, and et al. Symptom dimensions of affective disorders in migraine patients. *J Psychosom Res* 2015;79(5):458–63.
doi:10.1016/j.jpsychores.2015.09.014
 10. Pavone P, Rizzo R, Conti I, and et al. Primary headaches in children: Clinical findings on the association with other conditions. *Int J Immunopath Pharmacol.* 2012;25(4):1083-1091.
doi:10.1177/039463201202500425
 11. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005;18:305–310.
doi:10.1097/01.wco.0000169750.52406.a2
 12. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiological study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11–23
doi:10.1016/0165-1781(91)90102-u
 13. Turkish headache database. website: <http://www.epikriz.com/index.aspx>. 30 Ağustos 2023 tarihinde erişilmiştir.
 14. Antonaci, F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12(2):115-125.
doi:10.1007/s10194-010-0282-4
 15. Salem H, Vivas D, Cao, F, Kazımi, IF, Teixeira AL, Zeni CP. ADHD is associated with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27(3):267-277.
doi:10.1007/s00787-017-1045-4
 16. Kutuk MO, Tufan AE, Güler G, and et al. Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers. *Brain Dev* 2018;40(10):857-864.
doi:10.1016/j.braindev.2018.06.001
 17. Seshia SS. Chronic daily headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(1):60-72.
doi:10.1007/s11916-011-0228-9
 18. Babicka-Wirkus A, Kozłowski P, Wirkus L, Stasiak K. Internalizing and externalizing disorder levels among adolescents: Data from Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(3):2752.
doi:10.3390/ijerph20032752
 19. Ercan, ES, Polanczyk, G, Ardic, UA, and et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nor J Psychiatry* 2019;73 (2):132-140.
doi:10.1080/08039488.2019.1574892
 20. Loth AK, Drabick DAG, Leibenluft E, Hulvershorn LA. Do childhood externalizing disorders predict adult depression? A meta-analysis. *J Abnorm Child Psychol* 2014;42(7):1103-1113.
doi:10.1007/s10802-014-9867-8
 21. Fearon P, Hotopf M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: national birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7295):1145.
doi:10.1136/bmj.322.7295.1145

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):339-348

doi:10.26559/mersinsbd.1359117

Ebelerde doğumla ilişkili ikincil travma sonrası stres bozukluğu ve ilişkili faktörler

 Meltem Aydın Beşen¹,  Gözde Gökçe İsbir¹

¹Mersin Üniversitesi İçel Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Bu araştırma, doğum salonunda çalışan ebelerin yaptıkları doğumla ilişkili ikincil travma sonrası stres bozukluğu ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma nicel araştırma metodolojisine uygun olarak kesitsel bir araştırma olarak yapılmıştır. Araştırmaya doğum salonunda en az bir yıldır çalışan, Web 2 teknolojilerini kullanabilen, araştırmaya katılmaya gönüllü olan 307 ebe dahil olmuştur. Veriler "Tanıtıcı Bilgi Formu" ve "Olayların Etkisi Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır. Araştırmanın duyurusu sosyal medya platformlarında kartopu yöntemi kullanılarak yapılmıştır. **Bulgular:** Ebelerin %53.1'inin 23-30 yaş aralığında, %85.7'sinin eğitim düzeyinin lisans olduğu, %57.7'sinin doğum salonunda çalışma süresinin 1-4 yıl olduğu, %36.2'sinin sıklıkla ebelik uygulamalarında bağımsız karar aldığı bulunmuştur. Ebelerin %98.3'ünün travmatik doğuma tanıklık ettikleri ve bu ebelerin %94.9'unun travma sonrası stres bozukluğu yaşadığı belirlenmiştir. Travmatik doğum deneyimleyen ebelerin travma sonrası stres bozukluğu puan ortalamalarının 51.88±14.32 olduğu belirlenmiştir. Bireysel ve mesleki özellikler ile doğumla ilişkili ikincil travma sonrası stres bozukluğu arasında ilişki bulunmamıştır. **Sonuç:** Ebelerin tamamına yakını doğum salonunda travmatik doğuma tanıklık etmekte, büyük çoğunluğu ise doğumla ilişkili travma sonrası stres bozukluğu yaşamaktadır. Organizasyonların ebeleri koruyucu uygulamalara yönelik strateji geliştirmeleri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ebe, travma sonrası stres bozukluğu, travmatik doğum

Yazının geliş tarihi: 12.09.2023

Yazının kabul tarihi: 02.10.2023

Sorumlu Yazar: Meltem Aydın Beşen, Mersin Üniversitesi İçel Sağlık Yüksekokulu Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir, Mersin, Türkiye, Tel: 0324 3610581, E-posta: meltmaydin80@gmail.com

Not: Bu araştırma 6. Uluslararası 7. Ulusal Ebelik Kongresi'nde sözlü sunum olarak kabul edilmiştir.

Childbirth-related secondary posttraumatic stress disorder in midwives and associated factors

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the secondary posttraumatic stress disorder associated with childbirth in midwives working in the delivery room and related factors. **Method:** This study was conducted as a cross-sectional study in accordance with the quantitative research methodology. The study included 307 midwives who had been working in the delivery room for at least one year, were able to use Web 2 technologies, and volunteered to participate in the research. Data were collected using the "Introductory Information Form" and "Impact of Events Scale". The announcement of the research was made using the snowball method on social media platforms. **Results:** It was found that 53.1% of the midwives were between the ages of 23-30, 85.7% had a bachelor's degree, 57.7% worked in the delivery room for 1-4 years, and 36.2% frequently made independent decisions in midwifery practices. It was determined that 98.3% of midwives witnessed a traumatic birth and 94.9% of these midwives experienced post-traumatic stress disorder. It was determined that the average post-traumatic stress disorder score of midwives who experienced traumatic birth was 51.88 ± 14.32 . No relationship was found between individual and professional characteristics and birth-related secondary post-traumatic stress disorder. **Conclusion:** Almost all midwives witness a traumatic birth in the delivery room, and the majority of them experience birth-related post-traumatic stress disorder. It is recommended that organizations develop strategies for protective practices for midwives.

Keywords: Midwife, post-traumatic stress disorder, traumatic birth

Giriş

Doğum, bireyin doğumuna tanıklık eden herkesi psikososyal açıdan etkileyen bir eylemdir. Doğumların çoğunluğu doğal süreçte gerçekleşse de bazılarında beklenilenin aksine anne ya da bebeğin yaşamını tehdit eden ya da ölümlü sonuçlanan bir durum olabilmektedir.¹ Dünya çapında kadınların %5-50'sinin doğumu travmatik bir olay olarak deneyimlediği bildirilmektedir. Doğumda bakım sağlayan profesyonellerin ise %45 ile %96.9'u travmatik doğum olaylarına tanık olduğu bulunmuştur.² Ebe için bu deneyimlerin etkisi güçlü olabilmekte, ebeinin psikolojik esneklik ve sağlamlılığına göre etkisi değişebilmektedir.³ Doğumda ebeler primer bakım sunucudur ve bakım sunarken doğası gereği kadınla duygusal bağ kurar. Mesleklerinin özelliği olarak kadınla özel bir ilişki içinde olan ebelerin korku, ağrı, kaygı, travma semptomları gibi karmaşık duygulara eşlik etmesi zorlayıcı olmaktadır. Doğuma eşlik eden ebeinin öngörülemeyen travmatize edici durumlar olduğunda negatif etkilenimi söz konusu olabilir. Travmatik doğum deneyiminin tek seferlik dahi olması

doğum kliniklerinde çalışan ebeyi farklı şekilde etkileyebilir.^{4,5} Travmatik olaylara maruz kalmanın sayısı ve kapsamı ise travma sonrası stres belirtileri riskini artırır. Tekrarlanan maruz kalmanın ebelerin ruh sağlığı üzerinde kümülatif bir etkisi olduğu bulunmuştur.⁶ Travmatik doğuma tanıklık etmenin, ebelerde farklı ülkede ve farklı çalışma alanlarında olmasına rağmen benzer duygusal etkileri olduğu bildirilmektedir.⁷ Doğumda komplikasyon gelişen veya güçlük yaşayan kadınlara bakım veren ebeler ikincil travmaya maruz kalabilirler.^{3,8,9} Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), travmatik bir olayı deneyimlemeye veya tanık olmaya tepki olarak gelişebilen travma ile ilgili bir durumdur.¹⁰ Araştırmalar, ebelerin doğum travmasına maruz kaldıktan sonra travma sonrası stres semptomları gösterebileceği belirlemiştirler.^{11,12}

Günümüzde ebelerin tükenmişlik, anksiyete, depresyon, stres, TSSB gibi kişisel ve örgütsel iyi oluşu etkileyecek, bakım kalitesini düşürebilecek negatif duygulardan etkilendiğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.¹³⁻¹⁵

"Bakımın duygusal maliyetleri" olarak adlandırılan bu olumsuz etkilerin çeşitli sonuçları olmaktadır.⁸ Bir kapsamlı incelemede travmatik doğuma tanıklık eden ebelerin psikolojik sorunlar yaşadıkları, mesleki kaygılarının arttığı, ebelik uygulamalarında değişiklikler yaptıkları belirlenmiştir.¹⁶ Ayrıca duygusal etkilenimlerin ebelerin özgüven kaybına neden olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla bu mesleki etkilenimler ebelik uygulamalarının niteliğinin düşmesine, daha savunmacı bir süreçte yer alarak otokratik doğumların artmasına neden olabilir.⁷ Yapılan araştırmalar yüksek düzeydeki duygusal zorlanmalar ile ebelik mesleğini bırakma niyeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.^{7,17,18} Ebelik iş gücünün desteklenmesi açısından duygusal yüklerinin tanımlanması, olumsuz sonuçlarının yaygınlığı ve ilişkili faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu araştırma, doğum salonunda çalışan ebelerin yaptırıldıkları doğumla ilişkili ikincil TSSB'nu ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma nicel araştırma metodolojisine uygun olarak kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Araştırmanın amacı; doğum salonunda çalışan ebelerin yaptırıldıkları doğumla ilişkili ikincil TSSB'nu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesidir. Araştırmaya Türkiye'de Ebe unvanı ile bir kurumun doğum salonunda en az bir yıldır çalışan, 21 yaş ve üzeri, herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, Wep 2 teknolojilerini (WhatsApp, Twitter, Facebook, Instagram) veri toplama formunu dolduracak düzeyde kullanabilen ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan ebeler dahil edilmiştir. Türkiye'de doğum salonlarında çalışan ebe sayısı 2617'dir.¹⁹ Epi-info programı ile araştırma evreninde en yüksek sayıda örnekleme ulaşabilmek için beklenen prevalans %50, hata payı %5, güven sınırı %95 alınarak örneklem sayısı 335 olarak hesaplanmıştır ve 368 ebeye ulaşılmıştır. Tamamlanmamış eksik olan verilerin analizden çıkarılması sonucunda 307 katılımcı ile araştırma

sonuçlandırılmıştır. Bu araştırma yalnızca doğum salonunda çalışan ebeler ile yapılmış olup, amaçlı örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

Verilerin toplanması

Araştırmanın verileri sosyal medya platformlarında kar topu yöntemi kullanılarak toplanmıştır (Facebook, Instagram, WhatsApp vs.). Araştırmacılar, araştırmanın amacını, dahil ve dışlama kriterlerini içeren bir sosyal medya duyurusu hazırlayıp veri toplama aracını ekleyerek kendi kişisel sosyal medya hesaplarından paylaşmışlardır. Örneklem sayısına ulaşmaya kadar sosyal medya üzerinden duyurular aralıklarla tekrarlanmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil olan katılımcıların gönüllü olarak bu platformlardan kendileri duyuru yapmış ve böylece araştırmanın verileri kartopu yöntemi kullanılarak 01.2023-03.2023 tarihleri arasında toplanmıştır.

Araştırmanın verileri ebelerin sosyodemografik bilgilerini içeren "Tanıtıcı Bilgi Formu" ve ebelerin yaptırıldıkları doğumla ilişkili travma sonrası stresini değerlendiren "Olayların Etkisi Ölçeği (OEÖ)" kullanılarak toplanmıştır. Tanıtıcı Bilgi Formu, ebelerin demografik özelliklerine ve mesleki uygulamalarına ilişkin 6 sorudan oluşan veri toplama formudur. OEÖ: Travma sonrası stresin üç semptom kümesini değerlendiren 22 maddelik bir ölçektir. OEÖ yeniden yaşama (8 madde), kaçınma (8 madde) ve aşırı uyarılma (6 madde) olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek, Horowitz ve arkadaşları²⁰ tarafından 1979'da geliştirilmiştir, Weiss ve Marmar²¹ ile Creamer, Bell ve Failla²² tarafından revize edilmiştir. Revize edilen formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²³ Ölçekte, travmatik bir olayın ardından bireyin hayatının ne düzeyde olumsuz etkilendiğinin ölçülmesi amaçlanmaktadır. OEÖ bir teşhis aracı olarak tasarlanmasa da genellikle TSSB semptomlarının varlığını ve şiddetini değerlendirmek için bir tarama ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Beşli Likert tipi puanlamaya sahip olan, son bir haftalık dönemde yaşanan belirtilerin şiddetinin 0-4

puan arasında değerlendirildiği ölçekten alınacak en düşük puan "0", en yüksek puan "88" dir. OEÖ'nin TSSB için tanı koydurucu kesim değeri "24" ile "33" arasında olduğunda duyarlılık ve özgüllük değerleri %70'in üstünde olduğu bildirilmiştir.²³ Ölçekten alınan puan arttıkça olaydan etkilenme miktarı da artmaktadır.²³ OEÖ'nin Türkçe versiyonunun psikometrik özellikleri çok iyi bir iç tutarlılık göstermektedir (Crobach alfa=.93)²³ ve bu durum bu çalışmada da bulunmuştur (Crobach alfa =.93).

Verilerin analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi bilgisayarda Statistical Package for Social Science 25 (SPSS 25.0) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Dağılımın normalliği Skewness and Kurtosis ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri sayı-yüzde dağılımları ile sunulmuş, ölçek puan ortalamalarının katılımcıların demografik ve mesleki özellikler bakımından farklılıkları için One Way ANOVA ve Student t testi kullanılmıştır. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

Etik kurul izni

Araştırmanın etik kurul izni araştırmacıların çalıştığı üniversitesinin Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan alınmıştır (05.12.2022/401). Katılımcılar veri toplama verilerine ulaşmadan önce online ortamda araştırma ile ilgili bilgilendirme metnine ulaşmışlardır ve okunduktan sonra onam sekmesini onaylaması istenmiştir. Onaylamayan ebeler araştırma anket formlarına ulaşamamıştır. Anket formlarında kişisel veriler yoktur.

Bulgular

Araştırmada ebelerin %53.1'i 21-30 yaş aralığında olduğu, %85.7'sinin lisans düzeyinde eğitime sahip olduğu, %39.4'ünün mesleki deneyiminin 1-4 yıl aralığında olduğu, % 57.7'sinin doğum salonunda çalışma deneyiminin 1-4 yıl olduğu, %36.2'sinin sıklıkla ebelik uygulamalarında bağımsız karar alırken, %4.6'sının asla kendi mesleki kararlarını alamadıkları belirlenmiştir. Ebelerin %98.3'ünün travmatik doğuma tanıklık ettikleri ve bu ebelerin %94.9'unun TSSB semptomları yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2'de ebelerin OEÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının dağılımı gösterilmiştir. Travmatik doğuma tanıklık eden ebelerin OEÖ puan ortalamalarının 51.88 ± 14.32 olduğu, alt boyutları olan Yeniden Yaşama puan ortalamasının 19.32 ± 6.42 , Kaçınma puan ortalamasının 19.93 ± 5.39 , Aşırı Uyarılma puan ortalamasının 12.62 ± 4.95 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3'de ebelerin bireysel ve mesleki özellikleri ile OEÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının karşılaştırması gösterilmiştir. Ebelerin yaş grupları ile OEÖ ve alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak yaş arttıkça TSSB riskinin arttığı görülmektedir. Ebelerin eğitim düzeyi, meslekte çalışma süresi, doğum salonunda çalışma süresi ile OEÖ ve alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1: Ebelerin tanıtıcı özellikleri

Tanıtıcı Özellikler (n: 307)	n	%
Yaş		
21-30	163	53.1
31-40	84	27.4
41-50	51	16.6
51 ve üstü	9	2.9
Eğitim		
Lise	6	2.0
Lisans	263	85.7
Lisansüstü	38	12.4
Ebe olarak çalışma süresi		
1-4 yıl	121	39.4
5-10 yıl	71	23.1
11-15 yıl	50	16.3
16-20 yıl	20	6.5
21 yıl ve üstü	45	14.7
Doğum salonunda çalışma süresi		
1-4 yıl	17	57.7
5-10 yıl	74	4.1
11-15 yıl	8	9.1
16-20 yıl	15	4.9
21 yıl ve üstü	13	4.2
Ebelik Uygulamalarında bağımsız karar alma sıklığı		
Asla	14	4.6
Nadiren	52	16.9
Ara sıra	98	31.9
Sıklıkla	111	36.2
Her zaman	32	10.4
Travmatik doğum deneyimleme durumu		
Evet	272	98.3
Hayır	35	1.7
Doğumdan travmatize olma durumu (n:272)		
Travma sonrası stres semptomları yok (30'un altı)	14	5.1
Travma sonrası stres semptomları var (30 ve üzeri)	258	94.9

Tablo 2: Ebelerin Olayların Etkisi Ölçeği ve alt boyutlarının puan ortalamalarının dağılımı

Değişkenler	n	Min-max	$\bar{X} \pm SD$
Olayların Etkisi Ölçeği	272	23-96	51.88±14.32
Yeniden Yaşama	272	8-39	19.32±6.42
Kaçınma	272	8-32	19.93±5.39
Aşırı Uyarılma	272	6-29	12.62±4.95

Tablo 3. Ebelerin bireysel ve mesleki özellikleri ile Olayların Etkisi Ölçeği ve alt boyutlarının puan ortalamalarının karşılaştırılması

Katılımcıların Özellikleri	Yeniden Yaşama		Kaçınma		Aşırı Uyarılma		OEÖ Toplam	
	$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Yaş*								
21-30	18.90±6.55	0.43	19.71±5.24	0.62	12.57±5.23	0.71	51.19±14.48	0.51
31-40	19.53±6.39		19.91±5.54		12.36±4.74		51.82±14.56	
41 ve üzeri	20.18±6.09		20.55±5.61		13.09±4.50		53.83±13.63	
Eğitim*								
Lise	18.20±4.81	0.87	20.80±5.63	0.84	12.40±4.56	0.75	51.40±13.25	0.84
Lisans	19.39±6.50		19.98±5.42		12.71±5.02		52.09±14.51	
Lisansüstü	19.02±6.20		19.52±5.27		12.05±4.67		50.61±13.49	
Meslekte Çalışma Süresi **								
1-4 yıl	18.94±6.82	0.24	20.03±5.55	0.33	12.76±5.45	0.09	51.74±15.68	0.16
5 ve üzeri yıl	19.56±6.16		19.87±5.30		12.53±4.63		51.97±13.44	
Doğum Salonunda Çalışma Süresi**								
1-4 yıl	19.09±6.58	0.32	19.94±5.25	0.32	12.64±5.10	0.58	51.68±14.70	0.76
5 ve üzeri yıl	19.61±6.22		19.92±5.58		12.59±4.78		52.13±13.90	

*: One Way ANOVA testine; **: Student t testine ait ait p değerlerini göstermektedir.

Tartışma

Bu araştırma ebelerin doğumla ilişkili ikincil TSSB ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılmış kesitsel bir araştırmadır.

Doğum travması bir kadının, doğrudan doğumla ilgili etkileşimler ve/veya olaylarla ilgili aşırı derecede rahatsız edici duygu ve tepkilere neden olan; kadının sağlığı ve iyilik hali üzerinde kısa ve/veya uzun vadeli olumsuz etkilere yol açan bir deneyimdir.²⁴ Literatürde, ebelerin %94.3'ünün bir veya birden fazla kez travmatik doğuma eşlik ettiği bildirilmektedir.²⁵ Ayrıca ebelerin, yılda 60 defaya kadar bebeğin ve kadının risk altında olduğu komplike doğumlarla karşılaştığı vurgulanmaktadır.^{8,26} Bu araştırmada ebelerin neredeyse tamamının (%98.3) travmatik doğuma tanıklık ettiği bulunmuştur.

Leinweber & Rowe'a⁸ göre doğumun özel atmosferinde ebenin doğum yapan kadın ile duygusal bağ kurması, ikincil travma sonrası stres yaşama riskini ortaya çıkarmaktadır. Araştırma bulgularımıza göre travmatik doğuma eşlik eden ebelerin büyük çoğunluğu (%94.9) TSSB semptomları göstermektedir. OEÖ'nin TSSB için tanı koydurucu kesim değeri "24" ile "33" arasında olduğunda duyarlılık ve özgüllük değerleri %70'in üstünde olduğu bildirilmiştir.²³ Bu araştırmada ebelerin OEÖ

toplam puan ortalaması oldukça yüksektir (51.88±14.32) ve ebelerin TSSB yaşadığı bulunmuştur. Ayrıca ebeler, üç semptom kümesi olan Yeniden yaşama (19.32±6.42), Kaçınma (19.93±5.39), Aşırı uyarılma (12.62±4.95) alt boyutlarından yüksek puan ortalamalarına sahiptir. Yapılan araştırmalarda, travmatik bir doğumun ardından tanıklık eden ebelerde yüksek oranda TSSB semptomları görüldüğü bildirilmektedir.^{12,14} Ayrıca ebelerin travmatik doğum tanıklığı sonrasında derin üzüntü, korku, suçluluk gibi duygusal tükenmeye neden olabilecek negatif duyguları yaşadıkları bilinmektedir.²⁷

Sıklıkla önleyemedikleri olaylardan duyulan suçluluk ve kadınları savunma konusundaki güçsüzlük, özellikle birincil rolde olmayan doğum profesyonellerinin ikincil travmatik stres yaşamalarına neden olabilmektedir.^{28,29}

Bu kadar yaygın olarak deneyimlenen travmatik doğum tanıklığı ve travma sonrası stresin ebelerde hem kişisel hem de profesyonel uygulamalar üstündeki etkisi son zamanlarda dikkat çekmektedir. Bu negatif etkilenim ebelerin profesyonel kimliğini etkileyebilir ve pratik deneyim yoluyla kazanılan bilgileri şekillendirebilir.^{30,31} İkincil travma ebelerin uygun olmayan risk algısına dolayısıyla endikasyon oluşturmayan rutin

müdahalelere zemin hazırlayabilmektedir.^{27,32-34} Komplikasyonla sık karşılaşılan ünitelerde çalışan ebelerin daha fazla obstetrik girişim yaptığı³⁵, savunmacı karar alarak erken bir aşamada sevk yaptığı bulunmuştur.³⁶

Yapılan bir çalışmada ebelerin doğumla ilişkili TSSB oranlarının o ülkenin doğuma bağlı anne TSSB oranları ile benzer olduğu bildirilmektedir. Ebelerde TSSB gelişme olasılığının kadınların doğumla ilişkili travma oranları ile benzer olması iki taraflı etkilenimi göstermektedir.²⁸ Ebelerin yaşadıkları ikincil travma ebelik bakımının nitelikli sunulmamasına, çatışmaların artmasına, kişilerarası ilişkilerde bozulmalara, duygusal yorgunluğa, mesleki tükenmişliğe, iş performansının bozulmasına, işten ayrılmalara neden olduğu göz önüne alındığında annelerin doğum travması oranları ile benzer olması beklenen bir sonuçtur.^{12,28,33,34}

Nitelikli ebelik uygulamalarına bu kadar derin negatif etkileri olmasına rağmen ebeler, travmatik olaylara yeterince hazırlıklı olmadıklarını, kurumlarının bu konuyu göz ardı ettiğini ve destekleyici bir mekanizmanın bulunmadığını ifade etmektedir. Ebeler, bu durumun sonuçlarıyla baş etme stratejisi olarak travmatik durumlardan kaçınmayı seçmektedir. Özellikle kaçınma, işten ayrılmalara ve nitelikli ebelik işgücü kayıplarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kurumlarından ve meslektaşlarından yeterli destek alamadığını bildiren ebelerin travma sonrasında başa çıkma becerilerinin yetersiz kaldığı ve meslekten ayrılma niyetini etkilediği bulunmuştur.^{27,29,37}

Araştırma bulgularına göre ebelerin OEÖ ve alt boyutları ile yaş, eğitim düzeyi, meslekte çalışma süresi, doğum salonunda çalışma süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ebelerin yüksek oranda saptanan ikincil TSSB'nun yaş, mesleki çalışma yılı, doğum salonunda çalışma yılı gibi demografik veya mesleki özellikler ile ilişkili bulunmaması travmatik doğumla bir kez dahi karşılaşmanın kalıcı etkisine dikkat çekmektedir. Ebelerin ruh sağlığına gerekli yatırım yapılmadığında bakım kalitesinin düşmesi, dolayısıyla travmatize edici doğum

olaylarının yaygınlaşması kaçınılmazdır. Bu birbirini tetikleyen iki travmanın azaltılması hem kişisel hem de kurumsal olarak ebelerin mental sağlığına yönelik stratejilerin hayata geçirilmesi ile sağlanabilir.

Ebelerin doğumla ilişkili ikincil travmaları sonucunda ebelik bakımın kalitesinin düşmesi, teknokratik doğumların artması, kadının doğum süreçlerinin travmatize edici olması kaçınılmazdır. Araştırmada yüksek oranda ebelerin travmatik doğum deneyimi sonrası TSSB semptomları gösterdiği bulunmuştur. Organizasyonların her aşamada ebelerin mental iyilik halini yükseltmek için stratejiler geliştirmesi, nitelikli ebelik uygulamaları ve ebelik iş gücü kaybının önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Ebelerin mental sağlıklarının izlenmesi, erken dönemde uygun yaklaşımların yapılması ebeinin sağlığını doğrudan etkilemektedir. Ebelerin travmatik bir deneyim sonrasında ruh sağlığı uzmanı eşliğinde ekiple de-briefing yapma olanaklarının kurumlar tarafından sağlanması gerekmektedir. Ayrıca ebelerin isteği durumunda profesyonel bireysel destek alması kolaylaştırılmalıdır. Ebelerin duygusal zorlanmalar ile baş etme konusunda kurumda değerli hissetmeleri, meslektaş ve diğer sağlık profesyonelleri ile iyi ilişkilerin desteklenmesi, klinik muayenelerde deneyimli ebelerin destek noktasında yer alması önemlidir.

Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yönleri

Araştırmada Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden ve kurumlarından katılımcıların olması veri zenginliğine olanak sağlamıştır. Sonuçlar tüm ebeleri temsil etmemektedir ve kesitsel bir tasarım olduğu için nedensellik çıkarımı yönüyle sınırlıdır.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: M.A.B., G.G.İ. Tasarım: M.A.B, G.G.İ. Denetleme Danışmanlık: M.A.B, G.G.İ. Veri Toplama ve İşleme: M.A.B, G.G.İ. Analiz ve Yorum: M.A.B, G.G.İ. Kaynak Taraması: M.A.B, G.G.İ. Makale Yazımı: M.A.B, G.G.İ. Eleştirel İnceleme: M.A.B, G.G.İ.

Mali destek: Araştırmanın maliyeti araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını taahhüt eder.

Kaynaklar

1. Beck CT, Gable RK. A mixed methods study of secondary traumatic stress in labor and delivery nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2012; 41(6): 747-760. doi: 10.1111/j.1552-6909.2012.01386.x.
2. Uddin N, Ayers S, Khine R, Webb R. The perceived impact of birth trauma witnessed by maternity health professionals: A systematic review. *Midwifery.* 2022; 114: 103460. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2022.103460>.
3. Rice H, Warland J. Bearing witness: midwives experiences of witnessing traumatic birth. *Midwifery.* 2013; 29(9): 1056-1063.
4. Cross H, Krahe C, Spiby H, Slade P. Do antenatal preparation and obstetric complications and procedures interact to affect birth experience and postnatal mental health?. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2023; 23(1): 543.
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Trauma-Informed Care in Behavioral Health Services. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 57. HHS Publication No. (SMA) 13-4801. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
6. Kinman, Gail and Teoh, Kevin and Harriss, Anne (2020) The mental health and wellbeing of nurses and midwives in the United Kingdom. Technical Report. Society of Occupational Medicine. [updated 2020; cited 10 August 2023]. Available from: <https://eprints.bbk.ac.uk/id/eprint/40551/1/2020%20%20The%20Mental%20>
7. Aydın R, Aktaş S. Midwives' experiences of traumatic births: A systematic review and meta-synthesis. *Eur J Midwifery.* 2021 Jul 26; 5: 31. doi: 10.18332/ejm/138197.
8. Leinweber J, Rowe HJ. The costs of 'being with the woman': secondary traumatic stress in midwifery. *Midwifery.* 2010; 26(1): 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2008.04.003>.
9. Hunter B, Warren L. Midwives experiences of workplace resilience. *Midwifery.* 2014; 30: 926-34.
10. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (5th ed.), American Psychiatric Association, Washington, DC
11. Beck C, LoGiudice J, Gable RK. A mixed-methods study of secondary traumatic stress in certified nurse-midwives: shaken belief in the birth process. *J Midwifery Womens Health.* 2015; 60(1): 16-23
12. Sheen K, Spiby H, Slade P. Exposure to traumatic perinatal experiences and posttraumatic stress symptoms in midwives: prevalence and association with burnout. *Int J Nurs Stud.* 2015; 52(2): 578-587.
13. Creedy DK, Sidebotham M, Gamble J, Pallant J, Fenwick J. Prevalence of burnout, depression, anxiety and stress in Australian midwives: a cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):13. doi: 10.1186/s12884-016-1212-5.
14. Leinweber J, Creedy DK, Rowe H, Gamble J. A socioecological model of posttraumatic stress among Australian midwives. *Midwifery.* 2017; 45: 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2016.12.001>.
15. Dixon L, Guilliland K, Pallant JF, Sidebotham M, Fenwick J, McAra-Couper J, Gilkison A. The emotional wellbeing of New Zealand midwives: Comparing responses for midwives in caseloading and shift work settings. *New Zealand College of Midwives Journal.* 2017; 53:5-14
16. Minooee S, Cummins A, Sims DJ, Foureur M, Travaglia J. Scoping review of the impact of birth trauma on clinical decisions of midwives. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2020; 26(4): 1270-1279. <https://doi.org/10.1111/jep.1333>

17. Harvie K, Sidebotham M, Fenwick J. Australian midwives' intentions to leave the profession and the reasons why. *Women Birth*. 2019; 32(6): e584-e593. doi: 10.1016/j.wombi.2019.01.001.
18. Stoll K, Gallagher J. A survey of burnout and intentions to leave the profession among Western Canadian midwives. *Women Birth*. 2019; 32(4): e441-e449. doi: 10.1016/j.wombi.2018.10.002.
19. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB) (2017). Doğum Şekli Tercihinin Multidisipliner İrdelenmesi Çalıştayı Sonuç Raporu. Ankara.
20. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med*. 1979; 41: 209-218.
21. Weiss D, Marmar C The impact of Event Scale-Revised. Wilson J, Keane T, editors. Assessing psychological trauma and PTSD. New York: Guilford Press; 1997: 399-411
22. Creamer M, Bell R, Failla S Psychometric properties of the Impact of Event Scale-Revised. *Behav Res Ther*. 2003; 41: 1489-1496
23. Çorapçioğlu A, Yargıç İ, Geyran P, Koçabaşoğlu N. Olayların Etkisi Ölçeği (IES-R) Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği. *New/Yeni Symposium: Psikiyatri, Nöroloji ve Davranış Bilimleri Dergisi*. 2006; 44(1): 14-22.
24. Leinweber J, Fontein-Kuipers Y, Thomson G, Karlsdottir SI, Nilsson C, Ekström-Bergström A, Olza I, Hadjigeorgiou E, Stramrood C. Developing a woman-centered, inclusive definition of traumatic childbirth experiences: A discussion paper. *Birth (Berkeley, Calif)*. 2022; 10.1111/birt.12634. <https://doi.org/10.1111/birt.12634>
25. Cohen R, Leykin D, Golan-Hadari D, Lahad M. Exposure to traumatic events at work, posttraumatic symptoms and professional quality of life among midwives, *Midwifery*. 2017; 50: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2017.03.009>.
26. Patterson, J. (2019). Traumatized midwives; traumatized women. *AIMS J.*, 30 (4). [updated 2019; cited 10 August 2023]. Available from: <https://www.aims.org.uk/journal/item/traumatized-midwives-traumatized-women>.
27. Cankaya S, Erkal Aksoy Y, Dereli Yılmaz S. Midwives' experiences of witnessing traumatic hospital birth events: A qualitative study. *J Eval Clin Pract*. 2021; 27: 847-857. <https://doi.org/10.1111/jep.13487>
28. Kendall-Tackett K, Beck CT. Secondary Traumatic Stress and Moral Injury in Maternity Care Providers: A Narrative and Exploratory Review. *Front Glob Womens Health*. 2022; 4(3) :835811. doi: 10.3389/fgwh.2022.835811.
29. Shorey S, Wong PZE. Vicarious trauma experienced by health care providers involved in traumatic childbirths: A meta-synthesis. *Trauma Violence Abuse*. 2022; 23(5): 1585-1598. doi: 10.1177/15248380211013135.
30. Calvert I, Benn C. Trauma and the Effects on the Midwife. *International Journal of Childbirth*. 2015; 5(2): 100-112. doi: 10.1891/2156-5287.5.2.100.
31. Zondag DC, van Haaren-Ten Haken TM, Offerhaus P M, Maas VYF, Nieuwenhuijze MJ Knowledge and skills used for clinical decision-making on childbirth interventions: A qualitative study among midwives. *Netherlands. European Journal of Midwifery*. 2022; 6(September): 1-9. <https://doi.org/10.18332/ejm/151653>
32. Peterwerth NH, Halek M, Schäfers R. Intrapartum risk perception—A qualitative exploration of factors affecting the risk perception of midwives and obstetricians in the clinical setting. *Midwifery*. 2022; 106: 103234. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.10.3234>.
33. Edqvist M, Lindgren H. Lundgren I. Midwives' lived experience of a birth where the woman suffers an obstetric anal sphincter injury—a phenomenological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 258.

<https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-258>.

34. Toohill J, Fenwick J, Sidebotham M, Gamble J, Creedy DK. Trauma and fear in Australian midwives. *Women Birth*. 2019; 32(1): 64-71. doi: 10.1016/j.wombi.2018.04.003.
35. Wiklund I, Wallin J, Vikström M, Ransjö-Arvidson AB. Swedish midwives' rating of risks during labour progress and their attitudes toward performing intrapartum interventions: a web-based survey, *Midwifery*. 2012; 28(4): e516-e520.
36. Styles M, Cheyne H, O'Carroll R, Greig F, Dagge-Bell F, Niven C. The Scottish Trial of Refer or Keep (the STORK study): midwives' intrapartum decision making. *Midwifery*. 2011; 27(1): 104-111, <https://doi.org/10.1016/j.midw.2009.12.003>.
37. Hajiesmaello M, Hajian S, Riazi H, Majd HA, Yavarian R. Secondary traumatic stress in iranian midwives: stimuli factors, outcomes and risk management. *BMC Psychiatry*. 2022; 22(1): 56. doi: 10.1186/s12888-022-03707-7.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):349-362

doi: 10.26559/mersinsbd.1358020

Evli kadınlarda cinsel özgüven ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracılık etkisi

 Nurcan Uzdil¹,  Yurdagül Günaydın²

¹Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada evli kadınlarda cinsel özgüven ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracılık etkisini belirlemek amaçlanmıştır. **Yöntem:** Araştırma tanımlayıcı ve ilişkisel tarama modelinde yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini Yozgat ilindeki evli kadınlar oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini 375 evli kadın oluşturmuştur. Katılımcılara kişisel bilgi formu, Cinsel Özgüven Ölçeği, Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği online olarak uygulanmıştır. **Bulgular:** Bağlanma stilleri puan ortalaması ile cinsel özgüven puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.388$; $p<0.05$). Cinsel özgüven ile sosyal görünüş kaygısı arasındaki yol katsayısının anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\beta=-0.374$; $p<0.001$). Sosyal görünüş kaygısı ile bağlanma stilleri arasındaki yol katsayısı anlamlıdır ($\beta= 0.016$; $p<0.001$). Evli kadınların sosyal görünüş kaygısı puanlarının %5.6'lık kısmı cinsel özgüven ile öngörülmektedir. Bağlanma stilleri puanlarının ise %21.2'lik kısmı cinsel özgüven ve sosyal görünüş kaygısı ile ön görülmektedir. **Sonuç:** Çalışma sonucunda sosyal görünüş kaygısı arttıkça cinsel özgüvenin azaldığı, bağlanma stillerinin ise arttığı görülmüştür. Bununla birlikte bağlanma stilleri arttıkça cinsel özgüven azalmaktadır. Evli kadınlarda cinsel özgüven ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracılık rolünün orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda cinsel özgüvenin bağlanma stilleri üzerinde doğrudan bir yordayıcı etkisi vardır. Mevcut çalışmada bağlanma stillerinin önemli bir kısmı cinsel özgüven ve sosyal görünüş kaygısı ile açıklanmaktadır. Bağlanma ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalarda, olası bağımsız değişkenlerin daha kapsamlı bir şekilde ele alınıp değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Kadın, kaygı, bağlanma, cinsellik, aracılık analizi

Yazının geliş tarihi: 10.09.2023

06.10.2023

Yazının kabul tarihi:

Sorumlu Yazar: Nurcan Uzdil, Adres: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. Tel: 0352 2076666/28570, E-posta: nuzdil@erciyes.edu.tr

The mediating effect of social appearance anxiety in the relationship between sexual self-confidence and attachment styles in married women

Abstract

Objective: This study aimed to determine the mediating effect of social appearance anxiety on the relationship between sexual self-confidence and attachment styles in married women. **Method:** The study was carried out with a descriptive-relational design. The population of the research consisted of married women in Yozgat. The sample of the study consisted of 375 married women. Personal information form, Sexual Self-Confidence Scale, Experiences in Close Relationships, Social Appearance Anxiety Scale were administered online to the participants. **Results:** There was a statistically significant and negative correlation between the mean score of the attachment styles and the mean score of the sexual self-confidence ($r=-0.388$; $p<0.05$). The path coefficient between sexual self-confidence and social appearance anxiety was statistically significant ($\beta=-0.374$; $p<0.001$). The path coefficient between social appearance anxiety and attachment styles was significant ($\beta=0.016$; $p<0.001$). 5.6% of social appearance anxiety scores of married women were explained by sexual self-confidence. On the other hand, 21.2% of attachment styles scores were explained by sexual self-confidence and social appearance anxiety. **Conclusion:** As a result of the study, it was observed that as social appearance anxiety increases, sexual self-confidence decreases and attachment styles increase. However, as the attachment styles increase, the sexual self-confidence decreases. It was found that the mediating role of social appearance anxiety in the relationship between sexual self-confidence and attachment styles in married women was at a moderate level. In addition, sexual self-confidence has a direct predictive effect on attachment styles in women. In the current study, a significant part of attachment in close relationships was explained by sexual self-confidence and social appearance anxiety. In future studies, it is recommended that possible independent variables should be considered and evaluated more comprehensively regarding attachment styles.

Keywords: Women, anxiety, attachment, sexuality, mediation analysis

Giriş

Bireylerin değerli hissettikleri ve değer gördükleri başkaları için geliştirilen duygusal bağları bağlanma olarak tanımlanır.¹ Evlilik ise çeşitli dinamikleri içinde bulunduran bir yapıdır ve bireylerin yaşamlarında hem fizyolojik hem de psikolojik doyuma ulaşma da önemli bir yere sahiptir.² Romantik ilişkilerin doğası göz önüne alındığında, her romantik ilişki bir bağlanma sürecidir. Bu süreçte eş seçimi ve evlilik kararı, bağlanma biçimlerinden etkilenir.

Bağlanma, bireyin kendisinden ve diğer kişiden beklenti ve inançları içerdiği için hem evliliği hem de evlilik öncesi aşama olan eş seçimini etkilemektedir.³ İnsan yaşamının ilk yıllarında bakım verene gelişen bağlanma stilleri ile yetişkinlikte romantik ilişkide kurulan bağlanma stilleri

birbiri ile benzer özellik gösterir.⁴ Vertue (2003) sosyal kaygının gelişimi noktasında sosyal kaygıyı ele alan farklı yaklaşımların yeterli bilgiyi vermediklerini savunmuştur. Bu açıdan Vertue (2003) bağlanma kuramının sosyal kaygı teorilerini tutarlı bir şekilde bir araya getirerek sosyal kaygıya ilişkin bir açıklama sunabileceğini ileri sürmektedir.⁵

Sosyal kaygı çok çeşitli nedenlere dayanmaktadır. Kişi sosyal ortamlarda kaygı, korku ve rahatsızlık duyarken o ortamlardan bilerek kaçınır ve başkaları tarafından olumsuz değerlendirilmekten korkar.⁶ Bowlby'e (2018) göre yetişkin kaygısının temeli çocuklukta yaşananlıklara dayanmaktadır ve kaygıyı anlamada bağlanma süreçleri önem arz etmektedir.⁷ Bu bağlamda ele aldığımızda sosyal kaygının bir türü olan sosyal görünüş kaygısının

bağlanma ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Psikososyal gelişim kuramcılarında Erikson'a (1968) göre, yakınlığa karşı yalıtılmışlık döneminde ortaya çıkabilen görünüş kaygısı problemi bireylerin yaşamlarını ve ruh sağlığını daha fazla olumsuz etkileyebilir.⁸

Sosyal görünüş kaygısı, kişinin görünüşü nedeniyle olumsuz değerlendirileceği korkusudur.⁹ Görünüş kaygısı, bireylerin kendi bedenleri ve dış görünüşleri ile ilgili olumsuz beden imajlarının bir sonucu olarak değerlendirilmektedir.¹⁰ Sosyal görünüş kaygısının beden algısını etkileyebileceği dolayısı ile cinselliği ve cinsel özgüveni etkileyebileceği düşünülmüştür. Cinsellik, birey için hayati olmayan, türün devamlılığı için gerekli olan bir ihtiyaç ve içgüdü olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda cinsellik biyolojik, kültürel, kişilerarası ve sosyal yönleri olan çok boyutlu bir olaydır. İnsan davranışı ve cinsellik fiziksel, psikolojik ve sosyal koşullardan etkilenir.¹¹ Lauster (2005) yeterli düzeyde özgüvene sahip olan bireylerin cinsel isteklerini daha kolay ifade edebildiklerini ve erteleme eğilimi göstermediklerini belirtmektedir. Cinsel öz güven kaybı ile bireyin mutsuz olacağı ve cinsel hayatı tanımayacağı düşünülmektedir. Cinsel özgüven ile bireyler cinsel açıdan kendilerini yeterli düzeyde açabilir ve karşı cinsle cinsel birliktelik yaşayabilme cesaretini gösterebilir.¹²

Literatürde yapılan çalışmalarda, evli bireylerin bağlanma stillerinin, görünüş kaygılarını pozitif yönde etkileyeceği tespit edilmiştir.¹³ Evli bireylerin bağlanma biçimleri ve sosyal görünüş kaygıları ile cinsel özgüven ile ilgili çalışmalara ayrı ayrı sınırlı rastlanmış olsa da^{13,14} bu üç psikolojik kavramın bir arada incelenmesine rastlanmamıştır. Bu doğrultuda bu araştırmanın kadın ruh sağlığı alanında literatürdeki bu boşluğu doldurması ve bundan sonraki yapılacak çalışmalar için de önemli olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada şu sorulara cevap aranmıştır:

“Evli kadınlarda bağlanma stillerinin sosyal görünüş kaygısı ve cinsel özgüven üzerine etkisi var mıdır?”

“Evli kadınlarda bağlanma stilleri ile cinsel özgüven arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracı etkisi var mıdır?”

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Amacı ve Türü

Bu araştırma evli kadınlarda cinsel özgüven ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkide sosyal görünüş kaygısının aracılık etkisini belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve ilişkisel tarama modelinde yürütülmüştür.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

İç Anadolu Bölgesi'nde bulunan Yozgat ilindeki evli kadınlar çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Örneklem sayısını belirlemek için literatür doğrultusunda¹⁴ sosyal görünüş kaygısı ile bağlanma stilleri arasında korelasyon değeri dikkate alındığında; %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β), $\rho=0.260$ ve iki yönlü bivariante normal model dikkate alındığında çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı minimum 186 olarak belirlenmiş olup, çalışma 375 evli kadın ile tamamlanmıştır. Veri toplama aşamasından sonra yapılan güç analizinde testin gücü %99 bulunmuştur.

Verilerin Toplanması

Katılımcılar için dahil edilme kriterleri; İç Anadolu'nun bir ilinde yaşayan, 18 yaş ve üzeri olan, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, en az 6 aydır evli olan, herhangi fiziksel rahatsızlığı olmayan, akıllı telefon ve sosyal medya kullanan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu (BGOF) onaylayan kadınlar alınmıştır.

Çalışma verileri 11 Temmuz 2022- 9 Ocak 2023 tarihleri arasında online olarak toplanmıştır. Google forms olarak oluşturan formda çalışmanın amacını açıklayan bir bilgilendirme yapılmıştır ve dahil edilme kriterlerini karşılayanların çalışmaya katılım göstermesi için davet edilmiştir. Form içerisinde ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü onam linki, kişisel bilgi soruları ve ölçekler yer almıştır. Veriler araştırmacılar tarafından oluşturulan e anket formlarının Yozgat ilinde sosyal medya platformlarında paylaşılması ile 375 kadından elde edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Kişisel Bilgi Formu

Kişisel bilgi formu yaş, boy, kilo, eğitim durumu, gelir durumu, çalışma durumu, evlilikle ilgili sosyodemografik veriler içeren ve toplamda 12 sorudan oluşan bir formdur.¹¹⁻¹⁴

Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II (YİYE-II)

Yetişkin bağlanma stillerini belirlemek amacıyla Fraley ve arkadaşları 2000 yılında YİYE-II bildirim ölçeğini geliştirmiştir.¹⁵ YİYE-II ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise Selçuk ve arkadaşları tarafından 2005 yılında gerçekleştirilmiştir.¹⁶ Ölçek iki alt boyuttan (kaygı, kaçınma) ve her bir boyutta 18 madde olmak üzere toplam 36 maddeden oluşmaktadır. Ölçek yedili likert tipi olup, ölçekten 36 ila 252 arasında puan alınabilmektedir. Dört bağlanma stilini 2 boyut üzerinden küme analiz yöntemiyle ölçmektedir. Her iki düzeydeki yüksek puanlar bağlanmanın kaygı ve kaçınma boyutundaki artışı gösterir. Kaçınma boyutu iç tutarlılık katsayısı 0.90 iken kaygı boyutu 0.86 bulunmuştur.¹⁶ Mevcut çalışmada iç tutarlılık katsayıları toplam ölçek 0.87, kaygı boyutu 0.77 ve kaçınma boyutu 0.82 saptanmıştır.

Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği (SGKÖ)

Kişilerin sosyal görünüş kaygılarını belirlemek amacıyla Hart ve arkadaşları 2008 yılında SGKÖ bildirim ölçeğini geliştirmiştir.⁹ Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise Doğan tarafından 2010 yılında gerçekleştirilmiştir.¹⁰ Ölçek 16 madde, beşli likert tipi olup 16 ila 80 arasında puan alınabilmektedir. Ölçek sorularında kişilerin görünüş kaygıları ile ilgili davranışsal, emosyonel ve bilişsel ifadeler yer almaktadır. Ölçekten alınan puanların yükselmesi kaygı düzeyinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin iç tutarlılık katsayıları 0.93 bildirilmiş olup mevcut çalışmada ise 0.95 bulunmuştur.

Cinsel Özgüven Ölçeği (CÖÖ)

Çelik (2015) tarafından geliştirilen Cinsel Öz Güven Ölçeği (CÖÖ), kişilerin özgüven özelliklerini ölçen bir öz bildirim formudur. Ölçek cinsel kendini açma, cinsel

cesaret ve cinsel farkındalık olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Toplam 13 maddeden oluşan ve dörtlü likert tipi olan ölçekten en az 13 en fazla 52 puan alınabilmektedir. Yüksek puanlar, cinsel özgüvenin daha yüksek olduğunu gösterir.¹⁷ Ölçeğin iç tutarlılık katsayıları ölçeğin tamamı için 0.88 olarak bulunmuş olup mevcut çalışmada 0.91 olarak belirlenmiştir.

Etik Açıklamalar

Çalışma, 2008 Helsinki bildirgesi (World Medical Associations Declaration of Helsinki, 2008) ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Yozgat Bozok Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Kurulu'ndan etik onay (No:34/21, Tarih: 24.06.2022) alınmıştır. "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" Google Forms'a eklenmiş olup, gönüllü onam sekmesi zorunlu kılınmıştır.

Verilerin Analizi

SPSS 25.0 paket programı ve bu programın bir eklentisi olan PROCESS makrosu verilerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için hata değerinin üst sınırı 0.05 olarak belirlenmiştir. Evli kadınların tanıtıcı bilgisi sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik tekniklerin kullanılması için normallik varsayımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Ölçeklerin çarpıklık ve basıklık ve varyasyon katsayılarına göre normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁸ Bu nedenle CÖÖ, SGKÖ ve YİYE-II ölçeklerinin tanımlayıcı özelliklere göre karşılaştırılmasında ikili değişkenlerde Student t testi, üç ve daha fazla değişkende ise One-way anova testi uygulanmıştır. Ölçekler ve yaş arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Ölçekler arasında doğrusal saçılım olduğundan regresyonel analizlerin kullanılması uygun görülmüştür. Bağlanma stilleri, sosyal görünüş kaygısı ve cinsel özgüven arasındaki dolaylı ilişkinin anlaşılabilmesi için IBM SPSS programına Process Makro yazılımı eklenmiş ve aracılık testleri Process Makro üzerinden gerçekleştirilmiştir. PROCESS makrosu Hayes (2018) tarafından geliştirilmiştir. Bağımlı değişken bağlanma stilleri, bağımsız değişken

cinsel özgüven ve aracı değişken ise sosyal görünüş kaygısı olarak belirlenmiştir. PROCESS eklentisinde Model 4 kullanılarak mediatör aracı etki analizinden yararlanılmıştır.¹⁹ Aracı değişkenlerin dolaylı etkileri ise, Bootstrap tekniği ile 5000 örnekleme %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

Bulgular

Tablo 1'de kadınların kişisel özelliklerine göre dağılımına yer verilmiştir. Ayrıca kadınların Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Cinsel Özgüven Ölçeği ile Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği puan ortalamalarının kişisel özelliklerine göre karşılaştırılması yer almaktadır. Çalışmamıza katılan kadınların yaş ortalaması 33.98 ± 9.02 olup, % 55.5'i lisans mezunu, %78.1'i çocuk sahibi olup, bunlardan %43.5'i bir çocuk sahibidir. %52.8'i çalışmamakta, %61.1'inin gelir gidere denk, %89.9'unun aile yapısı çekirdektir. Kadınların %26.4'ü 6 ay-3 yıl arasında evlilik süresine sahip, %51.2'si flört usulü evlenmiş, %52.3'ünün beden kitle indeksi normal aralıkta olup, %49.6'sı cinsel yaşamını ne iyi/ ne kötü değerlendirmekte, %32.8'i cinsel ilişki sıklığında azalma belirtmiştir. Kadınların aile tipi, evlenme biçimi ve cinsel yaşamı değerlendirme ile YİYE-II puan ortalamaları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıkların sırayla; geniş aile tipinden, görücü usulü evlenenlerden, cinsel yaşamını çok iyi /iyi değerlendirenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kaygı alt boyut ortalaması ile cinsel yaşamını çok iyi /iyi değerlendirenler arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar elde edilmiştir ($p<0.05$). Kadınların eğitim durumu, aile tipi, evlenme biçimi ve cinsel yaşamı değerlendirme ile kaçınma puan ortalaması arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$). Bu farklılıkların sırayla; lisans mezunlarından, geniş aile tipinden, görücü usulü evlenenlerden, çok iyi /iyi değerlendirenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kadınların eğitim durumu, evlenme biçimi ve cinsel yaşamı değerlendirme ile CÖÖ toplam, KAV puan ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu

farklılıkların sırayla; lisans mezunlarından, görücü usulü evlenenlerden, cinsel yaşamını çok iyi /iyi değerlendirenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kadınların çocuk sahibi olma durumu, çocuk sayısı, evlenme biçimi ile CS puanları arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farklılıkların sırayla; çocuk sahibi olanlardan, dört çocuğa sahip olanlardan, görücü usulü evlenenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kadınların evlenme biçimi ve cinsel yaşamı değerlendirme ile CF puan ortalaması arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar görülmüştür ($p<0.05$). Bu farklılıkların sırayla; flört usulü evlenenlerden, cinsel yaşamını çok iyi /iyi değerlendirenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kadınların çocuk sahibi olma durumu, çocuk sayısı, beden kitle indeksi ile SGKÖ puan ortalaması arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$). Bu farklılıkların sırayla; çocuk sahibi olmayanlardan, bir çocuğa sahip olanlardan, zayıf beden kitesine sahip olanlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Tablo 1. Evli Kadınların Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Cinsel Özgüven Ölçeği ile Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği puan ortalamalarının kişisel özelliklerine göre karşılaştırılması (n=375)

Özellikler			Mean ± SD							
Yaş			33.98 ± 9.02							
Eğitim Durumu	n	%	Yakın İlişkilerde Yaşantılar	Kaygı	Kaçınma	Cinsel Özgüven	Kendini Açığa Vurma	Cinsel Cesaret	Cinsel Farkındalık	Sosyal Görünüş Kaygısı
Okur Yazar	13	3.5	2.70 ± 1.00	2.46 ± 1.19	2.94 ± 1.54 ^{ab}	34.08 ± 11.05 ^{ab}	18.62 ± 6.63 ^{ab}	7.85 ± 2.85	7.62 ± 2.50	32.92 ± 16.74
İlköğretim	66	17.6	3.08 ± 0.84	2.87 ± 1.19	3.29 ± 1.37 ^{ab}	32.73 ± 9.46 ^{ab}	18.42 ± 6.46 ^{ab}	6.45 ± 2.76	7.85 ± 2.82	33.03 ± 15.53
Lise	88	23.5	2.77 ± 0.82	2.49 ± 0.82	3.05 ± 1.48 ^a	35.02 ± 9.75 ^a	20.41 ± 6.12 ^a	6.65 ± 3.09	7.97 ± 2.65	29.88 ± 13.11
Lisans	208	55.5	2.77 ± 0.95	2.79 ± 1.05	2.76 ± 1.36 ^b	36.34 ± 8.84 ^b	20.82 ± 5.83 ^b	7.36 ± 2.98	8.16 ± 2.43	32.14 ± 14.94
Test İst.			2.217**	2.494**	2.782**	2.675**	2.956**	2.477**	0.429**	0.719**
p			0.086	0.060	0.041	0.047	0.032	0.061	0.732	0.541
Çocuk Sahibi Olma Durumu										
Evet	293	78.1	2.81 ± 0.90	2.70 ± 1.00	2.91 ± 1.39	35.04 ± 9.09	20.18 ± 6.07	6.89 ± 2.96	7.97 ± 2.55	30.77 ± 13.88
Hayır	82	21.9	2.88 ± 0.95	2.79 ± 1.17	2.97 ± 1.46	36.29 ± 10.05	20.38 ± 6.19	7.62 ± 3.00	8.29 ± 2.56	35.45 ± 16.87
Test İst.			-0.606*	-0.658*	-0.296*	-1.076*	-0.259*	-1.979*	-1.004*	-2.571*
p			0.545	0.511	0.767	0.282	0.796	0.049	0.316	0.011
Çocuk Sayısı										
1	163	43.5	2.78 ± 0.95	2.76 ± 1.09	2.79 ± 1.39	36.09 ± 9.14	20.35 ± 5.86	7.50 ± 3.04 ^a	8.24 ± 2.46	34.69 ± 15.85 ^a
2	127	33.9	2.86 ± 0.90	2.67 ± 0.92	3.05 ± 1.46	34.61 ± 9.15	20.06 ± 6.11	6.80 ± 2.93 ^{ab}	7.75 ± 2.60	29.46 ± 13.05 ^b
3	48	12.8	2.95 ± 0.93	2.81 ± 1.24	3.08 ± 1.46	34.42 ± 10.03	19.90 ± 6.79	6.44 ± 2.64 ^{ab}	8.08 ± 2.55	29.50 ± 13.29 ^{ab}
4	21	5.6	2.73 ± 0.60	2.53 ± 0.78	2.93 ± 1.12	35.43 ± 7.98	21.43 ± 6.11	5.62 ± 2.65 ^b	8.38 ± 2.91	29.43 ± 14.14 ^{ab}
5 ve üzeri	16	4.3	2.74 ± 0.88	2.64 ± 1.10	2.84 ± 1.35	35.63 ± 11.93	19.63 ± 6.55	8.19 ± 3.29 ^{ab}	7.81 ± 2.74	30.75 ± 15.83 ^{ab}
Test İst.			0.466	0.419**	0.779**	0.578**	0.316**	3.536**	0.791**	2.898**
p			0.761	0.795	0.539	0.679	0.867	0.008	0.531	0.022
Aile tipi										
Çekirdek aile	337	89.9	2.79 ± 0.92	2.71 ± 1.04	2.87 ± 1.42	35.54 ± 9.23	20.38 ± 6.07	7.09 ± 3.00	8.08 ± 2.52	31.71 ± 14.81
Geniş aile	38	10.1	3.11 ± 0.70	2.81 ± 1.04	3.40 ± 1.25	33.29 ± 9.92	18.87 ± 6.15	6.68 ± 2.88	7.74 ± 2.83	32.50 ± 13.76
Test İst.			-2.522*	-0.542*	-2.216*	1.416*	1.450*	0.793*	0.779*	-0.313*
p			0.015	0.588	0.027	0.158	0.148	0.428	0.437	0.754

^{a-b}: ANOVA testinde karşılaştırmalarda her bir ölçüm için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *Bağımsız örneklem t testi, **Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), (Mean ± SD)

Tablo 1.' in devamı: Evli Kadınların Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Cinsel Özgüven Ölçeği ile Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği puan ortalamalarının kişisel özelliklerine göre karşılaştırılması

Özellikler	n	%	Yakın İlişkilerde Yaşantılar	Kaygı	Kaçınma	Cinsel Özgüven	Kendini Açığa Vurma	Cinsel Cesaret	Cinsel Farkındalık	Sosyal Görünüş Kaygısı
Meslek										
Çalışmıyor	198	52.8	2.84 ± 0.88	2.74 ± 1.08	2.95 ± 1.40	34.31 ± 9.48	19.62 ± 6.35	6.69 ± 3.03	8.00 ± 2.60	31.54 ± 14.72
Memur	120	32	3.51 ± 0.89	3.50 ± 2.02	3.53 ± 1.47	36.25 ± 8.96	20.00 ± 9.49	7.00 ± 1.83	9.25 ± 3.40	38.25 ± 24.57
Özel sektör	41	10.9	2.77 ± 0.48	2.46 ± 0.37	3.09 ± 1.29	33.20 ± 7.79	18.80 ± 3.96	6.40 ± 2.19	8.00 ± 2.35	27.00 ± 14.25
Esnaf	5	1.3	2.38 ± 0.74	2.14 ± 0.63	2.63 ± 1.53	34.57 ± 8.14	21.29 ± 2.75	6.71 ± 3.55	6.57 ± 2.88	21.71 ± 5.94
İşçi	7	1.9	2.79 ± 0.99	2.81 ± 1.01	2.78 ± 1.42	36.78 ± 8.96	21.23 ± 5.55	7.48 ± 2.96	8.07 ± 2.34	32.74 ± 14.67
Emekli	4	1.1	2.83 ± 0.85	2.46 ± 0.87	3.21 ± 1.43	36.17 ± 9.71	20.22 ± 6.46	7.63 ± 2.78	8.32 ± 2.83	31.93 ± 14.51
Test İst.			0.832**	1.670**	0.817**	1.201**	1.155**	1.466**	0.750**	1.034**
p			0.528	0.141	0.538	0.308	0.331	0.200	0.586	0.397
Gelir gider durumu										
Geliri giderden az	95	25.3	2.94 ± 0.89	2.71 ± 1.05	3.17 ± 1.38	34.53 ± 9.59	19.45 ± 6.2	6.95 ± 3.25	8.13 ± 2.59	33.05 ± 13.85
Geliri gidere denk	229	61.1	2.75 ± 0.91	2.7 ± 1.05	2.79 ± 1.39	35.56 ± 9.07	20.57 ± 5.92	6.94 ± 2.91	8.05 ± 2.51	31.79 ± 15.3
Geliri giderinden fazla	51	13.6	2.96 ± 0.94	2.83 ± 1.01	3.08 ± 1.5	35.69 ± 9.94	20.12 ± 6.57	7.71 ± 2.72	7.86 ± 2.7	29.43 ± 13.3
Test İst.			2.174**	0.333**	2.850**	0.459**	1.136**	1.439**	0.178**	1.009**
p			0.115	0.717	0.059	0.632	0.322	0.238	0.837	0.366
Evlilik süresi										
6 ay-3 yıl	99	26.4	2.72 ± 0.91	2.75 ± 1.14	2.70 ± 1.38	37.05 ± 9.84	20.94 ± 6.26	7.58 ± 3.13	8.54 ± 2.72	34.70 ± 16.32
4-6 yıl	53	14.1	2.69 ± 0.87	2.71 ± 0.86	2.67 ± 1.30	35.06 ± 8.09	20.11 ± 5.19	7.11 ± 2.88	7.83 ± 2.08	33.00 ± 12.83
7- 9 yıl	44	11.7	3.03 ± 1.01	2.85 ± 1.12	3.21 ± 1.47	35.82 ± 8.67	20.25 ± 5.52	7.43 ± 3.05	8.14 ± 2.32	32.23 ± 14.44
10-13 yıl	46	12.3	2.83 ± 0.96	2.74 ± 1.00	2.92 ± 1.36	34.74 ± 8.54	20.07 ± 6.08	6.61 ± 3.02	8.07 ± 2.53	30.30 ± 15.26
14-16 yıl	23	6.1	2.72 ± 0.90	2.76 ± 1.09	2.69 ± 1.47	35.09 ± 8.81	20.35 ± 5.36	6.96 ± 3.11	7.78 ± 2.47	27.13 ± 8.49
17-19 yıl	22	5.9	3.14 ± 1.00	2.88 ± 1.31	3.40 ± 1.52	32.82 ± 11.10	19.86 ± 7.69	5.68 ± 2.73	7.27 ± 2.99	31.27 ± 15.92
20 yıl ve üzeri	88	23.5	2.86 ± 0.82	2.57 ± 0.93	3.14 ± 1.41	34.25 ± 9.68	19.61 ± 6.51	6.82 ± 2.77	7.82 ± 2.62	29.70 ± 14.28
Test İst.			1.279**	0.526**	1.917**	1.090**	0.394**	1.687**	1.177**	1.489**
p			0.266	0.789	0.077	0.368	0.883	0.123	0.318	0.181
**Tek		Yönlü		Varyans		Analizi	(ANOVA),			(Mean ± SD).

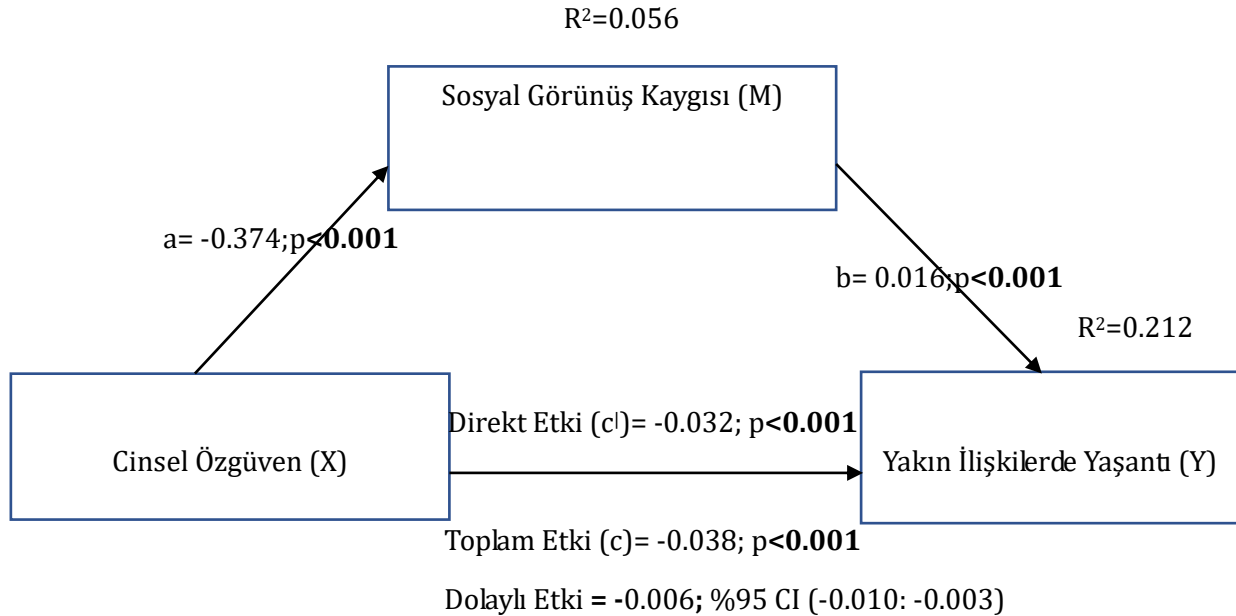
Tablo 1.' in devamı: Evli Kadınların Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Cinsel Özgüven Ölçeği ile Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği puan ortalamalarının kişisel özelliklerine göre karşılaştırılması

Özellikler	n	%	Yakın İlişkilerde Yaşantılar	Kaygı	Kaçınma	Cinsel Özgüven	Kendini Açığa Vurma	Cinsel Cesaret	Cinsel Farkındalık	Sosyal Görünüş Kaygısı
Evlenme biçimi										
Flört	192	51.2	2.68 ± 0.93 ^a	2.63 ± 0.99	2.73 ± 1.39 ^b	36.84 ± 9.22 ^b	20.99 ± 5.97 ^b	7.37 ± 3.02 ^a	8.48 ± 2.51 ^a	31.59 ± 14.91
Görücü usulü	113	30.1	3.07 ± 0.80 ^b	2.78 ± 1.08	3.36 ± 1.38 ^a	32.33 ± 9.33 ^a	18.39 ± 6.27 ^a	6.40 ± 2.71 ^b	7.54 ± 2.56 ^b	32.48 ± 13.70
Görücü usulü+flört	70	18.7	2.82 ± 0.93 ^{ab}	2.87 ± 1.10	2.76 ± 1.38 ^b	35.94 ± 8.46 ^b	21.09 ± 5.52 ^b	7.21 ± 3.16 ^{ab}	7.64 ± 2.47 ^b	31.24 ± 15.75
Test İst.			7.213**	1.621**	7.822**	8.928**	7.609**	3.970**	6.091**	0.190**
p			0.001	0.199	<0.001	<0.001	0.001	0.02	0.002	0.827
Beden kitle indeksi										
Zayıf	8	2.1	3.02 ± 1.25	3.16 ± 1.73	2.88 ± 1.44	36.75 ± 8.03	20.25 ± 6.11	8.38 ± 2.45	8.13 ± 2.03	45.38 ± 20.36 ^a
Normal	196	52.3	2.78 ± 0.93	2.68 ± 0.99	2.88 ± 1.45	36.08 ± 8.90	20.57 ± 5.72	7.27 ± 2.94	8.24 ± 2.44	31.41 ± 14.52 ^b
Kilolu	122	32.5	2.79 ± 0.89	2.76 ± 1.09	2.82 ± 1.34	34.05 ± 9.78	19.87 ± 6.49	6.48 ± 3.07	7.70 ± 2.66	30.83 ± 14.68 ^b
Obez	49	13.1	3.05 ± 0.79	2.71 ± 1.00	3.38 ± 1.32	35.16 ± 9.83	19.71 ± 6.56	7.35 ± 2.88	8.10 ± 2.75	33.49 ± 13.57 ^{ab}
Test İst.			1.291**	0.619**	1.992**	1.265**	0.464**	2.542**	1.150**	2.756**
p			0.277	0.603	0.115	0.286	0.708	0.056	0.329	0.042
Cinsel yaşamı değerlendirme										
Çok iyi/iyi	170	45.3	2.58 ± 0.87 ^a	2.52 ± 0.97 ^a	2.64 ± 1.39 ^a	37.76 ± 9.11 ^a	22.17 ± 5.66 ^a	7.16 ± 3.08	8.43 ± 2.50 ^a	30.61 ± 14.23
Ne iyi/ne kötü	186	49.6	2.99 ± 0.89 ^b	2.87 ± 1.06 ^b	3.12 ± 1.35 ^b	33.13 ± 8.88 ^b	18.68 ± 5.87 ^b	6.83 ± 2.82	7.62 ± 2.55 ^b	32.62 ± 14.70
Çok kötü/kötü	19	5.1	3.34 ± 0.90 ^b	3.13 ± 1.13 ^b	3.55 ± 1.67 ^b	34.79 ± 10.21 ^{ab}	17.95 ± 7.08 ^b	8.16 ± 3.53	8.68 ± 2.43 ^{ab}	34.21 ± 18.26
Test İst.			13.235**	6.544**	7.359**	11.671**	17.426**	1.962**	5.173**	1.105**
p			<0.001	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.142	0.006	0.332

^{a-b}: ANOVA testinde karşılaştırmalarda her bir ölçüm için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, **Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), (Mean ± SD).

Tablo 2’de Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği, Cinsel Özgüven Ölçeği, Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II ile diğer değişkene korelasyon değerleri yer almaktadır. Yaş puan ortalaması ile SGKÖ puan ortalaması arasında anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). SGKÖ puan ortalaması ile YİYE-II, kaygı ve kaçınma puan ortalamaları arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). YİYE-II puan ortalaması ile CÖÖ puan ortalaması arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). SGKÖ puan ortalaması ile CÖÖ puan ortalaması arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). SGKÖ puan ortalaması ile CÖÖ, KAV ve CF puan ortalamaları arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). YİYE-II puan ortalaması ile kaygı ve kaçınma puan ortalamaları arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). CÖÖ toplam puan ortalaması ile KAV,CC ve CF puan ortalamaları arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 3’de ve Şekil 1’de Cinsel Özgüven Ölçeği’nin Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II üzerindeki etkisinde Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği’nin aracılık etkisi bulunmaktadır. CÖÖ ile SGKÖ arasındaki yol katsayısı anlamlı elde edilmiştir ($\beta=-0.374$; $p<0.001$). CÖÖ ile YİYE-II arasındaki direkt etki anlamlı olarak bulunmuş olup CÖÖ da bir birimlik artış YİYE-II de 0.032 birimlik azalışa neden olmaktadır ($\beta=-0.032$; $p<0.001$). SGKÖ ile YİYE-II arasındaki yol katsayısı istatistiksel olarak anlamlıdır ($\beta= 0.016$; $p<0.001$). Dolaylı etki incelendiğinde etkinin -0.006 olduğu ve Bootstrap tekniği ile elde edilen %95 güven aralığının sıfır değerini içermediği gözlemlenmiş ve dolaylı etkinin de anlamlı etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Tam standartlaştırılmış dolaylı etki -0.060(-0.095; -0.030) olarak elde edilmiştir. Bu sonuçla birlikte SGKÖ’nün aracılık rolünün orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Evli kadınların SGKÖ puanlarının %5.6’lık kısmı CÖÖ ile öngörülmektedir. YİYE-II puan ortalamalarının ise %21.2’lik kısmı CÖÖ ve SGKÖ ile öngörülmektedir.



Şekil 1. Cinsel Özgüven Ölçeği’nin Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II üzerindeki etkisinde Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği’nin aracılık etki modeli.

Tablo 2. Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II, Cinsel Özgüven Ölçeği, Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği ve alt boyutları ile yaş değişkenine ait ortalama, standart sapma ve korelasyon değerleri

Değişkenler	Mean ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Sosyal Görünüş Kaygısı	31.79 ± 14.69	-								
2. Yakın İlişkilerde Yaşantılar	2.82 ± 0.91	0.332**	-							
3. Kaygı	2.72 ± 1.04	0.386**	0.636**	-						
4. Kaçınma	2.93 ± 1.41	0.143**	0.821**	0.082	-					
5. Cinsel Özgüven	35.31 ± 9.31	-0.237**	-0.388**	-0.107*	-0.421**	-				
6. Kendini Açığı Vurma	20.22 ± 6.09	-0.285**	-0.475**	-0.179**	-0.481**	0.893**	-			
7. Cinse Cesaret	7.05 ± 2.98	-0.035	-0.037	0.069	-0.099	0.622**	0.265**	-		
8. Cinsel Farkındalık	8.04 ± 2.55	-0.143**	-0.239**	-0.047	-0.274**	0.791**	0.561**	0.469**	-	
9. Yaş	33.98 ± 9.02	-0.148**	0.038	-0.054	0.088	-0.094	-0.057	-0.104*	-0.085	-

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. *p<0.05, **p<0.01

Tablo 3. Cinsel Özgüven Ölçeği'nin Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II üzerindeki etkisinde Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği'nin aracılık rolü

		Sosyal Görünüş Kaygısı			Yakın İlişkilerde Yaşantılar			
		β	SE	p*	β	SE	p*	
Cinsel Özgüven	a	-0.374	0.079	<0.001	c1	-0.032	0.005	<0.001
Sosyal Görünüş Kaygısı	Constant	45.004	2.898	<0.001	b	0.016	0.003	<0.001
		***	***	***	Constant	3.454	0.211	<0.001
R2			0.056				0.212	

Toplam Etki (c)= -0.038; p<0.001

Dolaylı Etki = -0.006; %95 CI (-0.010: -0.003)

β: Standardized Coefficient; SE: Standard Error.*<0.001

Tartışma

Bu çalışmada, evli kadınlarda bağlanma stilleri, sosyal görünüş kaygısı ve cinsel özgüven arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma bulguları, literatür kapsamında ele alınmış ve yorumlanmıştır.

Çalışmamızda kadınların sosyodemografik özellikleri ile sosyal görünüş kaygısı, bağlanma stilleri ve cinsel özgüven puanları arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar bulunmuştur. Evli bireylerde cinsel özgüven ile ilgili yapılan bir çalışmada benzer şekilde gelir durumu, eğitim durumu, çocuk sayısı ve çocuk sahibi olma durumları arasında anlamlı farklılıklar bildirilmiştir.¹

Çalışmada, yaş ortalaması arttıkça sosyal görünüş kaygı puanlarının azaldığı tespit edilmiştir. Demir ve ark. (2021) sporcularla yaptığı çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır. Kadınların yaş ortalamalarının artmasıyla belirli bir görünüş tarzını benimsemiş olmaları bu durumun sebebi olarak gösterilebilir.²⁰

Çalışmada, kadınların sosyal görünüş kaygısı arttıkça bağlanma stilleri düzeylerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca, kadınların sosyal görünüş kaygısının bağlanma biçimlerini yordadığı sonucuna da ulaşılmıştır. Sosyal görünüş kaygısı kişinin fiziksel görünüşünden dolayı başkaları tarafından olumsuz değerlendirilmesi veya reddedilmesi korkusu olarak tanımlanır.²¹ Yapılan çalışmalarda, sosyal görünüş kaygı düzeyi ile kaygılı ve kaçınmacı bağlanma stili arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.^{13,14} Kaygılı bağlanan bireyler, reddedilme ve terk edilme korkusuyla yaşarlar. Kaçınmacı bağlanma stiline sahip bireylerde ise, kendilerine güvenmedikleri gibi başkalarını da güvenilmez bulurlar. Bununla birlikte sevilme kaygısı yaşadıkları için reddedilmemek ya da terk edilmemek için ilişki kurmaktan kaçınırlar.²² Mevcut araştırma sonuçlarına göre, kaygılı bağlanan kadınların fiziksel çekiciliklerine ilişkin kaygı yaşadıkları söylenebilir. Kadınların fiziksel görünüşlerinden kaynaklı reddedilme korkusu kaçınma davranışını

harekete geçirebilir. Kaçınmacı bağlanma stilinde sosyal görünüş kaygısının azaltılması önemli bir değişken olarak göz önünde bulundurulabilir.

Çalışmada, sosyal görünüş kaygısının puanları arttıkça cinsel özgüven puanının azaldığı saptanmıştır. Cinsel özgüven, kişinin cinselliğini rahat yaşayabilmesi, cinsel farkındalığa sahip olması, cinselliğe ilişkin düşünce ve duygularını rahat ifade edebilmesi ve cinsel ilişkiye girme cesaretine sahip olabilmesi olarak tanımlanır.²³ Literatürde beden imajının cinsel özgüvene etkisi hasta bireylerde araştırılmış olup²⁴, sağlık bireylerde rastlanılmamıştır. Sosyal görünüş kaygısının özgüvene etkisini belirleyen araştırma sayısı sınırlı olmakla birlikte²⁵ bu çalışmaya kanıt sunacak çalışmalar dikkate alınmıştır. Kurutçu (2020) estetik ve cerrahi için sağlık hizmeti alan bireylerle yaptığı çalışmada özgüven ile utangaçlık ve sosyal görünüş kaygısı arasında negatif yönde ve anlamlı bir ilişki tespit etmiştir. Sosyal görünüş kaygısı yaşayan kadınların utangaçlık düzeylerinin yüksek olduğunu ve özgüvenlerinin düşük olduğunu bildirilmiştir.²⁵ Bu bulgular bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Sosyal görünüş kaygısı yüksek olan kadınların, cinselliğe ilişkin duygu ve düşünceleri olumsuz yönde etkilenebilir. Cinsel hayatta sorun yaşamasına neden olabilir.

Çalışmada bağlanma stilleri puanları arttıkça cinsel özgüven puanlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda cinsel özgüvenin bağlanma stilleri üzerinde doğrudan bir yordayıcı etkisi vardır. Güvenli olmayan bağlanma biçimleri bireylerde daha fazla cinsel kaygıya neden olmaktadır. Güvensiz bağlanma stillerinin, hem kaygılı hem de kaçınan bağlanmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{26,27} Hem kaygılı hem de kaçınmacı bağlanma tipine sahip bireylerde, cinsel yaşamlarında olumsuz düşünceler ve sıkıntı verici duygular oluşabilir. Eşlerinin cinsel ihtiyaçlarını karşılama konusunda endişe yaşamaktadırlar. Bu bireyler güvenli bağlanan kişilere göre olumsuz cinsel semalara sahiptirler.²⁸ Ayrıca eşlerini

kaybetme düşüncesi ve memnun edememe korkusu yaşayan kişilerin cinsel özgüvenleri azalabilir.

Çalışmamızda kadınlarda, cinsel özgüvenin bağlanma stilleri üzerinde doğrudan bir yordayıcı etkisi vardır. Ayrıca çalışmamızdaki aracılık modeli, evli kadınlarda cinsel özgüven ve bağlanma stillerinin sosyal görünüş kaygısını aracılık rolünün orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, bağlanma stilleri puanlarının %21.2'lik kısmı cinsel özgüven ve sosyal görünüş kaygısı ile açıklanmaktadır. Bağlanma kaygısı ve kaçınma, cinsel yaşamda uyarılma, zevk ve tatmin duygusunda bozulmalara neden olabilmektedir. Bu kişiler, cinsel performans kaygısını yaşamaktadır.²⁹ Bu sonuçlardan yola çıkılarak, kaygılı bağlanan kişiler cinsel yaşamlarında samimi duygulara ve güvene daha fazla değer verebilmekle birlikte cinsellikte konfor alanının gelişimini daha çok önemseyebilir.

Sosyal görünüş kaygısı, bireylerin olumsuz beden imajına sahip olmalarına bağlı gelişen bir durumdur.³⁰ Evli kadınlarda bağlanma stilleri düzeyi arttıkça sosyal görünüş kaygısı artabilir. Yine çalışmamızda, evli kadınların sosyal görünüş kaygısının %5.6'lık kısmı cinsel özgüven ile açıklanmaktadır. Cinsel özgüvenin cinsel doyum için önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir.²³ Sosyal görünüş kaygısının yüksek olması, kadınların cinsel özgüven düzeyini düşürebilir. Bu durum kadınların cinsel isteklerini ifade edememelerine, aidiyet duygularının azalmasına ve cinsel yaşam kalitesinin düşmesine sebep olabilir.

Sonuç

Mevcut araştırmanın sonucuna göre, bağlanma stillerinin önemli bir kısmı cinsel özgüven ve sosyal görünüş kaygısı ile açıklanmaktadır. Çalışmada cinsel özgüvenin bağlanma stilleri üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmada ele alınan değişkenlerin birbirini etkilediği de göz önüne alınarak herhangi bir değişkenin varlığı saptandığında, sorunun çözümü için diğer değişkenlerinde incelenip değerlendirilmesi

önemlidir. Bu çalışma sonucu elde edilen bulgular yakın ilişkilerde bağlanmaya etki eden faktörleri belirlemek adına önemlidir. Bireylerin bağlanmaları ve sosyal görünüş kaygıları arasında anlamlı bir ilişki vardır. Çalışmanın evli bireylerle yapılmış olmasının alana önemli bir katkısı olacağı söylenebilir. Kadın ruh sağlığı açısından önemli konu olan bağlanmayla ilişkili faktörleri belirlemeye yönelik farklı nitel ve nicel çalışmalar yapılabilir. Kadınlarda sosyal görünüş kaygısı azaltmaya ve cinsel özgüveni düzeylerini artırmaya yönelik psiko-eğitim programları, psikolojik danışmanlık hizmetleri geliştirilebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışma verilerinin İç Anadolu Bölgesi'nde bulunan bir ilde yaşayan kadınlar ile sınırlıdır. Bu nedenle sonuçlar evrene genellenemez. Aynı zamanda bu çalışma incelenen değişkenler, kullanılan ölçme araçları ile elde edilen verilerle sınırlıdır. Bu nedenle bağlanma ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalarda, olası bağımsız değişkenlerin daha kapsamlı bir şekilde ele alınıp değerlendirilmesi önerilebilir.

Yazar katkısı: N.U.: Tasarım/planlama, verilerin analizi, makale taslağının oluşturulması; Y.G.: verilerin toplanması, makale taslağının oluşturulması.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Çelik Ş. Bağlanma yönelimli psikoeğitim grup programının saplantılı Bağlanma biçimine sahip üniversite öğrencilerinin bağlanma biçimleri üzerine etkisi [Yayınlanmamış doktora tezi]. Sakarya: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2004.
2. Tarhan N. Kadın Psikolojisi. İstanbul: Nesil Yayınları;2005.
3. Solmuş T. Bağlanma ve aşkın iki yüzü. İstanbul: Epsilon Yayıncılık;2008.

4. Gündoğan M. Eşlerin bağlanma tarzları ile çift uyum düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
5. Vertue FM. From adaptive emotion to dysfunction: an attachment perspective on social anxiety disorder. *Pers Soc Psychol Rev.* 2003;7(2):170-91. [https://doi: 10.1207/S15327957PSPR0702_170-191](https://doi.org/10.1207/S15327957PSPR0702_170-191)
6. Erkan Z. Sosyal kaygı düzeyi yüksek ve düşük ergenlerin ana baba tutumlarına ilişkin nitel bir çalışma. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2002; 10(10). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/cusosbil/issue/4365/59710>. 18 Ağustos 2023'te erişildi.
7. Bowlby J. Bağlanma ve Kaybetme. Soylu TV,Çev. İstanbul; Pinhan Yayıncılık, 2012.
8. Rosenthal DA, Gurney RM, Moore SM. From trust on intimacy: A new inventory for examining erikson's stages of psychosocial development. *J Youth Adolesc.* 1981;10(6):525-537. [https://doi: 10.1007/BF02087944](https://doi.org/10.1007/BF02087944).
9. Hart TA, Flora DB, Palyo SA, Fresco DM, Holle C, Heimberg RG. Development and examination of the social appearance anxiety scale. *Assessment.* 2008;15(1):48-59. [https://doi: 10.1177/1073191107306673](https://doi.org/10.1177/1073191107306673).
10. Doğan T. Sosyal Görünüş Kaygısı Ölçeği'nin (SGKÖ) Türkçe uyarlaması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2010; 39(39): 151-159. <http://www.efdergi.hacettepe.edu.tr/yonetim/icerik/makaleler/467-published.pdf>. 10 Eylül 2023'te erişildi.
11. Gökyıldız Ş, Beji NK. Gebeliğin cinsel yaşam üzerindeki etkileri [Yüksel Lisans Tezi]. İstanbul; İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü:2001.
12. Lauster P, Yarbaş L. Özgüven öğrenilebilir. İzmir: İlya İzmir Yayınevi;2005.
13. Karadeniz KN. Evli bireylerin sahip olduğu değerler, bağlanma ve görünüş kaygısı arasındaki yordayıcı ilişkiler [Yüksel Lisans Tezi]. İstanbul; İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü: 2021.
14. Kozan HİÖ, Hamarta E. Beliren yetişkinlikte beden imgesi: Bağlanma ve sosyal görünüş kaygısının rolü. *Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal.* 2017; 7(48): 63-81. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tpdrd/issue/41239/498104>. 15 Ağustos 2023'te erişildi.
15. Fraley RC, Phillip RS. Adult romantic attachment: Theoretical developments, emerging controversies, and unanswered questions. *Review of general psychology.* 2000; 4(2): 132-154. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.4.2>.
16. Selçuk E, G Günaydin, N Sümer, Uysal A. Yetişkin bağlanma boyutları için yeni bir ölçüm: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II'nin Türk örneğinde psikometrik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Psikoloji Yazıları.* 2005; 8(16): 1-11. <http://www.turkpsikolojiyazilari.com/PDF/TPY/16/01-11.pdf>. 1 Eylül 2023'te erişildi.
17. Çelik E. Development of a sexual self-confidence scale and its psychometric properties. *H. U. J. Educ.* 2015;30: 48-61. <http://efdergi.hacettepe.edu.tr/yonetim/icerik/makaleler/20-published.pdf>. 10 Ağustos 2023'te erişildi.
18. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. *Using multivariate statistics.* Boston: MA Pearson; 2013.
19. Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach.* New York: The Guilford Press; 2018.
20. Demir GT, Namlı S, Cicioğlu Hİ. Takım ve bireysel sporlarda sosyal görünüş kaygısı sağlıklı beslenmeye ilişkin tutumun belirleyicisi midir? *Sportmetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi.* 2021;

- 19(4): 124-134.
<https://doi.org/10.33689/spormetre.915191>.
21. Reichenberger J, Radix AK, Blechert J, Legenbauer T. Further support for the validity of the social appearance anxiety scale (SAAS) in a variety of German-speaking samples. *Eat Weight Disord.* 2022;27(3):929-43. [https://doi:10.1007/s40519-021-01171-y](https://doi.org/10.1007/s40519-021-01171-y).
22. Mozafar FF, Jomehri F, Baravati HHS. Relationship between attachment styles and body image with controlling the age on sexual motivation of women. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 2016; 5(11): 692-696. <https://www.ijmrhs.com/medical-research/relationship-between-attachment-styles-and-body-image-with-controlling-the-age-on-sexual-motivation-of-women.pdf>. 15 Ağustos 2023'te erişildi.
23. Batmaz H, Çelik E. Sexual dissatisfaction and sexual self-efficacy: an examination of the role of sexual self-confidence as a mediator. *Journal of Men's Health.* 2022;18(1): 8. [https://doi:10.31083/jomh.2021.067](https://doi.org/10.31083/jomh.2021.067)
24. Simsek N, Evli M, Uzdil N, Albayrak E, Kartal D. Body image and sexual self-confidence in patients with chronic urticaria. *Sexuality and Disability.* 2020; 38: 147-159. [https://doi:10.1007/s11195-019-09610-6](https://doi.org/10.1007/s11195-019-09610-6).
25. Kurutçu Ş. Estetik ve cerrahi sağlık hizmeti alan bireylerde sosyal görünüş kaygısının özgüven ve utangaçlık üzerine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Konya; Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: 2020.
26. Dunkley CR, Dang SS, Chang SC, Gorzalka BB. Sexual functioning in young women and men: role of attachment orientation. *Journal of sex & marital therapy.* 2016; 42(5): 413-30. [https://doi:10.1080/0092623X.2015.1061075](https://doi.org/10.1080/0092623X.2015.1061075).
27. Küt D. Genç yetişkin kadın bireylerin bağlanma stilleri ile cinsel yaşam kalitesi düzeyleri, cinsel özgüven ve psikolojik belirtilerinin incelenmesi [Doktora Tezi]. İstanbul; Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü: 2018.
28. Brassard A, Dupuy E, Bergeron, Shaver PR. Attachment insecurities and women's sexual function and satisfaction: The mediating roles of sexual self-esteem, sexual anxiety, and sexual assertiveness. *The Journal of Sex Research.* 2015;52 (1): 110-119. <https://doi.org/10.1080/00224499.2013.838744>.
29. Brassard A, Shaver PR, Lussier Y. Attachment, sexual experience, and sexual pressure in romantic relationships: A dyadic approach. *Pers Relatsh.* 2007; 14: 475-493. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6811.2007.00166.x>.
30. Göbel P, Şanlier N, Yılmaz S, Kocabaş Ş. Social appearance anxiety and self-esteem in women: could body mass index have a mediating role? *Psicología Conductual.* 2023; 31(1): 25-37. <https://doi.org/10.51668/bp.8323102n>.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):363-374

doi: 10.26559/mersinsbd.1246077

Uzayan pandemide göğüs cerrahisi geçiren hastalarda COVID-19 korkusu ve anksiyete düzeyleri

 Dilara Soydan¹,  Tuğba Çam Yanık²,  Gülay ALTUN UĞRAŞ²,

 Erhan Ayan¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği ABD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada uzayan pandemide, akciğerlerle doğrudan temas gerektiren ve solunum sisteminin direkt etkilendiği göğüs cerrahisi geçiren hastaların COVID-19'a bağlı korku ve anksiyete düzeyleri ile bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Bu kesitsel araştırmanın örneklemini bir üniversite hastanesinin göğüs cerrahi servisinde yatan ve elektif cerrahi uygulanan 86 hasta oluşturdu. Araştırmada veriler 30 Haziran-15 Ağustos 2021 tarihleri arasında "Tanıtıcı Özellikler Formu", "Göğüs Cerrahisi Geçiren Hastaların COVID-19 Korkusunu ve Anksiyetesini Etkileyen Faktörler Formu", "Koronavirüs Korkusu Ölçeği (KKÖ)" ve "Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)" kullanılarak toplandı. **Bulgular:** Araştırmada göğüs cerrahisi geçiren hastaların KKÖ puanı 21.65 ± 6.58 ve KAÖ puanı 6.36 ± 5.45 idi. Hastaların yaşı ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumu KKÖ puanını etkiledi ($p < 0.05$). Hastaneye başvuru sürecinin geciktiğini düşünen, yakınlarının refakatçi olarak hastanede kalmasından, COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formu kullanılmasından ve ameliyat sürecinde kişisel koruyucu ekipman kullanılmasından etkilenen hastalar ile akciğerlerle ilgili ameliyat olacağı için endişelenen hastaların KKÖ ve KAÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca çalışmada KKÖ ile KAÖ puan ortalamaları arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı ($r = 0.745$; $p < 0.05$). **Sonuç:** Araştırmada, göğüs cerrahisi geçiren hastaların COVID-19 korkusu ve anksiyetesini orta düzeyde deneyimlediği, COVID-19 korkusu arttıkça anksiyetesinin de arttığı saptandı. Bu bağlamda cerrahi hemşirelerinin, hastaların COVID-19 korkusunu arttıran faktörlere yönelik bilgilendirme yapması, böylece anksiyete düzeyinde artışa bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve hastaların erken taburculuğa hazırlanmasında aktif rol alması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, göğüs cerrahi, anksiyete, korku

Yazının geliş tarihi: 14.02.2023

Yazının kabul tarihi: 02.08.2023

Sorumlu yazar: Tuğba Çam Yanık, Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği ABD, Mersin. Tel: 0506 7703216, E-posta: tugbacam@mersin.edu.tr

COVID-19 fear and anxiety levels in patients undergoing thoracic surgery in the prolonged pandemic

Abstract

Aim: This study aimed to determine the fear and anxiety levels of patients related to COVID-19 who underwent thoracic surgery which requires direct contact with the lungs and directly affects the respiratory system, and the factors affecting them during the prolonged pandemic. **Methods:** The sample of this cross-sectional study consisted of 86 patients who were hospitalized in the thoracic surgery ward of a university hospital and underwent elective surgery. The data in the study were collected using “Descriptive Characteristics Form”, “Factors Affecting COVID-19 Fear and Anxiety of Patients Undergoing Thoracic Surgery”, “Coronavirus Fear Scale (CFS)” and “Coronavirus Anxiety Scale (CAS)” between 30 June and 15 August 2021. **Results:** In the study, patients who underwent thoracic surgery had a CFS score of 21.65 ± 6.58 and a CAS score of 6.36 ± 5.45 . The age of the patients and the status of having COVID-19 infection affected the CFS score ($p < 0.05$). It was determined that the mean scores of CFS and CAS were higher in patients who thought that the hospital admission process was delayed, who were affected by their relatives staying in the hospital as a companion, the use of an informed consent form specific to COVID-19, and the use of personal protective equipment during the surgery, and the patients who were worried about having lung-related surgery ($p < 0.05$). In addition, in the study, a high level of positive correlation was found between the mean scores of CFS and CAS ($r = 0.745$; $p < 0.05$). **Conclusion:** In the study, it was found that patients underwent thoracic surgery experienced moderate fear and anxiety of COVID-19, and anxiety increased as the fear of COVID-19 increased. In this context, it can be recommended that surgical nurses inform patients about the factors that increase the fear of COVID-19, thus preventing complications that may develop due to an increase in anxiety level and taking an active role in preparing patients for early discharge.

Keywords: COVID-19, pandemic, thoracic surgery, anxiety, fear

Giriş

Hasta ve hasta yakınları için bir endişe kaynağı olan cerrahi girişim, hangi tür olursa olsun hastayı psikolojik ve fizyolojik olarak etkilemektedir. Cerrahi, hasta için bağımsızlığın kaybı, beden imajında bozulma, ağrı, acı gibi anlamlar ifade etmektedir. Bu durum hasta tarafından tehdit olarak algılanarak hastada korku ve anksiyeteye yol açmaktadır.¹⁻³ COVID-19 pandemisinde, ertelenen elektif cerrahilerin yeniden başlatılmasıyla birlikte hastaların cerrahi girişim sonrası enfekte olma riskinin yüksek olduğu⁴ ve zaten endişeli olan hastaların enfekte olma korkusu nedeniyle daha fazla anksiyete yaşadığı bildirilmiştir.⁵

COVID-19 gibi doğrudan hastaların solunum sistemini etkileyen bir enfeksiyonda, göğüs cerrahisi uygulanan hastalar önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu postoperatif dönemde, akciğer

fonksiyonlarının geliştirilmesini ve iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Göğüs cerrahisi sonrası dönemde COVID-19 tanılı hastalarda nefes darlığı, pnömoni, yoğun bakım ünitesi gereksiniminde artış, solunum yetmezliği, şok ve ölüm gibi ciddi sonuçların görülmesi^{6,7}, hastaların pandemi sürecinde cerrahi girişime bağlı korku ve anksiyete yaşamalarına neden olabilmektedir. Pandemi sürecinde hastaların yaşadığı korku ve anksiyete, uygulanan tedavi ve hemşirelik bakımına katılımlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum göğüs cerrahisi geçiren hastalarda pandemiden kaynaklı problemlerin yanında kanama, kardiyak sorunlar, pnömotoraks gibi komplikasyonların da görülmesine neden olmakta ve iyileştirmeyi geciktirebilmektedir.^{6,8}

Uzayan COVID-19 pandemisinde göğüs cerrahisi hastalarının yaşanan

olumsuzluklardan daha az etkilenmesinde ve hastaların kaygılarının azaltılarak cerrahi sonrası süreçte etkin komplikasyon yönetiminin sağlanmasında hemşirenin önemli rolü bulunmaktadır.¹ Literatürde, göğüs cerrahisi geçiren hastalarda COVID-19'a bağlı korku ve anksiyete durumunun incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Literatürde hastaların COVID-19'a bağlı anksiyete ve korkularından dolayı hastaneye geç başvurdukları ve bunun sonucunda cerrahi girişim sonrasında hastanede kalış süreçlerinin uzadığı belirtilmektedir. Ayrıca COVID-19 nedeniyle endişeli olan hastaların hasta sonuçlarının da olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir.⁹⁻¹¹ Mulita ve ark.'nın (2021) COVID öncesi ile pandemi dönemini karşılaştırdığı araştırmasında, acil cerrahi girişim uygulanan hastaların COVID-19 ile enfekte olma korkusu ve anksiyetesinden dolayı hastaneye geç başvurduğu ve bu hastaların cerrahi girişim sonrası hastanede kalış sürelerinin uzadığı saptanmıştır.¹⁰ Bronheim ve ark.'nın (2022) spinal cerrahisi hastalarında yaptıkları araştırmada, COVID-19 sürecinde hastaların yaşadıkları psikolojik rahatsızlığın ağrıyı arttırdığı ve fiziksel fonksiyonu kötüleştirdiği bildirilmiştir.¹¹ Cerrahi girişim için bekleyen onkoloji hastalarında yapılan bir araştırmada ise, COVID-19'dan kaynaklı ameliyatı ertelenen hastalarda durumluk anksiyetesinin arttığı ifade edilmiştir.⁹ Hastalara bakım verilirken maske, sperlik ve gözlük gibi kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) kullanımının kaygıyı daha da arttırdığı belirtilmektedir.^{12,13} Diğer taraftan araştırmanın yapıldığı klinikte göğüs cerrahisi geçiren hastalarda hasta yakınlarının refakatçi olarak kalmasının, bilgilendirilmiş onam formunun COVID-19'a özgü olmasının ve akciğerleri etkileyen bir cerrahi girişimin planlanmasının hastalarda anksiyete ve korkuya neden olduğu gözlenmiştir. Ancak literatürde bu faktörlerin etkisini gösteren araştırmaya rastlanmamıştır. Pandeminin uzaması ve yeni varyantların ortaya çıkması¹⁴ hala bir endişe kaynağı olup ilerleyen süreçlerde de cerrahi girişimlerin ertelenmesine neden olabilecek benzer pandemiler yaşanabilecektir. Bu çalışma ile uzayan pandemide cerrahi girişim geçiren göğüs cerrahisi hastalarındaki korku ve anksiyete

düzeyinin belirlenmesi amaçlanmış olup, araştırma sonuçları bu hasta grubuna bakım veren sağlık profesyonellerinin hastaların korku ve anksiyetesini arttıran faktörlere yönelik çeşitli stratejiler geliştirmesine ve sonradan yaşanacak pandemilerde alınabilecek önlemlere yönelik yol gösterici olacaktır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipte tasarlanan bu araştırma, STROBE yönergesine uygun olarak kontrol listesi doğrultusunda raporlandırıldı.¹⁵ Araştırmanın örneklemini 30 Haziran-15 Ağustos 2021 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin Göğüs Cerrahi Servisinde yatan ve elektif cerrahi girişim uygulanan 86 hasta oluşturdu. Araştırmaya, 18 yaş üzerinde olan, oryante ve koopere, çalışmaya katılmayı kabul eden, Türkçe konuşup anlayabilen, anksiyete düzeyini etkileyen ilaçlar (antidepresan, beta adrenoreseptör antagonistleri, dopmain agonistleri vb.) kullanmayan, genel durumu stabil olan ve psikiyatrik bir tanısı bulunmayan hastalar dahil edildi. Araştırmanın yapıldığı tarihlerde, beş hasta psikiyatrik ilaç kullandığı ve dört hasta Türkçe konuşup anlayamadığı için araştırmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın yapıldığı göğüs cerrahisi servisinde 20 hasta yatağı bulunmaktadır. Göğüs cerrahisi sonrasında hastalar ortalama bir hafta süreyle serviste tedavi ve bakım almaktadır. Servise hastalar, cerrahi girişimden bir gün önce yatırılmakta ve servis rutinleri ile uygulanacak cerrahi girişim hakkında bilgilendirilmektedir.

Verilerin Toplanması

Veriler 30 Haziran-15 Ağustos 2021 tarihleri arasında araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan anket formu ile toplandı. Hastaların demografik verileri "Tanıtıcı Özellikler Formu" ile COVID-19 ile ilişkili korku ve anksiyetesini literatür^{3,14,16} doğrultusunda oluşturulan ve "Göğüs Cerrahisi Geçiren Hastaların COVID-19 Korkusunu ve Anksiyetesini Etkileyen Faktörler Formu", "Koronavirüs Korkusu Ölçeği (KKÖ)" ve "Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)" kullanılarak toplandı.

Tanıttıcı Özellikler Formu; hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, ek hastalık durumu, tıbbi tanı, cerrahi girişim türü ve COVID-19 geçirme durumuna yönelik toplam sekiz sorudan oluştu.

COVID-19 Korkusunu ve Anksiyetesini Etkileyen Faktörler Formu ise; COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuru sürecinin geciktiğini düşünmesi, pandemide yakınların refakatçi olarak kalması, COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formunun kullanılması, ameliyat sürecinde KKE kullanılması ve akciğerlerle ilgili ameliyat olmasına yönelik bilgileri içeren toplam beş sorudan oluştu.

Koronavirüs Korkusu Ölçeği (KKÖ); Ahorsu ve ark. (2020) tarafından yetişkinlerde COVID-19 korkusunun belirlenmesi amacıyla geliştirilmiştir.¹⁷ Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Bakioğlu ve ark. (2020) tarafından yapılmış ve Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.88 olarak bulunmuştur. Yedi sorudan oluşan ölçeğin bütün maddeleri pozitif puanlanmakta olup ölçekte ters puanlanan madde yoktur. Ölçek 5'li Likert tipinde ve tek boyutludur. Ölçek puanları 1-5 arasında (1-Kesinlikle katılmıyorum, 2-Katılmıyorum, 3-Kararsızım, 4-Katılıyorum, 5-Kesinlikle katılıyorum) puanlanmaktadır. Ölçekte alınabilecek en düşük puan 7 ve en yüksek puan 35'tir. Yüksek puan, COVID-19 korkusunun "yüksek düzeyde" olduğunu ifade etmektedir.¹⁸ Bu araştırmada ölçeğin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.84 olarak bulundu.

Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ); Lee (2020) tarafından COVID-19 anksiyetesinin belirlenmesi için geliştirilmiş ve Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.93 olarak hesaplanmıştır.¹⁹ Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerliği Biçer ve arkadaşları (2020) tarafından yapılmış ve Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.83 olarak bulunmuştur. Beş sorudan oluşan ölçek, likert tipinde tek boyutlu ölçektir. Ölçek puanları her soru için 0-4 arasında olup toplamda alınabilecek en düşük puan 0 ve en yüksek puan ise 20'dir. Ölçek puan değerinin 9 ve üzerinde olması bireylerdeki anksiyete düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir.²⁰ Araştırmada ölçeğin

Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.78 olarak bulundu.

Araştırmacılar, hastaların cerrahi girişim sonrası 1. günde "Tanıtıcı Özellikler Formu", "Göğüs Cerrahisi Geçiren Hastaların COVID 19 Korkusunu ve Anksiyetesini Etkileyen Faktörler Formu", "KKÖ" ve "KAÖ"ni doldurmasını sağladı. Bütün formların doldurulması yüz yüze yapıldı ve formları doldurulması ortalama 15 dakika sürdü.

Etik İzin

Etik kuruldan önce kullanılan ölçeklerin izinleri alındı ve TC. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan yazılı onay alındı. Araştırmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (23.06.2021 tarih ve 463 sayılı Kurul Kararı) yazılı izin alındı. Araştırmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Araştırma Helsinki Bildirgesi kuralları doğrultusunda gerçekleştirildi.²¹

Veri Analizi

Veriler, bilgisayar ortamında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan (maksimum-minimum) ile ifade edildi. Kullanılan ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov normallik testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren iki değişkenli gruplar arası karşılaştırmada bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen iki değişkenli gruplar arasında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç veya daha fazla değişkenli gruplarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Kruskal Wallis Testi yapıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyonda r değeri; <0.20 ilişkinin olmadığı/çok zayıf ilişki, 0.20-0.39 zayıf ilişki, 0.40-0.59 orta düzey, 0.60-0.79 yüksek düzey ve 0.80-1.00 çok yüksek düzeyde ilişki olarak değerlendirildi.²² Tüm analizlerde istatistik testlerinin anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tanıtıcı özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların yaş ortalaması 21.65 ± 6.58 yıl olup %65.1'i erkek, %77.9'u evli, %43'ü ortaöğretim mezunuydu. Hastaların %62.8'inin ek hastalığı olmayıp, %45.3'ünün tıbbi tanısı akciğerde kitle, %50'sinin cerrahi girişim türü rezeksiyon ve %86'sı COVID-19 enfeksiyonu geçirmedi. Hastaların yaşı ve COVID-19 geçirme durumu dışında diğer tanıtıcı özellikleri ile KKÖ puan ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). COVID-19 geçirmeyenlerde KKÖ puanı ortalamasının (22.12 ± 6.46), COVID-19 geçirenlere göre (18.75 ± 6.88) daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Yaş ile KKÖ arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı ($r = -0.204$; $p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 2'de göğüs cerrahisi geçiren hastaların KKÖ ve KAÖ ortalamaları ile COVID-19 korkusunu ve anksiyetesini etkileyen faktörlerin karşılaştırılması gösterilmektedir. Hastaların KKÖ puan ortalaması 21.65 ± 6.58 (orta düzey) ve KAÖ puan ortalaması 6.36 ± 5.45 (orta düzey) olarak bulundu. Hastaların COVID-19 korkusunu ve anksiyetesini etkileyen faktörler ile KKÖ ve KAÖ puan ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuru sürecinin geciktiğini düşünen, pandemide refakatçi olarak yakınlarının kalmasından, COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formunun kullanılmasından ve ameliyat sürecinde KKE kullanılmasından etkilenen hastalar ile akciğerle ilgili ameliyat olacağı için endişelenen hastaların KKÖ ve KAÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2). Ayrıca araştırmada KKÖ ile KAÖ puan ortalamaları arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki tespit edildi ($r = 0.745$; $p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Koronavirüs Korkusu ve Anksiyetesinin Göğüs Cerrahisi Geçiren Hastaların Tanıtıcı Özellikleri ile Karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler	Min-Max		KKÖ Puanı			KAÖ Puanı				
			$\bar{x} \pm SS$	Medyan [IQR]	Test	p	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [IQR]	Test	p
Yaş (Yıl)	18-78		21.65±6.58	-	-0.204 ^a	< 0.05	6.36±5.45	-	-0.056 ^a	0.31
Cinsiyet	<i>n</i> %									
<i>Kadın</i>	30	34.9	23.00±5.95	-	1.400 ^b	1.67	7.03±5.46	7.00 [10]	-0.90 ^c	0.37
<i>Erkek</i>	56	65.1	20.93±6.84	-			6.00±5.46	5.00 [10]		
Medeni Durum										
<i>Bekar</i>	19	22.1	23.16±6.63	-	-1.13 ^b	0.26	5.42±5.19	5.00 [10]	0.90 ^c	0.37
<i>Evli</i>	67	77.9	21.22±6.94	-			6.63±5.54	5.00 [9]		
Eğitim Durumu										
<i>İlköğretim</i>	30	34.9	21.07±6.84	-	0.74 ^d	0.48	6.13±5.87	-	0.50 ^e	0.78
<i>Ortaöğretim</i>	37	43.0	21.30±6.60	-			6.27±5.41	-		
<i>Yükseköğretim</i>	19	22.1	23.26±6.22	-			6.89±5.11	-		
Ek Hastalık Durumu										
<i>Var</i>	32	37.2	22.34±5.98	22.00 [7]	-0.36 ^c	0.72	7.09±6.05	6.00 [12]	-0.79 ^c	0.43
<i>Yok</i>	54	62.8	21.24±6.94	23.00 [11]			5.93±5.08	5.00 [10]		
Tıbbi Tanı										
<i>Akciğerde Kitle</i>	39	45.3	21.28±6.76	-	2.55 ^e	0.64	5.95±5.59	-	2.93 ^e	0.57
<i>Pnömotoraks</i>	18	20.9	23.44±7.01	-			8.17±5.89	-		
<i>Plevral Efüzyon</i>	10	11.6	20.90±4.98	-			6.10±5.28	-		
<i>Hemotoraks</i>	10	11.6	21.10±6.72	-			4.60±4.17	-		
<i>Kot Fraktürü</i>	9	10.5	21.11±7.11	-			6.78±5.54	-		
Cerrahi Girişim Türü										
<i>Rezeksiyon</i>	43	50.0	21.19±6.50	-	1.12 ^e	0.57	5.93±5.48	-	0.73 ^e	0.67
<i>Göğüs Tüpü Takılması</i>	36	41.9	22.08±7.06	-			6.97±5.50	-		
<i>Plöröken Takılması</i>	7	8.1	22.29±4.92	-			5.86±5.52	-		
COVID-19 Geçirme Durumu										
<i>Evet</i>	12	14.0	18.75±6.88	-	-2.48 ^b	<0.05	4.33±5.33	2.50 [8]	1.46 ^c	0.14
<i>Hayır</i>	74	86.0	22.12±6.46	-			6.69±5.44	5.50 [8]		

^a Pearson Korelasyon analizi; ^b Bağımsız gruplarda t-testi; ^c Mann Whitney-U testi; ^d Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA); ^e Kruskal Wallis Testi
SS: standart sapma, Min: minimum, Max: maksimum, KKÖ: Koronavirüs Korkusu Ölçeği, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği

Tablo 2. Göğüs Cerrahisi Geçiren Hastaların Koronavirüs Korkusu ve Anksiyete Puanları ile Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması

Etkileyen Faktörler	KKÖ Puanı				KAÖ Puanı			
	$\bar{x} \pm SS$	Min-Max	Test	p	$\bar{x} \pm SS$	Min-Max	Test	p
<i>COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuru sürecinin geciktiğini düşünmesi</i>	21.65±6.58	7-35			6.36±5.45	0-20		
Evet	23.71±5.17	25.00 [8]	-4.17 ^b	<0.05	8.14±4.90	10.00 [8]	-4.82 ^b	<0.05
Hayır	17.15±7.16	17.00 [10]			2.48±4.57	0.00 [3]		
<i>Pandemide yakınların refakatçi olarak kalması</i>								
Evet	24.02±5.36	-	5.59 ^a	<0.05	8.22±4.98	10.00 [7]	-4.83 ^b	<0.05
Hayır	16.75±6.22	-			2.50±4.28	0.00 [3]		
<i>COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formunun kullanılması</i>								
Evet	24.31±5.16	-	4.94 ^a	<0.05	8.47±5.08	10.00 [8]	-4.51 ^b	<0.05
Hayır	17.77±6.56	-			3.29±4.48	0.00 [5]		
<i>Akciğerlerle ilgili ameliyat olması</i>								
Evet	23.49±5.48	-	3.81 ^a	<0.05	7.88±5.14	10.00 [8]	-4.11 ^b	<0.05
Hayır	17.63±7.09	-			3.04±4.65	0.00 [5]		
<i>Ameliyat sürecinde KKE kullanılması</i>								
Evet	23.84±4.85	25.00 [8]	-3.21 ^b	<0.05	8.09±4.57	10.00 [7]	-3.39 ^b	<0.05
Hayır	19.36±7.39	20.00 [9]			4.55±5.76	2.00 [9]		

^aBağımsız gruplarda t-testi, ^bMann Whitney-U testi, SS: standart sapma, Min: minimum, Max: maksimum, KKÖ: Koronavirüs Korkusu Ölçeği, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği, KKE: Kişisel Koruyucu Ekipman

Tablo 3. Koronavirüs Korkusu Ölçeği ile Koronavirüs Anksiyete Ölçeğinin Korelasyon Analizi

	KKÖ puanı	
	r ^a	p
KAÖ puanı	0.745	<0.05

^aPearson Korelasyon analizi, KKÖ: Koronavirüs Korkusu Ölçeği, KAÖ: Koronavirüs Anksiyete Ölçeği

Tartışma

COVID-19 pandemisinde; bilinmezlik korkusu, hastanede ve aile üyelerinden uzakta olma, uygulanacak cerrahi girişim, uzayan pandemiden dolayı COVID-19 ile enfekte olma düşüncesi gibi birçok faktörün hastalarda COVID-19 korkusu ve anksiyetesini arttırdığı bildirilmiştir.^{7,9,12,18,23} Bu araştırmada da, uzayan pandemide göğüs cerrahisi geçiren hastalarda COVID-19 korkusu ve anksiyetesinin orta düzeyde olduğu ve korkuları arttıkça hastaların anksiyetelerinin de arttığı ortaya konulmuştur.

Cerrahi girişimin acil ya da elektif olmasından bağımsız bir biçimde hastalarda anksiyete ve korkuya neden olduğu bilinmektedir.^{2,3,24} Cerrahi planlanan hastalar, bedeni üzerinde kontrolünü kaybetme, sakat kalma, yaşamını kaybetme, normal yaşamına geri dönememe, ameliyat sonrası ağrı yaşama gibi birçok nedene bağlı olarak korku ve anksiyete deneyimlemektedir.²⁴ Bu duygular ameliyat sonrası dönemde hastaların bedeninin cerrahiye verdiği stres yanıtın uzamasına neden olabilmekte²⁵, hastaların anestezi gereksiniminde artış, ağrıyı daha fazla algılaması, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyona yatkınlık, kanama riskinde artış ve uyku sorunları gibi istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Bu istenmeyen durumların gelişmesi, hastaların yaşam kalitesinin azalmasına, iyileşme sürecinin uzamasına ve beraberinde hastaneden taburculuk sürecinin gecikmesine neden olabilmektedir.^{24,25} Her hastanın cerrahi girişim sürecinde deneyimlediği stres yanıtına ek olarak bu araştırmanın örneklemini oluşturan göğüs cerrahi gibi solunum yollarının etkilendiği ameliyatlarda, hastaların COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle korku ve anksiyete

yaşaması beklenen bir durumdur. Daha önce yapılan araştırmalara^{9,12,23} benzer biçimde mevcut araştırmada hastaların korku ve anksiyetesinin orta düzeyde olduğu ve korkuları arttıkça anksiyetelerinin de arttığı saptandı. Yapılan bir araştırmada da, hastaların COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi ve normal yaşama dönüş sürecinin uzamasından kaynaklı anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Aynı araştırmada, pandemi sürecinde cerrahi girişim sonrası dönemde hastaların COVID-19 enfeksiyonu geçirme korkusundan dolayı anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir.²³ Bu araştırmada hastaların korku ve anksiyetelerinin orta düzeyde olmasında; araştırmanın yapıldığı zaman etkili olmuş olabilir. Araştırma; pandeminin erken dönemlerinde yapılmamış olup, elektif cerrahilerin tekrar başladığı, bu enfeksiyonun salgının ilk başlarındaki gibi ölümcül etkilerinin azaldığı ve aşılamanın yoğun olarak toplum tarafından yapıldığı döneme denk gelmesinden kaynaklanmış olabilir.

Mevcut araştırmada, uzayan pandemide göğüs cerrahisi geçiren hastalarda yaş, COVID-19 geçirme durumu, hastaneye başvuru sürecinin geciktirildiğini düşünme, yakınların refakatçi olarak kalması, COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formunun kullanılması, KKE ekipman kullanılması ve akciğerlerle ilgili ameliyat olma gibi faktörlerin COVID-19 korkusu ve anksiyetesini etkilediği görüldü. Bu araştırmaya benzer biçimde başka bir araştırmada, yaş ortalaması arttıkça COVID-19 korkusunun azaldığı ancak yaşla birlikte anksiyete düzeyinin değişmediği saptanmıştır.² Yaşın ilerlemesiyle birlikte bireylerin geçmiş tecrübelerinin katkısıyla hayata ilişkin daha fazla farkındalıklarının

olması²⁶, genç bireylere göre COVID-19 korkusunu daha fazla yaşamalarına neden olmuş olabilir.

Mevcut araştırmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin korkusunun daha yüksek olduğu ancak literatürle²⁷ benzer biçimde hastalığı geçirme durumunun anksiyete düzeyini değiştirmediği saptanmıştır. Sporcuların COVID-19 korkusunun incelendiği bir araştırmada²⁸ ise COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenlerin korkusu arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Bu araştırmada ise, hastaların hiç COVID-19 enfeksiyonu geçirmemesi, hastalığı ve semptomlarını deneyimlemesi, aşılana rağmen ölümlerin devam etmesi ve ilk zamanlarda medyada ortaya çıkan olumsuz haberler²⁹ nedeniyle hastaların daha fazla korkmalarına neden olmuş olabilir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların bağışıklığı ve belirli bir süre hastalığı geçirmeyeceği ya da daha hafif geçirebileceği düşüncesi de daha az COVID-19 korkusu yaşamalarına neden olmuş olabilir.

Araştırmada, hastaların COVID-19 korku ve anksiyetesini arttıran faktörlerden birinin de hastaneye başvuru sürecinde gecikme olduğunu düşünmesiydi. Araştırmaya katılan hastaların yarısına rezeksiyon yapıldığı gözönünde bulundurulduğunda, cerrahi tedavi şansı olan akciğer kanserli hastaların başvuru süreçlerini ertelemesi nedeniyle hastalığın evresinin ilerleyeceği ve COVID-19 ile enfekte olup ameliyat sonrası komplikasyonlara yatkınlığın aratabileceği düşüncesi³⁰ hastalarda anksiyete ve korku düzeyinin artmasında etkili olmuş olabilir.

Araştırmada, hastaların COVID-19 korku ve anksiyetesini arttıran faktörlerden bir diğeri de hastanede yakınlarının yanlarında refakatçi olarak kalmasıydı. Hasta yakınlarının refakatçi olarak kalmalarının hastalarda sosyal destek algısını arttırdığı ve depresyon düzeylerini düşürdüğü böylece rahatlatıcı bir etkisinin olduğu bilinmektedir.³¹ Ancak pandemide bu durum değişebilmektedir. Hastanın kendisinin enfekte olma düşüncesi, yakınlarının enfekte olma düşüncesi ve bilinmezlik duygusu, COVID-19 kaynaklı

korkuyu ve anksiyeteyi arttırdığı belirtilmiştir.^{13,16,30} Mevcut araştırmada da hastalar benzer gerekçeler ile endişe yaşamış olabilir.

Mevcut araştırmada, cerrahi girişim öncesi yasal ve etik bir zorunluluk olan bilgilendirilmiş onam formunun doldurulması sırasında COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskine yönelik ifadelerin olması, hastaların anksiyetesini ve korkusunu arttırmıştır. Pandemi öncesinde yapılan bir araştırmada, bilgilendirilmiş onam formunun imzalatılmasının hastalarda rahatlatıcı olsa bilse anksiyeteyi arttırdığı³²; başka bir araştırmada da ayrıntılı onam formunu okuyup imzalayan hastalarda anksiyete düzeylerinin normal onam formunu okuyup imzalayan hastalara oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir.³³

Bu araştırmada da hastalara COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskinin onam formu ile tekrar hatırlatılması, hastaların COVID-19 ile enfekte olma düşüncesini arttırmış ve daha fazla korku ve anksiyete yaşamalarına neden olmuş olabilir.

Pandemiyle birlikte hastanelerde birçok önlem alınmış ve çeşitli protokol değişikliklerine gidilmiştir. Bu değişikliklerden biriside cerrahi süreçte sağlık profesyonellerinin (hekim, hemşire, vb.) KKE kullanmasıydı. Araştırmanın yapıldığı göğüs cerrahi servisinde çalışan sağlık profesyonellerinin COVID-19 enfeksiyonunun yayılımını önleme amacıyla KKE kullanmaya başlaması, hastaların daha fazla COVID-19 korkusu ve anksiyetesini yaşamalarına neden olmuştur. Mevcut araştırmanın sonuçlarıyla benzer şekilde daha önce yapılan araştırmalarda da KKE kullanımının hastalarda anksiyeteyi arttırdığı^{12,13,23}, hemşirelerin hasta ile konuşmasını ve uzun süre yakın temasta olmasını engellediği belirtilmiştir.³⁴

Araştırmada, hastaların COVID-19 korku ve anksiyetesini arttıran faktörlerin sonucusu ise akciğerlerle ilgili ameliyat geçireceği için endişeli olmasıydı. COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan akciğerleri etkilemesi, cerrahi sonrası hastaların solunumsal sıkıntılarının tekrar etmesi, bir daha eskisi gibi rahat nefes alamama

korkusu ve yaşam kalitesinin düşmesi^{8,12}; göğüs cerrahisi sonrasında COVID-19 tanılı hastalarda nefes darlığı, pnömoni, yoğun bakım ünitesi gereksiniminde artış, solunum yetmezliği, şok ve ölüm gibi ciddi sonuçların görülmesi^{6,7}, hastalarda anksiyete ve korkuya neden olmuş olabilir.

Sonuç

Araştırma, göğüs cerrahisi geçiren hastalarda COVID-19 korkusu ve anksiyetesinin orta düzeyde olduğunu, korkunun anksiyeteyi de arttırdığını ortaya koydu. Yaşı daha küçük olanların ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastaların daha fazla korku yaşadığı; hastaneye başvuru sürecinin geciktiğini düşünenlerin, hastanede yakınlarının refakatçi olarak kalmasından endişelenenlerin, cerrahi süreçte COVID-19'a özgü ifadelerin yer aldığı bilgilendirilmiş onam formunun ve çeşitli KKE'lerin kullanılmasından etkilenenlerin, yapılacak cerrahi girişimin akciğerlerle ilgili olmasından kaygı yaşayanların, COVID-19 korku ve anksiyetesinin daha yüksek olduğu görüldü. Uzayan pandemide ve gelecekte yaşanabilecek benzer salgınlarda hemşireler; cerrahi stresin azaltılması, buna bağlı olarak daha az komplikasyon (enfeksiyon riskinde artış, yara iyileşmesinde gecikme, vb.) yaşanması, hastaların günlük yaşamlarına daha kısa sürede dönebilmesi ve erken taburculuk için hastaların korku ve anksiyetesini ve bu duyguları etkileyen faktörleri belirlemelidir. Belirlenen faktörlere yönelik hemşireler doğru bilgilendirme yapmalı (KKE'in kullanım amacının açıklanması, bilgilendirilmiş onam sırasında hastanın sorularının yanıtlanması ve soru sormaya teşvik edilmesi, pandemide cerrahi süreç hakkında ayrıntılı bilgilendirmenin yapılması, uygun olmayan bilgi ve düşüncelerin düzeltilmesi, vb.), bakımlarını planlamalı (hasta yakınlarının KKE kullanmasının sağlanması, vb.) ve hastaların mevcut korku ve anksiyeteleriyle baş edebilmelerine yönelik yeni stratejiler (duygularını ifade etme, dikkati başka yöne çekme yöntemlerini kullanma, vb.) geliştirmelidir. Tek merkezde gerçekleştirilmesi ve göğüs cerrahisi geçiren hastalarla yapılan ilk prospektif araştırma olması nedeniyle, konu ile ilgili daha fazla sayıda

ve daha büyük örneklem ile çok merkezli yeni araştırmaların yapılması önerilebilir.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: DS, TÇY, GAU, EA; Tasarım: DS, TÇY, GAU; Veri İşleme: DS, TÇY; Analiz/Yorum: TÇY, GAU; Literatür İnceleme: DS, TÇY, GAU, EA; Makale Yazımı: DS, TÇY, GAU; Eleştirel İnceleme: GAU, EA.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

Teşekkür: Araştırmaya katılan katılımcılara teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bulut Ş. Cerrahi operasyon geçirecek hastaların ameliyata özgü kaygılarının ve etkileyen faktörlerin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul, Türkiye. Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
2. Karacabay K, Savcı A, Hergül FK. Investigating relationships between pain, comfort, anxiety and depression in surgical patients. *Cyprus Journal of Medical Sciences*. 2022; 7(1): 40-48. 10.4274/cjms.2020.1758
3. Lai E, Grimes CL, Kasoff M, et al. Assessment of level of fear in adult patients undergoing elective urogynecologic and gynecologic procedures and surgeries during the COVID-19 pandemic using the validated surgical fear questionnaire. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2022; 28(3): e88. [10.1097/SPV.0000000000001162](https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001162)
4. Spolverato G, Capelli G, Restivo A, et al. The management of surgical patients during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Surgery*. 2020; 168(1): 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.036>
5. Keskin E, Çelik S, Köstekli S. Covid-19 pandemisinde nöroşirurji hastalarının perspektifinden cerrahi süreç kaygısı.

- Kocaeli Tıp Dergisi*. 2021; 10(1): 72-84. [10.5505/kt.d.2021.36034](https://doi.org/10.5505/kt.d.2021.36034)
6. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020; 21: 100331. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>
 7. Li YK, Peng S, Li LQ, et al. Clinical and transmission characteristics of Covid-19—a retrospective study of 25 cases from a single thoracic surgery department. *Current Medical Science*. 2020; 40(2): 295-300. [10.1007/s11596-020-2176-2](https://doi.org/10.1007/s11596-020-2176-2)
 8. Ören B. Göğüs cerrahisi uygulanan hastaların konfor ve anksiyete düzeyini etkileyen faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2019; 5(3): 324-332. <https://doi.org/10.17681/hsp.409359>
 9. Micoogullari U, Kisa E, Yucel C, et al. The effect of the first wave of COVID-19 pandemic on urology practice and anxiety scores of patients awaiting surgery. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75(8): e14201. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14201>
 10. Mulita F, Vailas M, Tchabashvili L, et al. The impact of the COVID-19 outbreak on emergency surgery: a Greek emergency department experience. *Gastroenterology Review/Przeegląd Gastroenterologiczny*. 2021; 16(1): 95-95. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.104739>
 11. Bronheim RS, Kebaish KM, Jain A, Neuman BJ, Skolasky RL. Worsening pain and quality of life for spine surgery patients during the COVID-19 pandemic: Roles of psychological distress and patient activation. *North American Spine Society Journal (NASSJ)*. 2022; 9: 100103. <https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2022.100103>
 12. Balkaya AN, Karaca Ü, Yılmaz C, Ata F. COVID-19 pandemisinde elektif cerrahi uygulanacak hastaların preoperatif anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 47(2): 233-239. <https://doi.org/10.32708/uutfd.913827>
 13. Durhan A, Şenlikci A, Bezirci R, ve ark. Covid-19 pandemisinin acil genel cerrahi ve elektif onkolojik cerrahi ameliyatlarına etkisi: retrospektif kesitsel çalışma. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2021; 25(2): 87-92. <https://bozyakaeah.saglik.gov.tr/Eklen/ti/221517/0/03-mak-87-pdf.pdf>
 14. Sánchez-Vélez H, Moreta-Herrera R. Fear and anxiety of COVID-19, stress and health perception. *A Predictive Model in Ecuadorian Hospital Patients*. 2022; (38)3: 439-447. <https://doi.org/10.6018/analesps.489761>
 15. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 2014; 12: 1495-1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.013>
 16. Doğan MM, Düzel B. Covid-19 özelinde korku-kaygı düzeyleri. *Electronic Turkish Studies*. 2020; 15(4): 739-752.
 17. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2022; 20: 1537-1545. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00270-8>
 18. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2020; 19: 2369-2382. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00331-y>

19. Lee SA. Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies*. 2020; 44(7): 393-401. doi:10.1080/07481187.2020.1748481
20. Biçer İ, Çakmak C, Demir H, Kurt, ME. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği kısa formu: Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Klin*. 2020; 25(1): 216-225. doi: 10.21673/anadoluklin.731092
21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
22. Evans JD. Straight forward statistics for the behavioral sciences. Brooks/Cole Publishing, CA, Pacific Grove; (1996).
23. Doglietto F, Vezzoli M, Biroli A, et al. Anxiety in neurosurgical patients undergoing nonurgent surgery during the COVID-19 pandemic. *Neurosurgical Focus*. 2020; 49(6): E19. <https://doi.org/10.3171/2020.9.FOCUS.20681>
24. Altun Uğraş G, Yıldırım G, Yüksel S, Öztürkçü Y, Kuzdere M, Öztekin SD. The Effect of different types of music on patients' preoperative anxiety: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2018; 31: 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.02.012>
25. Dawood K. Preoperative anxiety and fears among adult surgical patients in baghdad teaching hospital, Iraq. *Medico Legal Update*. 2020; 20(1): 858-863.
26. Manav Aİ, Atik D, Coşkun E, Bozkurt A. Yaşlılarda Covid-19 pandemi sürecinde bilinçli farkındalık, başa çıkma tutumları ve kişisel iyi oluş. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, (2021); 15(1): 85-92. doi:doi.org/10.21763/tjfmpe.808383.
27. Uslukaya A. Gebelerin COVID-19 pandemisi ile ilişkili korku ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Sakarya, Türkiye. Sakarya Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2021.
28. Karakuş K, Aksoy Y, Çakıcı HA. Sporcuların koronavirüs (Covid-19) korkuları ile farkındalıkları arasındaki ilişki. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2022; 16(3): 258-268.
29. Azoulay E, Kentish-Barnes N. A 5-point strategy for improved connection with relatives of critically ill patients with COVID-19. *Resp Medic*. 2020; 8(6): e52. [10.1016/S2213-2600\(20\)30223-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30223-X)
30. Köse O, Ünal O, Köse E, Koray Bostancı G, Özden S. Covid-19 pandemisi öncesi ve pandemi döneminde endometrium kanseri vakalarının karşılaştırılması bir eğitim araştırma hastanesi örneği. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2022; 12(3): 438-443. <https://doi.org/10.31832/smj.1088491>
31. Ceyhan N, Baktır S, Akbaba YA, Kaya BB. Hastanede tedavi edilen kronik inmeli hastaların aile yakınları veya bakıcı tarafından refakat edilmesinin, hasta tarafından algılanan sosyal destek düzeyi, fiziksel bağımsızlık, yaşam kalitesi ve depresyon üzerine etkisinin belirlenmesi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2022; 5(1): 55-59.
32. Ören E, Eren CS, Yeşildere FB, Erdoğan N. Informed consent of contrast media applications in radiology: assesment of comprehensibility and the anxiety of the patients. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2010; 20(3): 122-130. [10.5222/terh.2010.43760](https://doi.org/10.5222/terh.2010.43760)
33. Kiriş S. Ayrıntılı aydınlatılmış onam formunun hasta anksiyetesi ve vital bulguları üzerine etkisi [Doktora Tezi]. Ankara, Türkiye. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
34. Danielis M, Elisa Mattiussi E. The care of patients through the lens of the fundamentals into times of the COVID-19 outbreak. *Intensive & Critical Care Nursing*. 2020; 102883. doi: 10.1016/j.iccn.2020.102883

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3): 375-384

doi: 10.26559/mersinsbd.1149394

Febril konvulziyonlu hastalarda hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

 Hilal Aydın¹,  Selçuk Yazıcı²,  Ayşen Orman³,  Baturhan Özatay²

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Nöroloji B.D, Balıkesir, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Balıkesir, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fak., Çocuk sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji B.D, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Febril konvülziyon patofizyolojisinde artan proinflamatuvar (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) sitokinlerin etkisiyle kan hücrelerinin oranları ve fonksiyonel özellikleri değişir. Periferik kandaki lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı, ortalama trombosit sayısı ve kırmızı kan hücresi dağılım genişliği inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilir önemli hemogram indeksleridir. Bu çalışmanın amacı febril konvülziyon tanısı ile takip edilen hastalar ile (basit/komplike) aynı zaman dilimindeki sağlıklı kontrol gruplar arasında hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Ağustos 2019-Mart 2021 tarihlerinde 6 ay-6 yaş arasında basit ve komplike febril konvülziyon tanısı alan ve ilk 24 saat içinde hemogram tetkiki yapılan hastalar, retrospektif olarak gözlemsel analitik vaka kontrol çalışması olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Febril konvülziyon grubu ile kontrol grubu arasında; hemoglobin (Hb) (p=0.048), hematokrit (Hct) (p=0.045), trombosit (plt) (p=0.001), eozinofil (p=0.001) sayılarının, ortalama trombosit hacmi (MPV) (p=0.026), MPV/Plt (p=0.006), Plt/MPV (p=0.001) oranlarının iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı. **Sonuç:** Hemoglobin, hematokrit, trombosit, MPV, MPV/Plt inflamatuvar bir süreç olan febril konvülziyon ile ilişkili bulunmuştur. Konu ile ilgili prospektif daha yüksek katımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, febril konvülziyon, hemogram alt parametreleri

Yazının geliş tarihi: 27.07.2022

Yazının kabul tarihi: 05.07.2023

Sorumlu Yazar: Ayşen Orman, Mersin Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0324 4122414/2642, E-posta: ormanaysen709@gmail.com

Evaluation of hemogram parameters in patients with febrile convulsion: a single center experience

Abstract

Objective: In the pathophysiology of febrile convulsions, the proportions and functional properties of blood cells change with the effect of increased proinflammatory (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) cytokines. Peripheral blood leukocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet count, mean platelet count and red blood cell distribution width are important hemogram indices that can be used as inflammation markers. The aim of this study was to evaluate the hemogram parameters between patients followed up with the diagnosis of febrile seizures (simple/complex) and healthy control groups in the same time period. **Method:** Patients who were diagnosed with simple and complex febrile convulsions between the ages of 6 months and 6 years between August 2019-March 2021 that had hemogram examination within the first 24 hours were evaluated retrospectively as an observational analytical case-control study. **Results:** Hemoglobin (Hb) (p=0.048), hematocrit (Hct) (p=0.045), platelet (plt) (p=0.001), eosinophil (p=0.001) counts, mean platelet volume (MPV) (p=0.026), MPV/Plt (p=0.006), Plt/MPV (p=0.001), ratios were found to be statistically different between the febrile convulsion group and the control group. **Conclusion:** Hemoglobin, hematocrit, thrombocyte, MPV, MPV/Plt have been found to be an inflammatory process associated with febrile convulsion. Further prospective studies with larger numbers of participants are now require.

Keywords: Child, febrile convulsion, hemogram subparameters

Giriş

Febril konvülziyon (FK), 6-60 ay arası çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, metabolik bozukluk veya afebril nöbet öyküsü olmadan 38 derece veya üzerinde ateşli hastalık sırasında meydana gelen nöbetler olarak tanımlanır. Febril konvülziyon, sağlıklı bebek ve çocuklarda en yaygın görülen nöbet türüdür.¹ FK en yüksek insidansı 14-18 ay arasındadır.² FK, nörolojik olarak sağlıklı bebek ve çocukların %2-5'inde görülür.³

Yaş grubuna uyan hastalarda birinci veya ikinci derece akrabalarda febril ve afebril nöbetlerin görülmesi, gelişimsel geriliğin eşlik etmesi, influenza A, Herpes simpleks virüs-6 (HSV-6), metapnömovirus enfeksiyonlarının olması ve demir eksikliği anemisi bulunması ilk FK'nın ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴ Erken çocukluk döneminde demir eksikliği ve FK sık görüldüğünden bu iki klinik durum arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Literatürde FK hastalarında demir eksikliğinin yaygın olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmakla birlikte

demir eksikliğinin febril konvülziyonlarda belirgin rolü olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur.⁵⁻⁹

İnflamasyon beyindeki nöronal eksitabilitiyi artırdığı ve nöbet eşliğini azalttığı için ateşli nöbetlerin etyopatogeneğinde inflamatuvar hücrelerin ve proinflamatuvar sitokinlerin önemli roller oynadığına dair kanıtlar vardır. FK patofizyolojisinin araştırılmasında inflamatuvar mekanizmaların özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üzerinde durulmuştur.¹⁰ Periferik kanda artan bu sitokin düzeylerinin etkisiyle kan hücrelerinin oranları ve fonksiyonel özellikleri değişir. Fonksiyonel kapasitelerini arttırmak için eritrosit, nötrofil ve trombosit sayıları yükselir ve hücre hacimleri değişir.¹¹ Bu bağlamda periferik kandaki lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (N/L veya NLO; Nötrofil Lenfosit Oranı), trombosit sayısı (Plt), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) inflamasyon belirteçleri olarak

kullanılabilecek önemli hemogram indeksleridir.^{12,13}

Bu çalışmada çocuk nöroloji polikliniğinde febril konvüziyon tanısı ile takip edilen hastaların hem kendi içinde (basit/komplike) hem de aynı zaman diliminde izlenen sağlıklı kontrol grubu ile hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Yeri ve Yürütüldüğü Tarih

Çalışmaya Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine Ağustos 2019-Mart 2021 tarihleri arasında başvuran ve febril konvüziyon tanısı olan hastalar dahil edilmiştir.

Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Ağustos 2019-Mart 2021 tarihleri arasında başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. İlk 24 saat içinde rutin hemogram tetkiki yapılan basit ve komplike febril nöbeti olan olgular çalışmaya dahil edildi. Serebral palsy, epilepsi, global gelişim geriliği, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve bakteriyel enfeksiyon şüphesi yüksek C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)] olanlar, metabolik bozukluğu, kafa travması veya hematolojik hastalık öyküsü, zihinsel yetersizlik gibi nörolojik sorunları olanlar ve dosya verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Verilerin Toplanması

Hastalarının dosyalarından yaşı, nöbet tipi, ailedeki akrabalık/nöbet öyküsü, hemogram alt parametreleri (beyaz küre sayısı, kırmızı küre sayısı, nötrofil, lenfosit, eozinofil, ortalama eritrosit hacmi (MCV), MPV, Plt, Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranı, eritrosit dağılım genişliği (RDW), RDW/Plt, MPV/Plt verileri kayıt altına alındı.

Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışma için yerel etik kuruldan izin alındı (izin no: 2021/225).

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare ve Student T testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p <0.05 değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya febril konvüziyon geçiren 40 hasta ve 40 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edildi. Çalışma grubu toplam 44 erkek (%55) ve 36 kız (%45) çocuğundan oluşuyordu. Febril nöbet grubunda 26 (%65) erkek ve 14 (%35) kız vardı. Kontrol grubu ise 18 (%45) erkek ve 22 (%55) kızdan oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında ve basit-komplike febril konvüziyon geçirenler arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Febril konvüziyon grubundaki olguların yaş ortalaması 2.79±1.71 yıl iken sağlıklı kontrollerde yaş ortalaması 3.35±1.52 yıl idi. Yaş açısından basit (3.14±1.23 yıl) ve komplike (3.09±2.14 yıl) febril konvüziyon geçirenler ile hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Yirmi yedi hasta (%67.5) basit, 13 hasta (%32.5) komplike FK geçirmişti. FK geçiren hastalar çoğunlukla (%57.5) 37-72 ay arası yaşta idi. FK grubunda 20 (%50) olgunun ailesinde FK öyküsü varken, 4 (%10) olgunun ailesinde akrabalık öyküsü mevcuttu. Yirmi üç olguda (%57.5) tekrarlayan nöbet hikayesi saptandı. Dokuz olgunun (%22.5) ailesinde epilepsi öyküsü vardı. Tanı sırasında 3 hastaya (%7.5) beyin tomografisi, 12 hastaya (%30) beyin magnetik rezonans çekimi gerekmiş olup tamamı normal bulundu. Tanı sırasında 26 hastaya (%70) elektroensefalografi (EEG) çekimi gerekmiş olup 21 EEG normal (%52.5) bulundu. 2 EEG çekimini (%5) aile reddetti. Bir EEG kaydında anormal (%2.5)

bulgu tespit edildi, iki EEG kaydında ise jenerelize epileptiform (%5) anormallik saptandı. FK'li olguların 24'ü (%60) nöbet tekrarında atak tedavisine, 4'ü (%10) intermitant medikal tedaviye, 12'si (%30) ise sürekli antiepileptik ilaç (AEİ)

kullanmaktaydı (Tablo 1). FK'li olgulardan sürekli antiepileptik ilaç alan 4'ü (%10) sodyum valproat, 8'i levatirasetam (%20) kullanmaktaydı.

Tablo 1. Febril Konvülziyonlu olguların demografik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD (min.-max.)	2.79±1.71 (0.25-6)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	14 (%35)
Erkek	26 (%65)
Basit Febril Konvülziyon	27 (%67.5)
Komplike Febril Konvülziyon	13 (%32.5)
Yaş grubu	
7-12 ay	3 (%7.5)
13-18 ay	3 (%7.5)
19-36 ay	11 (%27.5)
37-72 ay	23 (%57.5)
Ailede FK öyküsü varlığı	20 (%50)
Ailede akrabalık öyküsü varlığı	4 (%10)
Ailede epilepsi öyküsü varlığı	9 (%22.5)
Tedavi	
Atak tedavisi	24 (%60)
İntermitant medikal tedavi	4 (%10)
Sürekli AEİ	12 (30%)
	[(Valproat 4 (%10), Levatirasetam 8 (%20)]

*AEİ; Antiepileptik ilaç, FK; Febril Konvülziyon, SD; Standart Deviasyon

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında hemogram parametreleri değerlendirildiğinde; Hb (p=0.048), Hct (p=0.045), Plt (p=0.001), eozinofil (p=0.001)

sayılarının, MPV değerlerinin (p=0.026), MPV/Plt (p=0.006), Plt/MPV (p=0.001) oranlarının iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Febril konvülziyonlu olgular ile sağlıklı kontrollerin hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Hemogram Parametreleri	Febril Konvülzyon Grubu Ortalama±SD (Min-Max)	Kontrol Grubu Ortalama±SD (Min-Max)	p
Yaş	2.79±1.71 (0.25-6)	3.35±1.52 (0-6)	-
*WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.91±3.34 (1.49-16.70)	9.32±3.58 (4.20-21.10)	-
"Hemoglobin (g/dL)	11.46±1.28 (8.4-14)	11.97±1.19 (9-14.30)	0.048
#Hematokrit (%)	34.34±3.55 (27.3-42.6)	35.20±3.55 (26.4-43.30)	0.045
&MCV (fl)	75.26±5.70 (55.90-88)	77.48±7.57 (53.50-107.2)	0.019
†RDW (%)	14.56±0.75 (11.90-22)	14.44±1.75 (11.40-22)	-
¥Plt ($10^3/\mu\text{L}$)	311.35±106.92 (169-652)	347.20±100.28 (169-652)	0.001
RDW/Plt	0.04±0.015 (0.02-0.08)	0.04±0.04 (0.02-0.40)	-
‡MPV (fl)	7.94±1.04 (5.70-9.8)	7.54±0.71 (6.20-9.20)	0.026
MPV/Plt	0.028±0.010 (0.01-0.05)	0.021±0.008 (0.01-0.04)	0.006
Plt/MPV	40.66±18.28(18.50-105.16)	49.18±15.73 (7.05-89.23)	0.001
§NLR (%)	1.32±1.29 (0.09-6.14)	1.03±1.06 (0.09-6.14)	-
Nötrofil	3.99±2.74 (0.55-12.4)	3.60±2.47 (0.55-14.40)	-
Lenfosit	4.15±1.78 (0.7-8)	4.63±2.20 (0.70-13.00)	-
Eozinofil	0.158±0.151 (0.00-0.60)	0.28±0.21 (0.00-1.30)	0.001

*WBC: Beyaz küre, " : Hb: hemoglobin, #:Hct: Hematokrit, &:MCV; ortalama eritrosit hacmi, †:RDW; eritrosit dağılım genişliği, ¥:Plt, trombosit, ‡:MPV; ortalama trombosit hacmi, §:NLR, nötrofil/ lenfosit oranı

Basit ve komplike FK'lı olgularda hemogram parametreleri incelendiğinde MCV (p=0.035) ve Plt/MPV (p=0.039)

oranının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Basit ve komplike febril konvulziyonlu olguların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Hemogram Parametreler	Basit Febril Konvulziyon Ortalama±SD (Min-Max)	Komplike Febril Konvulziyon Ortalama±SD (Min-Max)	P
Yaş	3.14±1.23 (1-6)	3.09±2.14 (0.25-6)	-
*WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.09±3.44 (1.49-16.1)	8.62±3.23 (5.2-16.7)	-
"Hb (g/dL)	11.44±1.35 (8.4-14)	11.39±1.14 (9.40-13.40)	-
#Hematokrit (%)	34.30±3.70 (27.3-42.6)	34.4±3.38 (28.6-39.5)	-
&MCV (fl)	73.9±6.03 (55.9-88)	77.97±3.87 (71.8-87)	0.035
†RDW (%)	14.7±1.99 (11.9-22)	14.15±1.03 (12.5-16.2)	-
¥Plt ($10^3/\mu\text{L}$)	327.74±101.59 (169-652)	277.3±101.06 (179-578)	-
RDW/Plt	0.04±0.015 (0.02-0.08)	0.056±0.015 (0.03-0.09)	-
‡MPV (fl)	7.91±1.05 (5.7-9.8)	8±1.05 (5.9-9.7)	-
MPV/Plt	0.021±0.011 (0.01-0.05)	0.031±0.09 (0.01-0.04)	-
Plt/MPV	42.77±17.55 (18.57-105.16)	36.32±19.69 (22.1-97.97)	0.039
§NLR (%)	1.37±1.41 (0.1-6.14)	1.20±1.03 (0.09-3.13)	-
Nötrofil	4.12±2.74 (0.7-12.4)	3.72±2.83 (0.55-9.60)	-
Lenfosit	4.24±1.83 (0.7-8)	3.95±1.74 (1.6-6.9)	-
Eozinofil	0.17±0.16 (0-0.60)	0.11±0.12 (0-0.4)	-

*WBC: Beyaz küre, ": Hb: hemoglobin, #:Hct; Hematokrit, &:MCV; ortalama eritrosit hacmi, †:RDW; eritrosit dağılım genişliği, ¥:Plt: trombosit, ‡:MPV; ortalama trombosit hacmi, §:NLR; nötrofil/ lenfosit oranı.

Tartışma

Çalışmamızda FK'lı olguların ortalama yaşı 2.79±1.71 yıl idi. FK hastaların yaş ortalaması çeşitli çalışmalarda oldukça farklı bulunmuştur. Sharma ve Sharma¹⁴, 50 FK'lı hastayı kapsayan çalışmalarında olguların yaş ortalamasını 23.12±10.75 ay olarak, Heydarian ve Vatankhah⁹ 20.53±15.07 ay olarak, Naveed-ur-Rehman ve Billoo¹⁵, 22.94±9.52 ay olarak, Sharif ve arkadaşları¹⁶ ise 25.34±12.56 ay olarak belirtmişlerdir. Kuppusamy ve arkadaşları¹⁷, çalışmalarında FK'lı olguların %54'ünün 1-3 yaş grubunda olduğunu, Kumari ve arkadaşları⁶ ise, FK'lı vakaların %55.8'inin 17 aydan küçük olduğunu bildirmiştir. Araştırmamızda literatürden farklı olarak FK'lı olguların en

sık 37-72 ay arasında olduğu saptandı. Bu durum FK'lı hastaların daha çok ikinci basamakta izlendiğini ve merkezimizin üçüncü basamak sağlık merkezi olması nedeni ile hastanemize başvuru yaşının daha geç olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda FK geçiren hastalarda erkek ve kız oranı; 14 (%35) olgu kız, 26 (%65) olgu erkek şeklindeydi. Bazı çalışmalarda FK'nin erkek cinsiyetinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{9,16,18} Araştırmamızda da literatüre uyumlu olarak FK erkek cinsiyette daha sık olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada basit FK'ların tüm FK'ların çoğunluğunu oluşturduğu ve %67.5 oranında olduğu görüldü. Literatürde bildirilen oranlar benzerdir ve tüm FK'ların çoğunluğu basit FK olarak bildirilmiştir. FK geçiren hastalarda basit FK oranını Örnek ve arkadaşları¹⁹ %64.6, Göksüğü ve arkadaşları²⁰ %60, Yiğit ve arkadaşları²¹ %64 oranında saptamışlardır.

Çalışmamızda ortalama Hb değerleri FK grubunda 11.46±1.28 mg/dl, kontrol grubunda 11.97±1.19 mg/dl olarak saptandı. Kuppusamy ve arkadaşları, 50 FK hastası ile 50 sağlıklı olgu arasında hemogram parametrelerini incelemişler ve yazarlar FK grubunda kontrol grubuna göre ortalama Hb ve MCV değerlerinin anlamlı derecede düşük olduklarını belirtmişlerdir¹⁷ Daoud ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FK'lı olgularda Hb ve MCV düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır.²² Modaresi ve arkadaşları, FK'lı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre Hb'nin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır.²³ Malla ve arkadaşları FK'lı olguların ortalama MCV düzeylerinin 66.21±8.578 fL, RDW düzeylerinin ise 16.65±5.080 fL olduğunu belirtmişlerdir.²⁴ Naveed-ur-Rehman ve Billoo, FK'lı olgularda hematokrit, MCV ve hemoglobin değerlerinin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵ Modaresi ve ark²³, ve Gancer ve ark²⁵, ortalama Hb, Hct, MCH, serum demir düzeyinin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu fark etmişlerdir. Bununla birlikte Örnek ve arkadaşları; çalışmalarında komplike FK grubunda daha düşük Hb ve Hct seviyeleri saptamışlardır ve bu sonuçlarla Hb değerinin nöbet tiplerinin ayırımında yararlı bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹ Özaydın ve arkadaşları da komplike FK hastalarında daha düşük Hb, Hct ve MCV değerleri olduğunu bildirmişlerdir.²⁶ Normal hemoglobin değerleri yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Çalışmamızda yaş aralığı oldukça geniş olduğundan hemoglobin değerini yorumlamak zordur. Daha dar yaş aralığında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca vitamin B12, folat, beslenme alışkanlıkları gibi pek çok diğer faktör de

hemoglobin değerlerini etkileyebilmektedir. Bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada ortalama Plt değerleri FK grubunda 311.35±106.9 (10³/μL), kontrol grubunda 347.20±100.28 (10³/μL) olarak bulundu. Trombositlerin sadece hemostazda değil aynı zamanda bağışıklık sisteminde ve inflamasyonda da kritik rol oynadığı gösterilmiştir ve trombosit indeksleri ile FK arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.¹⁹ Platelet, MPV, PDW ve platekrit (Pct) dahil olmak üzere trombosit indekslerinin tümü trombosit aktivitesinin belirteçleridir ve MPV trombositlerin boyutunu ve kemik iliğindeki trombosit üretim hızını yansıtır. MPV, trombosit aktivasyonun ve inflamasyonun şiddetinin bir belirteci olarak çeşitli hastalıklarla ilgili olarak araştırılmıştır.^{20, 21, 27} Ateşli nöbet tipleri ile MPV arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma, epilepsiyi beynin inflamatuvar bir hastalığı olarak kabul etmiş ve komplike FK varlığında önemli ölçüde düşük MPV değerleri saptamışlardır.²⁶ Bunun aksine Özkale ve arkadaşları, trombosit indeksleri ile febril nöbet arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, komplike FK'larda artan trombosit döngüsünün plateletleri azalttığını ve çocuklarda FK şiddetinin öngörülmesinde önemli rol oynadığı düşünülen MPV değerinin belirgin bir şekilde arttığını belirtmişlerdir.²⁸ Başka bir çalışmada ise MPV'deki artış ve azalışların basit veya komplike FK tipi arasında önemli ölçüde farklı olmadığı, ancak MPV'nin komplike febril nöbet grubunda basit FK'ya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{20, 29} Örnek ve arkadaşları, komplike FK'lı hasta grubunda MPV değerini basit FK grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir.¹⁹ Bu çalışmada MPV'deki artışın bir nedeni olarak enflamasyon nedeniyle azalmış olabilen trombosit sayısını telafi etmek için kemik iliğinin hızlıca trombosit üretmesi ve bu yeni trombositlerin ortalama boyutlarının daha büyük olması belirtilmiştir.

Çalışmamızda N/L oranı FK grubunda 1.32±1.29, kontrol grubunda 1.03±1.06 olarak bulundu. Çeşitli stres koşulları altında lökositlerin fizyolojik

tepkisi genellikle nötrofillerin sayısında bir artış ve lenfosit sayısında azalma ile karakterize edilir. N/L oranı, inflamasyonu yansıtabilen, etkili, pahalı olmayan, kolay erişilebilir ve kolay hesaplanabilir basit bir trombo-inflamatuar belirteçtir. Literatürde ateşli nöbet tiplerinin ayırd edilmesinde N/L oranının rolü de araştırılmış ve N/L oranının FK yönetiminde potansiyel bir değeri olduğu belirtilmiştir. Yiğit ve arkadaşları, çalışmalarında N/L'nin basit ve komplike FK ayırımında etkili olabileceğini ancak kesin bir ayırım yapmayacağını belirtmişlerdir.²¹ Liu ve arkadaşları, FK'lı olgularda sağlıklı kontrol vakalarına göre N/L oranını 3.2 olarak bulmuştur.³⁰

RDW, eritrositlerin boyut dağılımının çeşitliliğini gösterir ve uzun süredir anemi etyolojisini belirlemek için kullanılmaktadır.³¹ RDW, eritrositlerin heterojenliğini otomatik olarak ölçen bir indekstir. RDW'nin belirli hastalıkların (kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar ve kanser) varlığında inflamatuvar belirteçlerle pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu nedenle potansiyel bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebileceği ifade edilmiştir.³² Demir eksikliği, folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği, orak hücreli anemi, hemolitik anemi, kronik karaciğer hastalığı ve miyelodisplastik sendrom gibi çeşitli durumlarda RDW artabilmektedir.³³ Göksuğur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, RDW'nin FK tiplerinin ayırımı için basit, etkili ve pratik bir belirteç olduğu gösterilirken, bir başka çalışmada RDW'nin FK tiplerinin ayırımında önemli ölçüde yardımcı olmadığı bildirilmiştir.^{20, 27} Örnek ve arkadaşlarının çalışmasında, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, komplike FK grubunda ortalama RDW değeri yükselmiştir.¹⁹ Bu çalışmada ortalama RDW FK grubunda 14.56 ± 0.75 olarak, kontrol grubunda 14.44 ± 1.75 olarak saptandı.

Trombosit sayıları ve diğer hemogram parametrelerine oranları çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve birçok durumda kullanışlı oldukları bildirilmiştir.³⁴ Liu ve arkadaşları, basit ve komplike FK arasında MPV/Plt oranını istatistiksel olarak anlamlı saptamadıklarını bildirmişlerdir.³⁰

Çalışmamızda, MPV/Plt oranı FK grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken basit ve komplike FK arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, çalışmamız retrospektif olduğundan hemogram parametrelerinin; vitamin seviyesi, beslenme, enflamasyon durumu gibi pek çok faktörden etkilenmesi nedeniyle vitamin değerleri ve beslenme durumlarının değerlendirilememesi, ölçülen bir çok parametrenin aynı hastada bile gün içinde sürekli değişkenlik gösterebilmesidir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada FK tanısı ile takip edilen hastaların hem kendi içinde (basit / komplike) hem de aynı zaman diliminde izlenen sağlıklı kontrol grubu ile, inflamatuvar bir süreç olan FK'nın hemogram alt parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi için daha fazla sayıda olgunun dahil edilebileceği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar katkısı: H.A.: Planlama, literatür araştırması, makalenin yazımı, S.Y.: Verilerin analizi, makale yazımı, A.O.: literatür araştırması, makalenin yazımı, B.Ö.: Verilerin toplanması

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemektedir.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Tchapyjnikov M M A D. seizures in childhood-febrile seizures. In: Kliegman SG, Blum, Shah, Tasker, Wilson., editor. Nelson Text Book of Pediatrics: Elsevier 2018. p. 3092-3094.
2. Arzimanoglou A G R, Aicardi J. Febrile Convulsions. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 220-234.

3. Mikati MA H A. Febrile Seizures. In: Kliegman RM SB, Schor NF, St. Geme JW editor. Nelson Textbook of Paediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2829.
4. Jones T, Jacobsen S J Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci.* 2007;4(2):110-114. <https://doi.org/10.7150/ijms.4.110>.
5. Gupta S, Agarwal N, Maheshwari M Iron deficiency as a risk factor for febrile seizure: A case control study. *PJSR.* 2015;8(2):37-40.
6. Leela Kumari P, Nair M, Nair S, Kailas L, Geetha S Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures-a case control study. *Indian pediatrics.* 2012;49:17-19.
7. Vaswani R K, Dharaskar P G, Kulkarni S, Ghosh K Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure. *Indian pediatrics.* 2010;47:437-439.
8. Waheed N, Butt M A Iron status: is there a role in febrile seizures? *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012;24(3-4):128-130.
9. Heydarian F, Vatankhah H The role of anemia in first simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years old. *Neurosciences (Riyadh).* 2012;17(3):226-229.
10. Virta M, Hurme M, Helminen M Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 2002;43(8):920-923. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.02002.x>.
11. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Ohashi M, Orii N, Nagai T, Sugahara M, Miyamoto Y, Xu M, Owaki T et al. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(8):1363-1376. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2724-5>.
12. Lappé J M, Horne B D, Shah S H, May H T, Muhlestein J B, Lappé D L, Kfoury A G, Carlquist J F, Budge D, Alharethi R Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clinica chimica acta.* 2011;412(23-24):2094-2099.
13. Yildirim Cetin G, Gul O, Kesici-Metin F, Gokalp İ, Sayarhoglu M Evaluation of the Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width in FMF: Are They Related to Subclinical Inflammation or Not? *Int J Chronic Dis.* 2014;2014:127426. <https://doi.org/10.1155/2014/127426>.
14. Sharma A K, Sharma R Evaluating the association between iron deficiency and simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years: a case control study. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5:1003-1007.
15. Naveed ur R, Billoo A G Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(6):338-340.
16. Sharif M R, Kheirkhah D, Madani M, Kashani H H The Relationship Between Iron Deficiency and Febrile Convulsion: A Case-Control Study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(2):185-189. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n2p185>.
17. Kuppusamy Panda SN D S, Negi V. The Role of Iron deficiency as a Risk Factor for Febrile Seizures *Journal of Medical Science and Clinical Research.* 2019;7(9):86-92.
18. Paul S P, Seymour M, Flower D, Rogers E Febrile convulsions in children. *Nurs Child Young People.* 2015;27(5):14-15. <https://doi.org/10.7748/ncyp.27.5.14.s16>.
19. Örnek Z, Kardeş H, Pişkin İ. E, M Ç Comparison of hemogram parameters in febrile seizures types. *Duzce Medical Journal.* 2020;22(1):1-6.
20. Goksugur S B, Kabakus N, Bekdas M, Demircioglu F Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile

- seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(22):3380-3385.
21. Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli H C, Ozbek A E, Gencer E G The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(3):554-559.
 22. Daoud A S, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia.* 2002;43(7):740-743.
 23. Modaresi M, Mahmoudian T, Yaghini O, Kelishadi R, Golestani H, Tavasoli A, Mosayebi D Is Iron insufficiency associated with Febrile seizure? Experience in an Iranian Hospital. *Journal of Comprehensive Pediatrics.* 2012;3(1):21-24.
 24. Malla T, Malla K K, Sathian B, Chettri P, Singh S, Ghimire A Simple febrile convulsion and iron deficiency anemia a co-relation in Nepalese children. *American Journal of Public Health Research.* 2015;3(5A):p11-16.
 25. Gencer H, Kafadar İ, Köse G, Yıldırım Y Relationship of Febrile Convulsion with Iron Deficiency Anemia and Zinc Deficiency. *Journal of Academic Research in Medicine.* 2016;6(2).
 26. Ozaydin E, Arhan E, Cetinkaya B, Ozdel S, Değerliyurt A, Güven A, Köse G Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure.* 2012;21(3):211-214. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.014>
 27. Yıldız Y, Çakmak S, Calapoğlu T, Hocoğlu Z I, Karadeniz E G, Özkasap S Mean platelet volume can be used as a hospitalization criteria in pediatric patients diagnosed with acute bronchiolitis. *Acta Medica Mediterranea.* 2018;34:6.
 28. Ozkale M, Erol İ, Ozkale Y, Sariturk C Association between platelet indices and febrile seizures in children. 2016.
 29. Nikkhah A, Salehiomran M R, Asefi S S Differences in mean platelet volume and platelet count between children with simple and complex febrile seizures. *Iranian Journal of Child Neurology.* 2017;11(2):44.
 30. Liu Z, Li X, Zhang M, Huang X, Bai J, Pan Z, Lin X, Yu D, Zeng H, Wan R The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Scientific reports.* 2018;8(1):15123.
 31. Evans T C, Jehle D The red blood cell distribution width. *J Emerg Med.* 1991;9 Suppl 171-74. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(91\)90592-4](https://doi.org/10.1016/0736-4679(91)90592-4).
 32. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno G L, Zoppini G, Guidi G C Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):628-632. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>.
 33. Kartal Ö, Kartal A T Can we trust RDW for differentiation of febrile seizure types? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(3):345-346.
 34. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioğlu O, Isik H, Ozmen U Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(5):589-593. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1110127>.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):385-397

doi: 10.26559/mersinsbd.1160388

COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşıya yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıya etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma

 Esra Güney¹,  Esra Karataş Okyay²

¹İnönü Ü., Sağlık Bilimleri Fak., Ebelik Bölümü, Malatya, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Ü., Sağlık Bilimleri Fak., Ebelik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Öz

Amaç: Bu araştırma, COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşıya yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıya etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Randomize kontrollü deneysel olarak tasarlanan çalışma Ocak -Nisan 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini güç analizi ile belirlenen 60 müdahale, 60 kontrol grubunda olmak üzere toplam 120 gebe oluşturulmuştur. Ön test verileri toplandıktan sonra müdahale grubundaki gebelere bir hafta boyunca COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderilmiştir. Kontrol grubundaki gebelere herhangi bir girişim uygulanmamıştır. Bir ay sonra son test verileri toplanarak veri toplama aşaması tamamlanmıştır. Veriler Kişisel Bilgi Formu, COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve Durumluk Kaygı Envanteri kullanılarak toplanmıştır. **Bulgular:** Girişim sonrası gebelerin Gebelerde Aşıya Yönelik Tutum Ölçeği alt boyutları ile Aşı Okuryazarlığı Ölçeği alt boyutları ve Durumluk Kaygı Envanteri toplam puan ortalamaları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda hem grup içi hem de gruplar arasındaki farkın müdahale grubu lehine istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Gebelerde aşıya yönelik olumlu tutumun arttığı, olumsuz tutumun azaldığı ve aşı okuryazarlığına yönelik bilişsel becerilerin arttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşı yaptırma oranlarını artırdığı görülmüştür. **Sonuç:** Çalışma sonucunda COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşıya yönelik olumlu tutumu arttırmada ve kaygı düzeyini azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir. Buna göre gebelerin aşıya yönelik olumlu tutumlarını artırmak ve kaygılarını azaltmak amacıyla bilgilendirme mesajlarının kullanımının yaygınlaştırılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ebe, kaygı, kısa mesaj, okuryazarlık, tutum

Yazının geliş tarihi: 10.08.2022

Yazının kabul tarihi: 18.07.2023

Sorumlu yazar: Esra Karataş Okyay, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, 46050, Kahramanmaraş, Türkiye. Tel No: 0543 2125225 E-posta: esrakaratas44@hotmail.com

The effect of text messaging about COVID-19 vaccine on attitudes, vaccine literacy and anxiety in pregnant women: A randomized controlled study

Abstract

Aim: This study was carried out to determine the effect of sending text messages about the COVID-19 vaccine on the attitude towards the vaccine, vaccine literacy and anxiety in pregnant women. **Method:** The randomized controlled experimental study was conducted between January and April 2022. The sample of the study consisted of a total of 120 pregnant women, 60 of whom were in the control group and 60 of which were determined by power analysis. After the pre-test data were collected, a short message about the COVID-19 vaccine was sent to the pregnant women in the intervention group for one week. No intervention was applied to the pregnant women in the control group. One month later, the post-test data were collected and the data collection phase was completed. Data were collected using Personal Information Form, Attitudes Towards the COVID-19 Vaccine, COVID-19 Vaccine Literacy Scale and State-Trait Anxiety Inventory. **Results:** After the intervention, the sub-dimensions of the Attitudes towards Vaccination in Pregnant Women, and the sub-dimensions of the Vaccine Literacy Scale and the State Anxiety Inventory total score were compared. As a result of the comparison, it was determined that the difference both within the group and between the groups was statistically significant in favor of the intervention group. It was determined that the positive attitude towards the vaccine increased, the negative attitude decreased and the cognitive skills towards vaccine literacy increased in pregnant women ($p < 0.05$). In addition, it has been observed that sending text messages about COVID-19 vaccines increases the rate of vaccination in pregnant women. **Conclusion:** As a result of the study, it was determined that sending text messages about COVID-19 vaccines is effective in increasing the positive attitude towards the vaccine and reducing the level of anxiety in pregnant women. Accordingly, it may be recommended to expand the use of informational messages in order to increase the positive attitudes of pregnant women towards the vaccine and to reduce their anxiety.

Keywords: Anxiety, attitude, literacy, midwife, text message

Giriş

COVID-19 veya SARS-CoV-2 olarak tanımlanan hastalık 2019 yılının aralık ayında Çin'de başlayıp kısa süre içerisinde dünyadaki birçok bölgeye yayılmıştır. Yüksek ölüm oranlarına ve hızlı yayılıma sahip olan COVID-19'un klinik seyirinin gebe kadınlarda daha ağır olduğu belirtilmektedir.^{1,2} Gebe olmayanlara göre gebelerde hastaneye yatış ve ağır hastalık oranları daha yüksektir. Ayrıca ölü doğum ve erken doğum COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde, geçirmeyenlere göre daha fazla görülür.³ Diğer viral hastalık salgınlarında da olduğu gibi (EBOLA, Zika, H1N1 gibi) COVID-19'un etkilerini azaltmada aşı oldukça önemli olup, gebelere güvenle uygulanabilecek bir aşı uygulaması hem

fetüs hem de anne sağlığı için oldukça önemlidir.²

Gebelikte COVID-19 aşısının uygulanması ile ilgili Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) gibi Dünya genelindeki sağlık kuruluşlarının benzer önerileri mevcut olup, gebelik döneminde COVID-19 aşısının gebeliğe ve fetüse herhangi bir zararı olmadığı bildirilmiş ve aşının yapılması önerilmiştir.^{2,4,5} Yapılan birçok çalışmayla da gebelik sırasında COVID-19 aşısının uygulanmasının güvenli olduğu kanıtlanmış olup aşının düşük, ölü doğum yada konjenital anomali gibi olumsuz doğum sonuçlarına sebep olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen, gebelerde aşılama oranı düşüktür.^{6,7} Çeşitli çalışmalarda gebelikte COVID-19

bağışıklama oranları incelenmiş ve aşı yaptıran gebelerin oranı %29.7 ile %77.4 arasında bulunmuştur.^{8,9} Çoğu gebenin aşı olmama nedeninin, kendisinin ve bebeğinin güvenliğine dair endişeler, aşı hakkında yeterli bilgiye sahip olmama, aşının gebelerde yeterince denenmemiş olması, aşığı gereksiz görme, yan etkilerden korkma ve farkındalık eksikliği olduğu bilinmektedir.^{8,10} Ayrıca COVID-19 aşısı çalışmalarına ilişkin çelişkili bilgiler kitle iletişim araçları ile bireylere sunulmakta ve bu durum bireylerin eksik ve yanlış bilgilere inanmalarına, aşı yaptırmayı yaptırmama konusunda yanlış kararlar vermelerine, aşı tereddütü ve kaygı yaşamalarına neden olabilmektedir. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda gebelerin COVID-19 aşısına yönelik tutumlarının olumsuz olduğu ve aşı ile ilgili yeterli bilgiye sahip gebelerin aşı olmaya daha istekli olduğu tespit edilmiştir.^{7,10,11}

Gebelerin COVID-19 aşısına yönelik güvenini ve bilgisini artırmak, aşığı yönelik olumlu tutum kazanmasını sağlamak ve aşılama oranını arttırmak için gebelere odaklanan eğitimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca gebelik sürecinde aşılama hakkında bilgilendirme yapılması ve eğitim içerikli materyallerin kullanılması gibi müdahaleler aşılama oranlarının artırılması amacıyla önerilmektedir.^{10,12} Mobil tabanlı sağlık müdahaleleri sağlık eğitimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹² Mobil tabanlı sağlık müdahalelerinden biri olan kısa mesaj servisi (SMS), ucuz, hızlı ve bilgiye kolay ulaşmayı sağlayan bir yoldur. Sağlık profesyonelinden gelen kısa mesajın COVID-19 aşısı oranlarını değiştirip değiştiremeyeceğini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada aşılama oranının arttığı tespit edilmiştir.^{12,13} COVID-19 aşısı olmamış gebelere aşı hakkında bilgilendirme yaparak aşığı yönelik tutumunu olumlu yönde değiştirmek, aşı okuryazarlığını artırmak ve kaygısını azaltmak, gebe ve fetüs sağlığı için önemlidir. Bunlardan yola çıkarak bu çalışma, COVID-19 aşısı olmamış gebelere aşı ile ilgili gönderilen kısa mesajın aşığı yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıya etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Araştırmanın hipotezleri:

H₁: COVID-19 aşısı hakkında bilgilendirici kısa mesaj gönderilen kadınların aşığı yönelik tutumları gönderilmeyen kadınlardan daha olumludur.

H₂: COVID-19 aşısı hakkında bilgilendirici kısa mesaj gönderilen kadınların aşı okuryazarlığı gönderilmeyen kadınlardan daha yüksektir.

H₃: COVID-19 aşısı hakkında bilgilendirici kısa mesaj gönderilen kadınların kaygı düzeyleri gönderilmeyen kadınlardan daha düşüktür.

Gereç ve Yöntem

Randomize kontrollü olarak tasarlanan çalışma 1 Ocak-1 Nisan 2022 tarihleri arasında Türkiye'nin doğusunda yer alan bir ildeki sağlıklı gebelerle yürütülmüştür. Power analizinde örneklem büyüklüğü %5 yanlışlığı düzeyi çift yönlü önem düzeyinde, %95 güven aralığında %80 evreni temsil etme yeteneği (güç) ile ortalaması 3.50 olan (standart sapma 1.95) COVID-19 aşısına yönelik tutum puan ortalamasının¹⁴ 1 puan azalacağı varsayılarak her bir grup için 60 gebe olarak hesaplanmıştır (60 müdahale, 60 kontrol).

Araştırmaya alınma kriterleri:

- Şu anda ve tekil gebeliği olan,
- Gebeliğinde herhangi bir risk faktörü (preeklemsi, intrauterin gelişme geriliği, erken membran rüptürü, getasyonel diyabet vb.) taşımayan,
- Fetüsün sağlığı ile ilgili tanılanmış herhangi bir problemi (fetal anomali, intrauterin gelişme geriliği gibi) olmayan,
- Gebeliğinde COVID-19 geçirmemiş olan,
- COVID-19'dan korunmaya yönelik daha önce herhangi bir aşı yaptırmamış olan,
- COVID-19 pandemisinde gebelik hakkında herhangi bir eğitim almayan,
- İletişime engel herhangi bir durumu olmayan (Türkçe bilmeme, mental gerilik vb.),
- Okur-yazar olan,

- Akıllı telefonu ve internet bağlantısı olan,
- WhatsApp uygulamasını kullanabiliyor olan tüm gebeler araştırmaya alındı.

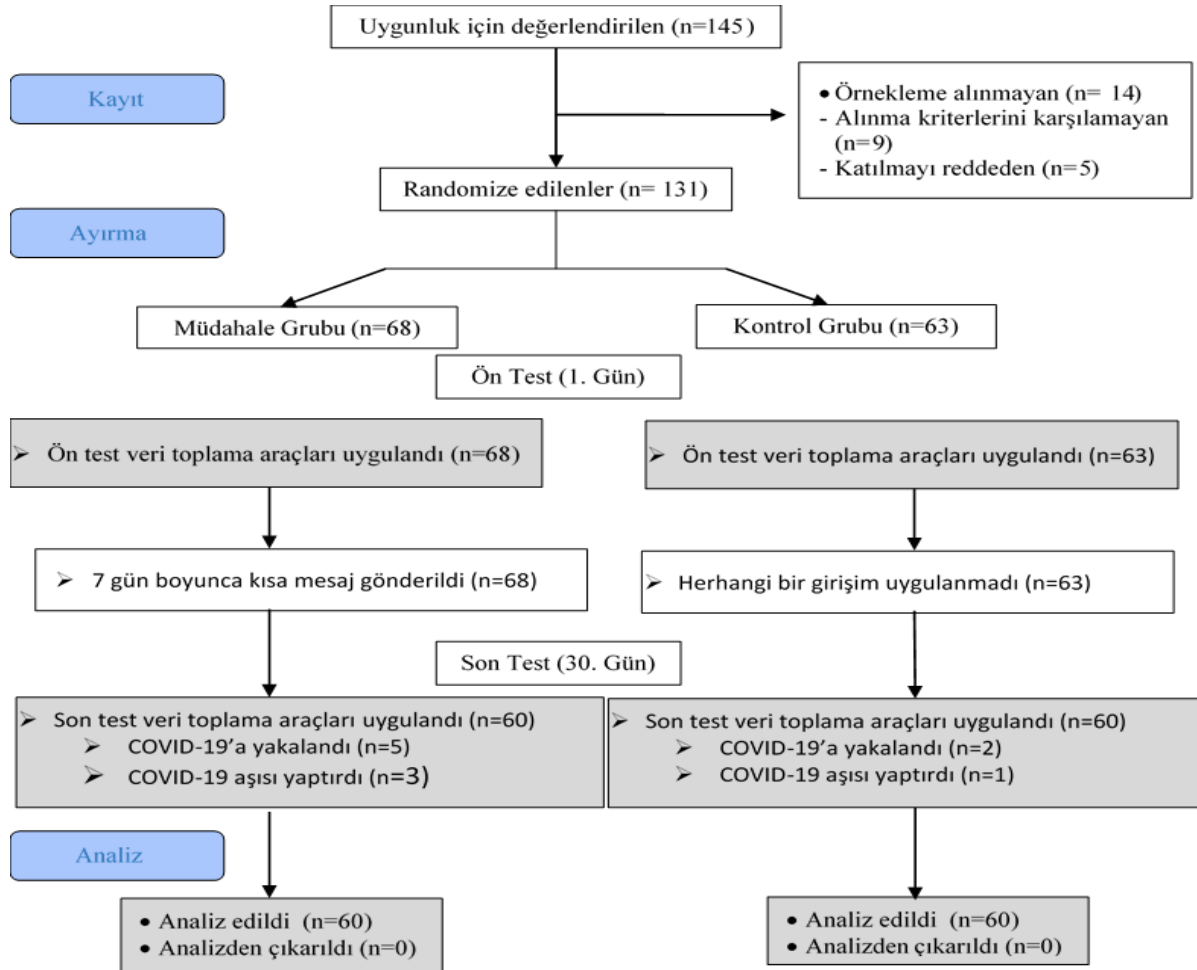
Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışma boyunca COVID-19'a yakalanan,
- Çalışma boyunca COVID-19'a yönelik herhangi bir aşı yaptırmaya karar veren tüm gebeler araştırmadan çıkarıldı.

Müdahale grubuna alınan 68 kadından 5'i COVID-19'a yakalandığı, 3'ü aşı yaptırdığı için, kontrol grubuna alınan 63 kadından 2'si COVID-19'a yakalandığı ve 1'i de aşı yaptırdığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Araştırma, 60 müdahale ve 60 kontrol olmak üzere toplam 120 gebe kadınla tamamlanmıştır. Araştırmada kaybedilen gebeler yerine örneklem sayıları tamamlanana kadar gruplara randomizasyonla gebe alımına devam edilmiştir.

Randomizasyon

Çalışmanın başlangıcında tam randomizasyonun sağlanması amacıyla çalışmanın yürütüleceği ilde yer alan iki gebe eğitim sınıfı arasında kura çekilmiştir. Kurayla belirlenen gebe eğitim sınıfına başvuran gebelerden örneklem seçim kriterlerine uygun olanlar için Random.org sitesinden Numbers alt başlığından Random Integer Generator yönteminden yararlanarak 1-120 arasında sütunlar oluşturulmuştur. Hangi rakamın müdahale veya kontrol grubu olduğu yine çalışmanın başlangıcında kura çekilerek belirlenmiştir. Sütunda 1 rakamına denk gelen gebeler müdahale grubuna; 2 rakamına denk gelen gebeler de kontrol grubuna randomize olarak atanmıştır.¹⁵ Randomizasyon süreci, deneysel çalışmaların kalitesini belirlemek amacıyla CONSORT tarafından yayınlanan kriterler göre değerlendirilmiş ve Şekil'1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya alınan gebelerin gruplara atanmasına yönelik CONSORT diagramı

Verilerin Toplanması

Çalışma, Türkiye'nin doğusunda bir ilde yaşayan sağlıklı gebeler ile 1 Ocak-1 Nisan 2022 tarihleri arasında Gebe Eğitim Sınıfında yürütülmüştür. Gebe eğitim sınıfında iki ayrı oda bulunmaktadır. Müdahale ve kontrol grubundaki gebeler aynı ortamda bulunmamış olup, görüşmeler ayrı odalarda ve tek tek yapılmıştır. Gebe Eğitim Sınıfına başvuran ve araştırmaya alınma kriterleri sağlayan gebelere araştırma ile ilgili bilgi verilmiş, COVID-19 pandemisinde gebelik süreci hakkında herhangi bir eğitim alıp almadıkları sorgulanmış ve sözel beyanlarına dayanarak eğitim almayanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden gebelerden yazılı onam alınmıştır. Daha sonra çalışmaya katılmayı kabul eden müdahale grubundaki gebelerin telefon numaraları alınmış ve erişime açık sosyal medya platformu kullanılarak (WhatsApp)¹⁶ kendilerine COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderileceği belirtilmiştir. Kontrol grubunda yer alan gebelere veri toplama formlarının tekrar uygulanarak son test verilerinin toplanması için 30 gün sonra olacak şekilde randevu verilmiştir. Bu uygulama sonucunda COVID-19 aşısı yaptırma hakkında kısa mesaj göndermenin etkisini ölçmek amacıyla müdahale ve kontrol grubunda yer alan gebelerin öntest-sontest puanları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Ebelik Girişimi

Müdahale grubunda yer alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gebelere ilk görüşmede Kişisel Bilgi Formu, COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve Durumluk Kaygı Envanteri (DKE) uygulanarak ön test verileri toplanmıştır. Daha sonra bu gebelere 7 gün boyunca erişime açık sosyal medya platformu aracılığıyla (WhatsApp) gebelikte COVID-19 aşısı yaptırma hakkında kısa mesaj gönderilmiştir. Kısa mesaj gönderiminden 21 gün sonra bu gebelere tekrar COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve DKE uygulanarak son test verileri toplanmış ve veri toplama aşaması tamamlanmıştır. Ayrıca gebelere araştırmacılar tarafından

oluşturulan ve gönderilen mesajları okuduktan sonra günlük kaydedebileceği izlem çizelgesi verilmiş ve gebelerin her okudukları mesaj için işaret koyması istenmiştir.

Kontrol grubunda yer alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gebelere ilk görüşmede Kişisel Bilgi Formu, COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve DKE uygulanarak ön test verileri toplanmıştır. Daha sonra müdahale grubunda yer alan gebelerle eş zamanlı olacak şekilde 30 gün sonra tekrar COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve DKE uygulanarak son test verileri toplanmış ve veri toplama aşaması tamamlanmıştır. Araştırmada eşitlik ilkesi doğrultusunda son test verileri toplandıktan sonra kontrol grubuna gebelikte COVID-19 aşısı yaptırma hakkında kısa mesaj gönderilmiştir.

Çalışmada kullanılan kısa mesaj içeriği: Müdahale grubunda yer alan gebelere gönderilen kısa mesaj içerikleri araştırmacılar tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu kullanılarak hazırlanmıştır. Bu platformda "Yayınlar » Afişler » Halka Yönelik" sekmeleri takip edildiğinde yer alan afişler kullanılmıştır.¹⁷ Bu afişlerde yer alan başlıklar şu şekilde belirlenmiştir: "COVID-19 Aşısı Hakkında Merak Edilenler, Gebelikte COVID-19 Aşısı, Sağlığımız İçin Kolları Sıvıyoruz 1, 2, 3, 4, 5). Müdahale grubunda yer alan gebelere gönderilen afişler çalışma boyunca (7 gün) 11:00-14:00 saatleri arasında kısa mesaj yoluyla gönderilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Veriler, Kişisel Bilgi Formu, COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve DKE kullanılarak toplanmıştır.

Kişisel Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından literatür bilgileri taranarak oluşturulan Kişisel Bilgi Formunda gebelerin bazı sosyodemografik ve obstetrik özelliklerini belirleyen sorular (yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, yaşayan çocuk sayısı, parite ve gebelik haftası) yer almaktadır.^{8,9}

COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği

Türkçe uyarlaması Geniş ve arkadaşları tarafından yapılan ölçek 9 madde ve iki alt boyuttan (olumlu ve olumsuz tutum) oluşmaktadır. Ölçekte yer alan ifadeler “Kesinlikle katılmıyorum (1)”, “Katılmıyorum (2)”, “Kararsızım (3)”, “Katılıyorum (4)”, “Kesinlikle katılıyorum (5)” şeklinde değerlendirilmektedir. Alt boyutlardan olumsuz tutumda yer alan maddeler (5, 6, 7, 8 ve 9. maddeler) ters puanlanmaktadır. Ölçeğin her alt boyutundaki puanlar, maddelerin puanlarının toplamının o alt boyuttaki madde sayısına bölünmesiyle elde edilir. Olumlu tutum alt boyutundan elde edilen yüksek puanlar, aşuya yönelik olumlu tutumu, olumsuz tutum alt boyutundan elde edilen yüksek puanlar ise aşuya karşı olumsuz tutumun daha az olduğunu göstermektedir.¹⁸ Bu çalışmada ölçeğin Cronbach’s alfa iç tutarlılık katsayısı 0.90 bulunmuştur.

COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği; Ishikawa ve arkadaşları (2008) tarafından geliştirilmiş, Biasio ve arkadaşları (2021) tarafından Covid-19 Aşı Okuryazarlığına uyarlanmıştır. Durmuş ve arkadaşları (2021) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği sağlanmış olan “Aşı Okuryazarlığı Ölçeği” 2 alt boyuttan (İletişimsel/eleştirel boyut, Fonksiyonel boyut) ve 12 ifadeden oluşmaktadır. Ölçekteki ifadeler 4’lü likert tipi ölçek kullanılarak derecelendirilmiştir. Ölçekten elde edilen puan ortalamasının 4’e yakın olması aşı okuryazarlığının yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir.¹¹ Bu çalışmada ölçeğin Cronbach’s alfa iç tutarlılık katsayısı 0.88 bulunmuştur.

DKE; Spielberger ve arkadaşları tarafından (1970) geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Öner ve Le Compte (1983) tarafından yapılmıştır. Yirmi maddeden oluşan 4’lü likert tipi ölçek, kişilerin belli bir anda, belli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini ve içinde bulunduğu duruma ilişkin duygularını ifade eden maddelerden oluşmaktadır. Ölçekte pozitif

(3,4,6,7,9,12,13,17,18. maddeler) ve negatif (1,2,5,8,10,11,15,16,19,20. maddeler) maddeler bulunmaktadır. Pozitif maddeler toplam kaygı puanını artırmakta, negatif maddeler ise toplam kaygı puanını azaltmaktadır. Ölçek toplam puanı 20 ile 80 arasında değişmekte ve ölçekten alınan puanların yükselmesi kaygının fazla olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach’s alfa katsayısı 0.83 olarak bulunmuştur.¹⁹ Yapılan bu çalışmada ölçeğin Cronbach’s alfa katsayısı 0.90 olarak bulunmuştur.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişkenler: Bilgilendirme içeren kısa mesajlar bu araştırmanın bağımsız değişkenidir.

Bağımlı Değişkenler: COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve DKE’den elde edilen puan ortalamaları bu araştırmanın bağımlı değişkenleridir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 for Windows yazılımı (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel değerler, sayılar, yüzdeler, ortalamalar ve standart sapmalar şeklinde gösterilmiştir. Müdahale ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapmak için bağımsız gruplarda t testi kullanılmış; gruplar içi karşılaştırmalar yapmak için bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya başlamadan önce İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulu’ndan etik onay (Karar No: 2022/2870) izni ile verilerin toplanacağı kurumdan gerekli izin (E-67743454-100--119718) alınmıştır. Araştırmaya katılan tüm gebelere uygulanan veri toplama araçlarının ilk sayfasında araştırma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Bulgular

Gebelerin bazı sosyodemografik ve obstetrik özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre her bir grup

için yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, yaşayan çocuk sayısı, parite ve gebelik haftası değişkenleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Gebelerin bazı sosyodemografik ve obstetrik özelliklerine göre karşılaştırılması (n = 120)

Değişkenler	Müdahale Grubu (n=60)		Kontrol Grubu (n=60)		Test ^a ve p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (Ort ± SS)	27.08±5.15		26.36±6.31		t=0.681, p= 0.497
<i>Eğitim düzeyi</i>					$\chi^2=0.254$
≤Lise	45	75.0	51	85.0	
≥Üniversite	15	25.0	9	15.0	
<i>Çalışma durumu</i>					$\chi^2=0.337$
Evet	8	13.3	13	21.7	
Hayır	52	86.7	47	78.3	
<i>Yaşayan çocuk sayısı</i>					$\chi^2=0.465$
1-2 çocuk	32	53.3	27	45.0	
≥3 çocuk	28	46.7	33	55.0	
<i>Parite</i>					$\chi^2=0.853$
Primigravida	24	40.0	26	43.3	
Multigravida	36	60.0	34	56.7	
<i>Gebelik haftası</i>					$\chi^2=0.210$
≤20. hafta	12	20.0	19	31.7	
≥21. hafta	48	80.0	41	68.3	

^aBağımsız gruplarda t-testi, ^bFisher's Exact Test

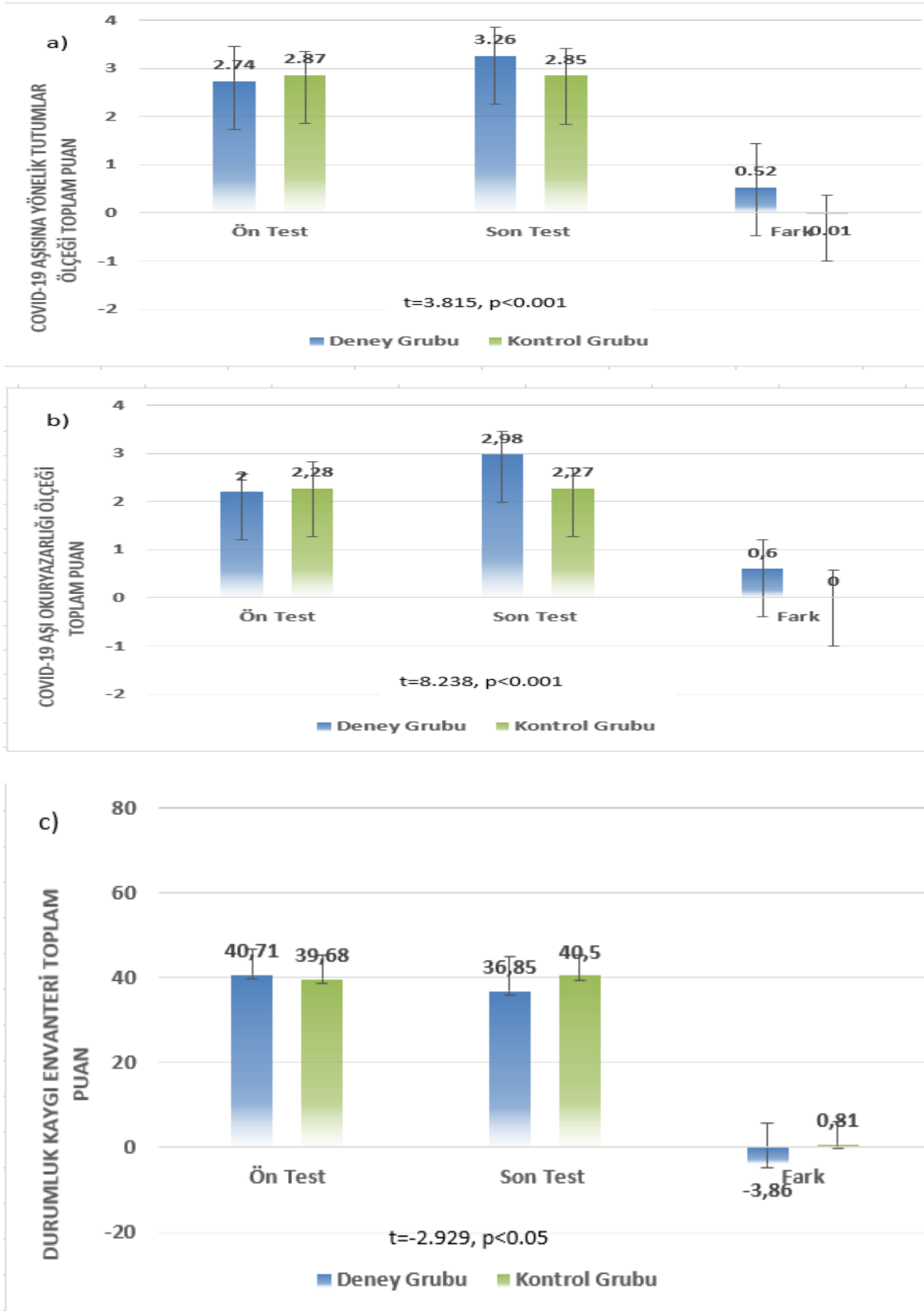
Müdahale ve kontrol gruplarında yer alan gebelerin ön test-son test COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği, COVID-19 aşısı okuryazarlığı ölçeği ve DKE toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Müdahale ve kontrol grubunda yer alan gebelerin COVID-19 Aşısına Yönelik Tutum ölçeği alt boyutlarından olumlu ve olumsuz tutum toplam puan ortalamaları arasındaki farkın müdahale grubu lehine istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Buna göre COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutumları arttırdığı ve olumsuz tutumları da azalttığı görülmüştür.

COVID-19 Aşısı Okuryazarlığı ölçeği alt boyutlarından fonksiyonel aşısı okuryazarlığı ve iletişimsel/eleştirel aşısı okuryazarlığı toplam puan ortalamaları arasındaki farkın müdahale grubu lehine istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Buna göre COVID-19

aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin hem fonksiyonel aşısı okuryazarlığı puanını, hem de iletişimsel/eleştirel aşısı okuryazarlığı puanını arttırdığı görülmüştür.

DKE toplam puan ortalamaları arasındaki farkın gruplar arasında ve grup içi yapılan t-testi sonuçlarına göre müdahale grubu lehine istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.005$). Buna göre COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerin kaygılarını önemli düzeyde azalttığı görülmüştür.

Gebelerin COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği, COVID-19 aşısı okuryazarlığı ölçeği ve DKE ön test-son test toplam ve fark puanları ortalamalarının karşılaştırılması Grafik 1'de verilmiştir. Buna göre müdahale ve kontrol grubunda yer alan gebelerin her üç ölçekten aldıkları son test toplam puan ortalamaları arasındaki farkın müdahale grubu lehine istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$; Grafik 1).



Grafik 1. Gebelerin COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve Durumluk Kaygı Envanteri ön test-son test toplam ve fark puanları ortalamalarına göre karşılaştırılmaları (n=120)

Tablo 2. Gebelerin COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumları Ölçeği, COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği ve Durumluk Kaygı Envanteri ön test-son test toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması (n=120)

Ölçekler	Müdahale Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=60)	Test ^a ve p değeri	
	Ort ± SS	Ort ± SS		
COVID-19 Aşısına Yönelik Tutum	Olumlu Tutum			
	Ön Test	2.61±1.00	2.96±0.71	t=-2.200 p=0.030
	Son Test	3.34±0.80	2.95±0.76	t=2.713 p=0.008
	Test ^b ve p değeri	t=-4.122 p=0.000	t=0.275 p=0.784	
	Olumsuz Tutum			
	Ön Test	2.86±0.77	2.77±0.65	t=0.688 p=0.493
	Son Test	3.19±0.70	2.76±0.53	t=3.737 p=0.000
	Test ^b ve p değeri	t=-2.547 p=0.013	t=0.122 p=0.903	
COVID-19 Aşı Okuryazarlığı	Fonksiyonel aşı okuryazarlığı			
	Ön Test	2.22±0.60	2.14±0.70	t=0.726 p=0.469
	Son Test	3.15±0.89	2.13±0.78	t=6.692 p=0.000
	Test ^b ve p değeri	t=-6.442 p=0.000	t=0.094 p=0.925	
	İletişimsel/Eleştirel aşı okuryazarlığı			
	Ön Test	2.18±0.42	2.42±0.61	t=-2.572 p=0.011
	Son Test	2.80±0.50	2.42±0.59	t=3.782 p=0.000
	Test ^b ve p değeri	t=-7.033 p=0.000	t=0.037 p=0.971	
Toplam	Ön Test	2.20±0.37	2.28±0.55	t=-0.922 p=0.358
	Son Test	2.98±0.49	2.27±0.43	t=8.238 p=0.000
	Test ^b ve p değeri	t=-9.906 p=0.000	t=0.084 p=0.933	
Durumluk Kaygı Envanteri	Ön Test	40.71±5.98	39.68±5.58	t=0.977 p=0.330
	Son Test	36.85±8.21	40.50±5.07	t=-2.929 p=0.004
	Test ^b ve p değeri	t=3.073, p=0.003	t=-1.173 p=0.245	

^aBağımsız gruplarda t-testi, ^bBağımlı gruplarda t-testi

Gebelerin COVID-19 aşısını yaptırmaya yönelik görüşünün ön test-son test dağılımlarına göre karşılaştırılmaları Tablo 3'te verilmiştir. Şimdiki gebeliğinde aşı

yaptırmak isteyen gebelerin sayısının müdahale grubunda girişim sonrası %23.4 oranında arttığı, kontrol grubunda bu oranın değişmediği görülmüştür

Tablo 3: Gebelerin COVID-19 Aşısını yaptırmaya yönelik görüşünün ön test-son test dağılımlarına göre karşılaştırılmaları (n = 120)

	Ön Test		Test ^a ve p değeri	Son Test		Test ^a ve p değeri
	Müdahale grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)		Müdahale grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	
Şimdiki gebeliğinizde COVID-19 aşısını yaptırmayı düşünüyor musunuz?						
Evet gebelikte	5 (8.3)	3 (5.0)		19 (31.7)	3 (5.0)	
Evet gebelikten sonra	15 (25.0)	43 (71.7)	$\chi^2=26.536$ p=0.000	15 (25.0)	46 (76.7)	$\chi^2=33.472$ p=0.000
Hayır	40 (66.7)	14 (23.3)		26 (43.3)	11 (18.3)	

^a Pearson ki-kare testi

Tartışma

Gebelikte COVID-19 aşısı üzerine yapılan çalışmaların çoğu, gebelerin aşı yapma durumlarına, aşıya karşı tutumlarına ve aşının gebelik ve fetüs üzerindeki etkilerine odaklanmıştır.⁸⁻¹⁰ Ancak gebelikte aşıyla ilgili eğitimsel müdahaleyi içeren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma COVID-19 aşısı yaptırmamış gebelere erişime açık sosyal medya platformu aracılığıyla (WhatsApp) COVID-19 aşısı yapma hakkında kısa mesaj gönderiminin aşıya yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıyı olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur. Çalışma bulgusuna göre COVID-19 aşısı yaptırmamış müdahale grubundaki gebelerin kısa mesaj gönderimi sonrası COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutumlarının arttığı ve olumsuz tutumlarının azaldığı görülmüştür (p<0.05; Tablo 2; Grafik 1). Yapılan literatür taramasında, gebelere COVID-19 aşısı yapma hakkında kısa mesaj gönderiminin aşıya yönelik tutuma etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak farklı gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda COVID-19 aşısı hakkında kısa mesajla bilgilendirilmenin aşıya yönelik tutum üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.^{20,21} Motta ve arkadaşları

tarafından COVID-19 aşısını teşvik etmek amacıyla aşılamının yararlarını vurgulayarak gönderilen mesajların katılımcıların aşı olma niyetlerini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir.²⁰ Benzer sonuç Palm ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da tespit edilmiş olup, aşının etkinliği ve güvenliğini vurgulayan mesajların, aşıya yönelik tutum üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.²¹ Bu çalışmada müdahale grubunda katılım sağlayanların dörtte birinin eğitim düzeyinin üniversite ve üzeri olması tutum değişikliği sağlanmasının nedenlerinden biri olduğu tahmin edilmektedir.

Çalışma bulgusuna göre COVID-19 aşısı yaptırmamış müdahale grubundaki gebelerin kısa mesaj gönderimi sonrası aşı okuryazarlığı seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (p<0.05; Tablo 2; Grafik 1). Buna göre COVID-19 aşıları hakkında kısa mesaj gönderiminin hem fonksiyonel aşı okuryazarlığı puanını arttırarak sağlık eğitimi ve aşıya yönelik okuryazarlık düzeylerini arttırdığı hem de iletişimsel/eleştirel aşı okuryazarlığı puanını arttırarak bilgiyi eleştirel bir şekilde analiz edip, bu bilgileri yaşam olayları ve durumları üzerinde daha fazla kontrol sağlamak için

kullanmasına olanak tanıyarak daha gelişmiş bilişsel beceri kazandırdığı görülmüştür. COVID-19 döneminde aşı okuryazarlığının önemi artmıştır. Avusturya'da aşı reddi ile ilgili yapılan bir araştırmada aşılama hakkında bilgi yetersizliği ve bu nedenle aşılama hakkında olumsuz duygu yaşandığı tespit edilmiştir.²² COVID-19 aşısı hakkında bilgilendirmenin aşı okuryazarlığına etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak koruyucu sağlık hizmetleri sunumu ve yaygınlaştırılmasında sosyal medya ve mesaj aracılığıyla bilgilendirilmenin bireylerin sağlık hizmeti alımlarını artırdığı yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.^{23,24} Güney Afrika'da kısa mesaj hizmeti (SMS) tabanlı sağlığı geliştirme kampanyasının, işitme engelli kişilerin sağlıklı yaşam ile ilgili bilgi düzeylerini arttırdığı görülmüştür.²³ Patil ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bireylerin COVID-19 ile ilgili bilgiye erişim ve tutumlarının dijital sağlık okuryazarlığına etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları, yüksek dijital sağlık okuryazarlığının bilgiye erişim ve kullanma eğilimi ile aşı kabul oranları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.²⁵ Bu nedenle okuryazarlığı artırmak için aşılama hakkında bilgilendirici web sitelerinin oluşturulmasının gerekliliği ifade edilmiştir.²⁶ Bu bulgular doğrultusunda aşılama hakkında daha fazla ve daha doğru bilgi sahibi olmanın gebelerde aşı okuryazarlığını arttırabileceği söylenebilir.

Çalışma bulgusuna göre COVID-19 aşısı yaptırmamış müdahale grubundaki gebelerin kısa mesaj gönderimi sonrası kaygı seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$; Tablo 2; Grafik 1). Yapılan literatür taramasında, gebelere COVID-19 aşısı yaptırmama hakkında kısa mesaj gönderiminin kaygıya etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak literatürde aşıya yönelik kaygının aşı hakkında yeterli bilgi sahibi olmamaktan kaynaklandığı ifade edilmiş ve bu nedenle aşı ile ilgili güncel ve güvenilir kaynaklardan bilgi edinilmesi önerilmiştir.²⁷ Ayrıca farklı girişimlerde de bilgilendirmenin kaygı seviyesini azaltması bilgilendirme müdahalesinin etkinliğini ortaya koymaktadır. Alan ve Alpar tarafından yapılan çalışmada bilgilendirme

müdahalesinin topuk kanı örneği alınmasına ilişkin annenin kaygısını azalttığı tespit edilmiştir.²⁸ Aşı yaptırmaya yönelik kaygı sıklıkla yaşandığı için yapılacak girişimlerde aşıya yönelik bilgilendirici eğitimlerin kaygıyı azaltmada faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda gebelerin COVID-19 aşısını yaptırmaya yönelik görüşleri de değerlendirilmiştir. Buna göre şimdiki gebeliğinde aşı yaptırmak isteyen gebelerin sayısının müdahale grubunda kısa mesaj müdahalesi sonrası %23.4 oranında arttığı tespit edilmiştir ($p < 0.001$; Tablo 3). Çalışma bulgumuzu destekler nitelikte COVID-19 aşısı için sağlık profesyoneli tarafından gönderilen mesaj ve e-postaların aşı yaptırmama oranları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla ABD'de yapılan bir çalışmada müdahale sonrası COVID-19 aşılama oranlarının arttığı tespit edilmiştir.²⁴ Farklı gruplarda ve farklı aşılama üzerinde yapılan çalışmalarda çalışma bulgusunu destekler niteliktedir. Kısa mesaj müdahalesinin İnfluenza aşısı üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında müdahale grubundaki bireylerin daha yüksek oranda İnfluenza aşısı olduğu tespit edilmiştir.²⁹ Aşıyla önlenemez hastalıklarda kısa mesaj müdahalelerinin sistematik bir incelemesi ve meta analizi sonucunda da mesaj gönderiminin aşılama oranları üzerinde olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir.³⁰ Aşı kararsızlığı üzerinde aşılama oranlarının önemi konusundaki farkındalığın düşük olması ve aşılama hakkında bilgi eksikliği olduğu düşünüldüğünde, bilgilendirici kısa mesajların aşılama oranlarını artırmak için etkili bir müdahale yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma COVID-19 aşısı olmamış gebelere COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin kadınlardaki aşıya yönelik olumlu tutumu, aşı okuryazarlığını artırdığını ve kaygıyı azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca çalışma sonucunda gebelerin aşı yaptırmama isteklerinin de arttırdığı belirlenmiştir. Çoğu gebenin

COVID-19 aşısı yaptırmadığı düşünüldüğünde, aşılamaı teşvik etmek amacıyla stratejik sağlık iletişim yollarından kısa mesaj gönderiminin yaygınlaştırılması gebelerin aşısıya yönelik bilgi düzeylerini artırabilir. Bilgi düzeyinin artmasıyla aşılama sağlanarak gebe ve fetüsün sağlığı korunmuş olur. Ayrıca COVID-19'un yayılmasını durdurmak ve küresel pandemiyi sona erdirmek için gerekli olan yaygın aşılamaı katkı sağlamış olur.

Araştırmanın sınırlılıkları

Bu araştırmanın birkaç sınırlılığı bulunmaktadır. Bunlardan biri kısa mesaj gönderiminin uzun süreli etkisinin (1 aydan sonraki ve doğum sonu dönem) değerlendirilmemiş olmamasıdır. Ayrıca çalışma kısa mesaj yoluyla gönderilen mesajlarla gerçekleştirilmiştir. Okuryazar olmayan veya internet erişimi olmayan potansiyel katılımcılar araştırma örneklemeine dâhil edilmemiştir. Bu nedenle okuryazar olmayanlar yeterince temsil edilmemiş olabilir. Çalışmada bazı potansiyel karıştırıcı faktörlerin ekarte edilememesi de bu sınırlılıklar arasındadır. Çalışmamızın en önemli ve güçlü yönü, yapılan literatür taramasında COVID-19 aşısı hakkında kısa mesaj gönderiminin gebelerde aşısıya yönelik tutum, aşı okuryazarlığı ve kaygıya etkisini belirlemeye yönelik yapılmış bir çalışmaya henüz rastlanmamış olmasıdır. Bundan dolayı bu çalışma literatüre önemli katkı sağlamak amacıyla yapılan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bununla birlikte, bu çalışma gebelerde aşısıya yönelik olumlu tutum geliştirmeye, aşı okuryazarlığını ve aşı yaptıırma isteklerini artırmaya ve kaygıyı azaltmaya yönelik kısa mesaj gönderiminin etkinliğine dair sağlam kanıtlar sunmaktadır.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: EG, EKO; Veri Toplama/Literatür Tarama: EG, EKO; Analiz/Yorum: EG, EKO; Makale Yazımı: EG, EKO; Yayınlanacak Son Haline Onay Verme: EG, EKO.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

Teşekkür: Çalışmaya katılan tüm gebelere teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Uttarilli A, Amalakanti S, Kommoju PR, et al. Super-rapid race for saving lives by developing COVID-19 vaccines. *J. Integr. Bioinform.* 2021;18(1):27-43.
2. Desdicioğlu R, Avşar FB. COVID-19 Aşıları ve gebelik. *Ank. Med. J.* 2021;21(4):672-686.
3. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. Gebelerde COVID-19 aşıları ve hatırlatma dozu hakkında bilgilendirme. <https://www.tnftp.org/files/covidbilgilendirme/Covid19-23temmuz2022/gebelerde-covid-hatirlatma-asilari-23temmuz.pdf>. Temmuz 2022'de basıldı. 29 Temmuz 2022'de erişildi.
4. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC Data: COVID-19 Vaccination Safe for Pregnant People. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0811-vaccine-safe-pregnant.html>. Ağustos 2021'de basıldı. 15 Temmuz 2022'de erişildi.
5. World Health Organization. Coronavirus Disease(COVID-19). https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. 10 Temmuz 2022'de erişildi.
6. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahllqvist E, et al. Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. *JAMA.* 2022;327(15):1469-1477.
7. Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. *Nat. Med.* 2022;28(3):504-512.
8. Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnaś E, et al. The approach of pregnant women to vaccination based on a COVID-19 systematic review. *Medicina.* 2021;57(9):977.
9. Mappa I, Luviso M, Distefano FA, Carbone L, Maruotti GM, Rizzo G. Women perception of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy and subsequent maternal anxiety: a prospective observational study. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2021:1-4.
10. Naqvi S, Saleem S, Naqvi F, et al. Knowledge, attitudes, and practices of pregnant women regarding COVID-19 vaccination in pregnancy in 7 low and middle-income countries: An observational trial from the Global Network. *BJOG.* 2022.

11. Durmuş A, Akbolat M, Amarat M. COVID-19 Aşı Okuryazarlığı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Çukurova Med. J.* 2021;46(2):732-741.
12. Blake H, Fecowycz A, Starbuck H, Jones W. COVID-19 Vaccine Education (CoVE) for Health and Care Workers to Facilitate Global Promotion of the COVID-19 Vaccines. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(2):653.
13. Patel MS. Text-message nudges encourage COVID vaccination. *Nature.* 2021;597
14. Gültekin EO, Gültekin O. Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Aşı Tutumu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2022:119.
15. Random. <https://www.random.org/integers/?num=162&min=1&max=2&col=10&base=10&format=html&rnd=new> 1 Ocak 2022'de erişildi.
16. WhatsApp. <https://www.whatsapp.com/?lang=tr> 1 Ocak 2022'de erişildi.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78142/halka-yonelik.html>. 18 Temmuz 2022'de erişildi.
18. Geniş B, Gürhan N, Koç M, et al. Development of perception and attitude scales related with COVID-19 pandemia. *Pearson journal of social sciences-humanities.* 2020;5(7):306-328.
19. Öner NL, WA. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1985.
20. Motta M, Sylvester S, Callaghan T, Lunz-Trujillo K. Encouraging COVID-19 vaccine uptake through effective health communication. *FPOS.* 2021;3
21. Palm R, Bolsen T, Kingsland JT. The effect of frames on COVID-19 vaccine resistance. *FPOS.* 2021;3:661257.
22. Bauer A, Tiefengraber D, Wiedermann U. Towards understanding vaccine hesitancy and vaccination refusal in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2021;133(13):703-713.
23. Haricharan HJ, Heap M, Hacking D, Lau YK. Health promotion via SMS improves hypertension knowledge for deaf South Africans. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1-17.
24. Lieu TA, Elkin EP, Escobar PR, et al. Effect of Electronic and Mail Outreach From Primary Care Physicians for COVID-19 Vaccination of Black and Latino Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(6):e2217004-e2217004.
25. Patil U, Kostareva U, Hadley M, et al. Health literacy, digital health literacy, and COVID-19 pandemic attitudes and behaviors in US college students: implications for interventions. *IJERPH.* 2021;18(6):3301.
26. Rauh LD, Lathan HS, Masiello MM, Ratzan SC, Parker RM. A select bibliography of actions to promote vaccine literacy: a resource for health communication. *J. Health Commun.* 2020;25(10):843-858.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Anxiety about the COVID-19 Vaccine. <https://www.magellanhealthcare.com/documents/2021/01/managing-covid-19-vaccine-anxiety.pdf/>. Ocak 2021'de basıldı. 10 Temmuz 2022'de erişildi.
28. Alan S, Alpar Ş. Duygusal özgürlük tekniği ve bilgilendirmenin yenidoğan rutin tanı işlemlerine ilişkin ebeveyn kaygı düzeyine etkisi. [Doktora Tezi]. İstanbul, Türkiye: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
29. Stockwell MS, Kharbanda EO, Martinez RA, Vargas CY, Vawdrey DK, Camargo S. Effect of a text messaging intervention on influenza vaccination in an urban, low-income pediatric and adolescent population: A randomized controlled trial. *Jama.* 2012;307(16):1702-1708.
30. Sharifah FSN, Nurul AA, Noran A, et al. A systematic review and meta-analysis of mobile phone messaging intervention on vaccine preventable diseases. *eLIBRARY.* 2022;20(1):82-90

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):398-405

doi:10.26559/mersinsbd.1182962

Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda oküler yüzey değişikliklerinin incelenmesi

 Emin Serbüent GÜÇLÜ¹,  Ömer ÖZER²,  Emrah MAT³

¹Mersin Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

²Rize Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Rize, Türkiye

³İzmir Egepol Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında oküler yüzey değişikliklerini saptamak, aralarındaki ilişkiyi araştırmak ve bulguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. **Yöntem:** Çalışmaya diyabetik retinopatisi olan 49 hasta (grup 1) ve diyabetes mellituslu olup diyabetik retinopatisi olmayan 49 hasta (grup 2) dahil edildi. Sonuçlar benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrollerle (grup 3) karşılaştırıldı. **Bulgular:** Grup 1'deki hastaların Schirmer testi sonucu 9.33 ± 3.6 mm, gözyaşı kırılma süresi 7.27 ± 2.24 sn, OYHİ skoru 34.11 ± 6.7 idi ve 23 (%46.9) hastada korneal boyanma vardı. Grup 2'deki hastaların Schirmer testi sonucu 13.06 ± 3.15 mm, gözyaşı kırılma süresi 10.6 ± 1.95 sn, OYHİ skoru 19.08 ± 5.5 ve 8 (%16.3) hastada korneal boyanma vardır. Grup 3'deki kişilerin Schirmer testi sonucu 21.5 ± 4.88 mm, gözyaşı kırılma süresi 13.1 ± 1.27 sn, OYHİ skoru 6.21 ± 1.3 'tür. Her üç gruptaki hastaların değerleri karşılaştırıldığında, Schirmer testi, gözyaşı kırılma süreleri ve OYHİ skorları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, tüm parametreler için). **Sonuç:** Çalışmamıza göre, kuru göz hastalığı ve diyabetik retinopati bir birliktelik göstermektedir. Diyabetes mellitusa bağlı oküler tutulum yalnızca retinal patolojileri içermeyip aynı zamanda ön segment yapılarını da etkileyebilir. Dolayısıyla oküler yüzey muayenesi diyabetik göz hastalığının değerlendirilmesinin önemli bir parçası olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, gözyaşı filmi, kuru göz, oküler yüzey

Yazının geliş tarihi: 01.10.2022

Yazının kabul tarihi: 11.07.2023

Sorumlu yazar: Ömer Özer, Göz Hastalıkları Kliniği, Rize Devlet Hastanesi, 53020, Merkez, Rize, Türkiye. Tel: 0464 2130500, E-posta: omerozer92@gmail.com.

Investigation of ocular surface changes in patients with type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Aim: To determine ocular surface changes in patients with type 2 diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy, to investigate the relationship between them and to compare the findings with healthy controls. **Method:** The study included 49 patients with diabetic retinopathy (group 1) and 49 patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy (group 2). The results were compared with healthy controls (group 3) with similar age and gender distribution. **Results:** Schirmer's test result of patients in group 1 was 9.33 ± 3.6 mm, tear breakup time was 7.27 ± 2.24 s, OSDI score was 34.11 ± 6.7 and 23 (46.9%) patients had corneal staining. The Schirmer's test result of patients in group 2 was 13.06 ± 3.15 mm, tear breakup time was 10.6 ± 1.95 s, OSDI score was 19.08 ± 5.5 and 8 (16.3%) patients had corneal staining. The Schirmer's test result of the patients in group 3 was 21.5 ± 4.88 mm, tear breakup time was 13.1 ± 1.27 s, and OSDI score was 6.21 ± 1.3 . When the values of the patients in all three groups were compared, Schirmer's test, tear breakup times and OSDI scores were found to be statistically significant ($p < 0.001$ for all parameters). **Conclusion:** According to our study, dry eye disease and diabetic retinopathy were associated. Ocular involvement due to diabetes mellitus may not only include retinal pathologies but also affect anterior segment structures. Therefore, ocular surface examination can be considered an essential component of the evaluation of diabetic eye disease.

Keywords: Diabetes Mellitus, dry eye, ocular surface, tear film

Giriş

Diabetes mellitus (DM) dünyanın birçok ülkesinde ciddi bir sorundur. Diabetes mellitus, milyonlarca insanda görülen yüksek prevalansa sahip metabolik ve kronik bir hastalıktır. Diyabetin neden olduğu vasküler ve nörolojik hasar sadece gözün retinasını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda oküler yüzeyi de etkileyebilir. Diyabetik retinopati (DR), katarakt, glokom, nöropatik keratopati ve kuru göz hastalığı gibi oküler komplikasyonlara yol açabilir. Otuz yılı aşkın bir süredir diyabetes mellituslu hasta sayısı dünya genelinde iki kattan fazla artmıştır. Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) tarafından başlatılan Kuru Göz Çalıştayı II'ye (TFOS DEWS II) göre kuru göz hastalığı, herhangi bir nedene bağlı olarak gözyaşı filmi ve gözyaşı dinamiklerinde anormallik olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalar, diyabetik kişilerde sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek bir kuru göz prevalansı bulmuştur.¹

Diyabetle birlikte görülen hipoksi, oksidatif stres ve innervasyondaki anormallikler gözyaşı üretiminin azalmasına ve işlev bozukluğuna yol açabilir. Oküler

yüzeyde başlayan enflamatuar süreçler bir kısır döngüye dönüşerek kuru göze neden olabilir. Gözyaşı filmi bozukluğu ve kuru göz hastalığı tespitinde Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) Anketi, oküler/korneal boyanma skoru, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri ve diğer farklı yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.²⁻⁴

Bu çalışmanın amacı diyabetik retinopatisi olan ve olmayan diabetes mellitus hastalarında oküler yüzey değışikliklerini saptamak, aralarındaki ilişkiyi araştırmak ve bulguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma öncesinde Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar tarihi: 29/12/2021-27-796) ve Mersin Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır. Bu çalışmada tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Ayrıca, sunulan çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

Diabetes mellitus, oral glukoz tolerans testi sırasında açlık glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl veya oral glukoz alımından 2 saat sonra ≥ 200 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. DR tanısı için, çalışma tüm katılımcıları aynı uzman tarafından stereoskopik yarı lamba biyomikroskopisi ve indirekt oftalmoskopi kullanılarak ayrıntılı fundus muayenesi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya diyabetik retinopatisi olan 49 hasta (grup 1) ve diyabetes mellituslu olup diyabetik retinopatisi olmayan 49 hasta (grup 2) dahil edilmiştir. Bu hastalardan elde edilen veriler herhangi bir hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrollerle (grup 3) karşılaştırılmıştır.

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hemoglobin A1c, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi (Schirmer testi yapmak için 5 mm genişliğinde ve 35 mm uzunluğunda özel bir 41 numaralı Whatman filtre kağıdı kullanılır ve geleneksel olarak gözyaşı üretim hacmini ölçer), sodyum flöresein ile kornea boyanma skoru ve Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) anket sonuçları kaydedilmiştir. Tüm katılımcıların tam oftalmoloji muayeneleri tamamlanmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. İki bağımsız grupta normal dağılım gösteren değişkenleri karşılaştırmak

için Student's t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değerler medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Normal dağılıma uymayan iki bağımsız grubun değerleri arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alınmıştır. Bu çalışma verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) ile yapılmıştır.

Bulgular

Sağlıklı kontrollerin 16'sı (%32) erkek, 34'ü (%68) kadındır. Yaş ortalaması ise 55.7 ± 7.9 yıldır. Ek olarak HbA1c düzeyi 4.8 ± 0.53 'dür. Hasta grubunda, tüm hastaların otuz biri (%31.6) erkek, 67'si (%68.4) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 56.5 ± 7.4 yıldır. Tüm hastaların ortalama diyabet süresi 6 (2-20) yıldır. Ayrıca, HbA1c düzeyi ortalama 6.12 ± 0.95 'dir. Demografik verilere göre alt gruplar karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet açısından üç grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.808$ ve $p=0.515$). Ancak, grup 1'deki hastaların, hastalık süresi ve hemoglobin A1c düzeyleri grup 2 ve grup 3'deki katılımcılara göre anlamlı derecede yüksekti (her ikisi de, $p < 0.001$)(Tablo 1).

Tablo 1. Tüm katılımcıların demografik verileri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Toplam n(%)	49 (%100)	49 (%100)	50 (%100)	
Erkek n (%)	17 (%34.7)	14 (%28.6)	16 (%32)	0.808
Kadın n (%)	32 (%65.3)	35 (%71.4)	34 (%68)	
Yaş (yıl) ort. \pm ss	56.2 ± 8.02	56.8 ± 6.1	55.7 ± 7.9	0.515
Hastalık süresi (yıl) min.-max.	10 (5-20)	5 (2-15)	-	< 0.001
HbA1c (% \pm ss)	6.67 ± 0.82	5.57 ± 0.74	4.8 ± 0.53	< 0.001

Ort. :ortalama, ss: Standart Sapma

Grup 1'deki hastaların Schirmer testi sonucu 9.33 ± 3.6 mm, gözyaşı kırılma süresi 7.27 ± 2.24 sn, OYHİ skoru 34.11 ± 6.7 idi ve 23 (%46.9) hastada korneal boyanma vardır. Grup 2'deki hastaların Schirmer testi sonucu 13.06 ± 3.15 mm, gözyaşı kırılma süresi 10.6 ± 1.95 sn, OYHİ skoru 19.08 ± 5.5 ve 8 (%16.3) hastada korneal boyanma vardı. Grup 3'deki kişilerin Schirmer testi sonucu 21.5 ± 4.88 mm, gözyaşı kırılma süresi 13.1 ± 1.27 sn, OYHİ skoru 6.21 ± 1.3 'tür. Sağlıklı kontroller arasında korneal boyanması var olan herhangi bir katılımcı yoktu.

Schirmer testi ve gözyaşı kırılma süreleri düşükten yükseğe doğru sırasıyla grup 1, grup 2 ve grup 3'de saptanmış olup gruplar arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm parametreler için $p < 0.001$). Benzer şekilde OYHİ skoru düşükten yükseğe doğru sırasıyla grup 3, grup 2 ve grup 1'de saptanmış olup gruplar arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm parametreler için $p < 0.001$). Ayrıca, floresein ile korneal boyanma testi pozitif olan hastaların oranı grup 1'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p = 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm katılımcıların oküler yüzey verilerinin dağılımı

n(%)	Grup 1 49 (%100)	Grup 2 49 (%100)	Grup 3 50 (%100)	p
Schirmer (mm)	9.33 ± 3.6	13.06 ± 3.15	21.5 ± 4.88	< 0.001
GKZ (sn)	7.27 ± 2.24	10.6 ± 1.95	13.1 ± 1.27	< 0.001
OYHİ skoru	34.11 ± 6.7	19.08 ± 5.5	6.21 ± 1.3	< 0.001
Boyanma	23 (%46.9)	8 (%16.3)	-	0.001

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi

Grup 1'deki hastaların yaş, hastalık süresi ve HbA1c verileri ile oküler yüzey parametrelerine ait bulguların korelasyon analizinde; hastaların yaşı ile Schirmer test sonucunun negatif yönlü ve yüksek düzeyde ($r = -0.610$), gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin negatif yönlü ve orta düzeyde ($r = -0.547$), OYHİ skorlarının ise pozitif yönlü yüksek düzeyde ($r = 0.651$) korelasyon göstermektedir. Hastalık süresi ile Schirmer test sonucunun negatif yönlü ve yüksek

düzeyde ($r = -0.734$), gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin negatif yönlü ve yüksek düzeyde ($r = -0.637$), OYHİ skorlarının ise pozitif yönlü yüksek düzeyde ($r = 0.745$) korelasyon göstermekteydi. HbA1c düzeyi ile Schirmer test sonucunun negatif yönlü ve yüksek düzeyde ($r = -0.690$), gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin negatif yönlü ve orta düzeyde ($r = -0.568$), OYHİ skorlarının ise pozitif yönlü yüksek düzeyde ($r = 0.682$) korelasyon göstermekteydi (Tablo 3).

Tablo 3. Diyabetik retinopatili hastalarda oküler yüzey parametrelerinin korelasyonu

Grup 1	Schirmer (mm)		GKZ (sn)		OYHİ	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.610	< 0.001	-0.547	< 0.001	0.651	< 0.001
Hastalık süresi (yıl)	-0.734	< 0.001	-0.637	< 0.001	0.745	< 0.001
HbA1c (%)	-0.690	< 0.001	-0.568	< 0.001	0.682	< 0.001

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi, r=korelasyon katsayısı

Grup 2'deki hastaların yaş, hastalık süresi ve HbA1c verileri ile oküler yüzey parametrelerine ait bulguların korelasyon analizinde; hastaların yaşı ile Schirmer test sonucu-nun negatif yönlü ve orta düzeyde (r=-0.402) korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Hastalık süresi ile Schirmer test sonucunun negatif yönlü ve zayıf düzeyde (r=-0.357), gözyaşı kırılma zamanı

değerlerinin negatif yönlü ve zayıf düzeyde (r=-0.398), OYHİ skorlarının ise pozitif yönlü zayıf düzeyde (r=0.366) korelasyon göstermekteydi. HbA1c düzeyi ile Schirmer test sonucunun negatif yönlü ve zayıf düzeyde (r=-0.369), gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin negatif yönlü ve zayıf düzeyde (r=-0.283) korelasyon göstermekteydi (Tablo 4).

Tablo 4. Diyabetik retinopatisi olmayan hastalarda oküler yüzey parametrelerinin korelasyonu

Grup 2	Schirmer (mm)		GKZ (sn)		OYHİ	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.402	0.004	-0.264	0.066	0.488	0.072
Hastalık süresi (yıl)	-0.357	0.012	-0.398	0.005	0.366	0.025
HbA1c (%)	-0.369	0.009	-0.283	0.048	0.321	0.058

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYHİ: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, r=korelasyon katsayısı

Tartışma

Bu çalışmamız, bölgemizde yaygın görülen diyabetes mellitus oküler yüzey üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacıyla diyabetik retinopatisi olan ve olmayan diyabetes mellitus hastalarının oküler yüzey parametrelerini inceleyen ve bu iki grubun sonuçlarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran ilk araştırmadır.

Jin ve arkadaşları, tip 2 diyabetes mellitus hastalarının gözyaşı filmi bozukluğundan etkilenme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.¹ Manaviat ve

arkadaşları, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda kuru göz hastalığı prevalansının %54,3 olduğunu ve morbidite oranının diyabetes mellituslu olmayanlara göre çok daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.⁵

Grus ve arkadaşları, toplam 515 kişiyi (255 sağlıklı kontrol ve 260 diyabetes mellitus hastası) dahil ettikleri çalışmalarında, diyabetes mellitus hastalarında kuru göz hastalığı insidansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hastalık süresi 10 yıldan uzun olan diyabetik hastalarda, daha kısa diyabetik geçmişi olan

hastalara ($p<0.001$) ve sağlıklı bireylere ($p<0.001$) kıyasla önemli ölçüde daha fazla oküler yüzey etkilenmesi olduğu bildirilmiştir.⁴

Gao ve arkadaşları, tip 2 diyabetes mellituslu 58 hasta ve diyabetes mellituslu olmayan 36 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları araştırmada, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda -özellikle proliferatif diyabetik retinopatili diyabetes mellitus hastalarında- sağlıklı kontrollere göre azalmış kornea hassasiyeti, azalmış gözyaşı üretim miktarı, gözyaşı filmi disfonksiyonu, olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunlara ek olarak diyabetes mellituslu hastalarda azalmış kornea hassasiyeti ve artmış sodyum-floresin boyanma skorlarının hastalığın süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶

Literatürdeki bir kohort çalışmasında 37'si tip 2 diyabetes mellituslu, 36'sı kontrol grubu olmak üzere toplam 73 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hastalık süresi ortalama 7.2 ± 5 yıl, HbA1c ortalaması ise %6.5'dir. Kuru göz hastalığı tip 2 diyabet grubunda %76.3 ile sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca OYHİ skoru diyabetik hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Sodyum-floresin ile kornea boyanması diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha yüksektir ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0.05$).^{7,8}

Benzer şekilde, bir çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda gözyaşı filmi bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Evaporatif kuru göz ve meibomian bezi disfonksiyonu daha yüksek düzeyde bulunmuştur, dolayısıyla bu hastalarda kuru göz yaygındır.⁹ Farklı ırklardan diyabetes mellitus hastalarının dahil edildiği epidemiyolojik bir çalışmada, hastalarda kuru göz hastalığının yaygın olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Çalışmamızda hasta grubunda (özellikle diyabetik retinopatili hastalarda (grup 1)) Schirmer test sonucu ve gözyaşı filmi kırılma süresi grup 3'e göre anlamlı olarak düşük bulunurken, sodyum floresin ile korneal boyanma olan hasta oranı ve OYHİ skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Schirmer testinin düşüklüğü

hastalardaki aköz yetmezliği gösterirken, gözyaşı kırılma zamanının düşük olması evaporatif tip kuru göz hastalığına işaret etmektedir. Dolayısıyla daha kısa gözyaşı kırılma süresi ile tespit edilebilen gözyaşı filmi stabilitesinin diyabetes mellituslu hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma, kötü kontrol edilen diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Schirmer testi ile lakrimal bez fonksiyonunun değerlendirilmesi, diyabetes mellituslu kişilerde sağlıklı bireylere göre daha düşük gözyaşı üretim miktarlarını göstermiştir. Bu bulgularımız ve bahsi geçen literatür çalışmaları ışığında diyabetes mellitus, diyabetik retinopati ortaya çıkmış olsun veya olmasın kuru göze neden olabilir. Bu nedenle, kuru göz hastalığının tanı ve tedavisi, demografik faktörlere göre değişmekle birlikte, diyabetes mellituslu hastalarda önemlidir.

Daha önce yapılan bir araştırmada Mussi ve arkadaşları, meibomian gland bozukluğu olan diyabetik hastalarda yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki bulmuşlardır.¹¹ Başka bir çalışmada Derakhshan ve arkadaşları diyabetli hastalarda Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı düzeylerini sağlıklı kontrollere göre azaldığını tespit etmişlerse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulamamışlardır.¹² Bizim çalışmamızda hasta grubu ile sağlıklı kontrol arasında gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Özellikle hasta sayısının daha yüksek olduğu ve hastalık süresinin uzun olduğu popülasyonları içeren çalışmalarda ön segment tutulumunun daha belirgin olduğu düşünülmektedir.

Araştırmamız dahilindeki verilerin korelasyon analizinde; yaş, hastalık süresi ve HbA1c düzeyi Schirmer ve GKZ sonuçları ile ters orantılıdır ve bu korelasyon istatistiksel olarak güçlü ve anlamlıydı. Bu ilişki özellikle grup 1'deki hastalarda daha güçlü görünmektedir. Dolayısıyla retinal vaskülariteyi etkilemeye başlayan diyabetes mellitusun kötü kontrollü olduğu ve bu hastalarda oküler yüzey gibi diğer diyabetik göz komplikasyonlarının da daha yüksek oranda görülebileceği söylenebilir.

Diyabetik retinopati ve kuru göz hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran hastane tabanlı bir başka çalışmada, kuru göz hastalığı olan hastaların %17,1'inde hafif non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), %17,1'inde orta NPDR, %11,1'inde şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve %25,1'inde proliferatif retinopati saptanmıştır.¹³

Bizim çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan hastalar hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmamıştır. Ancak diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında tüm oküler yüzey parametreleri sağlıklı kontrollere göre kötü olduğu görülmüştür. Bu nedenle diyabetik retinopatinin kuru göz hastalığı ile ilişkili olduğu söylenebilir.

DR ayrıca bozulmuş gözyaşı filmi fonksiyonu ile de ilişkilidir. Literatürdeki bir başka çalışmada, kuru göz hastalığının DR'li hastalarda DR'si olmayan diabetes mellituslu hastalara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kuru göz hastalığı HbA1c ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴

Yukarıda bahsedilen çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda hastalık süresi ve yaş parametreleri hem retinopatisi olan hem de olmayan hastalarda oküler yüzey parametreleri ile anlamlı ve güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon retinopatisi olan hastaların alt grubunda daha güçlüydü. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve HbA1c karşılaştırıldığında, ileri yaşın kuru göz ile anlamlı olduğu görülmüştür. Erkek ve kadın cinsiyeti kuru göz hastalığı ve retinopati ile ilişkili bulunmamıştır. HbA1c düzeyi grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki örneklem sayısının nispeten küçük olması, meibomian bez fonksiyonu, gözyaşı filmi osmolaritesi ve ön segment fotoğrafı ile gözyaşı menisküs ölçümü gibi bazı objektif testlerin eksikliği bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, bulgularımız kuru göz hastalığı prevalansının diyabetes mellituslu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha

yüksek olduğunu göstermektedir. Ek olarak diyabetik retinopatisi olmayan hastalara (grup 2) göre kuru göz hastalığı daha yüksekti. Çalışmamıza göre, kuru göz hastalığı ve diyabetik retinopati bir birlikteliğe sahip olabilir. Oküler yüzey değerlendirmelerinin diyabetes mellituslu kişilerin rutin bakımına entegre edilmesi klinik uygulamanın önemli bir parçası olduğu düşünülebilir.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: ÖÖ, ESG
Tasarım: EM; Analiz/Yorum: ÖÖ; Literatür İnceleme: EM; Makale Yazımı: ESG, ÖÖ

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışmada herhangi bir kurum veya kişiden finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Jin J, Chen LH, Liu XL, et al. [Tear film function in non-insulin dependent diabetics]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2003 Jan;39(1):10-3. Chinese.
2. Módulo CM, Jorge AG, Dias AC, et al. Influence of insulin treatment on the lacrimal gland and ocular surface of diabetic rats. Endocrine. 2009 Aug;36(1):161-8.
3. Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. Eur J Ophthalmol. 2007 Nov-Dec;17(6):873-8.
4. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. BMC Ophthalmol. 2002 Oct 31;2:4.
5. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. BMC Ophthalmol. 2008 Jun 2;8:10.
6. Gao Y, Zhang Y, Ru YS, et al. Ocular surface changes in type II diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2015 Apr 18;8(2):358-64.

7. Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol.* 2018 May 10;18(1):117.
8. Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol.* 2019 Nov;39(11):2611-2620.
9. Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J Optom.* 2019 Oct-Dec;12(4):256-262.
10. Ward MF 2nd, Le P, Donaldson JC, et al. Racial and Ethnic Differences in the Association Between Diabetes Mellitus and Dry Eye Disease. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019 Oct;26(5):295-300.
11. Mussi N, Haque W, Robertson DM. The Association Between Risk Factors for Metabolic Syndrome and Meibomian Gland Disease in a Dry Eye Cohort. *Clin Ophthalmol.* 2021 Sep 11;15:3821-3832.
12. Derakhshan A, Abrishami M, Khajedaluae M, et al. Comparison between Tear Film Osmolar Concentration and Other Tear Film Function Parameters in Patients with Diabetes Mellitus. *Korean J Ophthalmol.* 2019 Aug;33(4):326-332.
13. Zhang X, Zhao L, Deng S, et al. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8201053.
14. McKown RL, Wang N, Raab RW, et al. Lacritin and other new proteins of the lacrimal functional unit. *Exp Eye Res.* 2009 May;88(5):848-58.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):406-419

doi:10.26559/mersinsbd.1198963

Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü

 Leyla ERSOY¹,  Kevser ELÇİ²,  Taylan BOZOK¹,
 Eylem Sercan ÖZGÜR³,  Ahmet ARSLANTÜRK⁴,  Gönül ASLAN¹

¹Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Ü. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁴SB Halk Sağlığı Genel Md., Mikrobiyoloji Referans Lab. ve Biyolojik Ürünler Daire Bşk., Ulusal Tüberküloz Referans Lab., Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İmmünsüpresif tedavi rejimleri, ortalama yaşam süresinin uzaması, AIDS gibi hastalıkların artması, tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) kaynaklı enfeksiyonların tedavisindeki zorluklar ve fırsatçı patojen olarak bilinen TDM'lerin sağlıklı kişilerde de etken olabilmesi TDM'yi tüm dünyada önemli bir enfeksiyon kaynağı haline getirmiştir. Bu çalışmada, 2015-2022 yılları arasında mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerinden TDM izole edilen hastaların demografik özelliklerinin, enfeksiyon etkeni TDM türlerinin ve ilaç duyarlılık profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mersin Ü. Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'nde tüberküloz (TB) şüphesi üzerine alınan örneklerin işlenmesi, kültürü, mikroskopisi ve kültürde üreyenlere *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK)-TDM ayrımı yapılmıştır. TDM üremesi saptanan hastalarda, ilgili klinisyenden görüş alınıp kontaminant/çevresel TDM olma olasılığı dışlanan izolatlar için TDM identifikasyonu ve ilaç duyarlılık testleri rehberlere uygun olarak yapılmıştır. **Bulgular:** Mikobakteriyoloji laboratuvarına gelen 25148 örneğin 1685 (%6.7)'inde mikobakteri üremesi tespit edilmiş ve izolatların 1487 (%88.2)'inde MTBK, 198 (%11.8)'inde TDM üremesi saptanmıştır. Bunlardan 56 hastaya ait 56 izolat hastalık etkeni olarak değerlendirmeye alınmıştır. İzolatların %92.5'i akciğer (AC) örneklerden izole edilmiştir, hastaların yaş ortalaması 60±15.2 ve %66'sı erkek'tir. Çalışmaya dahil edilen 56 izolatın 40'ına tür tanımlaması yapılmıştır. Klinik bilgilerine erişilebilen hastaların %51.3'ünde kanser, romatoid artrit nedeniyle tümör nekroz faktör-alfa tedavisi alma, böbrek yetmezliği, böbrek nakli gibi immünsüpresif durumlar, %51.2'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kistik fibrozis gibi AC hastalıkları, %58.9'unda sigara ve alkol kullanım öyküsü, %17.9'unda diyabet, %25.6'sında hipertansiyon gibi eşlik eden hastalık öyküsü, %25.6'sında D vitamini eksikliği, %23.1'inde hemoptizi öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Tanımlaması yapılan izolatlarda en sık tespit edilen beş tür, *M. intracellulare*, *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. abscessus* ve *M. simiae* olmuştur. Hızlı ve yavaş üreyen TDM'ler amikasin, klaritromisin, linezolid, moksifloksasine, hızlı üreyen TDM'ler sefoksitine %100 duyarlı bulunmuştur. **Sonuç:** Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarında klinik-laboratuvar iş birliği, hızlı ve doğru tanı yanında uygun tedavi rejiminin belirlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Çalışmamızda bölge TB laboratuvarı verileri analiz edilerek TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojik, demografik özelliklerini, TDM türlerini ve ilaç duyarlılık profillerini belirleyerek hastaların tedavisinde klinisyene yol gösterecek ve literatüre katkı sağlayacak veriler elde edildiği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz dışı mikobakteri, identifikasyon, epidemiyoloji, ilaç direnci, duyarlılık

Yazının geliş tarihi: 09.11.2022

Yazının kabul tarihi: 29.03.2023

Sorumlu yazar: Leyla Ersoy, Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Çiftlikköy Kampüsü Mersin, Türkiye. Tel:0533 6904221, E-posta: leylaersoy82@gmail.com

Non-tuberculous mycobacteria infections in our region: Only the tip of the iceberg

Abstract

Aim: Immunosuppressive treatment regimens, prolongation of life expectancy, increase in diseases such as AIDS, difficulties in the treatment of infections caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM) and the fact that NTMs, known as opportunistic pathogens, can also be effective in healthy people have made NTM an important source of infection all over the world. This study aimed to evaluate the demographic characteristics of the patients retrospectively whose clinical specimens were isolated from NTM, the infectious agent NTM types and drug susceptibility profiles in the mycobacteriology laboratory between the years 2015-2022. **Method:** In the mycobacteriology unit of the Medical Microbiology laboratory of Mersin University Hospital, samples with suspected tuberculosis (TB) were processed, cultured, microscopy and Mycobacterium tuberculosis complex (MTBK)-NTM distinction was made. In patients with detected NTM growth, NTM identification and drug susceptibility tests were performed in accordance with the guidelines for the isolates, whose possibility of contaminant/environmental NTM was excluded after obtaining the opinion of the relevant clinician. **Results:** Mycobacteria growth was detected in 1685 (6.7%) of 25148 samples that were sent to the mycobacteriology laboratory, and MTBK growth was found in 1487 (88.2%) of the isolates, and TDM growth was found in 198 (11.8%) of the isolates. Of these, 56 isolates from 56 patients were evaluated as disease agents. 92.5% of the isolates were isolated from pulmonary samples, the mean age of the patients was 60±15.2 years, and 66% were male. Species identification was made for 40 of the 56 isolates included in the study. Of the patients whose clinical information could be accessed, 51.3% had cancer, tumour necrosis factor alpha therapy for rheumatoid arthritis, immunosuppressive conditions such as kidney failure, kidney transplantation, 51.2% had lung diseases such as COPD, asthma, hypertension cystic fibrosis, 58.9% had a history of smoking and alcohol use, 17.9% had diabetes, 25.6% had a history of concomitant diseases such as, 25.6% had vitamin D deficiency, and 23.1% had hemoptysis. The five most frequently detected species in the isolates identified were *M. intracellulare*, *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. abscessus* and *M. simiae*. Fast and slow growing NTMs were found 100% sensitive to amikacin, clarithromycin, linezolid, moxifloxacin, and fast growing NTMs were 100% sensitive to cefoxitin. **Conclusion:** Clinic-laboratory cooperation in NTM infections will make important contributions to rapid and accurate diagnosis as well as determining the appropriate treatment regimen. We believe that by analyzing the regional TB laboratory data in our study, we obtained data that will guide the clinician in the treatment of patients and contribute to the literature by determining the epidemiological and demographic characteristics, NTM species and drug susceptibility profiles of NTM infections.

Keywords: Non-tuberculosis mycobacteria, identification, epidemiology, drug resistance, susceptibility

Giriş

Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) türleri, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) ve *Mycobacterium leprae* dışında kalan mikobakterileri içermektedir.¹ Tüm genom dizilimi ve moleküler yöntemler ile günümüzde 250'den fazla TDM türü tanımlanmıştır² ve bunların yaklaşık %95'i insan ve hayvanlar için patojen olmayan, su, toprak, içme suyu kaynaklarında bol miktarda bulunan saprofit türlerdir.³ Yapılan bir meta-analize göre klinik örneklerden 60'a yakın TDM türünün tekrarlayan izolasyonu tespit edilmiş ve bu türlerden en

sık *M. avium* kompleks (MAK), *M. kansasii* ve *M. abscessus* kompleks'in insanda hastalık etkeni olduğu bildirilmiştir.^{2, 3} TDM'ler akciğer (AC) enfeksiyonu başta olmak üzere lenfadenopatiden (genellikle servikal lenf düğümleri) aseptik menenjitte kadar çok çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır.⁴

Son yirmi yılda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde TDM kaynaklı enfeksiyon prevalansında ve insidansında önemli artışlar kaydedilmiştir.³ Demografik değişiklikler, görüntüleme tekniklerine ve tür tanımlamaya yönelik ilerlemeler önceden tanımlanamayan TDM

enfeksiyonlarının tanımlanmasına olanak sağlarken küresel olarak tüberküloz (TB)'un kontrolünde sağlanan ilerleme neticesinde TB vaka sayısı azalmıştır, tüm bunlar TDM enfeksiyonlarının dünya çapında önemli ölçüde artmasına yol açmıştır.² Tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfekte konağın immün durumu, çoklu ilaç tedavi rejimleri ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, birinci seçenek anti-TB ilaçlara ve geleneksel antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olmakta ve TDM enfeksiyonlarının tedavisinde kısıtlılıklar ortaya çıkmaktadır.^{4,5}

Tüberküloz ile savaşta verilen küresel mücadeleye karşın TDM enfeksiyonlarında aynı durum söz konusu değildir. Öyle ki birçok ülkede TDM enfeksiyonlarının bildirim zorunluluğu bulunmamaktadır.⁶ Epidemiyolojik verilerin sağlanması bakımından, hasta duyarlılığı, hakim türler ve ilaç direnç profilleri hakkında kapsamlı verilere dünyada ve ülkemizde ihtiyaç vardır.² Bu sayede coğrafi konuma, ırk, cinsiyet ve birtakım faktörlere göre değişkenlik gösterebilen TDM türleri tespit edilebilir ve bu bölgelerde tür tanımlamasının yapılamadığı durumlarda ampirik tedavi seçenekleri belirlenebilir.⁷

Bu çalışmada, Ocak 2015-Haziran 2022 yılları arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'nde klinik örneklerden TDM izole edilen hastaların demografik özelliklerinin, enfekte olunan TDM türlerinin ve ilaç direnç profillerinin retrospektif olarak analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi (Karar no: 2022/392 ve Tarih: 08/06/2022).

Örnek seçimi

Çalışmaya, Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'ne TB şüphesi ile gönderilen, kültüründeki üreme sonucu

MTBK-TDM ayrımı yapılarak TDM olduğu tespit edilen ve kontaminant/çevresel TDM olma olasılığını dışlamak adına birden fazla kültüründe aynı etkenin üretildiği veya klinik olarak etken olabileceği düşünülen izolatlar dahil edilmiştir. Her hastanın ilk üreyen örneği değerlendirmeye alınmıştır. Örneklerin işlenmesi, kültürü, mikroskopisi ve MTBK-TDM ayrımı Mersin Üniversitesi'nde, TDM identifikasyonu ve ilaç duyarlılık testleri ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarları (UTRL)'nda gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin işlenmesi

Tüberküloz şüphesiyle laboratuvara gönderilen klinik örnekler (AC örnekleri [balgam, bronkoalveoler lavaj-BAL, açlık mide sıvısı] AC dışı örneklerin [idrara, BOS, apse, doku, steril vücut sıvıları, dışkı, kemik iliği]) TDC-Tüberküloz Dekontaminasyon ve Konsantrasyon kiti (RTA laboratuvarı, Türkiye) ile homojenizasyon-dekontaminasyon-konsantrasyon işlemi yapılmış, katı ortam olarak Löwenstein Jensen (LJ) besiyerine ve sıvı ortam olarak da tam otomatize sistemde çalışılan VersaTREK™ Myco (Thermo Scientific, ABD) besiyerine ekimi yapılmıştır. LJ besiyeri %5 CO₂ içeren 37°C etüvde inkübasyona bırakılmış, sıvı kültür ise cihaza yerleştirilmiştir. Cihazın pozitif sinyal verdiği veya katı besiyerinde üreme tespit edilen örneklerden preparat hazırlanarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle boyanmış ve mikroskopik incelemede aside dirençli bakteri (ARB) varlığı araştırılmıştır.⁸

MTBK-TDM ayrımı

Mikroskopik inceleme ile saf olarak ARB ürettiği tespit edilen izolatların MTBK-TDM ayrımı immünokromatografik test (BD MGIT™ TBC Identification Test, Becton Dickinson and Company, ABD) ile yapılmıştır. Bu yöntem ile MPT64 antijeni açısından pozitif olan örnekler MTBK, negatif olan örnekler TDM olarak değerlendirilmiştir. TDM üremesi saptanan izolatlar tür tanımı ve ilaç duyarlılık çalışılması için UTRL'ye uygun koşullarda transfer edilmiştir.⁸ UTRL'ye ulaşan izolatlara MTBK-TDM ayrımının doğrulanması için immünokromatografik

test tekrarlanmış ve TDM olduğu doğrulanan izolatlardan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

DNA izolasyonu, amplifikasyon ve ters hibridizasyon

Tür tanımlaması için GenoType Mycobacterium CM/AS test kiti (Ver1) (Hain Lifescience, Almanya) kullanılmıştır. Öncelikle DNA izolasyonu (Hain Lifescience, Almanya) yapılmış ve ardından biotinle işaretlenmiş primerler kullanılarak multipleks PCR gerçekleştirilmiştir. Elde edilen amplikonlardan, DNA strip/ters hibridizasyon teknolojisine dayanan GenoType Mycobacterium CM/AS test kiti (Ver1) (Hain Lifescience, Almanya) kullanılarak TDM tanımlaması yapılmıştır.

İlaç duyarlılık testi (İDT)

Tür düzeyinde tanımlaması yapılan TDM'lerin İDT'si, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından altın standart yöntem olarak önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. İzolatların yavaş ve hızlı üreme özelliklerine göre Sensititre RAPMYCO (TREK Diagnostic Systems, UK) veya Sensititre SLOMYCO panel testi kullanılarak İDT'si gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar CLSI rehberindeki sınır değerlere göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak yorumlanmıştır. Testlerin kontrolü için standart suş olarak H37Rv ATCC 27294 kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n), yüzde (%) ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS versiyon 20.0 paket programı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

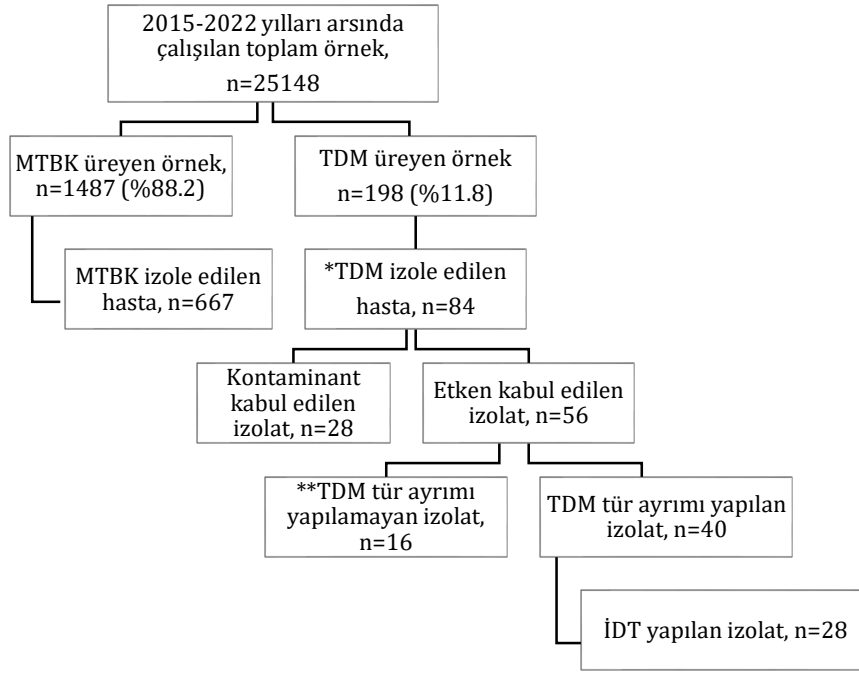
Bulgular

Çalışmanın yapıldığı Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen 25148 örneğin 1.685 (%6.7)'inde mikobakteri üremesi tespit edilmiş; üreme tespit edilen bu izolatların %88.2 (1487/1685)'inde MTBK, %11.8 (198/1685)'inde TDM üremesi görülmüştür. TDM üremesi tespit edilen hastaların ilk izolatları (n=56) çalışmaya dahil edilmiş, bunlardan 40 izolata tür tanımlaması yapılmış ve 28 izolata İDT uygulanmıştır (Şekil 1). Hastaların 19'u kadın (%34), 37'si erkek (%66) olup yaş ortalamaları 60 ± 15.2 'dir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Çalışılan örneklerin yıllara göre dağılımı, tüm örneklerdeki MTBK ve TDM tespit oranları, MTBK-TDM izole edilen örneklerdeki TDM oranlarının yıllar içerisindeki değişimi Tablo 2'de verilmiştir.

Laboratuvarda 2017 yılında çalışılan örneklerde (n=5156) bir önceki yıl çalışılan örnek sayısına göre artış olmasına rağmen; MTBK tespit oranında anlamlı düşüş ($p < 0.0005$), üreyen tüm mikobakteriler içinde TDM tespit oranında anlamlı bir artış ($p < 0.005$) görülmüştür. 2020 yılı (COVID-19 pandemisinin başladığı yıl) öncesine göre MTBK üreme oranlarında ($p = 0.011$), TDM üreme oranlarında ($p = 0.02$) ve üreyen tüm mikobakteriler içindeki TDM oranlarında ($p = 0.049$) anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

İzolatlardan 16'sı *Mycobacterium spp.* olarak raporlanmıştır. Tür tanımlaması yapılan 40 izolatın 37 (%92.5)'si AC örneklerinden (balgam, BAL), üç (%7.5) tanesi AC dışı örneklerden (idrар, abse, doku) elde edilmiştir. *M. intracellulare* %25 (n=10, balgam), *M. szulgai* %12.5 (n=5, balgam), *M. kansasii* %12.5 (n=5, balgam), *M. abscessus* %10 (n=4, balgam), *M. simiae* %10 [n=4 balgam (3), abse (1)], *M. fortuitum* %10 [n=4, balgam (3), idrар (1)], *M. chelonae* %5 (n=2, balgam), *M. gordonae* %5 [n=2, doku (1), BAL (1)], *M. lentiflavum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum* ve *M. vaccae*'nin her biri %2.5 (n=1, balgam) oranında tespit edilmiştir.



Şekil 1. Mikobakteri üreyen hastalara ait örnek ve izolatların akış diyagramı.

*Her hastanın ilk üreyen izolatı çalışmaya dahil edildi, ***Mycobacterium* spp. olarak değerlendirildi. İDT; İlaç duyarlılık testi

Tablo 1. TDM hastalarına ait demografik veriler ve tıbbi geçmişi

	n=56 (%)
Yaş ortalaması	60±15.2
Yaş aralığı	
<18	1 (1.7)
18-25	1 (1.7)
26-45	7 (12.5)
46-55	10 (17.8)
56-65	18 (32.1)
>65	19 (33.9)
Cinsiyet	
Kadın	19 (%34.0)
Erkek	37 (%66.0)
Komorbiditeler	n=39* (%)
AC hastalıkları	20 (51.2)
**İmmünesüpresif durum	20 (51,3)
Diyabetes mellitus	7 (17.9)
D vitamin eksikliği	10 (25.6)
Hipertansiyon	10 (25.6)
Geçirilmiş TB öyküsü	6 (15.4)
Bir veya birden fazla kronik hastalık varlığı	33 (84.6)
Hemoptizi	9 (23.1)
Sigara/alkol kullanımı	23 (58.9)
Biyokimyasal parametreler	n (ort.)
D vitamini seviyesi (µg/L)	10 (14.4)
LDL kolesterol seviyesi (mg/dL)	12 (108.5)

*Verem savaş dispanser hastalarına ait demografik bilgiler bulunmadığından 39 hasta verisi üzerinden analizler yapılmıştır.

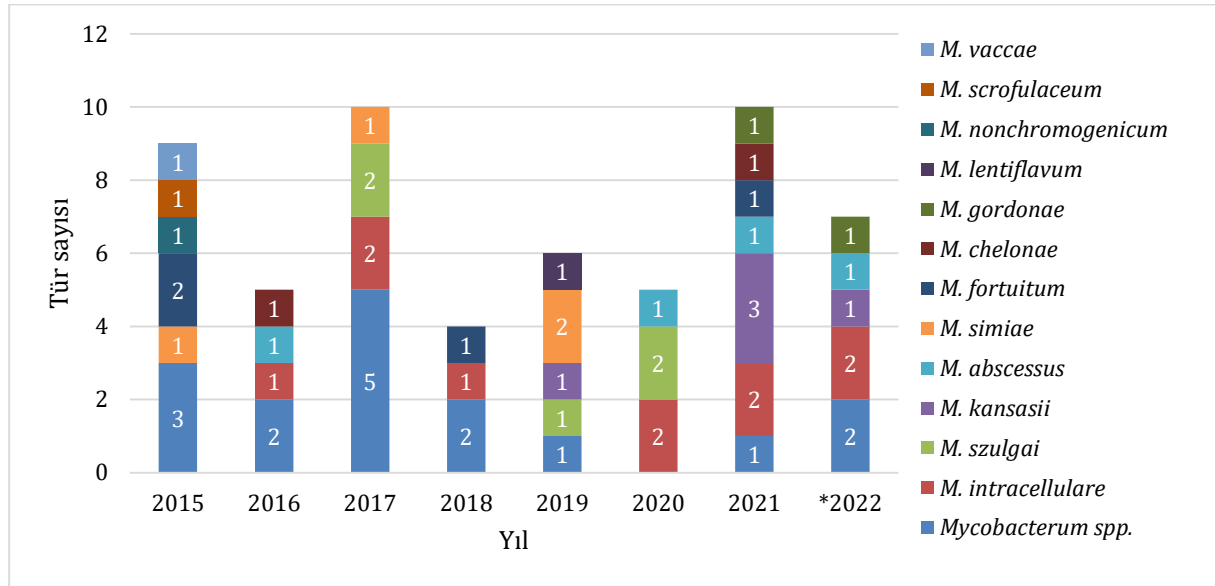
**Alzheimer, romatoid artrit, tümör nekroz faktör-alfa kullanımı, böbrek yetmezliği, böbrek nakli, kanser. Ort. :Ortalama Değer

Tablo 2. Yıllara göre MTBK, TDM oranları

Yıl	Çalışılan örnekler (n)	Mikobakteri üremesi olan örnekler (n/%)	MTBK tespit edilen örnekler (n/%)	TDM tespit edilen örnekler (n/%)	Mikobakteri üreyen örneklerdeki TDM oranı (%)
2015	2193	168 (7.7)	150 (6.8)	18 (0.8)	10.7
2016	3313	257 (7.8)	243 (7.3)	14 (0.4)	5.5
2017	5156	284 (6.1)	227 (4.4)	57 (1.1)	20.1
2018	4835	312 (6.5)	282 (5.8)	30 (0.6)	9.6
2019	4093	233 (5.7)	216 (5.3)	17 (0.4)	7.3
2020	2234	145 (6.5)	129 (5.8)	16 (0.7)	11.0
2021	2094	177 (8.5)	151(7.2)	26 (1.2)	14.7
2022*	1230	109 (8.7)	89 (7.2)	20 (1.6)	18.3
Toplam	25148	1685 (6.7)	1487 (5.9)	198 (0.8)	11.8

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında tür dağılımında da farklılıklar görülmüştür. 2016-2017 yıllarındaki TDM üreme oranındaki artışa *M. intracellulare*, *M. szulgai* ve *M. simiae* üremesi eşlik ederken, 2017 yılında *M. abscessus* ve *M. chelonae* üremesi görülmemiştir. Pandemi öncesi dönemde *M. simiae* (önce %17.4; sonra üreme

olmamıştır) ve *M. fortuitum* (önce %13; sonra %4.8) baskın iken pandemi sonrası dönemde *M. kansasii* (önce %4.3; sonra %19), *M. abscessus* (önce %4.3; sonra %14.3) ve *M. intracellulare* (önce %17.4; sonra %28.6) hakim tür olarak tespit edilmiştir (Grafik 1).

**Grafik 1.** TDM türlerinin yıllara göre dağılımı. (*: İlk altı ay verisidir).

Klinik bilgilerine erişebildiğimiz 39 hastanın 20'sinde immünsüpresif durum (malignensi) mevcuttu, hastaların yaş ortalaması 60.5±12.6 bulundu. Bu hastalara ait örneklerin 18'i AC örneği idi ve tür dağılımı oldukça çeşitliydi; Tür tanımlaması yapılan izolat (n=14)'ların üçer tanesinde *M. intracellulare* ve *M. fortuitum*, birer örnekte *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum*, *M.*

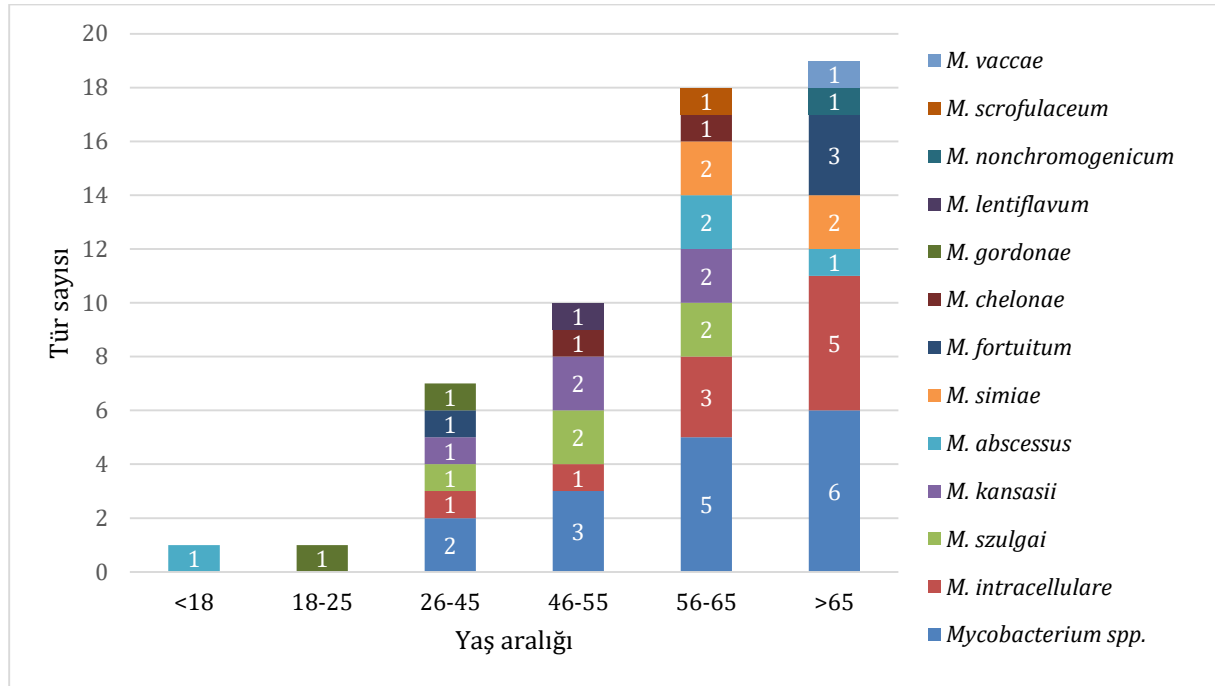
szulgai, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae* üremesi saptandı. Hastaların 10'unda yavaş üreyen TDM izole edilmiştir, ikisi AC kanseri (AC CA) biri prostat CA tanılı hastalarda *M. intracellulare* (n=3), AC CA tanılı üç hastada sırasıyla *M. szulgai*, *M. scrofulaceum* ve *M. kansasii*, larenks CA'lı iki hastada sırasıyla *M. lentiflavum* ve *M. simiae*, bir Alzheimer

hastasında *M. nonchromogenicum*, geçirilmiş TB öyküsü olan ve akut myeloid lösemili bir hastada *M. gordanae* tespit edilmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kistik fibrozis (KF) gibi AC kusurlarına sahip hasta (n=15)'lerin yedi tanesinde hızlı üreyen *M. fortuitum* (n=3), *M. chelonae* (n=1) ve *M. abscessus* (n=3, hastalardan bir tanesi 12 yaşında KF ön tanılı) tespit edilmiştir. KOAH ve AC CA tanıları olan hastalarda ise yavaş üreyen mikobakterilerden *M. intracellulare* (n=5), *M.*

szulgai (n=1) *M. kansasii* (n=1) ve *M. simiae* (n=1) izole edilmiştir.

Çalışma grubumuzda TDM'li hastaların %83.9'unun 45 yaş üzerinde olduğu (Tablo 1) ayrıca ilerleyen yaş ile beraber TDM izolasyonu ve tür çeşitliliğinin arttığı tespit edilmiştir. En fazla tür çeşitliliğinin [*M. intracellulare* (n=3), *M. szulgai* (n=2), *M. kansasii* (n=2), *M. abscessus* (n=2), *M. smiae* (n=2), *M. chelonae* (n=1), *M. scrofulaceum* (n=1), *Mycobacterium spp.* (n=5)] 56-65 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (Grafik 2).



Grafik 2. TDM türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

İlaç duyarlılık testi yapılan 28 izolat kendi içlerinde hızlı ve yavaş üreyen mikobakteriler olarak değerlendirilmiştir. Amikasin (AMK), klaritromisin (CLR), linezolid (LNZ), moksifloksasin (MXF)'e hızlı ve yavaş üreyen TDM'ler %100 duyarlı, hızlı üreyenler siprofloksasin (CIP) ve trimetoprim-sülfametoksazol (SXT)'e %66.6 duyarlı, yavaş üreyenler CIP'e %95.5, SXT'ye %63.6 dirençli bulunmuştur. Hızlı üreyen TDM'ler tobramisın (TOB)'e %100, doksisisiklin (DOX) ve imipenem (IMP)'e %66.6 dirençli, sefoksitin (FOX)'e %100 duyarlı bulunmuştur. Yavaş üreyen TDM'ler rifampin (RIF)'e %81.8, etambutol (EMB)'e %86.4 dirençli, rifabutın (RIB)'e %95.2 duyarlı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. İlaç duyarlılık testi çalışılan TDM'lerin duyarlılık ve direnç profilleri

TDM türleri (n=izolat sayısı)	AMK	CLR	LNZ	MXF	CIP	SXT	DOX	IMP	TOB	FOX	RIF	RIB	INH	EMB
	S/R	S/I/R	S/R	S/R	S/I/R	S/R	S/I/R	S/I/R	S/R	S/I/R	S/R	S/R	S/R	S/I/R
<i>Hızlı üreyen TDM</i>														
<i>M. abscessus (n=4)</i>	4/0	4/0/0	4/0	4/0	2/1/2	1/3	0/1/3	0/2/2	0/4	0/4/0				
<i>M. fortuitum (n=1)</i>	1/0	1/0/0	1/0	1/0	0/1/0	0/1	0/0/1	0/0/1	-	1/0/0				
<i>M. chelonae (n=1)</i>	1/0	0/1/0	1/0	1/0	1/0/0	1/0	0/1/0	0/0/1	0/1	1/0/0				
<i>Yavaş üreyen TDM</i>														
<i>M. intracelulara (n=8)</i>	8/0	8/0/0	8/0	8/0	0/0/8	4/4					0/8	8/0		1/0/7
<i>M. szulgai (n=4)</i>	4/0	4/0/0	4/0	4/0	0/0/4	2/2					3/1	4/0		0/0/4
<i>M. kansasii (n=5)</i>	5/0	5/0/0	5/0	5/0	0/0/5	0/5					0/5	5/0	1**/0	0/0/5
<i>M. simiae (n=2)</i>	2/0	2/0/0	2/0	2/0	0/1/1	1/1					1/1	0/1*		1/0/1
<i>M. goodnae (n=2)</i>	2/0	2/0/0	2/0	2/0	0/0/2	0/2					0/2	2/0		0/0/2
<i>Mycobacterium spp. (n=1)</i>	1/0	1/0/0	1/0	1/0	0/0/1	1/0					0/1	1/0		0/1/0
<i>Toplam (n=28)</i>	28	28	28	28	28	28	6	6	5	6	22	21	1	22

AMK; Amikasin, CLR; Klaritromisin, LNZ; Linezolid, MXF; Moksifloksasin, CIP; Sipropfloksasin, SXT; Trimetoprim-Sülfakmetoksazol, RIB; Rifabutin, RIF; Rifampin, EMB; Etambutol, INH; İzonyazid, DOX; Doksisisiklin, FOX; Sefoksitin, IMP; İmipenem, TOB; Tobramisin. S; Duyarlı, R; Dirençli, I; Orta Duyarlı; *Sonuç uyumsuz; **, İDT uygulanmadı.

Tartışma

Son yıllarda TDM kaynaklı enfeksiyonlar, risk faktörlerine sahip bireylerin yanı sıra sağlıklı kişilerde de artış göstermekte ve ilaç dirençli suşlar nedeniyle mortal seyirli olabilen bu enfeksiyonlar bir halk sağlığı problemine dönüşmektedir.^{2, 9} Gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere göre TDM enfeksiyon oranının daha yüksek olması, ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı yaşlı nüfusun artması, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi rejimleri, HIV/AIDS gibi hastalıkların artması, enfeksiyon etkenlerinin tanısındaki moleküler yöntemlerde gelişmeler ve aslında uzun yıllar fırsatçı patojen olarak bilinen TDM'lerin bulunduğu habitatlarındaki çevresel değişimler ile açıklanabilmektedir.^{6, 10, 11} Fakat kültürde TDM üremesi her zaman enfeksiyonu işaret etmeyebilir, geçici kolonizasyon veya kontaminasyon olma ihtimali mevcuttur. Klinisyen, radyolog ve mikrobiyolog işbirliği ile etken, kolonizasyon, kontaminasyon ayrımı daha kolay yapılabilir.¹²

TDM insidansının farklı ülkelerde yıllar içerisinde yaklaşık 2-3 kat artış gösterdiği raporlanmıştır (%5.3-38 oranlarından %14.8-72.4 oranlarına).^{6, 9, 13} TB için endemik olan Kenya ve Nijerya gibi ülkelerde ise TDM oranları oldukça düşük bulunmuştur (sırayla %4.2 ve %15.4).^{10, 11} Ülkemizde, TDM üreme oranı %1.1-2.53 olarak saptanmıştır.^{14, 15} Çalışmamızda da TDM üreme oranı ortalama %0.8'dir. TDM enfeksiyonunun kadın ve erkek hastalarda görülme sıklığı coğrafik bölge ve etnik köken gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir¹³, hasta grubumuzun %66'sı erkek olup tüm hastaların yaş ortalaması yaklaşık olarak 60 bulunmuştur. Hasta grubumuzda yaş homojen dağılım göstermemekle beraber yaş ilerledikçe TDM enfeksiyon oranının ve tespit edilen tür çeşitliliğinin arttığı gözlemlenmiştir (Grafik 2). Literatürde benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur, özellikle 60 yaş ve üstü bireylerde, 60 yaş altındaki bireylere göre prevalansta anlamlı artış tespit edilmiştir.^{16, 17} Nüfus yaşlanmasının, MTBK sıklığında azalma ile beraber TDM yükünün artmasına sebebiyet vermesi olasıdır. TB

laboratuvarlarının bu olguya çok dikkat etmesi ve test sonuçlarını sürekli izlemesi, bu değişime uyum sağlayabilmesi için gereklidir.¹³

TDM'nin yüksek oranda AC enfeksiyonuna neden olduğu bilinmektedir¹⁸, Umbato ve arkadaşlarının çalışmasında TDM izole edilen klinik örneklerin %79,4'ünün AC (balgam, BAL, AC dokusu) ve %18,2'sinin AC dışı örnekler (gastrik aspirat, apse, idrar, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, lenf nodu aspiratı, meme dokusu, biyopsi örnekleri) olduğu bildirilirken⁹, Özen¹⁴ ve arkadaşlarının çalışmasındaki örneklerin %98,2'sinin bizim örneklerimizin ise %92.9 (52/56)'unun AC örneklerinden oluştuğu tespit edilmiştir.

Küresel olarak, en yaygın TDM türü MAK (%34-61)'dir.^{2, 19-21} Ancak prevalans, coğrafi bölge, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterebilir.⁴ Amerika'da tüm TDM vakalarının %88'i MAK'dır.²¹ İçinde Türkiye'den verilerinde yer aldığı bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre Ortadoğu bölgesinde *M. fortuitum* (%60.1) ve MAK (%21.9) klinik örneklerden en çok izole edilen türlerdir.²⁰ Avrupa birliği ülkelerinde *M. avium*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. intracellulare* ve *M. fortuitum* hakim türler olup, bu ülkelerde toplamda 99 farklı TDM türü tanımlanmıştır.²² Yunanistan'da *M. avium* (%2.1) ve *M. intracellulare* (%1.8) düşük prevalansa, *M. fortuitum* (%30.8), *M. gordonae* (%22.7) ve *M. peregrinum* (%12.0) yüksek prevalansa sahiptir.²³ Ülkemizde, Günaydın ve arkadaşlarının dört farklı merkezin örneklerini analiz ettikleri çalışmalarında, 90 TDM izolatu tanımlanmış ve en sık saptanan türler *M. gordonae* ve *M. abscessus* olarak bildirilmiştir (sırasıyla %23.3 ve %14.4). Çalışmada merkezler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, İstanbul ve Malatya'da *M. abscessus* (sırasıyla %54.5 ve %30), Ankara'da *M. kumamotoense* (%60) ve Samsun'da *M. gordonae* (%35) en sık izole edilen türler olmuştur.⁷ UTRL'de yapılmış bir çalışmada, 75 TDM izolatu tanımlanmış, %33'ü *M. fortuitum* ve %18,7'si *M. abscessus* olarak belirlenmiştir.²⁴ Bayram ve Emekdaş'ın Mersin ilinde yaptıkları

çalışmada da benzer şekilde *M. fortuitum*'un (%16) yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir.²⁵ Çalışmamızda, 56 TDM izolatının tanımlanabilen %71.4'ünde en yaygın görülen türler sırasıyla *M. intracellulare* (%25), *M. szulgai* (%12.5), *M. kansasii* (%12.5), *M. abscessus* (%10), *M. simiae* (%10), *M. fortuitum* (%10), *M. chelonae* (%5) ve *M. gordonae* (%5) olarak tespit edilmiştir. Ülkeler ve bölgeler arasında tespit edilen TDM oranları farklılık gösterirken, türler kısmen benzerlik göstermektedir.

TDM hastalığı riski çevresel, mikrobiyal ve konakçı faktörlerin etkileşimi ile belirlenir. İmmünolojik ve genetik farklılıklar predispozan faktörler iken KOAH, astım, bronşektazi ve AC CA dahil olmak üzere birçok yapısal AC hastalığı artmış TDM enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TDM enfeksiyonu olan hastaların COVID-19 için risk taşıdığı bildirilmiştir.²⁶ Hasta grubumuzda 15 hastanın KOAH, astım gibi predispozan faktörlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bir hastada KOAH ve geçirilmiş TB ilişkili kaviter lezyon bulgusu, bir hastada AC aktinomikozu ile takip öyküsü ve dört hastada da COVID-19 öyküsü mevcuttur.

COVID-19 pandemisinin fiziksel koşullarda yarattığı kısıtlamalardan dolayı birçok hasta tedavi merkezine ulaşamamıştır. Tanı ve tedavide aksaklıkların ortaya çıkması mikobakteriyel hastalıkların (TB ve TDM) toplum içindeki sirkülasyonunun artmasına ve yeni fırsatçı TDM türlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.²⁷ Çalışmamızda TDM üremesinde pandemi dönemi olan 2020-2022 yıllarındaki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ayrıca, çalışmamızda 2017 yılında bir önceki yıla göre TDM üreme oranında artış saptanmış ve bunun nedeni araştırıldığında tek bir hastaya ait 14 örneğin çalışıldığı ve raporlandığı belirlenmiştir.

Bağışıklığı baskılanmış kronik AC enfeksiyonuna sahip ileri yaş bireyler TDM enfeksiyonu için riskli gruptadır.²⁸ TDM izolatlarımızın yaklaşık %52'si (Tablo 2) bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan, kanser, böbrek nakli gibi geçmişleri bulunan,

yaş ortalaması 60 olan hasta (n=20)'lara aitti.

Geçmişte çevresel bir patojen olarak kabul edilen ve nadiren insanda etken olduğu düşünülen *M. simiae*'nin asemptomatik bir enfeksiyondan ölümcül bir hastalığa kadar değişen bir dizi klinik tabloya neden olduğu bildirilmiştir.²⁹ Yumuşak doku enfeksiyonuna da sebep olan bu tür, immünsüpresif durumu olmayan hastalarımızdan birinde protez bölgesinden alınan apse örneğinden izole edilmiştir. Benzer olarak *M. gordonae* üremesi bağışıklığı sağlam iki hastada izole edilmiştir (balgam ve meme dokusu örneği). Literatürde, *M. gordonae*'nin patojenik olabileceğini ve sadece bağışıklığı baskılanmış konakta değil, aynı zamanda sağlıklı popülasyonda da enfeksiyona neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.³⁰ *M. kansasii* ile enfekte hastaların çoğunda sigara kullanımı, KOAH, bronşektazi ve geçirilmiş veya aktif MTBK enfeksiyonu gibi altta yatan AC komorbiditelerin varlığı bildirilmiştir.³¹ Literatürle uyumlu olarak, *M. kansasii* izole edilen hastalarımızda, AC CA, KOAH ve geçirilmiş TB öyküsü bulunmaktadır. KF hastası çocuklar ile yapılan bir çalışmada solunum yolu örneklerinde en sık izole edilen TDM türleri MAK ve *M. abscessus* olarak raporlanmıştır.³² Bizim çalışmamızda 12 yaşında KF hastası çocukta *M. abscessus* üremesi tespit edilmiştir.

Çalışmalar, TB ve TDM enfeksiyonlarının D vitamini eksikliği ile ilişki olduğunu göstermekte ve TB için D vitamini eksikliğinin güçlü bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.³³ Ayrıca yapılan çalışmalarda TB ve TDM hastalarında total kolesterol/LDL düzeyleri normal popülasyona göre düşük düzeyde tespit edilmiştir.^{34, 35} Çalışmamızda benzer şekilde hastaların %80'inde D vitamin seviyesinin 20 µg/L'nin altında ve ortalama LDL düzeylerinin de 108.5± 42.2 µg/L olduğu saptanmıştır.

TDM'lerin neden olduğu AC enfeksiyonlarında kombine antibiyotiklerin 12-24 ay boyunca kullanıldığı uzun bir tedavi rejimi uygulanmaktadır.³⁶ Tüm TDM türleri için İDT mevcut değildir. Hali hazırda

kullanılan anti-mikobakteriyel ilaçların optimal dozu, sayısı ve tedavi süresi ile ilişkili kılavuzlara yansımış ortak konsensus bulunmamaktadır.³⁷ İlaç duyarlılık test sonuçları ile in vivo yanıt uyumu düşük bir korelasyon gösterdiği için³⁶ daha önce tür tayini yapılmış ve ilaca duyarlılığı kanıtlanmış da olsa ampirik tedavi seçeneklerinin kullanımında dikkatli olunmasında fayda vardır.² Fakat uzmanlar genellikle İDT'nin sadece klinik önemi olan TDM'lere uygulanmasında hemfikirdirler. Ayrıca, üç aylık yeterli antimikrobiyal tedaviyi takiben persistan pozitif kültürü olan hastalarda İDT tekrarlanmalıdır.³⁸

M. abscessus kaynaklı AC enfeksiyonlarının tedavisi, yaygın olarak kullanılan CLR'ye karşı mutasyonel ve kazanılmış direncin yüksek sıklığı nedeniyle zordur. Tedavide AMK, FOX, IMP ve tigesiklinden oluşan kombine tedavi rejimleri önerilmesine rağmen etkinlik konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. AMK, IMP ve azitromisin semptomatik tedavi başarısı ile ilişkili bulunurken, CLR ve FOX'un tedavi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir.³⁹ In vitro İDT sonuçlarımıza göre de dört *M. abscessus* izolatı AMK, CLR, MXF ve LNZ'e duyarlı iken IMP'e iki izolat dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

RIF'e dirençli *M. kansasii*'ye bağlı AC hastalığının tedavisinde, hastaların aminoglikozid tedavisi ile birlikte günlük yüksek doz EMB, izoniyazid, SXT ve piridoksin ile tedavi edildiği görülmüştür. Özellikle aminoglikozid tedavisi ile potansiyel toksisiteler göz önüne alındığında, CLR ve/veya MXF tedavisi alternatif olarak düşünülebilir.³⁰ Çalışmamızda izole edilen *M. kansasii* izolatları RIF'e dirençli olmasının yanı sıra SXT ve EMB'ye de dirençli olduğu için tedavide bu ilaçlar yerine, MXF, CLR, FOX, AMK ve LNZ kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır (Tablo 3).

Çin'de yapılan bir çalışmada, *M. intracellulare* izolatlarına yapılan İDT'de, CLR (%97.3), MXF (%94.0) ve AMK'nin (%90) tedavide öncelikli ilaçlar olabileceği belirtilirken, RIF (%75.3), LNZ (%64.0), kapreomisin (%52.7) ve EMB'ye (%8.7) değişen oranlarda duyarlı bulunmuştur.⁴⁰

Bizim izolatlarımızda AMK, CLR, LNZ, MXF, RIB'e %100 duyarlı, RIF'e %100, EMB'ye %87.5 dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

Sonuçlar

TDM enfeksiyonları halk sağlığı açısından TB kadar gündemde tutulmasa da tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz ve bölgemizde de son yıllarda artan hasta sayıları ile karşımıza çıkmaktadır. Laboratuvarımızın bölge TB laboratuvarı olması ve bölgedeki tüm TB şüpheli örneklerin laboratuvarımıza gelmesinden dolayı verilerimiz Mersin bölgesini yansıtmaktadır. Çalışmamızın bölge TDM enfeksiyonlarının demografik özellikleri, TDM türleri ve ilaç profilleri açısından literatüre önemli bir katkı sağlayacağı inancındayız.

Bölgemizde TDM enfeksiyonlarında yavaş üreyen mikobakterileri türlerinin hakim olduğu görülmüştür. AMK, LNZ, MXF ve CLR yavaş ve hızlı üreyen mikobakterilerde etkili bulunmuştur, bölgemiz için bu ilaçların ampirik tedavi seçeneği olarak göz önünde tutulması uygun olacaktır.

Dünyada ve ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzaması ve immünsüpresif durumlardaki artış TDM enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır. TDM kaynaklı enfeksiyonların spesifik bir görünümü yoktur ve bu durum tanıda gecikmelere yol açabilir. Hastalarda KOAH, astım gibi AC hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalık öyküsü, D vitamini eksikliği veya hemoptizi öyküsü, özellikle kanser veya immünsüpresif tedavi gibi durumların varlığında klinisyen tarafından ayırıcı tanıda mikobakteriyel enfeksiyonların da düşünülmesi uygun olacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Tüm hastaların demografik verilerine ulaşamamış olması, yüksek maliyet ve çalışma metoduna bağlı olarak TDM'lerin tamamına tür tanımlamasının yapılamamış olması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Yazar katısı: Fikir ve kavram GA, TB, Tasarım GA, LE, Denetleme ve danışmanlık GA, AA, EÖ, Veri toplama ve işleme LE, KE, AA, Analiz ve yorum GA, LE, TB, EÖ, Kaynak taraması LE, KE, TB, Makalenin yazımı LE, KE, Eleştirel düşünme GA, TB.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

Kaynaklar

1. Thangavelu K, Krishnakumariamamma K, Pallam G, et al. Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(3):320-323.
2. Zhou L, Xu D, Liu H, et al. Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria in Mainland China, 2000–2019: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:295.
3. Matsumoto Y, Kinjo T, Motooka D, et al. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. *Emerging Microbes & Infections*. 2019;8(1):1043-1053.
4. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Frontiers in immunology*. 2020;11:303.
5. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology*. 2021;10(2):96.
6. López-Roa P, Aznar E, Cacho J, et al. Epidemiology of Non-Tuberculous Mycobacteria isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39:1089-1094.
7. Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, et al. Distribution of nontuberculous mycobacteria strains. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2013;12(1):1-6.
8. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/TuberkuLozRehberi.pdf Ocak 2014'de basıldı. 22 Ağustos 2022'de erişildi.
9. Umrao J, Singh D, Zia A, et al. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center. *International journal of mycobacteriology*. 2016;5(3):288-293.
10. Aliyu G, El-Kamary SS, Abimiku Al, et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections among tuberculosis suspects in Nigeria. *PloS one*. 2013;8(5):e63170.
11. Nyamogoba H, Mbutia G, Mining S, et al. HIV co-infection with tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in western Kenya: challenges in the diagnosis and management. *African health sciences*. 2012;12(3):305-311.
12. Vande Weygaerde Y, Cardinaels N, Bomans P, et al. Clinical relevance of pulmonary non-tuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicentre retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:1-10.
13. Baek H-G. Study on the prevalence of lung disease of non-tuberculosis mycobacterium isolated from respiratory specimens in Gwangju Second Hospital over the last 10 years. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2020;52(4):349-355.
14. Özen N, ATİK TK, DURAN AÇ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kültür ve İlaç Duyarlılık Test Sonuçlarının Analizi ve Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımının İncelenmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(4):559-574.

15. Özçolpan OO, Sürücüoğlu S, Özkütük N, et al. Distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens and identified with DNA sequence analysis. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2015;49(4):484-493.
16. Park Y, Kim CY, Park MS, et al. Age-and sex-related characteristics of the increasing trend of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease in a tertiary hospital in South Korea from 2006 to 2016. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2020;35(6):1424.
17. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(7):970-976.
18. Koh W-J, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean Journal of Radiology*. 2002;3(3):145-157.
19. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. *Frontiers in medicine*. 2017;4:27.
20. Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, et al. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. *International journal of mycobacteriology*. 2015;4(1):7-17.
21. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(7):977-982.
22. Van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):1-9.
23. Dovriki E, Gerogianni I, Petinaki E, et al. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria from hospitalized patients and drinking water samples—examination of their correlation by chemometrics. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188:1-15.
24. Albayrak N, Simşek H, Sezen F, et al. Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 yıllarında tesbit edilen tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(4):560-567.
25. Bayram G, Emekdaş G. Mikobakteri Türlerinin İdentifikasyonunda Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Parça Uzunluk Polimorfizmi Tekniği ile Klasik Yöntemler Arasındaki Uyumun Belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2008;1(3):8-13.
26. Kim SH, Jhun BW, Jeong B-H, et al. The Higher Incidence of COVID-19 in Patients With Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Single Center Experience in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(32).
27. Aghajani J, Farnia P, Farnia P, et al. Effect of COVID-19 pandemic on incidence of mycobacterial diseases among suspected tuberculosis pulmonary patients in Tehran, Iran. *International Journal of Mycobacteriology*. 2022;11(4):415.
28. Koh W-J. Nontuberculous mycobacteria—overview. *Microbiology spectrum*. 2017;5(1):5.1. 11.
29. Jabbour J-F, Hamieh A, Sharara SL, et al. *Mycobacterium simiae*: harmless colonizer or deadly pathogen? *PLoS pathogens*. 2020;16(4):e1008418.
30. Chang H-Y, Tsai W-C, Lee T-F, et al. *Mycobacterium gordonae* infection in immunocompromised and immunocompetent hosts: a series of seven cases and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(1):524-532.
31. Johnston JC, Chiang L, Elwood K. *Mycobacterium kansasii*. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 2017:725-734.

32. Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. *British medical bulletin*. 2010;96(1):45-59.
33. Jeon K, Kim SY, Jeong BH, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: a case-control study. *Respirology*. 2013;18(6):983-988.
34. Rao S. Serum cholesterol, HDL, LDL levels in pulmonary tuberculosis: A clinico-radiological correlation and implications. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2009;17(2):99-101.
35. Hong JY, Yang GE, Ko Y, et al. Changes in cholesterol level correlate with the course of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):2885.
36. Abakay Ö, Şen HS. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı AC hastalıkları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(2):252-257.
37. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021;24:100244.
38. Wayne PA. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria Ns, and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24: USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.*
39. Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, et al. *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1).
40. Wang SQ JG, Wei GM, et al. Antimicrobial susceptibility and genotyping of *Mycobacterium intracellulare*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2018;41(7):539-54.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):420-431

doi:10.26559/mersinsbd.1202693

Bir il merkezinde aile sağlığı merkezlerine başvuran 18 yaş ve üzeri kadınlarda bel ağrısı sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

 Gülsüm ŞANLI ERKEKOĞLU¹,  Pınar ERBAY DÜNDAR¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Amaç: 18 yaş ve üstü kadınlarda bel ağrısı sıklığı ve ilişkili faktörleri belirlemektir. **Yöntem:** Çalışma Türkiye’de bir ilin merkez ilçesinde yer alan ve Kırsal Hekimlik Stajının yürütüldüğü üç aile sağlığı merkezine(ASM) 18-21.04.2022’de başvuran 18 yaş ve üstü kadınlarda, hayat boyu (HBA) ve anlık bel ağrısı (ABA) sıklığını belirlemek üzere yapılan kesitsel bir çalışmadır. Katılımcıların sosyodemografik, yaşam biçimi ve doğurganlık özellikleri, bel ergonomisi, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa formu, Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği çalışmanın bağımsız değişkenleridir. Tek değişkenli analizlerde ki-kare, çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon analizi kullanılmış, $p < 0.05$ olarak alınmıştır. **Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması 43.1 ± 12.9 ’dur. Kadınların %78.0’i evli, %24.6’sı ortaokul ve altı eğitime sahip, %51.3’ü çalışmıyor, %30.0’unun geliri giderinden az ve %45.7’si alt sosyal sınıf mensubudur. Kadınların %20.3’ü obez, %97.7’si fiziksel olarak inaktif/minimal aktif, %15’i anksiyeteye, %9.7 depresyona sahiptir. Kadınların %37.0’si ABA, %77.0’si HBA, %27.0’si kronik bel ağrısı yaşamıştır. Bel ağrısı olduğunda kadınların %41.6’sı bir sağlık kuruluşuna başvurmuş, en çok başvuru alan yer %28.1 ile ASM olmuştur. Katılımcıların HBA riskini bir doğum yapma 4.5(%95GA:1.7– 11.3)kat; iki ve üzeri doğum yapma 3.6(%95GA:1.4– 9.0)kat; sigara kullanma 3.1(%95GA:1.4–6.9)kat; sınırda anksiyete olması 2.8(%95GA:1.2– 6.6)kat artırmaktadır. 18 yaş ve üzeri kadınların ABA riskini, gelir düzeyinin gider düzeyine eşit olması 2.9(%95GA:1.1– 7.8)kat; bir doğum yapma 2.9(%95GA:1.1– 7.9)kat; iki ve üzeri doğum yapma 3.0(%95GA:1.1– 8.8)kat; anksiyete olması 2.3(%95GA:1.1– 4.8)kat artırmaktadır. Ayrıca ABA riski, 36-44yaş grubunda %40.0 daha az görülmektedir($p < 0.05$). **Sonuç:** Her dört kadından üçü daha önce HBA yaşamış; yaklaşık biri ABA yaşamaktadır. Kadınların tamamına yakını fiziksel aktivite yapmadığından koruyucu etkisi saptanamamıştır. HBA veya ABA yaşama durumunu etkileyen en önemli belirleyiciler doğum, gelir düzeyi, sigara ve anksiyetedir.

Anahtar kelimeler: Bel ağrısı, kadınlar, prevalans

Yazının geliş tarihi: 11.11.2022

Yazının kabul tarihi: 20.02.2023

Sorumlu yazar: Gülsüm Şanlı Erkekoğlu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa. Tel: 0543 4422595, E-posta: glmsnl510@gmail.com.

Study of the prevalence of low back pain in women aged 18 years and older who applied to the primary health care in a city center

Abstract

Aim: The aim of the study was to determine low back pain frequency and related factors in women aged ≥ 18 years. **Method:** This study was a cross-sectional study of the frequency of lifetime low back pain (LLBP) and point low back pain (PLBP) in women aged ≥ 18 years who applied to three Primary Health Centers (PHC) located in the central district of a province in Turkey on 18-21.04.2022. The independent variables were sociodemographic, lifestyle and fertility characteristics, waist ergonomics, International Physical Activity Questionnaire Short form, Hospital Anxiety-Depression Scale. Chi-square was used in univariate analyses, and logistic regression analysis was used in multivariate analyses, with $p < 0.05$. **Results:** The average age of the participants is 43.1 ± 12.9 . 78.0% of women are married, 24.6% have secondary school education or less, 51.3% are unemployed, 30.0% have income less than their expenses, and 45.7% belong to the lower social class. 20.3% of women are obese, 97.7% are physically inactive/minimally active, 15.0% have anxiety and 9.7% have depression. 37.0% of the women experienced PLBP, 77.0% experienced LLBP, and 27.0% experienced chronic low back pain. 41.6% of women applied to a health institution when had low back pain, the most frequently visited place was PHC with 28.1%. Giving birth increases the participants' LLBP risk by 4.5 (95% CI: 1.7-11.3) times, having two or more births 3.6 (95% CI: 1.4 - 9.0) times, smoking 3.1 (95% CI: 1.4-6.9) fold, having borderline anxiety increases it by 2.8 (95% CI: 1.2 - 6.6) times. The risk of PLBP in women aged 18 and over increases by 2.9 (95% CI: 1.1-7.8) times when their income level is equal to their expense level, 2.9 (95% CI: 1.1-7.9) times who give birth, 3.0 (95% CI: 1.1 - 8.8) times who having two or more births, 2.3 (95% CI: 1.1 - 4.8) times who having anxiety. Additionally, the risk of PLBP is 40.0% lower in the 36-44 age group ($p < 0.05$). **Conclusion:** Three out of every four women have experienced LLBP before; approximately one person experiences PLBP. Since almost all women do not engage in physical activity, its protective effect could not be detected. The most important determinants affecting the status of experiencing LLBP or PLBP are birth, income level, smoking and anxiety.

Keywords: Low back pain, women, prevalence

Giriş

Bel ağrısı kostal kenarın altında ve alt gluteal kıvrımların üzerinde lokalize olan, bacak ağrısının da eşlik edebildiği ağrı ve rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. ¹ Semptomların süresine göre, anlık (nokta bel ağrısı-ABA); akut (altı haftadan az sürenler); subakut (altı-oniki hafta arası sürenler); kronik (oniki haftadan uzun sürenler) ve hayat boyu (hayat boyu en az bir kez bel ağrısı yaşama-HBA) bel ağrısı olarak sınıflandırılmaktadır. ²

Dünya'da kadınlarda HBA prevalanslarına bakıldığında, 2011'de Japonya'da 20-79 yaş kadınlarda %84.5, 2011'de Kore'de 40-79 yaş kadınlarda %67.3, 2016'da Hindistan'da 18-65 yaş kadınlarda %65.0, 2018'de Brezilya'da ≤ 18

yaş kadınlarda ise %67.7 olarak saptanmıştır.³⁻⁶ Türkiye'de yapılan çalışmalara göre ise HBA prevalansı; Eskişehir'de 2003'te 20 yaş ve üzeri erişkinlerde %50.7, Manisa'da 2004'te 15-65 yaş kadınlarda %79.2, Ankara'da 2005'te brinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranlarda %79.4, Malatya'da 2006'da 18-69 yaş kadınlarda %92.0, Afyon'da 2008'de erişkinlerde %51.0, Diyarbakır'da 2015'te 15- 49 yaş kadınlarda %70.4 ve Manisa'da 2018'de 18-64 yaş kadınlarda %66.0 olarak saptanmıştır. ^{7-12,13}

Avustralya'da 2012'de yayınlanan 1980-2009 yılları arası 54 ülkenin çalışmalarının incelenmesiyle yapılan derlemede 11.9 ± 2.0 'lik ABA prevalansı ve 23.2 ± 2.9 'luk bir aylık prevalans saptanmıştır. ¹⁴ Global Burden of Disease

verileri kullanılarak yapılan çalışmaya göre yaşa göre standardize ABA prevalansı 1990'da %8.2 (%95 UI: %7.31-9.10) iken 2017'de %7.5'e (%95 UI: %6.75-8.27) düşmüştür. ¹⁵ 2006'da Malatya'da yapılan araştırmada ABA prevalansı %18.3, 2016'da İstanbul'da 3.basamak bir hastanede aile hekimliği polikliniğine başvuran 18 yaş üstü erişkinlerde ise %18.8 olarak saptanmıştır. ^{13,16}

Tüm dünyada görülen ve bütün toplumları ilgilendiren bel ağrısı 2019 yılında, Türkiye'de 7.7 milyon, Dünya'da 570 milyon kişiyi etkilenmiştir. ¹⁷⁻¹⁹ Engellilikle geçirilen yılların önde gelen nedenidir. ^{17,18} Bel ağrısının sebepleri incelendiğinde kişisel, fiziksel, maruz kalım, psikolojik ve psikososyal faktörler ana başlıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. ²⁰ Yaş, medeni durum, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, fiziksel aktivite ve ev işleri yapma durumu bel ağrısı ile ilişkili risk faktörlerinden bazılarıdır ^{15,16}

Nüfus yaşlandıkça küresel olarak bel ağrısı yaşayan bireylerin sayısının önümüzdeki yıllarda artış göstermesi muhtemel olduğundan; bu sorunun ileriki yıllarda daha da önem kazanacağı düşünülmektedir. ¹⁴ Bununla beraber kadınlarda erkeklerden daha yaygın görülen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. ^{4,6,13,16} Bu nedenle çalışmadaki amacımız ≥ 18 yaş kadınlarda HBA ve ABA sıklığının ve ilişkili faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın tipi

Çalışma; COVID-19 pandemisi nedeniyle hane bazlı veri toplanan epidemiyolojik bir kesitsel araştırma yapılamadığı için, kuruma başvuranlarda yürütülen kesitsel bir çalışmadır.

Araştırma yeri ve zamanı

Araştırma Türkiye'de bir ilin merkez ilçesinde yer alan ve Kırsal Hekimlik Stajının yürütüldüğü üç aile sağlığı merkezinde (ASM) 18-21.04.22 tarihlerinde yürütülmüştür.

Araştırma grubu

Araştırma grubunu veri toplama sürecinde ASM'lerine başvuran 18 yaş ve üstü kadınlar oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü daha önce aynı ilçede kadınlarda yürütülen bel ağrısı çalışmasında saptanan %66.0 prevalans ve Epi info-statcalc programında evreni bilinmeyen örneklem formülü kullanılarak %95 güven, %5 hata payında 344 kişi olarak saptanmıştır. ¹² Araştırmaya ASM'lerine başvuran ve araştırmaya katılmayı onaylayan 18 yaş ve üstü kadınlar dahil edilmiştir.

Veri toplama

Veriler yüz yüze görüşme tekniği ile altı kişiden oluşan ekip tarafından 61 soruluk bir anket formu kullanılarak toplanmıştır. Anket formu, veri toplama sürecinde ASM'lerine başvuruda bulunan 18 yaş ve üzeri kadınların sözel onamları alınarak araştırmaya katılmayı kabul eden kişilere uygulanmıştır. Anket formlarının doldurulması yaklaşık 15-20 dakika sürmüş, tek seferde ve öz bildirim yöntemiyle elde edilmiştir. Sonrasında boy ve vücut ağırlığı intern hekimler tarafından ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Araştırmanın katılım oranı (300/344) %87.2'dir.

Araştırmada kullanılan değişkenler

Bağımlı değişkenler ; Çalışmanın bağımlı değişkenleri 18 yaş ve üzeri kadınlarda hayat boyu bel ağrısı (HBA) ve anlık bel ağrısı (nokta bel ağrısı-ABA) yaşama durumudur. HBA "Hayatınızın herhangi bir zamanında en az bir kere tedavi gerektiren, günlük hayatınızı olumsuz etkileyen, hareketlerinizde kısıtlılığınaya yol açabilen bel ağrısı yaşadınız mı?" sorusuyla; ABA "Şu anda bel ağrısı şikayetiniz var mı?" sorusuyla sorgulanmıştır.

Bağımsız değişkenler; Araştırmadaki bağımsız değişkenlerini 18 yaş üstü kadınlara ait sosyodemografik özellikler, yaşam biçimi ve doğurganlık özellikleri, bel ergonomisi, fiziksel aktivite, anksiyete-depresyon ile ilişkili değişkenler oluşturmaktadır.

Ankette sosyodemografik özellikler başlığı altında; yaşı, eğitim durumu, eş eğitim durumu, çalışma durumu, medeni durumu,

gelir algısı, aile tipi, bakım verdiği kişi varlığı, sağlık güvencesi, göç durumu, göç ettiyse nereden göç ettiği ve kaç yıldır burada yaşadığı ve haneye en yüksek gelir getiren kişinin işi sorgulanmıştır. Sosyal sınıf tanımlaması için haneye en yüksek gelir getiren kişinin işi Boratav'ın kentsel sosyal sınıf şemasına göre belirlenmiş ve analizlerde alt ve üst sosyal sınıf olmak üzere iki kategoriye indirgenmiştir.²¹

Yaşam biçimi ve doğurganlık özelliklerini başlığı altında; sigara ve alkol kullanımı, kronik hastalık varlığı, çocuk sayısı, doğum sayısı, gebelik ve menopoz durumu, 0-5 yaş arası çocuk sayısı sorgulanmış, elektronik baskül ve boy ölçer yardımıyla boy-vücut ağırlığı ölçülmüştür. DSÖ'nün referans değerleri kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ)<18.5 düşük kilolu, 18.5-24.9 normal, 25-29.9 fazla kilolu, ≥30 obez olarak değerlendirilmiştir.^{22,23}

Araştırmacılar tarafından bel ağrısı ergonomisini belirlemek üzere; bel sağlığına dikkat etme, ağır yük kaldırma, yerden bir şey alırken veya yüksekte bir eşya alırken doğru davranışı uygulama, gün içinde oturarak veya ayakta uzun saatler durumu sorgulanmıştır. Her soru için risksiz ergonome davranışı gösterenler 0, riskli davranışı gösterenler 1 puan almış toplam puan medyan değerden bölünerek toplamda 0-1 puan alanlar risksiz ergonome davranışı gösterenler, 2 puan üzeri alanlar ise riskli ergonome davranışı gösterenler olarak değerlendirilmiştir.

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa formu (7 soru); yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır.²⁴ Formda belirtildiği üzere kişinin günlük aktivite düzeyleri standart MET değerleri kullanılarak (oturma:1.5 MET, yürüme:3.3 MET, orta şiddetli fiziksel aktivite:4.0 MET, şiddetli fiziksel aktivite:8.0 MET) hesaplanmakta, inaktif, minimum aktif ve çok aktif kategorilerine ayrılmaktadır.²⁵

Hastane Anksiyete -Depresyon Ölçeği (HAD); 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen Aydemir ve ark. tarafından.^{26,27} Türkçe geçerliliği yapılan ölçek toplam 14 sorudan oluşmakta, anksiyete ve depresyon alt ölçeğinin her biri

için 0-7 puan: normal, 8-10 puan: sınırda, 11 ve üstü puan: anormal olarak değerlendirilmektedir.

Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, Ort±SD ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde kategorik verilerde Ki-Kare Testi ve çok değişkenli analizde Logistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Analizler için p<0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygundur. Etik kurul onayı ve çalışmaya katılanların sözel onamları alınmıştır. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması veya anlaşmazlık bulunmamaktadır ve çalışma için aynı katkı veya parasal destek alınmamıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan kadınların yaş ortalamaları 43.1 ± 12.9'dur. Kadınların %78.0'inin medeni durumu evli, %87.0'si çekirdek aileye sahiptir. Kadınların %24.6'sı, eşlerinin %22.3'ü ortaokul ve altı eğitime sahiptir. Kadınların %51.3'ü çalışmıyor ve %30.0'unun geliri giderinden az, %1.7'sinin sağlık güvencesi yok, %45.7'si alt sosyal sınıf mensubudur. Kadınların %31.0'i bölgeye göçle gelmiş olup göç yılı ortalamaları 16.5 ± 13.4'tür.

Doğurganlık ve yaşam biçimi özelliklerine bakıldığında kadınların; %29.0'u sigara, %22.0'si sürekli/bazen alkol kullanmaktadır. %44.7'sinin kronik hastalığı mevcuttur, %33.0'ü menopoza girmiş ve %55.7'si iki ve üzeri doğum yapmıştır. Kadınların %17.3'ünün 0-5 yaş çocuğu, %5.3'ünün evde bakım verdiği biri vardır. Kadınların %2.0'si düşük kilolu, %48.7'si normal, %29.0'u fazla kilolu, %20.3'ü obezdir. Kadınların %97.7'si fiziksel olarak inaktif/minimal aktif, %2.3'ü çok aktiftir. Kadınların %24.7'si sınırda, %15'i anormal düzeyde anksiyeteye sahip ve %15.3'ü sınırda, %9.7 anormal düzeyde depresyona sahiptir. Kadınların %74.7'si ergonome açısından riskli davranışlar sergilemektedir.

Kadınların %77.0'si daha önce tedavi gerektiren, günlük hayatı olumsuz etkileyen, hareket kısıtlılığına yol açan bir bel ağrısı

(HBA) yaşamış, %37.0'si ABA yaşamaktadır. Araştırmaya katılanların %39.8'inde bel ağrısı başlama yaşı 18-29 olup %61.9'unda bel ağrısı kendiliğinden başlamıştır. Kadınların %41.6'sı bel ağrısı olduğunda bir sağlık kuruluşuna başvurmuş, en çok başvurulan yer ise %28.1 sıklıkla ASM olmuştur. Kadınların %42.0'si bel ağrısı için bir tanı almış, %63.2'sinde en uzun bel ağrısı süresi 0-15 gün sürmüştür, %62.3'ünün bel ağrısı günlük yaşantısını etkilemiştir. Bel ağrısı yaşayanlar ağrı anında %59.3 istirahat

etmiş, %49.8 ilaç kullanmış, %41.6 sağlık kurumuna başvurmuştur.

Çalışmamızda 45 yaş ve üstü olanlarda, eğitim düzeyi orta okul ve altı olanlarda, çalışmayanlarda, alt sosyal sınıfta olanlarda, 2 doğum ve üzeri doğum yapanlarda, menopoza girenlerde, fazla kilolu / obez olanlarda, sigara içenlerde, kronik hastalığı olanlarda, bel ergonomisi açısından riskli davranış gösterenlerde, anksiyetesi sınırdaki olanlarda HBA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 1).

Tablo1. Hayat Boyu Bel Ağrısı ve İlişkili Faktörler

	Hayat Boyu Bel Ağrısı				P*
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
<i>Yaş</i>					
35 yaş ve altı	59	69.4	26	30.6	0.01
36-44 yaş	61	73.5	22	26.5	
45 yaş ve üstü	111	84.1	21	15.9	
<i>Eğitim</i>					
Lise ve üzeri	166	73.5	60	26.5	0.011
Orta okul ve altı	65	87.8	9	12.2	
<i>Çalışma durumu</i>					
Çalışıyor	101	69.2	45	30.8	0.002
Çalışmıyor	130	84.4	24	15.6	
<i>Sosyal sınıf</i>					
Üst sosyal sınıf	118	72.4	45	27.6	0.039
Alt sosyal sınıf	113	82.5	24	17.5	
<i>Parite</i>					
Doğum yapmamış	30	54.5	25	45.5	<0.001
1 doğum	63	80.8	15	19.2	
2 doğum ve üzeri	138	82.6	29	17.4	
<i>Menopoz durumu</i>					
Hayır	144	71.6	57	28.4	0.002
Evet	87	87.9	12	12.1	
<i>VKI</i>					
Düşük /Normal kilo	104	68.4	48	31.6	<0.001
Fazla kilo/ Obezite	127	85.8	21	14.2	
<i>Sigara</i>					
Mevcut sigara içicisi olmayan	155	72.8	58	27.2	0.006
Mevcut sigara içicisi	76	87.4	11	12.6	
<i>Kronik hastalık</i>					
Yok	118	71.1	48	28.9	0.007
Var	113	84.3	21	15.7	
<i>Bel ergonomisi davranış durumu</i>					
Risksiz davranış	52	68.4	24	31.6	0.04
Riskli davranış	79	79.9	45	20.1	
<i>Anksiyete</i>					
Normal	128	70.7	53	29.3	0.006
Sınırdaki	65	87.8	9	12.2	
Anormal	38	84.4	7	15.6	

*Kikare testi

Araştırmamızda yapılan çok değişkenli analize göre; 18 yaş ve üstü kadınların bir doğum yapmış olması HBA riskini 4.5 (%95GA:1.7– 11.3) kat, iki doğum ve üzeri doğum yapmış olması HBA riskini

3.6(%95GA:1.4– 9.0) kat, sigara kullanıyor olması HBA riskini 3.1 (%95GA:1.4– 6.9) kat, sınırda anksiyeteye sahip olması ise HBA riskini 2.8(%95GA:1.2– 6.6) kat artırmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Hayat Boyu Bel Ağrısı için Regresyon Analizi

Özellik	Beta Puanı	p*	Odds Ratio (%95 GA)
<i>Doğum sayısı</i>			
Doğum yapmamış			1 (Ref.)
Bir doğum	1.5	0.002	4.5 (1.7–11.3)
İki doğum ve üzeri	1.3	0.007	3.6 (1.4 – 9.0)
<i>Sigara kullanımı</i>			
Mevcut sigara içicisi olmayan			1(Ref.)
Mevcut sigara içicisi	1.1	0.004	3.1 (1.4 – 6.9)
<i>Anksiyete</i>			
Normal			1 (Ref.)
Sınırda	1.0	0.016	2.8 (1.2– 6.6)
Anormal	0.8	0.121	2.2 (0.8 – 6.0)

*Binary lojistik Regresyon (Enter) R²: 0.27 Modele dahil edilen değişkenler: yaş, eğitim durumu, çalışma durumu, menopoz durumu, kronik hastalık varlığı, sosyal sınıf düzeyi, doğum sayısı, sigara kullanma durumu, VKİ, anksiyete seviyesi ve bel ergonomisi davranış durumu

Çalışmamızda eğitim düzeyi ortaokul ve altı olanlarda, çalışmayanlarda, medeni durumu evli olanlarda, geliri giderinden az olanlarda, çocuk sayısı 2 ve üzeri olanlarda, 2 doğum ve üzeri doğum yapanlarda, evde

bakım verdikleri biri olanlarda, fazla kilolu /obez olanlarda, kronik hastalığı olanlarda ve anksiyetesi anormal düzeyde olanlarda, ABA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.05, Tablo 3).

Tablo 3. Anlık Bel Ağrısı ve İlişkili Faktörler

	Anlık Bel Ağrısı				p*
	Var N	%	Yok n	%	
<i>Eğitim</i>					
Lise ve üzeri	69	30.5	157	69.5	<0.001
Ortaokul ve altı	42	56.8	32	43.2	
<i>Çalışma durumu</i>					
Çalışıyor	44	30.1	102	69.9	0.017
Çalışmıyor	67	43.5	87	56.5	
<i>Medeni durum</i>					
Evli	94	40.2	140	59.8	0.032
Bekar/ Boşanmış	17	25.8	49	74.2	
<i>Gelir düzeyi</i>					
Gelir > Gider	6	18.8	26	81.3	0.023
Gelir = Gider	66	37.1	112	62.9	
Gelir < Gider	39	43.3	51	56.7	
<i>Parite</i>					
Doğum yapmamış	10	18.2	45	81.8	0.001
1 doğum	28	35.9	50	64.1	
2 doğum ve üzeri	73	43.7	94	56.3	
<i>Evde bakım verilen biri</i>					
Yok	101	35.6	183	64.4	0.030
Var	10	62.5	6	37.5	
<i>VKI</i>					
Düşük kilo/ Normal kilo	42	27.6	110	72.4	0.001
Fazla kilo/Obezite	69	46.6	79	53.4	
<i>Kronik hastalık</i>					
Yok	53	31.9	113	68.1	0.043
Var	58	43.3	76	56.7	
<i>Anksiyete</i>					
Normal	57	31.5	124	68.5	0.008
Sınırdaki	31	41.9	43	58.1	
Anormal	23	51.1	22	58.9	

*Kikare

Araştırmamızda yapılan çok değişkenli analize göre; kişilerin 36-44 yaş bandında olması ABA riskini %40.0 azaltmaktadır. Ayrıca 18 yaş ve üzeri kadınlarda gelir düzeyinin gider düzeyine eşit olması ABA riskini 2.9 (%95GA:1.1- 7.8) kat, bir doğum yapmış olma ABA riskini 2.9 (%95GA:1.1- 7.9) kat, iki doğum yapmış olmak ABA riskini 3.0 (%95GA:1.1- 8.8) kat, anormal düzeyde anksiyeteye sahip olması ABA riskini 2.3(%95GA:1.1- 4.8) kat arttırmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Anlık bel ağrısı için regresyon analizi

Özellik	Beta Puanı	p*	Odds Ratio (%95 GA)
<i>Yaş</i>			
35 yaş ve altı			1 (Ref.)
36-44	-0.9	0.024	0.4 (0.2-0.9)
45 yaş ve üstü	-0.5	0.155	0.6 (0.3-1.2)
<i>Gelir düzeyi</i>			
Geliri giderinden fazla			1 (Ref.)
Geliri giderine eşit	1.0	0.040	2.9 (1.1-7.8)
Geliri giderinden az	0.9	0.092	2.5 (0.9-7.3)
<i>Parite</i>			
Doğum yapmamış			1 (Ref.)
1 doğum	1.0	0.043	2.9 (1.1-7.9)
2 doğum ve üzeri	1.1	0.042	3.0 (1.1-8.8)
<i>Anksiyete</i>			
Normal			1 (Ref.)
Sınırdan	0.6	0.071	1.8 (0.9-3.3)
Anormal	0.8	0.027	2.3 (1.1-4.8)

*Binary lojistik Regresyon (Enter) R²: 0.198 Modele dahil edilen değişkenler: yaş, eğitim durumu, medeni durumu, çalışma durumu, gelir düzeyi, evde bakım verilen birinin varlığı, kronik hastalık varlığı, parite, VKİ ve anksiyete seviyesi

Tartışma

Çalışmada 18 yaş ve üstü kadınlarda HBA prevalansı %77.0 olarak saptanmıştır. Çalışmamızla paralel olarak literatürde de HBA prevalansı %70.4-92.0 arasında değişmektedir.^{3,8,9,11,13} Çalışmamızdan farklı olarak 2003'te Eskişehir'de ve 2008'de Afyon'da erişkinlerde HBA prevalansı sırasıyla %50.7 ve %51.0 olarak saptanmıştır.^{7,10} Bel ağrısı daha çok kadınlarda görülen bir sorun olduğundan aradaki fark diğer çalışmaların kadın katılımcıların yanında erkek katılımcıları da içermesinden kaynaklanıyor olabilir. 2018'de Manisa'da kadınlarda HBA prevalansı %66.0 olarak saptanmıştır.¹² 2018 yılındaki Manisa çalışmasının sahada yürütülen epidemiyolojik bir araştırma olması ve kadınların yaş ortalamasının (38.9±12.4) daha düşük olması, çalışmamızın ise 43.1 ± 12.9 yaş ortalamasında kuruma başvuran kadınlarda yapılmış olması daha yüksek bir HBA sıklığı saptamamızın nedeni olabilir.

Çalışmamızda ABA prevalansı %37.0 olarak saptanmıştır. Literatürde çalışmamızı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.^{8,13,28}

Bunun yanında çalışmamızdan farklı olarak 1980-2009 yılları arasında yayınlanan araştırmalardan elde edilen bel ağrısının küresel yaygınlık araştırmasına göre ABA prevalansı %11.9 ± %2.0 olarak saptanmıştır.¹⁴ 2016'da İstanbul'da 3.basamak bir hastanede aile hekimliği polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü bireylerde ise %18.8 olarak saptanmıştır.¹⁶ Çalışmamızın sadece kadınlarda yapılması ve bel ağrısının yaşlı kişilerde daha sık görülen bir sorun olduğu düşünüldüğünde çalışmamızın yaş ortalamasının daha yüksek olması aradaki farkı açıklayabilir.

Çalışmamızın tek değişkenli analiz sonuçlarına göre 45 yaş ve üstü olan kadınlarda HBA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır fakat yapılan çok değişkenli analizlerde anlamını yitirmiştir. Çalışmamızla paralel olarak Manisa'da ve Malatya'da yapılan çalışmaların çok değişkenli analizlerine göre yaşın HBA yaşama riskini sırasıyla 6.2 kat (GA%95: 2.9-13.2) ve 3.3 kat (GA%95:1.9-5.8) arttırdığı saptanmıştır.^{12,13} İlerleyen yaşlarda kas-iskelet sisteminin esnekliğinin azalması, çalışma hayatının getirdiği fiziksel

yük, kadınlarda menopozla birlikte osteoporoz riskinin artması, kronik hastalıkların daha sık görülmesi gibi nedenler yaşla birlikte bel ağrısı yaşama riskinin artmasını açıklamaktadır.

Yaptığımız çalışmada gelir düzeyi ile HBA arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Fakat ABA için bakıldığında; çok değişkenli analizlerde gelir düzeyi gider düzeyine eşit olanlarda ABA yaşama riski 2.9 kat (GA%95: 1.1-7.8) daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızla benzer olarak İstanbul'da 2003'te 18-65 yaş arası bireylerde yapılan çalışmada gelir düzeyi düşük olanlarda anlamlı olarak daha yüksek ABA yaşama durumu saptanmıştır.²⁸ Daha az gelir getiren, daha ağır işlerde çalışan kadınlar ve yardım almadan sıklıkla ağır yük kaldırmak zorunda olan, çoklu risk altında olan ev hanımları bel sağlığı açısından kendini koruyamamaktadırlar.^{29,30}

Çalışmamızın çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, HBA yaşama riski; bir doğum yapanlarda 4.5 kat (GA %95: 1.7-11.3), iki doğum ve üzeri yapanlarda 3.6 kat (1.4 - 9.0); ABA yaşama riski, bir doğum yapanlarda 2.9 kat (GA %95: 1.1-7.9), iki doğum ve üzeri yapanlarda 3.0 kat (GA %95: 1.1-8.8) artmaktadır. Çalışmamızla paralel olarak Diyarbakır'da yapılan çalışmada gebelik sayısı 2 ve üzeri olan kadınlarda HBA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır.¹¹ Manisa'da 2004 yılında 15-65 yaş ev kadınlarında yapılan çalışmada da HBA ve ABA olan kadınların gebelik sayısı ortalamaları bel ağrısı olmayan kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur.⁸ Çalışmamızdan farklı olarak Afyon'da ve 2018'de Manisa'da yapılan çalışmalarda çok değişkenli analiz sonuçlarında gebelik sayısı ve HBA arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.^{10,12} Gebelikte mekanik stres, hormonal değişimler, fetüsün veya büyüyen uterusun lumbosakral sinir köklerine direkt basısı, anterior abdominal duvar kaslarının yetersizliğine bağlı spinal antigravite kaslarında gerilme, lomber lordozun artması ve ligaman laksitesinin artması gebelikte olan bel ağrısının nedenini açıklamaktadır.³¹

Çalışmamıza göre sigara kullanımı HBA yaşama riskini 3.1 kat (GA %95: 1.4 - 6.9) artırmaktadır. Çalışmamızla paralel olarak 2005'te Ankara'da yapılan çalışmada, 2018'de Manisa'da 18-64 yaş arası kadınlarda yapılan çalışmada, 2019'da Diyarbakır'da sağlık çalışanlarında yapılan çalışmada sigara kullananlarda ve İstanbul'da 3.basamak bir hastanede 18 yaş ve üstü bireylerde yapılan çalışmada 11 yıl ve üzeri sigara içenlerde HBA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.^{9,12,16,32} Çalışmamızdan farklı olarak Malatya'da 2006'da yapılan çalışmada ise HBA ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.¹³ Fakat ABA için bakıldığında; tek değişkenli analizlerde ABA ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sigara kullanımı dolaşım bozukluklarına sebep olduğundan kronik hastalıklarda risk artışına neden olduğu gibi bel ağrısı riskini de arttır.

Çalışmamıza katılan bireylerin sınırdaki anksiyeteye sahip olması HBA yaşama riskini 2.8 kat (GA %95: 1.2- 6.6) artırmaktadır. Çalışmamıza paralel olarak Mersin'de 2003'te yapılan çalışmada orta şiddette ve ciddi anksiyeteye sahip olan bireylerde ve Malatya'da 2006'da 18-69 yaş kişilerde yapılan çalışmada orta şiddette ve ciddi anksiyete tanımlanan bireylerde HBA yaşama durumu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.^{13,33} Ayrıca çalışmamıza göre bireylerin anormal anksiyeteye sahip olması ABA yaşama riskini 2.3 kat (GA %95: 1.1-4.8) artırmaktadır. Bel ağrısı yaşayan kişilerin yaşadıkları ağrı ve fiziksel kısıtlılık nedeni ile yaşam kaliteleri ciddi oranda etkilenmektedir. Öte yandan bu kişilerde bel ağrısının mı anksiyeteye yoksa anksiyetenin mi bel ağrısına neden olduğu tartışma konusudur. Prospektif çalışmalarla incelenmelidir.

Çalışmamızda kadınların fiziksel aktivite durumu ile HBA veya ABA yaşama durumu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Araştırmamızdaki kadınların neredeyse tamamına yakınının fiziksel olarak inaktif olması, bel ağrısı ile aradaki ilişkiyi saptayamamamıza neden olmuş olabilir. Literatür ise fiziksel olarak

inaktif olmanın bel ağrısı yaşama riskini arttırdığı yönündedir.^{11,34,35}

Sonuç ve Öneriler

Kadınlarda yüksek sıklıkta görülen bel ağrısı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Araştırmada her dört kadından üçü daha önce HBA yaşamış; yaklaşık biri ise ABA yaşamaktadır. Kadınlarda yaşla birlikte düşük gelir düzeyinin, doğum yapmanın, sigara kullanmanın ve anksiyetenin bel ağrısı yaşama riskini artırdığı saptanmıştır.

Bel ağrısı yaşama durumunu etkileyen en önemli belirleyici ise kadınların doğum yapmış olmasıdır. Gebelik ve doğum eyleminin çeşitli patofizyolojik yolaklarla bel ağrısını tetiklediği bilinmektedir. Bir veya daha fazla doğum yapan kadınların daha sonraki hayatlarında bel sağlığının korunmasına yönelik birinci basamağın önderliğinde çalışmalar yürütülmelidir. Sigara kullanımını önlemeye yönelik olarak; sigara bırakma polikliniklerinin sayıları artırılmalı, birinci basamak tarafından bu konuda hem kişilerin farkındalığı hem de sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmeleri sağlanmalıdır.

Son olarak her ne kadar aradaki ilişkiyi saptayamamış olsak da, bilindiği üzere düzenli fiziksel aktivite yapmak dolaşım; solunum; vücut postürü gibi birçok faktör üzerinden bel sağlığına fayda sağlayan en önemli etkenlerdendir. Bu nedenle bel sağlığının korunabilmesi için, birinci basamak sağlık kurumları liderliği ve yerel yönetimlerin de yardımıyla, daha hareketli bir yaşam sürme konusunda bireyler desteklenerek, egzersiz eğitimlerinin yanında bilinçlendirme çalışmaları yapılmalı ve yaşam alanları buna göre düzenlenmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. COVID-19 pandemisi nedeniyle epidemiyolojik bir saha çalışmasının gerçekleşmemiş olması sonuçlarımızın genellenebilirliği açısından en büyük kısıtlılıktır. Araştırmaya katılmayı kabul edenlerle veri toplanması katılımcı yanlılığına sebep olmuş olabilir. Fiziksel

aktivite ölçeğinde sorduğumuz sorularda katılımcılardan haftada kaç gün, kaç saat fiziksel aktivite yaptıkları sorgulandığından kişiler tam olarak hatırlayamamışlardır. Bu durum da hatırlama yanlılığına sebep olmuş olabilir.

Çalışmanın Güçlü Yanları

Çalışmanın birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuranlarda yapılması, fiziksel aktivite düzeyi ve anksiyete-depresyon için uluslararası ölçekler kullanılması, verinin yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanması güçlü yanlardır.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: EGŞ Tasarım: EGŞ, DPE; Analiz/Yorum: EGŞ, DPE ; Literatür İnceleme: EGŞ,DPE; Makale Yazımı: EGŞ,DPE

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışmada herhangi bir kurum veya kişiden finansal destek sağlanmamıştır.

Teşekkür: Veri toplama sürecindeki yardımlarından dolayı Dr. Ege Mert Keleş, Dr. Gizem Bozkurt, Dr. Oğuz Dülger, Dr. Şule Tunalı, Dr. Teslime Kepcen, Dr. Teslime Zeynep Ovalı'ya çok içten teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1815305992>.26 Aralık 2022'de erişildi.
2. VA/DoD Clinical Practice Guideline. (2022). The Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
3. Fujii T, & Matsudaira K. Prevalence of low back pain and factors associated with chronic disabling back pain in Japan. *Eur Spine J.* 2013;22(2):00586-012-2439-0.
4. Cho NH, Jung YO, Lim SH, Chung CK, & Kim HA. The Prevalence and Risk Factors of Low Back Pain in Rural Community

- Residents of Korea. *Spine*. 2012;37(24):2001-2010.
5. Bansal D, Asrar M, & Pushpendra D. Prevalence and Impact of Low Back Pain in a Community-Based Population in Northern India. *Pain Physician*. 2020;23:E389-E398.
 6. Gonzalez GZ, da Silva T, Avanzi MA, et al. Low back pain prevalence in Sao Paulo, Brazil: A cross-sectional study. *Braz J Phys Ther*,2021; 25(6): 837-845.
 7. Arslantaş D, Metintaş S, Kalyoncu C, Ünsal A, & Işıklı B. Eskişehir kırsal kesimi erişkinlerinde bel ağrısı sıklığı. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*. 2003;9(4):391-395.
 8. Dündar PE, Özyurt BC, Özmen D. Manisa'da kırsal bir bölgede kadınlarda bel ağrısı sıklığı; ev işleri ve diğer faktörlerle ilişkisi. *Ağrı Dergisi*.2006; 51-6.
 9. İlhan MN, Aksakal FN, Kaptan H, ve ark. Birinci basamakta yaşam boyu bel ağrısı sıklığı ve ilişkili sosyal ve mesleki risk etmenleri. *Gazi Medical Journal*. 2010;21(3).
 10. Altınel L, Köse KÇ, Ergan V, ve ark. Afyonkarahisar ilinde erişkinlerde bel ağrısı sıklığı ve etkileyen faktörler. *Acta Orthop Traumatol Turc*.2008; 42(5): 328-333.
 11. Baybaşın C, Saka G. 15-49 Yaş Aralığındaki Kadınlarda Bel Ağrısı Sıklığı, Etkileyen Faktörler ve Bel Ağrısının Fiziksel Aktivite Düzeyi ile İlişkisinin Belirlenmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*.2021; 6(3): 340-346.
 12. Sögüt Ç, Eser E. Manisa Şehzadeler Bölgesi'nde Yaşayan Erişkin 18-64 Yaş Arası Kadınlarda Yaşam Boyu Kronik Bel Ağrısı Prevalansı ve Nedenselliği. *Sağlık ve Toplum*.2020;30(2): 70-80.
 13. Özdemir F, Karaoğlu L, Özfirat Ö. Malatya il merkezinde yaşayan bireylerde boyun, sırt ve bel ağrısı prevalansları ve etkileyen faktörler. *Ağrı Dergisi*. 2013;25(1):27-35.
 14. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*.2012; 64(6): 2028-2037.
 15. Wu A, March L, Zheng X, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*,2020; 8(6).
 16. Esen ES, Toprak D. Bel ağrısı sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*.2018;18(4):460-469.
 17. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*.2018; 391:2356-67.
 18. Hurwitz EL, Randhawa K, Yun H, Côté P, Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*.2018; 27(6): 796-801.
 19. World Health Organization. WHO Rehabilitation Needs Estimator. <https://vizhub.healthdata.org/rehabilitation/>. 3 Ağustos 2022'de erişildi.
 20. Ferguson SA, Marras WS. A literature review of low back disorder surveillance measures and risk factors. *Clin Biomech*. 1997;12(4): 211-226.
 21. Boratav K. (2004). Sınıfların ve Grupların Sosyoekonomik Nitelikleri (2. Baskı, s.33-60). İmge Kitabevi.
 22. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1. 12 Ağustos 2022'de erişildi.
 23. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2013). Birinci Basamak Hekimler için Obezite ile Mücadele El Kitabı (s.28). Ankara.
 24. Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara, Türkiye: T.C. Hacettepe Üniversitesi.2005.
 25. IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. Retrieved October 12, 2022 from

- <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>, 2005.
26. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale, *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67: 361-370.
 27. Aydemir Ö, Güvenir T, Kuey L, Kültür S. Validity and reliability of Turkish version of the hospital anxiety and depression scale. *Türk Psikiyatri Derg*.1997; 8(4): 280-287.
 28. Eryavuz M, AYTEKİN A. Fabrika çalışanlarında bel ağrısı risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2003;49(5): 3-11.
 29. Jayson MIV. Chronic inflammation and fibrosis in back pain syndromes. The Lumbar Spine and Back Pain (3rd ed). New York: Churchill Livingstone.1987;411-18.
 30. Korkucak M, Tuncer İ, Güler M, ve ark. Kronik bel ağrılı hastalarda demografik özellikler ve bel okulunun etkinliği. *Romatizma Dergisi*.2006; 21(3): 87-90.
 31. Sarıdoğan ME, Kutsal GY. Bel ağrısı nedenleri ve epidemiyolojisi. 2000;s19-29). Güneş Kitabevi.
 32. Baybaşı, Ş. SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışanlarında bel ağrısı prevalansı ve bel ağrısını etkileyen faktörler [Yüksek Lisans Tezi]. Diyarbakır, Türkiye:T.C. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2019.
 33. Yazıcı K, Tot Ş. Bel ve Boyun Ağrısı Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2003;6(2): 95-101.
 34. Bejia I, Younes M, Jamila HB, et al. Prevalence and factors associated to low back pain among hospital staff. *Joint Bone Spine*. 2005;72(3): 254-9.
 35. Karabağ, Ö.O. Üniversite hastanesi çalışanlarında bel ağrısı prevalansı ve ilişkili risk faktörleri [Uzmanlık Tezi]. İzmir, Türkiye: T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.2010

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):432-442

doi:10.26559/mersinsbd.1208769

Hasta bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeylerine etkisi

 Özlem ŞAHİN ALTUN¹,  Duygu ÖZER²,  Eylül BAŞER³,

 Zeynep KARAMAN ÖZLÜ⁴

¹Atatürk Ü., Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği AD, Erzurum, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Ü., Sultan II. Abdulhamid Han Eğitim ve Arş. Hast., Psikiyatri AD, İstanbul, Türkiye

³Muş Alparslan Ü., Malazgirt Meslek Yüksekokulu, Sağlık Hizmetleri Bölümü, Muş, Türkiye

⁴Atatürk Ü., Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği AD, Erzurum, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma hasta bakış açısından acil serviste çalışan sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. **Yöntem:** Çalışma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı olarak Haziran-Ağustos 2022 tarihleri arasında, bir devlet hastanesinin acil servisine başvuran 740 hasta ile yapıldı. Veriler Bilgi Formu, Sağlık Bakımı İletişim Anketi (SBİA) ve Durumluluk Kaygı Envarteri (DKE) ile toplandı. **Bulgular:** Katılımcıların SBİA sözsüz yakınlık alt boyutu puan ortalamalarının 7.87±1.90, problem çözme alt boyutu puan ortalamalarının 15.53±3.67, saygı alt boyutu puan ortalamalarının 14.92±4.16, düşmanlığın olmaması alt boyutu puan ortalamalarının 9.70±2.48; DKE toplam puan ortalamalarının 48.51±4.47 olduğu saptandı. SBİA sözsüz yakınlık, problem çözme, saygı alt boyutları ile DKE toplam puan ortalaması arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeyleri üzerine etkisinin %18.2 oranında olduğu ve kaygı düzeyleri üzerine en fazla etkinin negatif yönde sözsüz yakınlık alt boyutu olduğu saptandı ($R^2=0.182$; $B=-1.061$; $p<0.001$). **Sonuç:** Hasta bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin iyi düzeyde algılandığı ve hastaların orta düzeyde kaygı yaşadığı belirlendi. Acil servis sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin iyi olarak algılanması, hastaların kaygı düzeylerini azalttığı bulundu. Sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerini geliştirecek hizmet içi eğitimlerin yoğunlaştırılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servisler, sağlık profesyoneli, iletişim becerisi, anksiyete

Yazının geliş tarihi: 14.02.2023

Yazının kabul tarihi: 02.08.2023

Sorumlu yazar: Duygu Özer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan II. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri ABD, İstanbul. Tel: 0506 1291978, E-posta: ozerduygu39@gmail.com.

The effect of health professionals' communication skills on patients' anxiety levels from patient perspective

Abstract

Aim: This study was conducted to evaluate the effect of communication skills of healthcare professionals working in the emergency department on patients' anxiety levels from the patient's perspective. **Methods:** This descriptive and correlational study was conducted with 740 patients who applied to the emergency department of a state hospital between June and August 2022. Data were collected using the Information Form, Health Care Communication Questionnaire (HCCQ) and State Anxiety Scale (SAS). **Results:** HCCQ nonverbal intimacy sub-dimension mean score of the participants was 7.87 ± 1.90 , problem solving sub-dimension mean score was 15.53 ± 3.67 , respect sub-dimension mean score was 14.92 ± 4.16 , absence of hostility sub-dimension score mean of 9.70 ± 2.48 ; the mean total score of SAS was found to be 48.51 ± 4.47 . A weakly significant negative correlation was found between the nonverbal intimacy, problem solving and respect sub-dimensions of HCCQ and, the mean total score of SAS ($p < 0.001$). It was found that the effect of communication skills of health professionals on anxiety levels of patients was 18.2% and the highest effect on anxiety levels was found to be the nonverbal closeness sub-dimension in a negative direction ($R^2 = 0.182$; $B = -1.061$; $p < 0.001$). **Conclusion:** From the patient perspective, it was determined that the communication skills of healthcare professionals were perceived as good and patients experienced moderate anxiety. It was found that the perception of good communication skills of emergency department healthcare professionals decreased the anxiety levels of patients. It may be recommended to intensify in-service trainings to improve the communication skills of healthcare professionals.

Keywords: Emergency services, health professionals, communication skills, anxiety

Giriş

Bireyin en önemli gereksinimlerinden birisi olan iletişim, insan ile bire bir etkileşim içerisinde olunan alanlar için stratejik bir öneme sahiptir.^{1,2} Özellikle insan ile her an temas halinde olan sağlık hizmetlerinde ise etkili iletişimin yeri tartışılmazdır.²⁻⁴ Etkili iletişim sağlık profesyoneli ile hastanın ilişkisinin kurulmasında merkezi bir unsurdur.⁴ Sağlık hizmetlerinde iletişim; hastanın anlama ve bilgi düzeyinin değerlendirilmesi, iletişim tercihinine göre bilgilendirilmesi, duygusunun anlaşılması ve duygusuna uygun cevap verilmesi gibi bileşenleri içermektedir.⁵ Bu bileşenleri içeren bir iletişim; kapsamlı ve objektif bir şekilde hasta bilgilerinin elde edilmesini sağlar ve doğru tedavi ve bakımın temelini oluşturur.^{4,5}

Etkili iletişim becerisine sahip olan sağlık profesyonellerinin; hasta, hasta yakını ve ekibiyle yapıcı ilişkiler kurabildiği ve problemlere daha etkili çözümler üretebildiği ve bunun da hastaların tedavi

sürecine olumlu yansıdığı belirtilmektedir.^{6,7} Ayrıca sağlık profesyonellerinin işlerinin daha hızlı yürüdüğü, stres düzeylerinin daha az olduğu ve iş yerinde kendilerini mutlu ve güvende hissettikleri bildirilmektedir.⁷⁻⁹ Hastalar yönünden bakıldığında etkili iletişim ile hastaların takip ve tedaviye daha istekli oldukları, tedavi uyumlarının arttığı, sağlık profesyonellerine olan memnuniyet düzeylerinin arttığı saptanmıştır.¹⁰⁻¹² Sağlık profesyonelleri ile olan iletişim sorunlarının ise; verilen hizmet kalitesinin azalmasına, tekrarlı yatışlara, sağlık bakım sistemleri üzerinde maliyet yükünün artmasına, sağlık profesyonellerinin hatalarının artmasına, hasta ve yakınlarının sağlık profesyonellerine karşı olumsuz tutumlar sergilemesine neden olduğu belirtilmektedir.^{13,14}

Hastane ortamında çeşitli birçok iletişim engelinden söz edilse de çok sayıda engelin olduğu birimlerden biri olarak ilk akla acil servisler gelmektedir.¹⁵ Acil servisteki öngörülemez hasta yoğunluğu,

gürültü, sınırlı sürede çok sayıda hastaya hizmet verme, personel eksikliği, 24 saat boyunca klinik bakımı verilmesi gibi faktörler kişiler arası iletişimi zorlayan çevresel etkenlerdendir.^{2,4,16} Bu nedenlere bağlı olarak acil servise başvuran hastalarda kaygı, korku gibi ruhsal sorunların sıklıkla yaşandığı bildirilmektedir.^{17,18} Bu ruhsal sorunlar hastaların tedaviyi tamamlayamamasına ve hatta hastalarda çeşitli komplikasyonlar (taşikardi, aritmi, hipertansiyon, ağrı, bulantı, kusma, solunum sıkıntısı, ölüm korkusu vb.) gelişmesine sebep olmaktadır.^{19,20} Dolayısıyla hastaların iyileşme süreçlerinin ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır.¹⁹⁻²¹ Literatürde, hastaların kaygı düzeylerini azaltacak en önemli etkenin sağlık profesyoneli ile hasta arasında kurulacak etkili iletişimin olduğu bildirilmektedir.^{5,22,23} Sağlık profesyoneli-hasta arasındaki etkili iletişim ile hastaların kaygı düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.²⁴⁻²⁶ Bu bağlamda bu çalışmada, hasta bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeylerine etkisini değerlendirmenin önemli olacağı düşünülmüştür. Bu çalışma ile literatüre önemli ve güncel verilerin kazandırılacağı söylenebilir. Ayrıca bu çalışma bulguları ile sağlık profesyoneli ile hasta arasındaki etkili iletişime vurgu yapılarak tedavi ve bakım kalitesinin artmasına olanak sağlanabilir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü

Bu araştırma, tanımlayıcı ve ilişki arayıcı olarak tasarlanmıştır.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma, bir devlet hastanesinin yetişkin acil servisinde Haziran- Ağustos 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı acil servis yeşil alan, sarı alan, kırmızı alan olmak üzere 3 muayene alanından oluşmakta ve toplam 15 gözlem yatağı bulunmaktadır. Acil servis bünyesinde toplamda 9 uzman hekim, 6 pratisyen hekim ve 25 hemşire çalışmaktadır. Gelen hasta sayısı mevsim ve

günlere göre değişmekle birlikte günlük ortalama 300 hasta civarındadır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evreni, devlet hastanesinin acil servisine Haziran- Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran kişiler oluşturdu. Günlük ortalama hasta başvurusuna göre araştırma evreni 30000 olarak kabul edildi. Buna göre çalışmada %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile en az 380 kişiye ulaşılması hedeflendi. Araştırmanın yapıldığı sürece 31273 kişinin başvurduğu görülmüş ve çalışmadan ayrılacak bireylerde göz önüne alınarak, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 740 kişi ile çalışma sonlandırıldı.

Araştırmaya alınma kriterleri;

18 yaş ve üzeri olması, yeşil (acil olmayan) ve sarı alan (hayati tehlikesi bulunmayan) hastası olması, çalışmaya katılmaya gönüllü olması, iletişim kurabilmesi, adli vaka (trafik kazası, intihar vb.) olmamasıdır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı. Çalışma yapılmadan önce Muş Alparslan Üniversitesi Etik Kurulundan 12.12.2021 tarihli ve 31311 numaralı etik kurul onayı ve çalışmanın yapılacağı hastaneden kurum izni alındı. Hastalar araştırma hakkında bilgilendirilerek, sözlü ve yazılı onamları alındı.

Verilerin Toplanması

Veriler, hastalar muayene olup tedavileri tamamlandıktan sonra taburculuk esnasında acil servis alanının hemen yanında bulunan özel görüşme odasında, sadece araştırmacı ve hastanın olacağı şekilde hastaların mahremiyetine uygun olarak, yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Anket formlarında yer alan sorular hastalar tarafından kendilerine en uygun olan cevaplara işaret konularak yaklaşık 20-30 dakika süre içerisinde dolduruldu. Tüm katılımcılara formları doldurmaya başlamadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlardan ölçükleri doldurmaları istendi. Ayrıca hastalara istedikleri zaman

çalışmadan ayrılacakları ve verilerinin gizli tutulacağı bilgisi verildi.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri; Bilgi Formu, Sağlık Bakımı İletişim Anketi (SBİA) ve Durumluluk Kaygı Envanteri (DKE) ile toplandı.

Bilgi Formu: Form literatür taraması sonucu oluşturulmuş olup^{5,15-17}, formun ilk bölümü hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik verilerden oluşurken; sağlık durumlarına ilişkin bölümde acil servise başvuru nedeni, acil servis triyaj alanı, kronik hastalığının ve ruhsal bozukluğunun varlığı durumu gibi toplamda 13 soruyu içermektedir.

Sağlık Bakımı İletişim Anketi (SBİA): Ölçek, Gremigni ve arkadaşları (2008) tarafından, ayaktan hasta bakımında, sağlık personelinin iletişim becerilerini ve hastalarla kurdukları iletişimin kalitesini hastaların perspektifinden değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.²⁷ Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kalkan ve Atlı Özbaş (2021) tarafından yapılmıştır.⁵ Ölçek, beşli Likert tipte ("1" davranışın hiç, "5" ise oldukça çok deneyimlendiğini gösterir) olup, 13 maddeden oluşmaktadır. Ölçek, sözsüz yakınlık (1-9. maddeler), problem çözme (10-11-12-13. maddeler), saygı (2-3-5-7. maddeler), düşmanlığın olmaması (4-6-8. maddeler) şeklinde dört alt boyuttan oluşmaktadır. Düşmanlığın olmaması alt boyutundaki maddeler ters puanlanmaktadır. Düşmanlığın olmaması alt boyutundan alınan puan azaldıkça; sözsüz yakınlık, problem çözme ve saygı alt boyutlarından alınan puan arttıkça, hastaların sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerini iyi düzeyde algıladıkları şeklinde yorumlanmaktadır. Türkçe geçerlik-güvenirlik çalışmasında ölçeğin bütününe ait Cronbach alfa değeri 0.83 olarak bulunurken; alt boyutlarının Cronbach alfa değerlerinin 0.72 ile 0.86 aralığında olduğu belirlenmiştir.⁵ Bu çalışmada ölçeğin bütününe ait Cronbach alfa değeri 0.93 olarak saptanırken; alt boyutların Cronbach alfa değerleri 0.73 ile 0.90 aralığında değişmektedir.

Durumluluk Kaygı Envanteri (DKE): Ölçek, Spielberg ve arkadaşları (1970) tarafından sağlıklı ve hastalık tanısı almış bireylerin durumluluk kaygı düzeylerinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir.²⁸ Türkçe uyarlama çalışması Öner ve Le Compte (1985) tarafından uyarlanmıştır.²⁹ Ölçek dördümlü Likert tipte (1=hiç, 4=tamamıyla aralığında) olup, 20 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte doğrudan ve tersine çevrilmiş ifadeler yer almaktadır. Ölçek puanı hesaplanırken doğrudan ve tersine dönmüş ifadelerin ayrı ayrı toplam ağırlıkları bulunduktan sonra doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlık puanından ters ifadelerin toplam puanı çıkarılır. Bu sayıya, önceden saptanmış ve değişmeyen bir değer olan 50 sayısı eklenir ve ölçek toplam puanı elde edilmiş olur.²⁹ Ölçek sonunda alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek puan ise 80'dir. Ölçek toplam puanında 20-39 puan aralığı 'hafif kaygı', 40-59 puan aralığı 'orta kaygı', 60-79 puan aralığı 'şiddetli kaygı' ve 80 puan 'panik değer' olarak değerlendirilmektedir.²⁹ Ölçeğin Türkçe uyarlama çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.84 olarak bulunurken²⁹; bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.96 olarak belirlenmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler, IBM SPSS 22 (Statistical Program for Social Sciences) kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov analizi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olduğu belirlendi. Tanımlayıcı verilerin analizinde sayı, aritmetik ortalama, yüzdelik dağılım ve standart sapma kullanıldı. Ölçekler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Korelasyon ve Çoklu Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayıları çok zayıf (0.00-0.25), zayıf (0.26-0.49), orta (0.50-0.69), güçlü (0.70-0.89) ve çok güçlü (0.90-1.00) olarak yorumlandı.³⁰ Ölçeklerin güvenilirlik katsayılarının hesaplanmasında Cronbach alfa katsayısı kullanıldı.

Bulgular

Katılımcıların yaş ortalamalarının 40.93 ± 16.63 (18-88) olduğu; %51.4'ünün kadın, %76.1'inin evli, %42.8'inin lise mezunu, %53.2'inin çalışmadığı ve %50'sinin ekonomik durumunu orta olarak algıladığı bulundu (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların %77.4'ünün acil serviste yeşil alanda ve %37.7'sinin solunum yolu hastalıkları nedeniyle takip edildiği, %96.6'sının daha önce acil servise başvurduğu, %69.2'sinin kronik hastalık tanısı ve %89.7'sinin ise herhangi bir ruhsal

bozukluk tanısının olmadığı belirlendi (Tablo 2).

Katılımcıların SBiA sözsüz yakınlık alt boyutu puan ortalamalarının 7.87 ± 1.90 , problem çözme alt boyutu puan ortalamalarının 15.53 ± 3.67 , saygı alt boyutu puan ortalamalarının 14.92 ± 4.16 , düşmanlığın olmaması alt boyutu puan ortalamalarının 9.70 ± 2.48 olduğu saptandı. DKE toplam puan ortalamaları 48.51 ± 4.47 olarak bulunurken; %94.3'ünün orta düzeyde kaygı yaşadığı belirlendi (Tablo 3).

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (n=740)

Özellikler	X ± SS	Min-Max
Yaş (yıl)	40.93 ± 16.63	18-88
	n	%
Yaş aralığı		
18-35	332	44.9
36-50	201	27.2
51-65	128	17.3
66-80	72	9.7
81+	7	0.9
Cinsiyet		
Kadın	380	51.4
Erkek	360	48.6
Medeni durum		
Evli	563	76.1
Bekar	148	20.0
Boşanmış/ayrı yaşıyor	29	3.9
Eğitim durumu		
Okuma yazma bilen	65	8.6
İlkokul/ortaokul mezunu	249	33.4
Lise mezunu	319	42.8
Üniversite mezunu	107	15.2
Çalışma durumu		
Çalışan	290	39.2
Çalışmayan	394	53.2
Emekli	56	7.6
Ekonomik durum		
Yüksek	83	11.2
Orta	370	50.0
Düşük	287	38.8
Sosyal güvence varlığı		
Evet	700	94.6
Hayır	40	5.4

X= Ortalama, SS=Standart sapma

Tablo 2. Katılımcıların Sağlık Durumları ile İlgili Özellikleri (n=740)

Özellikler	n	%
<i>Triyaj alanı</i>		
Yeşil alan	573	77.4
Sarı alan	167	22.6
<i>Acil servise başvurma sebebi</i>		
Kardiyak hastalıklar (göğüs ağrısı, MI vb.)	35	4.7
Nörolojik hastalıklar (baş ağrısı, SVO vb.)	86	11.6
Göğüs hastalıkları (ÜSYE, nefes darlığı vb.)	279	37.7
Gastrointestinal hastalıklar (karın ağrısı, bulantı/kusma, diare vb.)	131	17.7
Kas iskelet sistemi hastalıkları (romatizmal hastalık vb.)	123	16.6
Üriner sistem hastalıkları (İYE, böbrek ağrısı vb.)	31	4.2
Kadın doğum hastalıkları (dismenore vb.)	12	1.6
Travma ve yaralanma	43	5.8
<i>Daha önce acil servise başvurma durumu</i>		
Evet	715	96.6
Hayır	25	3.4
<i>Kronik hastalık varlığı</i>		
Evet	228	30.8
Hayır	512	69.2
<i>Ruhsal bozukluk varlığı</i>		
Ever	58	7.8
Hayır	682	92.2
<i>Ruhsal bozukluklar (n=58)</i>		
Anksiyete bozukluğu	30	51.7
Duygudurum bozukluğu	15	25.9
Madde kullanım bozukluğu	4	6.9
Somatoform bozukluk	3	5.2
Diğer (OKB, Mental Retardasyon vb.)	6	10.3

MI= Miyokard infarktüsü, SVO= Serebrovasküler olaylar, ÜSYE= Üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE= İdrar yolu enfeksiyonu, OKB= Obsesif kompulsif bozukluk

Çalışmaya katılan hastaların SBİA alt boyutları ile DKE toplam puan ortalaması arasındaki ilişki incelendiğinde; sözsüz yakınlık, problem çözme, saygı alt boyutları ile DKE toplam puan ortalaması arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$).

Çoklu doğrusal regresyon analizinde araştırmanın amacı doğrultusunda bir model oluşturuldu ve iletişimi becerilerinin kaygı düzeylerine etkisi değerlendirildi. Bu nedenle DKE bağımlı değişken olarak alındı. Bağımsız değişken olarak sözsüz yakınlık,

problem çözme, saygı alt boyutları alındı. Yapılan korelasyon analizi sonucunda ise düşmanlığın olmaması alt boyutu ile kaygı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığından, düşmanlığın olmaması alt boyutu regresyon analizine dahil edilmedi. Bu doğrultuda iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeyleri üzerine etkisinin %18.2 oranında olduğu belirlendi ($R^2=0.182$, $p<0.001$). Hastaların kaygı düzeyleri üzerine en fazla etkinin negatif yönde sözsüz yakınlık alt boyutu olduğu saptandı ($B=-1.061$; $p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 3. Katılımcıların Ölçek Puan Ortalamaları ve DKE Ölçeğinin Kesme Noktalarına Göre Dağılımları

Ölçekler	Ölçek Min- Max Puan Ortalamaları	Alınan Min- Max Puan Ortalamaları	X ± SS	
SBİA	Sözsüz yakınlık	2-10	2-10	7.87±1.90
	Problem Çözme	4-20	4-20	15.53±3.67
	Saygı	4-20	4-20	14.92±4.16
	Düşmanlığın Olmaması	3-15	4-15	9.70±2.48
	<i>Toplam (DKE)</i>	20-80	29-58	48.51±4.47
DKE	Hafif Düzeyde Kaygı (20-39)		20	2.7
	Orta Düzeyde Kaygı (40-59)		698	94.3
	Şiddetli Düzeyde Kaygı (60-79)		22	3.0
	Panik Düzeyde Kaygı (≥ 80)		-	-
		<i>Sayı</i>	<i>%</i>	

SBİA=Sağlık Bakımı İletişim Anketi, DKE=Durumluluk Kaygı Envanteri, X= Ortalama, SS=Standart sapma

Tablo 4. Katılımcıların SBİA ve DKE Arasındaki Regresyon ve Korelasyon Analizi

Ölçekler	DKE							
	SBİA	B	Std. hata	Regresyon ^a β	t	p	Korelasyon ^b r	p
Constant		42.462	0.675		62.867	<0.001		
Sözsüz Yakınlık		-1.061	0.147	-0.358	-5.768	<0.001	-0.358**	<0.001
Problem Çözme		-0.434	0.100	-0.264	-2.046	<0.05	-0.264**	<0.001
Saygı		0.300	0.070	-0.306	6.718	<0.001	-0.306**	<0.001
Düşmanlığın Olmaması		-	-	-	-	-	0.062	0.083
		R ² =0.182	F= 44.672	Durbin-Watson=2.024				

SBİA=Sağlık Bakımı İletişim Anketi, DKE=Durumluluk Kaygı Envanteri, a=Çoklu doğrusal regresyon analizi, Bağımlı değişken=DKE, b=Pearson korelasyon analizi, **=p<0.001

Tartışma

Bu çalışma hastaların bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeylerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmış olup, elde edilen bulgular literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin genel olarak iyi düzeyde algılandığı ve hastaların orta düzeyde kaygı yaşadığı belirlendi. Acil serviste çalışan sağlık profesyonellerinin iletişim becerileri ile hastaların kaygı düzeyleri arasında negatif yönde ilişki olduğu bulundu.

Çalışmaya katılan hastaların bakış açısından sağlık profesyonellerinin sözsüz yakınlık, problem çözme ve saygı alt boyutu puan ortalamalarının iyi düzeyde, düşmanlığın olmaması alt boyutu puan ortalamalarının orta düzeyde olduğu bulundu. Orcajada Munoz ve arkadaşları (2020) acil servise başvuran hastalar tarafından algılanan sağlık profesyonellerinin iletişim becerileri ilgili yapmış olduğu çalışmada sözsüz yakınlık alt boyutu puan ortalamasını orta düzeyde, problem çözme ve saygı alt boyutu puan ortalamalarını iyi düzeyde bulmuştur.²⁵ Seyed al-Shohdai ve arkadaşları (2019) acil

serviste çalışan hemşirelerin iletişim becerilerinin incelendiği çalışmada ise sözsüz yakınlık, problem çözme ve saygı alt boyutu puan ortalamaları orta düzeyde olduğu bulunmuştur.³¹ Capone (2016) tarafından ayaktan tedavi gören hastaların hekimler ile olan iletişim becerilerinin değerlendirildiği çalışmada problem çözme ve saygı alt boyutu puan ortalamalarını düşük düzeyde bulmuştur.³² McCarthy ve arkadaşları (2013) acil servis çalışanlarının iletişim becerilerinin hastaların perspektifinden değerlendirildiği çalışmada acil servis çalışanlarının iletişim becerileri puan ortalamalarının iyi düzeyde olduğu bulunmuştur.³³ Clever ve arkadaşları (2008) hasta-doktor iletişiminin hastanın aldığı bakımdan memnun kalma düzeyi üzerine yapmış olduğu çalışmada doktorların iletişim becerileri puan ortalamaları iyi düzeyde bulunmuştur.³⁴ Bizim çalışmamızda da hasta bakış açısından acil serviste çalışan sağlık profesyonellerinin hastalar ile sözsüz yakınlık kurdukları, hastaların problemlerini çözdükleri ve saygılı davrandıkları anlaşılmaktadır. Ayrıca bu çalışmada düşmanlığın olmaması alt boyutu puan ortalamasının diğer alt boyutlara göre daha düşük bulunması da istenen bir durumdur. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda farklı düzeylerde sonuçlar elde edilmiştir, bu farklılığın sebebi olarak bu çalışmaların yapılmış olduğu ülkelerdeki sağlık sistemlerinin farklı olması, sağlık profesyonellerinin çalışma şartları, iş yükü, eğitim düzeyleri ve hasta yoğunluğunun farklı olması gibi sebepler sıralanabilir. Ayrıca çalışmalara katılan hastaların kişilik özellikleri, ruhsal durumları, hastaneye başvuru sebepleri ve iletişimi algılama biçimleri gibi hasta kaynaklı nedenler de iletişim düzeylerini algılamada etkili olmuş olabilir.

Çalışmaya katılan hastaların DKE puan ortalamalarının dağılımı incelendiğinde; neredeyse tamamının orta düzeyde kaygı yaşadığı bulundu. Parlar Kılıç ve arkadaşları (2015) acil servise başvuran hastaların kaygı ve ağrı düzeylerini incelediği çalışmada hastaların başvuru esnasındaki DKE puan ortalamaları orta düzeyde kaygı yaşadıklarını göstermiştir.³⁵

Tekin ve arkadaşları (2020) acil servise başvuran hastaların kaygı düzeylerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada hastaların kaygı düzeylerinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur.¹⁸ Considine ve arkadaşları (2021) acil serviste bekleme süresi ile hastaların kaygı düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada ilk başvuruda hastaların kaygı düzeylerinin nispeten daha düşük olduğu, bekleme süresi arttıkça kaygı düzeylerinin arttığı görülmüştür.³⁶ Literatür incelendiğinde acil servise başvuran hastaların belli düzeylerde kaygı yaşadığı görülmektedir. Acil servise başvuran hastaların akut gelişen sağlık sorunları, işlemlere hazırlıksız olmaları gibi nedenlerle kaygı düzeyleri yüksek olabilir.²⁶ Bu nedenle bu birimlere başvuran hastaların belli düzeylerde kaygı yaşadığı göz önünde bulundurularak hastaların tedavi ve bakım süreci planlanmalıdır. Sağlık profesyonellerinin hastalara işlemler konusunda açıklama yapmaları, hastaları işlemlere hazırlamaları, mahremiyetine özen göstermeleri, bireye saygı duymaları gibi müdahaleler hastaların kaygılarını azaltacak girişimler arasında sayılabilir.

Bu çalışmada sağlık profesyonellerinin sözsüz yakınlık, problem çözme, saygı puan ortalamaları arttıkça, hastaların kaygı düzeylerinin azaldığı bulunurken; sözsüz yakınlık, problem çözme, saygı alt boyutlarının kaygı puanlarına %18.2 oranında etkisinin olduğu belirlendi. Ayrıca hastaların kaygı düzeyleri üzerine en fazla etkinin negatif yönde sözsüz yakınlık alt boyutu olduğu saptandı. Orcajada Munoz ve arkadaşlarının (2020) çalışmada acil servise başvuran hastalar tarafından algılanan sağlık profesyonellerinin iletişim becerileri ile algılanan bakımın kalitesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.²⁵ Morasso ve arkadaşları (2015) iletişim ve problem çözme becerileri iyi düzeyde olan sağlık profesyonelleri tarafından tedavi edilen hastaların kaygı düzeylerinin daha az olduğunu bulmuştur.²⁴ Semedo ve arkadaşları (2020) manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) sırasında kaygı düzeyi yüksek olan hastalara etkili iletişim ve problem çözme eğitimi almış olan sağlık profesyonelleri tarafından

bilgilendirme yapıldığında hastaların kaygı düzeylerinde belirgin şekilde azalma olduğu görülmüştür.²⁶ Kusuma ve arkadaşları (2021) COVID-19 hastaları ile yaptığı çalışmada bakım veren hemşirelerin hastaların ihtiyaçlarına ve mahremiyetine saygı duyması ve etkili iletişim kurmasının hastaların kaygı düzeylerini azalttığını bulmuşlardır.³⁷ Yapılmış benzer çalışmalar incelendiğinde bu çalışmadan elde edilen verilerin literatür ile benzer olduğu görülmüştür. Acil servis gibi yoğun çalışma ortamında yapılan bu çalışmada da sağlık profesyonellerinin hastaları ile etkili iletişim kurduklarında hastaların kaygı düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Bu çalışma ile sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastalar üzerindeki önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Bu nedenle öncelikle sağlık profesyonellerinin etkili iletişim kurma becerileri, hangi alanlarda ihtiyaçlarının olduğu ve desteklenmeleri gerektiği tespit edilmelidir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada hasta bakış açısından sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin iyi düzeyde algılandığı ve hastaların çoğunluğunun orta düzeyde kaygı yaşadığı saptandı. Ayrıca sağlık profesyonellerinin hastaları ile kurdukları etkili iletişim becerilerinin, hastaların yaşadığı kaygıyı azalttığı bulunmuştur. Acil servisteki sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin hastaların kaygı düzeyleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda sağlık profesyonellerinin almış olduğu lisans eğitiminde terapötik iletişime daha çok odaklanılmalı ve iletişim becerilerini artırmaya yönelik dersler eklenmelidir. Bunun yanı sıra hastanelerde hizmet içi eğitimlerde terapötik iletişim, etkili iletişim konuları ele alınmalıdır. Ayrıca acil servislerin çalışma koşullarının iyileştirilmesi, sağlık profesyonellerinin sayısının artırılması, çalışan kişi başına düşen hasta sayısının azaltılması ve çalışma saatlerinin azaltılması gibi girişimler sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerini olumlu yönde etkileyecek müdahalelerden olabilir. Sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin, hasta tedavi ve bakım sürecine

yansımalarını değerlendiren başka çalışmaların yapılması da önerilebilir.

Yazar katkısı: Fikir/Kavram: DÖ, ÖŞA; Veri Toplama/Literatür Tarama: DÖ, EB; Analiz/Yorum: DÖ, ÖŞA, ZKÖ; Makale Yazımı: DÖ, ÖŞA; Yayınlanacak Son Haline Onay Vermek: DÖ, ÖŞA, EB, ZKÖ.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

Kaynaklar

1. Slade D, Manidis M, McGregor J, et al. Communicating in hospital emergency departments. *New York: Springer*; 2015. doi: 10.1007/978-3-662-46021-4
2. Roh H, Park KH. A scoping review: communication between emergency physicians and patients in the emergency department. *J Emerg Med*. 2016;50(5):734-743. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.11.002
3. Sibiya MN. Effective communication in nursing. London: *IntechOpen*; 2018;119. doi: 10.5772/intechopen.74995
4. Pun JK, Matthiessen CM, Murray KA, Slade D. Factors affecting communication in emergency departments: doctors and nurses' perceptions of communication in a trilingual ED in Hong Kong. *Int J Emerg Med*. 2015;8(1):1-12. doi:10.1186/s12245-015-0095-y
5. Kalkan EC, Atlı Özbaş A. Sağlık Bakımı İletişim Anketi'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *THDD*. 2021;2(1):42-53.
6. McNeill C, Shattell M, Rossen E, Bartlett R. Relationship skills building with older adults. *J Nurs Educ*. 2008;47(6):269-271. doi:10.3928/01484834-20080601-07
7. Başol E. Hasta ile sağlık çalışanları (doktor ve hemşire) arasındaki iletişim

- sorunları ve çözüm önerileri. *International Anatolia Academic Online Journal Social Sciences Journal*. 2018;4(1):76-93.
8. Rimal RN, Lapinski MK. Why health communication is important in public health. *Bull World Health Organ*. 2009;87(4):247-247a. doi:10.2471%2FBLT.08.056713
 9. Kaya B, Çelik R, Antalya ÖL. Hasta hekim iletişimi ile hekimin tekrar tercih edilmesi ilişkisi: Bir kamu hastanesi örneği. *Sosyal, Beşeri ve İdari Bilimler Dergisi*. 2019;2(11):801-814.
 10. Ratna H. The importance of effective communication in healthcare practice. *Harvard Public Health Review*. 2019;23:1-6.
 11. Chichirez C, Purcărea V. Interpersonal communication in healthcare. *J Med Life*. 2018;11(2):119-122.
 12. Ghosh AK, Joshi S, Ghosh A. Effective patient-physician communication-a concise review. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(6):53-57.
 13. Öztürk H, Babacan E. Violence applied to health personnel working at hospitals by patients/their relatives: the causes and factors regarding violence. *J Health Nurs Manage*. 2014;1:70-80. doi:10.5222/SHYD.2014.070
 14. Bozkir C, Tekin C, Mete B, Nacar E, Ozer A. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi asistan doktorların iletişim becerileri, empatik eğilimleri ve etkileyen faktörler. *Med Science*. 2015;4(3):2473-2487.
 15. Blackburn J, Ousey K, Goodwin E. Information and communication in the emergency department. *Int Emerg Nurs*. 2019;42:30-35. doi:10.1016/j.ienj.2018.07.002
 16. Edirne T, Edirne Y, Atmaca B, Keskin S. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servis hastalarının özellikleri. *Van Tıp Dergisi*. 2008;15(4):107-111.
 17. Uğrak U, Cihangiroğlu N, Uzuntarla Y, Teke A. Hastaların sürekli kaygı düzeyleri ile acil sağlık hizmetlerini kullanma eğilimlerinin analizi. *Bartın Üniversitesi İİBF Dergisi*. 2016;7(13):208-225.
 18. Tekin E, İbrahim Ö, Çakmak F, Bayramoğlu A. Acil servis yoğun bakımda yatan hastaların memnuniyet ve kaygı düzeylerini etkileyen etmenlerin belirlenmesi. *J Nursology*. 2020;23(2): 277-286. doi:10.17049/ataunihem.628040
 19. Akinsulore A, Owojuyigbe AM, Faponle AF, Fatoye FO. Assessment of preoperative and postoperative anxiety among elective major surgery patients in a tertiary hospital in Nigeria. *Middle East J Anaesthesiol*. 2015;23(2): 235-240.
 20. Almalki MS, Hakami OAO, Al-Amri, A M. Assessment of preoperative anxiety among patients undergoing elective surgery. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2017;69(4):2329-2333. doi: 10.12816/0041537
 21. Demirhan İ, Pınar G. Postoperatif iyileşmenin hızlandırılması ve hemşirelik yaklaşımları. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi*. 2014;2(1):43-53.
 22. Ranjan P, Kumari A, Chakrawarty A. How can doctors improve their communication skills? *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):JE01-JE04. doi:10.7860%2FJCDR%2F2015%2F12 072.5712
 23. Lang EV. A better patient experience through better communication. *J Radiol Nurs*. 2012;31(4):114-119. doi:10.1016%2Fj.jradnu.2012.08.001
 24. Morasso G, Caruso A, Belbusti V, Carucci T, Chiorri C, Clavarezza V, et al. Improving physicians' communication skills and reducing cancer patients' anxiety: a quasi-experimental study. *Tumori*. 2015;101(1):131-137. doi:10.5301/tj.5000230
 25. Orcajada Munoz I, Amo Setien FJ, Diaz Agea JL, Hernandez Ruiperez T, Adanez Martinez MDG, Leal Costa C. The communication skills and quality perceived in an emergency department:

- The patient's perspective. *J Clin Nurs*. 2020;26(3):e12831. doi:10.1111/ijn.12831
26. Semedo CS, Diniz AM, Heredia V. Training health professionals in patient-centered communication during magnetic resonance imaging to reduce patients' perceived anxiety. *Patient Educ Couns*. 2020;103(1):152-158. doi:10.1016/j.pec.2019.08.003
27. Gremigni P, Sommaruga M, Peltenburg M. Validation of the Health Care Communication Questionnaire (HCCQ) to measure outpatients' experience of communication with hospital staff. *Patient Educ Couns*. 2008;71(1):57-64. doi:10.1016/j.pec.2007.12.008
28. Spielberg CD. Manual for state-trait anxiety inventory. Consulting Psychologists Press, California; 1970.
29. Öner N, Le Compte A. Süreksiz Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı, 1. Baskı, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1983:1-26.
30. Coşansu E. Korelasyon testleri. İçinde: S Erdoğan, N Nahcivan, MN Esin, ed. *Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik*. 4. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014:152-159.
31. Seyed al-Shohdai M, Ahmadi M, Haqqani H. The correlation between the anxiety of the family members of the patients referring to the emergency department and their views on the communication skills of nurses. *Iranian Journal of Nursing*. 2019;32(119):87-98. doi:10.29252/ijn.32.119.80
32. Capone V. Patient communication self-efficacy, self-reported illness symptoms, physician communication style and mental health and illness in hospital outpatients. *J Health Psychol*. 2016;21(7):1271-1282. doi:10.1177/1359105314551622
33. McCarthy DM, Ellison EP, Venkatesh AK, et al. Emergency department team communication with the patient: the patient's perspective. *J Emerg Med*. 2013;45(2):262-270. doi:10.1016/j.jemermed.2012.07.052
34. Clever SL, Jin L, Levinson W, Meltzer DO. Does doctor-patient communication affect patient satisfaction with hospitalcare? Results of an analysis with a novel instrumental variable. *Health Serv Res*. 2008;43(5):1505-1519. doi:10.1111/j.1475-6773.2008.00849.x
35. Parlar Kılıç S, Karadağ G, Oyucu S, et al. Effect of music on pain, anxiety, and patient satisfaction in patients who present to the emergency department in Turkey. *Jpn J Nurs Sci*. 2015;12(1):44-53. doi:10.1111/jjns.12047
36. Considine J, Berry D, Rasmussen B, et al. Impact of emergency department length of stay on anxiety and comfort in older people. *Int Emerg Nurs*. 2021;56:100974. doi:10.1016/j.ienj.2021.100974
37. Kusuma E, Nastiti AD, Handayani D, Puspitasari RH. The relationship between nurse caring behavior and anxiety levels among Covid-19 patients. *Nurse and Holistic Care*. 2021;1(2): 82-88. doi:10.33086/nhc.v1i2.2309

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):443-452

doi: 10.26559/mersinsbd.1231573

Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve katater ilişkili üriner enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi düzeyleri

 Ezgi DİRGAR¹,  Ayşe ŞAHİN²,  Soner BERŞE³

¹ Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

² Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

³ Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

Öz

Amaç: Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve katater ilişkili üriner enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi düzeylerinin belirlenmesidir. **Yöntem:** Tanımlayıcı, kesitsel tipte olan bu çalışma, Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında Türkiye’de Güneydoğu Anadolu bulunan, sosyal medya ve akıllı telefon kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 213 hemşire ile yapıldı. Çalışmanın verileri Kişisel bilgi formu, Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği ve Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği ile toplandı. Verilerin analizinde betimleyici istatistiklerin yanı sıra Spearman korelasyon ve path analizi kullanıldı. **Bulgular:** Hemşirelerin Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği toplam puan ortalaması 59.92 ± 8.09 ve Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeğinin toplam puan ortalaması ise 60.96 ± 7.11 olarak saptandı. Kadın hemşirelerin, lisansüstü eğitim mezunu ve yoğun bakımda çalışan hemşirelerin, Kanıta dayalı uygulama ile ilgili eğitim alan hemşirelerin Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği ile Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği toplam puan ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. **Sonuç:** Bu çalışmada hemşirelerin kanıta dayalı tutumlarını orta düzeyde, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları önleme tutumun iyi düzeyde olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik, kanıta dayalı hemşirelik, tutum, üriner sistem enfeksiyonu

Yazının geliş tarihi: 12.01.2023

Yazının kabul tarihi: 23.06.2023

Sorumlu yazar: Ezgi Dirgar, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Gaziantep/Türkiye. Tel: 0534 3885574, E-posta: ezgi.dirgar@gmail.com

Nurses' attitudes to evidence-based nursing and their knowledge levels to prevent catheter-related urinary infection

Abstract

Aim: To determine nurses' attitudes towards evidence-based nursing and their level of knowledge about preventing catheter-related urinary infection. **Method:** This descriptive, cross-sectional study was conducted with 213 nurses who used social media and smartphones and who agreed to participate in the study in Turkey, in Southeastern Anatolia, between March and June 2022. The data of the study were collected with the Personal Information Form, the Evidence-Based Attitude towards Nursing Scale, and the Catheter-Related Urinary System Infections Control Measures Scale. In addition to descriptive statistics, Spearman correlation and path analysis were used in the analysis of the data. **Results:** The total mean score of the nurses' OHSAS was 59.92 ± 8.09 , and the total mean score of the Catheter-Related Urinary System Infections Control Measures Scale was 60.96 ± 7.11 . It was determined that female nurses, postgraduate nurses and nurses working in the intensive care unit, and nurses who received training on CDU had a higher mean score on the SSRI and the Catheter-Related Urinary System Infections Control Measures Scale. **Conclusion:** In this study, it was determined that the evidence-based attitudes of the nurses were moderate, and the attitude to prevent catheter-related urinary tract infections was at a good level.

Keywords: Nursing, evidence-based nursing, attitude, urinary tract infection

Giriş

Kanıta dayalı hemşirelik (KDH), hastalara en iyi bakımı verebilmek için bilimsel yöntemlerle elde edilen mevcut en iyi ve geçerli kanıtların hasta tercihleri ve hemşirelerin klinik deneyimleri ile birleştirilerek, hemşirelik bakımında kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır.¹⁻³ Uluslararası Hemşireler Konseyi'ne göre, kanıta dayalı uygulama, hemşirelik disiplininin teori ile uygulama arasındaki farkı en aza indirmenin bir yoludur.⁴ Kanıta dayalı uygulama (KDU) ilkelerinin uygulanması bakım kalitesinin artmasına ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmakla birlikte hemşirelik uygulamalarının bilimselleşmesini, yeni politika ve prosedürlerin kullanılmasını sağlamaktadır.⁵⁻⁸ Başka bir boyutta değerlendirildiğinde; KDU ile hasta memnuniyetinin arttığı, gereksiz ve etkisiz uygulamaların ortadan kaldırıldığı, kaynakların daha verimli kullanıldığı ve maliyetler ile hastanede kalış süresinin azaldığı belirtilmektedir.⁹ Hemşirelerin, KDU hakkında bilgi sahibi olmaları ve bu bilgileri kendi uygulama alanlarına entegre etmeleri için olumlu bir tutum sergilemeleri büyük önem taşır. Literatüre göre, hemşireler KDU

hakkındaki bilgilerini ne kadar çok arttırlırlarsa, hemşirelik uygulamalarına bu bilgileri o kadar çok aktarırlar.¹⁰ Bu nedenle hemşirelerin klinikte verdikleri sağlık bakım hizmetlerindeki kanıta dayalı uygulama tutumlarını belirlemek önem arz etmektedir.

Dünya genelinde katetere bağlı gelişen enfeksiyonların başında üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir. Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Ağı verilerine göre, yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyonların %23'ünü üriner sistem enfeksiyonlarının oluşturduğu, üriner sistem enfeksiyonlarının ise yaklaşık %95'inin üriner kateter ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹¹ Üriner kateter uygulamasını ve takibini yapan sağlık ekibinin başında hemşireler bulunmaktadır, dolayısıyla ÜSE'nin önlenmesinde hemşirelerin payı ve katkısı yadsınamazdır.¹²

Kateter takılırken aseptik tekniklere dikkat edilmesi, üriner kateterin takılmasından ve bakımından sorumlu personele periyodik olarak eğitim verilmesi ve kateterin en kısa sürede çıkartılması ve gereksiz kateterizasyondan kaçınılması Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

(Kİ-ÜSE)'nin önlenmesinde uygulanan kanıta dayalı uygulamalardandır.^{13,14} Yapılan çalışmalar, KDU ile oluşturulan bakım paketlerinin Kİ-ÜSE insidansını azalttığını ve hasta sonuçlarının iyileştiğini göstermektedir.^{15,16} Bu sebeple hemşirelerin, üriner sistem ile ilgili uygulamaları KDU kapsamında çok iyi bilmesi ve oluşabilecek komplikasyonları en düşük seviyede tutmak için yeterli bilgi ve tutuma sahip olması gerekir. Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve katater ilişkili üriner enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır;

- Hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutum düzeyleri nasıldır?
- Hemşirelerin katater ilişkili enfeksiyonları önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ve tutumları ne seviyededir?
- Hemşirelerin sosyodemografik özellikleri kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumlarını ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları önlemeye yönelik bilgi ve tutumlarını etkiler mi ?
- Hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumları ile kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları önlemeye yönelik bilgi ve tutumları arasında ilişki var mıdır?

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte planlandı.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi: Araştırmanın evrenini Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görev yapan, sosyal medya ve akıllı telefon kullanan hemşireler oluşturdu. Örneklem ise; güç analizi (G. Power-3.1.9.2) programı kullanılarak belirlendi. %80 güç düzeyinde örneklem büyüklüğü Aslan H.(2021)' nin çalışması referans alınarak¹⁰, $\alpha=0.05$ iken, testin gücü $(1-\beta)$ 0.95, etki

büyüklüğü $d_z=0.25$ iken toplam 208 kişi olarak hesaplanmıştır. Olası kayıplar öngörülerek 250 hemşireye ulaşıldı, anketleri eksiksiz dolduran 213 hemşire ile çalışma tamamlandı. Örneklem seçiminde herhangi bir tabakalama yöntemi kullanılmadı, basit rastgele örnekleme yöntemi seçildi. Araştırma sonunda yapılan post hoc güç analizinde, etki büyüklüğü 0.37; $\alpha=0.05$ olarak hesaplandığında çalışmanın gücü %87 olarak saptandı.

Veri Toplama Formları

Veriler, hemşirelerin tanıtıcı ve mesleki özelliklerin yer aldığı Kişisel Bilgi Formu, Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği ve Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği aracılığıyla toplandı. Ölçekleri geliştiren ve Türkçe geçerlik güvenirliğini yapan yazarlardan e-mail yoluyla izin alındı.

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taraması^{8,12,15} sonucu oluşturulan, hemşirelerinin sosyodemografik ve mesleğe ilişkin tanıtıcı özelliklerinin sorgulandığı 11 soruluk bir formdur.

Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği (KDHYTÖ): Ruzafa-Martinez ve ark. (2011) tarafından geliştirilen ölçeğin¹⁷, Türkçe geçerlik güvenirliği 2015 yılında Ayhan ve ark. tarafından yapılmıştır.² 15 madde ve üç alt boyuttan (KDH'ye yönelik inanç ve beklentiler (7 madde), uygulama niyeti (4 madde) ve duygular (3 madde) oluşan ölçek beşli likert tipte bir ölçektir. Ölçekteki sekiz madde olumlu (1, 2, 5, 7, 9, 11, 13 ve 14), yedi madde ise olumsuz (3, 4, 6, 8, 10, 12 ve 15) ifade içermektedir. Olumsuz maddeler ters çevrilerek kodlanmaktadır. Ölçekten elde edilen puanların artması KDH'ye yönelik tutumun olumlu yönde arttığı anlama gelmektedir. Ölçeğin Cronbach α değeri 0.90; bu çalışmada ise 0.89 olarak bulundu.

Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği (KİÜSEKÖ): Arlı Karadağ ve arkadaşları tarafından geliştirilen beşli likert tipteki ölçek, 15 maddeden oluşmaktadır.¹⁶ Ölçeğin amacı; sağlık çalışanlarının kateter ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonları kontrol önlemleri

hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesinde kullanılacak bir önlem geliştirmektir. Ölçekten alınacak minimum puan 15, maksimum puan 75'tir ve ölçekten yüksek puan almak, bilgi ve tutum düzeyinin iyi olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach α değeri 0.75; bu çalışmada ise 0.85 bulundu.

Verilerin toplanması: Veri toplama formları, Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelere, çevrimiçi bir platform olan Google Formlar üzerinden, cep telefonu, sosyal medya hesabı ve e-posta aracılığı ile gönderildi. Hemşirelerin onamlarını almak için, veri toplama formunun başında açıklama yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve tüm soruları eksiksiz bir şekilde dolduran hemşireler çalışmaya dahil edilmiştir. Veri toplama formlarının doldurma süresi ortalama 15 dakikadır.

Verilerin değerlendirilmesi: Veriler IBM SPSS 22 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı veriler, sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma (SS), değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna "Shapiro-Wilk Testi" ile bakıldı. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında t testi, üç ve üzeri sayıdaki grup karşılaştırılmasında Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı ve farkın hangi değişkenden kaynaklandığı Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Değişkenler arasındaki etki için path analizi ile model kuruldu. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik değeri olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü: Araştırmanın etik kurul izni "Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" (Karar No: HRÜ.22/04/2025) alındı. Araştırmanın tüm aşamalarında "Helsinki Bildirgesi" dikkate alındı. Tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Bulgular

Bu çalışma 213 hemşirenin katılımı ile tamamlandı. Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 29.95 ± 6.91 , meslekte çalışma yılları 9.26 ± 7.89 olup; %72.3'ü kadın, %73.7'si lisans mezunu, %91.1'i klinik hemşiresi, %40.8'i ise dahili

birimlerde görev yapmaktadır. Hemşirelerin %66.2'si kanıta dayalı uygulamalara yönelik eğitim aldığını, %78.9'u kanıta dayalı uygulamaları bakıma yansıttığını, %88.7'si üriner katater ilişkili enfeksiyonları önlemeye yönelik hizmet içi eğitim aldıklarını ifade etti. Hemşirelerin KDHYTÖ toplam puan ortalamalarının 59.92 ± 8.09 ; KİÜSEKÖ ölçeği puan ortalamalarının ise 60.96 ± 7.11 olduğu belirlendi (Tablo 1).

Hemşirelerin her iki ölçekten almış oldukları puan ortalamaları ile bazı tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldığında; cinsiyet, çalışılan birim ve eğitim düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Buna göre; kadınların KDHYTÖ ve KİÜSEKÖ ölçeği toplam puan ortalamalarının erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlendi (Sırasıyla $p=0.003$, $p=0.046$). Hemşirelerin eğitim durumuyla KDHYTÖ toplam puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.005$). Farkın kaynağını tespit etmek için yapılan "Post Hoc" Bonferroni düzeltmesinde; lisansüstü eğitime sahip hemşirelerin, lise ve lisans mezunu hemşirelere göre puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı, lisansüstü eğitim ve önlisans mezunları arasında fark gözlenmedi (d-a-c,b). Araştırmaya katılan hemşirelerin çalıştığı klinikler ile ölçek toplam puanları arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Sırasıyla; $p=0.031$, $p=0.000$). Farkın kaynağı bulmak için yapılan ileri analizler sonucunda acil serviste çalışan hemşirelerin yoğun bakımda çalışan hemşirelere göre KDHYTÖ toplam puanlarının daha düşük olduğu belirlendi (c-d,a,b). Yine acil serviste çalışan hemşirelerin diğer tüm klinikte çalışan hemşirelere göre KİÜSEKÖ ölçeği toplam puanlarının da daha düşük olduğu görüldü (c-d-a-b) (Tablo 2).

Tablo 3'de yer aldığı üzere, hemşirelerin yaş ortalamaları ve ölçek toplam puanları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan Pearson korelasyon analizinde; her iki ölçek arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu saptandı ($r:0.543$, $p:0.000$). Ayrıca hemşirelerin yaş ortalamaları ile KİÜSEKÖ ölçeği toplam puan ortalamaları arasında pozitif yönde ilişki saptandı ($r:0.543$, $p:0.015$).

Tablo.1 Hemşirelerin tanımlayıcı özellikleri ile ilişkin bulgular

Tanımlayıcı Özellik	n	%		
<i>Cinsiyet</i>				
Kadın	154	72.3		
Erkek	59	27.7		
<i>Eğitim Durumu</i>				
Sağlık Meslek Lisesi	16	7.5		
Önlisans	11	5.2		
Lisans	157	73.7		
Lisansüstü	29	13.6		
<i>Çalıştığı Birim</i>				
Dahili Klinik	87	40.8		
Cerrahi Klinik	48	22.5		
Acil Servis	35	16.4		
Yoğun Bakım	43	20.2		
<i>Çalışma Pozisyonu</i>				
Klinik Hemşire	194	91.1		
Sorumlu Hemşire	19	8.9		
<i>Kanıtı Dayalı Uygulamalarla ilgili Eğitim Alma</i>				
Evet, eğitim aldım	141	66.2		
Hayır, eğitim almadım	72	33.8		
<i>Kanıtı Dayalı Uygulamaları Bakıma Yansıtma</i>				
Evet	168	78.9		
Hayır	45	21.1		
<i>Üriner katater ilişkili enfeksiyonu önlemeye yönelik hizmet içi eğitim alma</i>				
Evet	134	88.7		
Hayır	79	11.3		
	Ort±SD	Min	Maks	
<i>Yaş</i>	29.95±6.91	19	64	
<i>Çalışma Yılı</i>	9.26±7.89	1	45	
<i>Kanıtı Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği Toplam Puan</i>	59.92±8.09	40	75	
İnanç beklenti alt boyutu	28.71±3.75	16	35	
Uygulama niyeti alt boyutu	15.26±2.62	8	20	
Duygular alt boyutu	15.97±2.90	6	20	
<i>Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği Toplam Puan</i>	60.96±7.11	26	75	

Tablo 2. Hemşirelerin bazı tanıtıcı özellikleri ile Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği ve Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği toplam puanlarının karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellik	Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği Toplam Puan	Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği Toplam Puan
<i>Cinsiyet</i>		
Kadın	60.92±8.12	61.53±6.44
Erkek	57.28±7.47	59.45±8.48
<i>t, p</i>	2.991, 0.003*	1.914, 0.046*
<i>Eğitim Durumu</i>		
Lise ^a	56.50±9.30	60.18±6.32
Önlisans ^b	58.09±7.46	61.81±5.91
Lisans ^c	59.96±7.62	60.64±7.24
Lisansüstü ^d	64.41±8.76	62.79±7.19
<i>F, p</i>	4.419, 0.005* (d-a-c, b)**	0.861, 0.462
<i>Çalıştığı Birim</i>		
Dahili Klinik ^a	60.20±7.37	60.96±7.02
Cerrahi Klinik ^b	60.20±8.33	62.02±5.71
Acil Servis ^c	56.48±9.29	56.20±7.72
Yoğun Bakım ^d	61.81±7.70	63.65±6.46
<i>F, p</i>	3.023, 0.031* (c-d, a, b)**	8.439, <0.001* (c-a,c-b,c-d)**
<i>Çalışma Pozisyonu</i>		
Klinik Hemşiresi	60.00±7.98	60.80±7.10
Sorumlu Hemşire	59.05±9.38	62.52±7.19
<i>t, p</i>	0.488, 0.626	1.004, 0.316
<i>KDU ile ilgili eğitim alma</i>		
Evet	60.12±8.22	61.24±7.14
Hayır	59.51±7.87	60.46±7.06
<i>t, p</i>	0.522, 0.602	0.800, 0.425
<i>KDU bakıma yansıtma</i>		
Evet	59.80±8.49	60.91±7.40
Hayır	60.33±6.48	61.13±5.94
<i>t, p</i>	0.385, 0.701	0.856, 0.181
<i>Üriner katater ilişkili enfeksiyonu önlemeye yönelik hizmet içi eğitim alma</i>		
Evet	59.86±7.96	61.48±7.33
Hayır	60.01±8.37	60.07±6.67
<i>t, p</i>	0.182, 0.899	1.400, 0.163

*p<0.005, ** Bonferroni düzeltmesi, istatistiksel olarak anlamlı farklar "a, b, c, d" üst simgeleri kullanılarak gösterildi.

Tablo 3. Hemşirelerin yaş ortalaması ve Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği ve Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği toplam puanlarının ilişkisi

Tanıttıcı Özellik	Yaş	Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği Toplam Puan	Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği Toplam Puan
Yaş	1		
Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği Toplam Puan	0.038	1	
Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği Toplam Puan	0.170*	0.543**	1

*p<0.05, **p<0.01

Tablo 4'de KDHYTÖ ölçeğinin KİÜSEKÖ ölçeği üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik path analizine ilişkin sonuçlara yer verilmiştir. Path modelinde bu iki değişken arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlendi (r=0.543; p<0.05). Buna göre KDHYTÖ ölçeğinin KİÜSEKÖ ölçeği üzerindeki etkisini

belirlemeye yönelik path modeli şu şekilde kurulabilir. Ayrıca, oluşturulan bu path modelinin ve modele ilişkin katsayıların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05).

$$\text{Kontrol önlem ölçeği} = 32.41 + 0.476 * \text{KDHYTÖ}$$

Tablo 4. Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği ve Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği arasında kurulan Path Analiz Modeli

Değişkenler		β	S.E. of β	r	p
Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği	<--- Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği	.476	.051	0.543	0.001*

Tartışma

Hemşirelikte KDU bireysel hasta bakımının dinamik, etkili ve akılcı bir şekilde yürütülmesine katkı sağlar.¹⁸ Katetere bağlı olarak gelişen üriner sistem enfeksiyonu, dünya genelinde en sık görülen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan biri olup önlenabilir enfeksiyonlardır. Yapılan çalışmalarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamaların kullanılmasının bu enfeksiyonların görülme sıklığında azalma sağladığı belirtilmiştir.¹⁴ Bu doğrultuda

hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve kateter ilişkili üriner enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi ve tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada hemşirelerin KDHYTÖ toplam puan ortalamasının, bir kesme noktası bulunmamasına rağmen ortalamının üstünde ancak yeterli düzeyde olmadığı, geliştirilmeye gereksinimleri oldukları saptandı. Yapılan çalışmalarda hemşirelerin kanıta dayalı hemşirelik tutumlarının orta seviyede olduğu, ayrıca hemşirelerin problem çözme becerileri ile kanıta dayalı tutum algıları üzerinde ilişki olduğunu

belirlenmiştir.^{9,19} Ayrıca hemşirelerin problem çözme becerileri ile kanıta dayalı tutum algıları üzerinde ilişki olduğunu belirlemişlerdir.^{9,19,20} Tutum bireyin davranışlarını yönlendirici bir unsur olarak; yaşantı ve deneyimleriyle örgütlenerek edindiği öğrenme sonucu oluşmaktadır.² Hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumlarını pozitif yönde arttırmak için kanıta dayalı uygulamaların hemşirelik eğitimine ve çalışma hayatına entegre edilmesi, hemşirelerin araştırma yapması ve araştırma sonuçlarında elde edilen kanıt temelli uygulamaları kliniğe yansıtmasını sağlanmalıdır.

Çalışmada, kadın hemşirelerin KDHYTÖ ve KİÜSEKÖ ölçeği puan ortalamalarının erkek hemşirelere göre daha yüksek ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Literatürde benzer çalışmalarda kadın hemşirelerin KDHYTÖ puan ortalamasının erkek hemşirelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{9,21} Köse ve ark.'nın yaptığı çalışmada da kadın hemşirelerin KİÜSEKÖ ölçeği puan ortalamalarının erkek hemşirelerden daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.²² Örneklemimizde kadın hemşire sayısının daha fazla olması sonuçlarda etkili olabilir.

Araştırmamızda eğitim düzeyi arttıkça KDHYTÖ toplam puan ortalamalarının arttığı ve lisansüstü eğitim mezunu hemşireler ile diğerleri arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Baran ve arkadaşları eğitim düzeyinin KDHYTÖ puanını etkilediği ve özellikle ölçek puanı ile lisans derecesine sahip hemşireler arasında daha yüksek bir ilişki bulunmuştur. Koehn ve Lehman'da benzer şekilde eğitim seviyesinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumu etkilediğini ve yüksek lisans derecesine sahip hemşirelerde daha yüksek seviyede bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.^{19,23} Bu durumun nedeni son yıllarda kanıta dayalı hemşirelik dersinin lisans ve lisansüstü eğitim programlarında yaygınlaştırılması ve teknolojinin hızla ilerlemesi sonucu elektronik veri tabanlarından kanıt temelli hemşirelik çalışmalarına ulaşım kolaylığı ile açıklanabilir. Hemşirelerin hizmet içi eğitimlerle düzenli aralıklarla

desteklenmelerine ihtiyaç olduğu ve lisansüstü eğitime sahip hemşirelerin kliniklerde daha fazla görev almalarının katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Araştırmada yaş ortalamaları ile her iki ölçek toplam puanları arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu saptandı. Bizim sonucumuzun aksine, Daştan ve Hintistan'ın (2018) çalışmasında kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutum ile yaş faktörü arasında anlamlı fark saptanmamıştır.⁹ Sonuçların farklı olması örneklem gruplarının farklı özellikler bulundurmasından kaynaklanabilir. Bizim sonucumuz; yaş ilerleyip, mesleki deneyim arttıkça bu konudaki bilgi birikimlerinin de artmasıyla açıklanabilir.

Acil serviste çalışan hemşirelerin diğer kliniklerde çalışan hemşirelere göre toplam KDHYTÖ puan ortalamasının daha düşük olduğu, yoğun bakım hemşirelerinin ise diğer kliniklerde çalışan hemşirelere göre KDHYTÖ puan ortalamasının daha yüksek olduğu belirlendi. Baran ve ark.'nın çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin KDHYTÖ toplam puan ortalamasının diğer servis hemşirelerine göre daha yüksek olduğu bulundu.¹⁹ Bu ünitelerde çalışan hemşirelerin pek çoğunun yoğun bakım hemşireliği sertifikasına sahip olması, bu sertifikasyon programlarında enfeksiyon kontrolüne yönelik eğitim almış olmaları sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda kadın hemşirelerin, yoğun bakım ve cerrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin, lisansüstü eğitim derecesine sahip olan hemşirelerin, sorumlu hemşirelerin, KDU ile ilgili eğitim alanların ve KDU'yu bakıma yansıtan ve üriner katater ilişkili enfeksiyonu önlemeye yönelik hizmet içi eğitim alanların KİÜSEKÖ toplam puanının daha yüksek olduğu saptandı. Arlı ve Bakan'ın hemşirelerle yaptığı çalışmada da kadın hemşirelerin, yüksek lisans derecesine sahip, dahili yoğun bakım ile cerrahi kliniklerde çalışan hemşireler ile enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili eğitim almış olan hemşirelerin Enfeksiyonları Kontrol Önlemleri Ölçeği toplam puanın daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹² Günden güne eğitim düzeyinin artmasıyla birlikte hemşirelik uygulamalarının da kanıta dayalı

olma gereksinimi artmaktadır.²⁰ Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) 2015 raporunda sağlık çalışanlarının eğitimi ve bir önlem paketinin uygulanması sonucu yoğun bakım ünitelerindeki üriner kateter kullanımı ve Kİ-ÜSE insidansında azalma olduğu, kandida türlerine bağlı Kİ-ÜSE'nin hiç görülmediği, sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat etmemelerinin bir sonucu olan Kİ-ÜSE'lerin oluşumunun KDU önerilerinin uygulanması ile azaltılabileceği belirtilmektedir.^{11,13} Bu doğrultuda sağlık çalışanlarına kanıta dayalı uygulamaların Kİ-ÜSE'yi engellemede etkili olduğu ile ilgili hizmet içi eğitimler verilerek KDU farkındalıklarının artırılması sağlanmalıdır.

Çalışmada kanıta dayalı uygulama ile ilgili eğitim alanların KDHYTÖ toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Baran ve ark.'nın hemşirelerle yaptıkları çalışmada kanıta dayalı hemşirelik ile ilgili eğitim alanların KDHYTÖ toplam puan ortalamalarının eğitim almayanlara göre daha yüksek olduğu, Yılmaz ve ark.'nın hemşirelerin kanıta yönelik tutumlarını inceledikleri çalışmada bilimsel toplantılara katılanların ve mesleki yayınları takip edenlerin KDHYTÖ toplam puan ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{3,19} Bu sonuçlar çalışma bulgularımızı desteklemektedir. KDU ile ilgili eğitim almanın motivasyonu ve farkındalığı arttırarak kanıt temelli uygulamaların kliniğe yansıtılmasını kolaylaştırdığı ve kanıta dayalı tutumu olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Sonuç

Çalışma sonucunda hemşirelerin KDH'ye yönelik tutumlarının orta düzeyin üzerinde olduğu, KİÜSEKÖ ölçeği toplam puanın yüksek olduğu belirlendi. Kanıta dayalı tutumun arttırılması amacıyla hemşirelik müfredatlarına kanıta dayalı hemşirelik ile ilgili derslerin eklenmesi, hizmet içi eğitimlerle hemşirelerin KDU farkındalıklarının arttırılması sağlanmalıdır. Kurum yöneticileri, hemşirelerin bilimsel programlara katılımını (kongre, sempozyum) teşvik etmeli, araştırma yapmalarını ve araştırma sonuçlarını klinikte uygulamalara yansıtmasını

konusunda desteklemelidir. Hastane yönetimi tarafından KDU birimi oluşturularak hemşireleri güncel kanıt temelli araştırmalardan haberdar ederek sonuçların uygun kliniklerde uygulanması sağlanmalıdır. Kanıta dayalı uygulamaları kliniğe yansıtan birimler ve çalışanlar ödüllendirilerek birimler arası motivasyon ve rekabet arttırılarak kurumda KDU kültürünün oluşması önerilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu araştırma, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde görevli hemşireler ile sınırlandırılmıştır. Sonuçlar tüm evrene değil, sadece bu gruba genellenebilir.

Yazar Katkıları: Konsept: ED, AŞ, Tasarım: ED, AŞ, SB, Veri Toplama ve İşleme: ED, Analiz veya Yorum: ED, SB, Literatür Arama: ED, AŞ, SB, Yazan: ED, AŞ, SB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Mali Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Teşekkür: Çalışmaya gönüllü katılan tüm hemşirelere teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Küçük EÖ, Çakmak S, Kapucu S, Koç M, Kahveci R. Hemşirelik öğrencilerinin kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına ilişkin farkındalıklarının belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2017;4(2):1-12.
2. Ayhan Y, Kocaman G, Bektaş M. Kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutum ölçeği" nin Türkçe'ye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2015;17(2/3):21-35.
3. Yılmaz D, Düzgün F, Dikmen Y. Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumlarının incelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;(4):713-719. <https://doi.org/10.31067/0.2018.91>.
4. Mackey A, Bassendowski S. The history of evidence-based practice in nursing education and practice. *Journal of Professional Nursing*. 2017;33(1):51-55. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2016.05.009>
5. Merih YD, Potur DC, Esencan TY. Doğum sonu kliniklerinde çalışan ebe ve hemşireler kanıta

- dayalı uygulamaların neresinde. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2017;1(4):8-14. doi:10.5222/SHYD.2017.008
6. Güneş Ü. Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama sürecinin adımları. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*. 2017;9(1):171-187.
 7. Portela Dos Santos O, Melly P, Hilfiker R, et al. Effectiveness of Educational Interventions to Increase Skills in Evidence-Based Practice among Nurses: The EDITcare Systematic Review. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022:2204. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112204>
 8. Albarqouni L, Hoffmann T, Straus S, et al. Core Competencies in Evidence-Based Practice for Health Professionals: Consensus Statement Based on a Systematic Review and Delphi Survey. *JAMA Netw Open*. Jun 1 2018;1(2):e180281. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0281
 9. Daştan B, Hintistan S. Dahiliye kliniklerinde çalışan hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumlarının belirlenmesi: kırsal bölge örneği. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 2018;1(1):1-9.
 10. Aslan H, Gürdap Z. Hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve periferik venöz kataterle ilişkili enfeksiyonu önlemeye yönelik bilgi düzeyleri. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2021;12(2):84-98. doi: 10.15511/tjtfp.21.00284
 11. Koca R, Gürkan A. Katater ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Güncel Yaklaşımlar. *Cerrahi Ameliyathane Sterilizasyon Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Dergisi*. 1(2):72-82.
 12. Arlı Karadağ Ş, Bakan AB. Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları Kontrol Önlemlerine Yönelik Hemşirelerin Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2020;7(1):1-7.. doi: 10.31125/hunhemsire.715021
 13. Hacıosmanoğlu AK, Yazıcı G. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarını Önlemeye Yönelik Kanıta Dayalı Uygulamalarda Hemşirelerin Önemi. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. 3(2):53-61.
 14. Kurt M, Yazıcı G. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesinde Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. 2021;2(3):25-44.
 15. Meddings J, Rogers MA, Krein SL, Fakih MG, Olmsted RN, Saint S. Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review. *BMJ quality & safety*. 2014;23(4):277-289. doi:10.1136/bmjqs-2012-001774.
 16. Karadag Arlı S, Berivan Bakan A. Development of the catheter-associated urinary tract infections control precautions scale. *The Journal of Continuing Education in Nursing*. 2018;49(11):507-513. doi:10.3928/00220124-20181017-07.
 17. Ruzafa-Martínez M, López-Iborra L, Madrigal-Torres M. Attitude towards Evidence-Based Nursing Questionnaire: development and psychometric testing in Spanish community nurses. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2011;17(4):664-670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01677.x>.
 18. Şenyuva E. Hemşirelik eğitimi ve kanıta dayalı uygulamalar. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2016;24(1):59-65.
 19. Baran GK, Atasoy S, Şahin S. Hemşirelerin kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına yönelik farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;7(3):352-359.
 20. Durmuş M, Gerçek A, Çiftci N. Sağlık çalışanlarının problem çözme becerilerinin kanıta dayalı tutum algıları üzerindeki etkisi. 2017; (53):34-42.
 21. Dikmen Y, Filiz NY, Tanrıku F, Yılmaz D, Kuzgun H. Attitudes of intensive care nurses towards evidence-based nursing. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2018;8(1):138-143.
 22. Köse S, Karakurt P, Erdiç A. Hemşirelerin Üriner Kateter ve Kateter İlişkin Enfeksiyonları Önlemeye Yönelik Bilgi ve Tutumları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;24(3):311-317. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.704252>.
 23. Koehn ML, Lehman K. Nurses' perceptions of evidence-based nursing practice. *Journal of advanced nursing*. 2008;62(2):209-215. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04589.x>

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):453-460

doi: 10.26559/mersinsbd.1261376

Bir üniversite hastanesinde Giardia Intestinalis sıklığı: COVID-19 pandemisinin etkisi

 Harun GÜLBUDAK¹,  Taylan BOZOK²,  Şinasi KARVAR²,

 Nuran DELİALİOĞLU²,  Gönül ASLAN²

¹Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: *Giardia intestinalis*'in neden olduğu giardiyaz insanlarda en yaygın görülen intestinal parazit hastalıklarından birisidir. COVID-19 pandemi döneminde alınan önlemler diğer bulaşıcı hastalıkları da dolaylı olarak etkilemiştir. Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde *G. intestinalis* sıklığının belirlenmesi ve COVID-19 pandemi döneminin giardiyaz sıklığına etkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışmada, Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında mikrobiyoloji-parazitoloji laboratuvarında dışkı örneklerinden *G. intestinalis* saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. *G. intestinalis* pozitif bulunan olguların semptom, yaş, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları belirlendi. COVID-19 pandemi başvuru yapan hasta sayısı ve *G. intestinalis* saptanan olgu sayısı değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmada 16.587 hastanın dışkı örneğinde %0.33 (n=55) oranında *G. intestinalis* tespit edilmiştir. Giardiyaz oranı pandemi öncesi %0.42, pandemi dönemi %0.18 bulunmuştur. Pozitif hastaların %61.8 (n=34)'i erkek ve %38.2 (n=21)'si kadın olup yaş ortalaması 19.2±18.5 (min-maks:1-65)'dir. Giardiyaz olgularının %69.1(n=38)'i pediatrik, %30.9(n=17)'u erişkin hastalardır. Olguların %70.9 (n=39)'u ayaktan, %29.1 (n=16)'i yatan hastalarından oluşmaktadır. Yaş gruplarına göre en fazla olgu 6-17 yaş grubunda (%47.3, n=26) tespit edilmiş ve bunu <5 yaş grubu (%21.8, n=12), 40-65 yaş grubu (%16.4, n=9) ve 18-39 yaş grubu (%14.5, n=8) takip etmiştir. COVID-19 pandemi döneminde parazitoloji hasta başvuru sayısı %42.2, giardiyaz sayısı ise %75 oranında azalmıştır. Yaş gruplarında en yüksek azalma %91.6 oranında 6-17 yaş grubunda görülmüştür. **Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışmada bölgemizden Giardiasis hakkında epidemiyolojik veri elde edilmiş ve COVID-19 pandemisinin giardiyaz sıklığını azalttığı görülmüştür. Pandemi döneminde yaygınlaşan iyileştirilmiş el hijyeni ve enfeksiyondan korunma önlemlerinin sürdürülebilir olması, giardiyaz ve diğer gastrointestinal enfeksiyon sıklığının azalmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi, giardiyaz, Giardia Intestinalis

Yazının geliş tarihi: 14.03.2023

Yazının kabul tarihi: 07.08.2023

Sorumlu yazar: Harun Gülbudak, Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, Mersin/Türkiye. Tel: 0324 3610001, E-posta: harungulbudak@gmail.com

Frequency of Giardia Intestinalis in a university hospital: impact of the COVID-19 pandemic

Abstract

Aim: Giardiasis caused by *Giardia intestinalis* is one of the most common intestinal parasitic diseases in humans. The measures taken during the COVID-19 pandemic period indirectly affected other infectious diseases. This study aimed to determine the frequency of *G. intestinalis* in a university hospital and examine the effect of the COVID-19 pandemic period on the frequency of giardiasis. **Method:** In this study, cases with *G. intestinalis* detected from stool samples in the microbiology-parasitology laboratory between January 2018 and December 2021 were included in the study. The distribution of *G. intestinalis* positive cases according to symptoms, age, gender, and age groups was determined. The number of patients who applied during the COVID-19 pandemic and the number of cases with *G. intestinalis* were evaluated. **Results:** In the study, *G. intestinalis* was detected at a rate of 0.33% (n=55) from the stool samples of 16.587 patients. The rate of giardiasis was 0.42% before the pandemic and 0.18% during the pandemic period. Of the positive patients, 61.8% (n=34) were male and 38.2% (n=21) were female, with a mean age of 19.2±18.5 (min-max:1-65). 69.1% (n=38) of giardiasis cases were pediatric patients and 30.9% (n=17) were adult patients. 70.9% (n=39) of the cases were outpatients and 29.1% (n=16) were inpatients. According to age groups, the most cases were detected in children aged 6-17 years (47.3%, n=26) and it was followed by children aged 0-5 years (21.8%, n=12), adults aged 40-65 years (16.4%, n=9) and young-adults aged 18-39 years (14.5%, n=8). During the COVID-19 pandemic period, the number of parasitology patient applications decreased by 42.2% and the number of giardiasis decreased by 75%. The highest decrease in age groups was observed in children aged 6-17 years at a rate of 91.6%. **Conclusion:** As a result, in this study, epidemiological data about giardiasis were obtained from our region and it was seen that the COVID-19 pandemic reduced the frequency of giardiasis. It was thought that improved hand hygiene and sustainability of infection prevention measures, which became widespread during the pandemic, may contribute to reducing the frequency of giardiasis and other gastrointestinal infections.

Keywords: COVID-19 pandemic, giardiasis, Giardia Intestinalis

Giriş

Giardiyaz insanlarda en yaygın görülen intestinal parazit hastalıklarından birisidir ve dünya genelinde yaklaşık 184 milyon giardiyaz olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir.¹ Giardiyaz etiyolojik ajanı *Giardia intestinalis* (*G. intestinalis* sinonimleri; *G. lamblia* ve *G. duodenalis*), insanlarda ve memeli hayvanlarda bulunan, trofozoit ve kist morfolojisine sahip, kamçılı bir protozondur.² *Giardia* enfeksiyonu kistlerin konak tarafından ağız yoluyla alınması sonucu bulaşmaktadır, duodenumda eksistasyonla trofozoitler serbest kalmakta ve parazit mitotik bölünmeyle çoğalmaktadır. Safra tuzları ve diğer koşulların etkisiyle çevre şartlarına dirençli kistler oluşarak bağırsaktan dışkıyla atılmaktadır. Dışkıyla atılan kistler çevrede birikerek serin ve nemli ortamlarda

haftalarca bulaşıcı olarak kalabilmektedir.^{2,3} *Giardia* enfeksiyonları çoğunlukla su kaynaklı olarak bulaşmasına rağmen gıda kaynaklı ve kişiden kişiye bulaşarak salgınlara neden olabilmektedir.⁴ Bu yüzden, hijyen koşullarının kötü olduğu ve su arıtma tesislerinin sınırlı olduğu bölgelerde yaygın olarak görülmektedir.⁵

Giardiyaz risk faktörleri arasında; uluslararası seyahat, akarsu, göl ve dere gibi su kaynaklarından su içmek, doğal su kaynaklarında yüzmek, bezli çocuklarla temas, antibiyotik kullanımı, immün sistemin baskılanmış olması, iyi yıkanmamış kontamine salata tüketilmesi ve kronik gastrointestinal sistem durumları gibi faktörler bildirilmiştir.^{6,7} *Giardia* enfeksiyonu tipik olarak diare, karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, kilo kaybı,

dehidrasyon ve malabsorpsiyon gibi gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır. Enfeksiyonların yaklaşık %50'si asemptomatiktir. Çoğu semptomatik *Giardia* enfeksiyonu kendi kendini sınırlar; ancak, bazı kişilerde kronik enfeksiyona neden olabilir.^{4,6}

Koronavirüs enfeksiyon hastalığı-2019 (COVID-19) pandemi döneminde SARS-CoV-2 bulaşımı kontrol altına almak için alınan önlemler, sağlık hizmetleri ve hasta yönetimindeki değişiklikler diğer sağlık koşullarını ve bulaşıcı hastalıkları dolaylı olarak etkilemiştir.⁸ Ayrıca şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu immün sistem değişiklikleri giardiyaz reaktivasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir.⁹ Bu yüzden hastalığın tanısı tedavi ve yayılımın kontrolü için önemlidir. *Giardia* laboratuvar tanısı parazitin kist veya trofozoit formunun mikroskopik olarak görülmesine dayanır, ancak antijen ya da nükleik asit tespit eden testler de tanıda kullanılabilir.⁵ Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde mikrobiyoloji-parazitoloji laboratuvarına gelen örneklerde *G. intestinalis* sıklığının belirlenmesi ve COVID-19 pandemi döneminin giardiyaz sıklığına etkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için, Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (Tarih: 18.01.2023 ve Karar no: 2023/43).

Bu çalışmada, Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve servislerden mikrobiyoloji-parazitoloji laboratuvarına gelen dışkı örneklerine ait veriler retrospektif olarak incelendi ve *G. intestinalis* saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. *G. intestinalis* pozitif bulunan olguların semptom, yaş, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları değerlendirildi. COVID-19

pandemi öncesi 2018 ve 2019 yılı başvuru yapan hasta sayısı ve *G. intestinalis* saptanan olgu sayısının 2020 ve 2021 yılı pandemi dönemindeki değişimi incelendi. Dışkı örneklerinden *G. intestinalis* tanısında mikroskopik inceleme yöntemi kullanıldı. Bunun için dışkı örnekleri makroskopik olarak değerlendirildikten sonra, lugol ve serum fizyolojik ile hazırlanan preparatlar 10X ve 40X objektiflerle ışık mikroskopunda incelenerek *Giardia* kist ve trofozoitleri yönünden araştırıldı.

İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS IBM 20.0 paket programı (IBM, Armonk, ABD) kullanılarak analiz edildi. Demografik özelliklerin dağılımları yüzde/frekans hesaplamasıyla değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher exact testi, gruplar arası numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada 2018-2021 yılları arasında mikrobiyoloji-parazitoloji laboratuvarına gelen 16.587 hastanın dışkı örneği incelenmiş ve bu örneklerin 55 (%0.33)'inde *G. intestinalis* (47 kist, 7 kist ve trofozoit, 1 trofozoit) tespit edilmiştir. *G. intestinalis* pozitif hastaların %61.8 (n=34)'i erkek ve %38.2 (n=21)'si kadın olup yaş ortalaması 19.2 ± 18.5 (min-maks: 1-65)'dir. Giardiyaz olgularının %69.1 (n=38)'i pediatrik ve %30.9 (n=17)'u erişkin hastalardır. Olguların %70.9 (n=39)'u ayaktan poliklinik, %29.1 (n=16)'i yatan servis hastalarından oluşmaktadır (Tablo 1). Hastalarda en sık diare %50.9 (n=28), karın ağrısı %34.5 (n=19), bulantı/kusma %25.5 (n=14) ve dispepsi bulguları %9.1 (n=5) tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Giardia intestinalis pozitif hastaların kliniklere göre dağılımı

	Poliklinik n (%)	Servis n (%)	Toplam n (%)
Pediyatri klinikleri	28 (50.9)	10 (18.2)	38 (69.1)
Erişkin klinikleri	11 (20)	6 (10.9)	17 (30.9)
Toplam	39 (70.9)	16 (29.1)	55 (100)

Tablo 2. Hastalarda görülen semptomlar

Semptomlar	Hasta sayısı (n=55) n (%)
Diare	28 (50.9)
Karın Ağrısı	19 (34.5)
Bulantı/Kusma	14 (25.5)
Dispepsi	5 (9.1)
Ürtiker	2 (3.6)
Ateş	2 (3.6)
B12 Eksikliği	2 (3.6)
Kilo kaybı	1 (1.8)
Gelişme Geriliği	1 (1.8)
Asemptomatik	10 (18.2)

Giardiyaz olgularının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında en fazla olgu 6-17 yaş grubu çocuklarda (%47.3, n=26) tespit edilmiş ve bunu 0-5 yaş grubu çocuklar

(%21.8, n=12), 40-65 yaş grubu erişkinler (%16.4, n=9) ve 18-39 yaş grubu genç erişkinler (%14.5, n=8) takip etmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Giardia intestinalis pozitif hastaların demografik özellikleri

	2018 yılı n (%)	2019 yılı n (%)	2020 yılı n (%)	2021 yılı n (%)	Toplam n (%)
Toplam Hasta sayısı	5537	4973	2383	3694	16587
Giardia pozitif hasta sayısı	22	22	5	6	55
Cinsiyet					
Erkek	12 (54.5)	14 (63.6)	4 (80)	4 (66.7)	34 (61.8)
Kadın	10 (45.5)	8 (36.4)	1 (20)	2 (33.3)	21 (38.2)
Yaş ortalaması (min-maks)	22.7±20.4 (2-65)	14.2±14.7 (1-60)	16.4±16.3 (2-37)	26.5±23.9 (3-59)	19.2±18.5 (1-65)
Yaş					
<5 yaş	3 (13.6)	5 (22.7)	2 (40)	2 (33.3)	12 (21.8)
6-17 yaş	11 (50.0)	13 (59.1)	1 (20)	1 (16.7)	26 (47.3)
18-39 yaş	3 (13.6)	2 (9.1)	2 (40)	1 (16.7)	8 (14.5)
40-65 yaş	5 (22.7)	2 (9.1)	0 (0)	2 (33.3)	9 (16.4)
Başvuru Şekli					
Poliklinik	17 (77.3)	16 (72.7)	2 (40)	4 (66.7)	39 (70.9)
Servis	5 (22.7)	6 (27.3)	3 (60)	2 (33.3)	16 (29.1)

Yıllara göre olguların dağılımı; 2018 yılında %0.40 (n=22/5537), 2019 yılında %0.44 (n=22/4973), 2020 yılında %0.21 (n=5/2383) ve 2021 yılında %0.16 (n=6/3694) oranında bulunmuştur. COVID-19 pandemi döneminin giardiyaz olgularına etkisini değerlendirmek için 2020 ve 2021 yılını pandemi dönemi, 2018 ve 2019 yılını pandemi öncesi dönem olarak

gruplandırdığımızda; pandemi döneminde hasta başvuru sayısının %42.2 (n=4433) oranında azaldığı ve giardiyaz olgu sayısının ise %75 (n=33) oranında azaldığı (p=0.01) tespit edilmiştir. Yaş gruplarında ise en yüksek azalma %91.6 (n=22) oranında 6-17 yaş grubu çocuklarda görülmüştür (p=0.031) (Tablo 4).

Tablo 4. Pandemi döneminin giardiyaz sıklığına etkisi

	Pandemi öncesi 2018 ve 2019 n(%)	Pandemi dönemi 2020 ve 2021 n (%)	Pandemi dönemi azalma n (%)	p değeri
Hasta sayısı	10510	6077	4433 (42.2)	
Giardia pozitif hasta sayısı	44	11	33 (75.0)	0.01*
Cinsiyet				
Erkek	26 (59.1)	8 (72.7)	18 (69.2)	0.502**
Kadın	18 (40.9)	3 (27.3)	15 (83.3)	
Yaş ortalaması, yıl min-maks	18.5±18.1 (1-65)	21.9±20.5 (2-59)		0.833***
Yaş				
<5 yaş	8 (18.2)	4 (36.4)	4 (50.0)	0.230**
6-17 yaş	24 (54.5)	2 (18.2)	22 (91.6)	0.031*
18-39 yaş	5 (11.4)	3 (27.2)	2 (40.0)	0.335**
40-65 yaş	7 (15.9)	2 (18.2)	5 (71.4)	1.0**
Başvuru Şekli				
Poliklinik	33 (75)	6(53.4)	27 (81.8)	0.266**
Servis	11 (25)	5 (46.7)	6 (54.5)	

*Pearson ki-kare testi, **Fisher'in kesinlik testi, ***Mann-Whitney U testi

Tartışma

G. intestinalis global bir yayılıma sahiptir. İnsanlarda giardiyaz enfeksiyon oranları genellikle gelişmiş ülkelerde daha düşüktür. Gelişmiş ülkelerde %0.4-7.6 oranında, gelişmekte olan ülkelerde ise %8-30 oranında giardiyaz bildirilmiştir.³ Ülkemizden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda %0.4-19.8 arasında değişen oranlarda *G. intestinalis* raporlanmıştır.¹⁰⁻¹⁷ Ayrıca 111.889 hastayı kapsayan geniş ölçekli bir çalışmada, %5 (n=5486) oranında bağırsak paraziti tespit edildiği ve bunların %62'sinin *G. intestinalis* olduğu bildirilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda 16.587 hastanın %0.33 (n=55)'ünde *G. intestinalis* tespit edilmiştir. Yıllara göre pozitiflik oranı; 2018 yılında %0.4 (n=22), 2019 yılında

%0.44 (n=22), 2020 yılında %0.21 (n=5) ve 2021 yılında %0.16 (n=6) oranında bulunmuştur. Ülkemizden yapılan çalışmalara baktığımızda, İzmir'den %0.4 (n=70/18.460) ve %0.7 (n=423/58.669) oranında, Kayseri'den %1.2 (n=242/20.698) oranında, İstanbul'dan %3 (n=3391/111.889) oranında, Ankara'dan %1.4 (n=1159/85.707) oranında, Hatay'dan %6.6 (n=244/3.679) oranında, Van'dan %9.3 (n= 6504/69.633) oranında ve Kocaeli'nden %19.8 (n=79/400) oranında *G. intestinalis* bildirilmiştir.¹⁰⁻¹⁷ Ülkemizden bildirilen laboratuvar sonuçlarına baktığımızda bizim pozitiflik oranımız nispeten daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda 2018 ve 2019 yılındaki

Giardia prevalansı Ergüden Gürbüz ve arkadaşlarının¹⁰ İzmir'den bildirdiği sonuçlarla uyumlu bulunurken; 2020 ve 2021 yılı COVID-19 pandemi döneminde pozitiflik oranı oldukça düşük bulunmuştur.

Giardiyaz, her yaş grubunda görülmesine rağmen çocuklarda daha yaygın görülen bir hastalıktır.^{18,19} Bizim çalışmamızda da en fazla olgu 6-17 yaş grubunu oluşturan okul çağındaki çocuklarda (%47.3) tespit edilmiştir ve bunu 5 yaşından küçük çocuklar (%21.8) izlemiştir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda giardiyaz sıklığının yüksek olması, anne-babanın eğitim düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.^{17,19,20} Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, anne-babanın eğitim düzeyinin yanında, aylık gelirin düşük olması ile de ilişkili bulunmuştur.¹⁷ Ayrıca, çocukların hijyen becerilerinin zayıf olması, çocukların daha fazla eğlence amaçlı suya maruz kalması, kreşte ya da okulda enfekte olmuş diğer çocuklarla yakın temas ve çocukların enfeksiyona karşı daha duyarlı olması gibi faktörler de bunda etkilidir.¹⁸

Giardiyaz ile ilişkili klinik belirtilerin şiddeti değişken olup, genellikle olguların %35-45'i semptomatik enfeksiyona sahipken, enfekte bireylerin yarısı klinik semptom göstermeden enfeksiyonu temizler.^{4,5} Akut giardiyaz olgularında görülen semptomlar; diare %90, halsizlik %86, yağlı dışkı ve gaz %75, karın ağrısı %71, mide bulantısı %69, kilo kaybı %66, kusma %23, ateş %15 ve ürtiker %10 oranında bildirilmiştir.⁵ Ayrıca tedavi edilmeyen ya da asemptomatik seyreden olgularda, A vitamini, B12 vitamini ve folat eksikliğine neden olan malabsorpsiyon ve büyüme geriliği ile ilişkilendirilen, kronik giardiyaz gelişebilmektedir.^{5,21} Bu çalışmada hastalarda kaydedilen semptomlar sırasıyla; diare %50.9, karın ağrısı %34.5, bulantı/kusma %25.5, dispepsi bulguları %9.1, ürtiker %3.6, ateş %3.6, B12 eksikliği %3.6, kilo kaybı %1.8 ve büyüme geriliği %1.8 oranında tespit edilmiştir (Tablo 2). Bu semptomlar çoğunlukla akut enfeksiyonda görülürken, B12 eksikliği ve büyüme geriliği kronik enfeksiyonla ilişkili olabilir.

COVID-19 pandemi döneminde SARS-CoV-2 bulaşını kontrol altına almak

için alınan önlemler, sağlık hizmetleri ve hasta yönetimindeki değişiklikler diğer sağlık koşullarını ve bulaşıcı hastalıkları dolaylı olarak etkilemiştir.⁸ Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, 2020 COVID-19 pandemi döneminde gastrointestinal enfeksiyon salgınlarında %52, gastrointestinal enfeksiyon olgularında ise %34 oranında azalma tespit edilmiş ve pandemi kısıtlamalarıyla birlikte *Giardia* ve diğer etkenlere bağlı olgu sayılarında azalma bildirilmiştir.⁸ İran'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, COVID-19 pandemi döneminde intestinal parazit prevalansının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca pandemi sırasında parazit testi yapılan kişilerde enfeksiyon olasılığı, pandemi öncesine göre yaklaşık %40 daha düşük bulunmuştur.²² Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde pandemi döneminde hem hasta başvuru sayısının hem de *G. intestinalis* olgu sıklığının azaldığı bildirilmiştir.^{23,24} İntestinal parazit sıklığına bakıldığında; Yıldız ve arkadaşları²³ pandemi döneminde hasta sayısı ile birlikte intestinal parazitlerin sıklığının da azaldığını bulmuşlardır, ancak Zorbozan²⁴'in yaptığı çalışmada COVID-19 pandemi döneminde özellikle karantina uygulamalarının olduğu dönemde intestinal parazit insidansının arttığını bulmuş ve bunu karantina döneminde sadece semptomatik hastaların hastaneye başvurusuna bağlamıştır. Bizim çalışmamızda yıllara göre olguların dağılımı; 2018 yılında 22, 2019 yılında 22, 2020 yılında 5 ve 2021 yılında 6 olgu şeklindedir. COVID-19 pandemi döneminin giardiyaz olgularına etkisini değerlendirdiğimizde, pandemi döneminde parazitoloji hasta başvurusunun %42.2 ve *Giardia* pozitifliğinin %75 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Yaş gruplarında ise en yüksek azalma %91.6 oranında 6-17 yaş grubunu oluşturan okul çağındaki çocuklarda görülmüştür. COVID-19 pandemi döneminde uygulanan kısıtlamalar, sosyal mesafe önlemleri, okulların kapalı olması, seyahat kısıtlamaları, ev ve çevre temizliğinin artması, sürekli el yıkama ve el antiseptiklerinin kullanılması gibi insanlarda enfeksiyon bulaşını önlemeye yönelik davranış değişiklikleri gelişmiştir. Böylece, pandemi döneminde *Giardia* olgu sayısının azalması; hem hasta başvuru sayısının

azalması ile hem de pandemiyi kontrol etmek için alınan önlemler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada bölgemizden giardiyaz hakkında epidemiyolojik veri elde edilmiş ve COVID-19 pandemisinin giardiyaz sıklığını azalttığı görülmüştür. Pandemi döneminde yaygınlaşan iyileştirilmiş el hijyeni ve enfeksiyondan korunma önlemlerinin sürdürülebilir olması giardiyaz ve diğer gastrointestinal enfeksiyon sıklığının azalmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Yazar Katkıları: Tasarım ve planlama: HG, TB, ND, GA, Verilerinin Oluşturulması: HG, TB, ND, GA, ŞK, Verilerinin Analizi ve Yorumlanması: HG, TB, ND, GA, ŞK, Makalenin yazılması: HG, TB, İnceleme ve düzenleme: GA, ND, ŞK.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Mali Destek: Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kirk MD, Pires SM, Black RE, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001921. doi: 10.1371/journal.pmed.1001921
2. Ryan U, Cacciò SM. Zoonotic potential of *Giardia*. *Int J Parasitol.* 2013;43(12-13):943-956. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.06.001.
3. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):110-140. doi: 10.1128/CMR.00033-10.
4. Connors EE, Miller AD, Balachandran N, Robinson BM, Benedict KM. Giardiasis

Outbreaks-United States, 2012–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(9):304–307. doi: 10.15585/mmwr.mm7009a2.

5. Leder K, Weller P. Giardiasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/giardiasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Erişim tarihi: 05.12.2022).
6. Reses HE, Gargano JW, Liang JL, et al. Risk factors for sporadic *Giardia* infection in the USA: a case-control study in Colorado and Minnesota. *Epidemiol Infect.* 2018;146(9):1071-1078. doi: 10.1017/S0950268818001073.
7. Espelage W, an der Heiden M, Stark K, Alpers K. Characteristics and risk factors for symptomatic *Giardia lamblia* infections in Germany. *BMC Public Health.* 2010;10:41. doi: 10.1186/1471-2458-10-41.
8. Love NK, Elliot AJ, Chalmers RM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on gastrointestinal infection trends in England, February-July 2020. *BMJ Open.* 2022;12(3):e050469. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050469.
9. Lupia T, Corcione S, De Rosa FG. Giardiasis reactivation during severe SARS-CoV-2 infection. *Parasitol Int.* 2021;80:102241. doi: 10.1016/j.parint.2020.102241.
10. Ergüden Gürbüz C, Gülmez A, Özkoç S, et al. Distribution of Intestinal Parasites Detected between September 2011-2018 at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2020;44(2):83-87. doi: 10.4274/tpd.galenos.2020.6662.
11. Uluşan Ö, Zorbozan O, Yetişmiş K, Töz S, Ünver A, Turgay N. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarında Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı; On Yıllık



- Değerlendirme. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2019; 49(2): 86-91. doi:10.5222/TMCD.2019.086
12. Uyar Y, Yürük M, Erdoğan E, Kuk S, Şahin İ, Yazar S. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2011-2013 yılları arasında başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2014; 71(3): 125-30. doi:10.5505/TurkHijyen.2014.46354.
 13. Kırkoyun Uysal H, Akgül O, Purisa S, Oner YA. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 25 Yıllık İntestinal Parazit Prevalansı: Retrospektif Bir Çalışma. *Türkiye Parazitol Derg*. 2014;38(2):97-101. doi:10.5152/tpd.2014.3327
 14. Gülmez D, Sarıbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı 2003-2012 Yılları Sonuçları: 10 Yıllık Değerlendirme. *Türkiye Parazitol Derg*. 2013;37(2):97-101. doi:10.5152/tpd.2013.23
 15. Culha G. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg*. 2006;30(4):302-4.
 16. Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan YE, Çiçek M. A Comprehensive Retrospective Study: Intestinal Parasites in Human in Van Province. *Türkiye Parazitol Derg*. 2019;43(2):70-73. doi: 10.4274/tpd.galenos.2019.5997.
 17. Yapıcı F, Sönmez Tamer G, Arisoy ES. Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı ve Bununla İlişkili Etmenler. *Türkiye Parazitol Derg*. 2008;32(4):346-50.
 18. Painter JE, Gargano JW, Collier SA, Yoder JS. Giardiasis Surveillance-United States, 2011–2012. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64(SS03):15-25.
 19. Siyadatpanah A, Sharif M, Daryani A, et al. Spatial distribution of *Giardia lamblia* infection among general population in Mazandaran Province, north of Iran. *J Parasit Dis*. 2018;42(2):171-176. doi: 10.1007/s12639-018-0976-0.
 20. Júlio C, Vilares A, Oleastro M, et al. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: a case study in Portugal. *Parasit Vectors*. 2012;5:22. doi: 10.1186/1756-3305-5-22
 21. Robertson LJ, Hanevik K, Escobedo AA, Mørch K, Langeland N. Giardiasis--why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol*. 2010;26(2):75-82. doi: 10.1016/j.pt.2009.11.010.
 22. Teimouri A, Alimi R, Farsi S, Mikaeili F. Intestinal parasitic infections among patients referred to hospitals affiliated to Shiraz University of Medical Sciences, southern Iran: a retrospective study in pre- and post-COVID-19 pandemic. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(24):36911-36919. doi: 10.1007/s11356-021-18192-w.
 23. Yıldız İ, Tileklioğlu E. The Effect of the COVID-19 Pandemic Process on the Incidence of Intestinal Parasites; Aydın Province Example. *Türkiye Parazitol Derg* 2023;47(2):100-4. doi: 10.4274/tpd.galenos.2023.22438
 24. Zorbozan O. The Impact of COVID-19 Pandemic on Access to Healthcare: The Experience of the Diagnostic Parasitology Laboratory of Ege University. *Türkiye Parazitol Derg* 2022;46(2):124-8. doi: 10.4274/tpd.galenos.2022.57338

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):461-472

doi: 10.26559/mersinsbd.1266092

Hastane kaynaklı ishallerde Clostridioides (Clostridium) difficile araştırılması

 Eyyüp Kaya¹,  Candan Öztürk¹,  Seda Tezcan Ülger¹,
 Hamide Kaya¹,  Sebahat Aslan Tek¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Clostridioides difficile enfeksiyonu, sağlık hizmeti ile ilişkili bir enfeksiyon olup özellikle hastanede yatan hastalar için önemli mortalite ve morbidite kaynağıdır. Çalışmamızda; hastane kaynaklı ishallerde C. difficile insidansını belirlemek için yatan hastaların gaita örneklerinde C. difficile izolasyonu ve toksin varlığının araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya, Ekim 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde çeşitli servislere yatırılan, en az iki gün boyunca günde üçten fazla gevşek veya sulu dışkılama yapan, iki yaş üzerinde 85 hasta dahil edilmiştir. Sızdırmaz kaplarda toplanan gaita örneklerinde, 24-48 saat içinde 'Epilisa Fecal C. difficile Toksin A/B ELISA kiti (Epitope Diagnostics, Inc. ABD) kullanılarak C. difficile toksin A/B varlığı araştırılmıştır. İlave olarak gaita örnekleri; sikloserin, sefoksitin, amfoterisin-B içeren C. difficile agar (Biomerieux, Fransa), ChromID C. difficile agar (Biomerieux, Fransa) ve %5 koyun kanlı Columbia agar (Biomerieux, Fransa) besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerleri 37°C'lik etüvde anaerop ortamda 48-72 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. C. difficile olarak tanımlanan kolonilerden Schaedler Anaerop buyyona (Oxoid, İngiltere) ekim yapılmış ve 48-72 saatlik anaerop inkübasyonun sonunda ELISA yöntemiyle toksin varlığı araştırılmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda ELISA toksin A/B pozitifliği %4.7 (4/85) olarak bulunmuştur. Anaerop kültürde üreyen altı (%7.1) C. difficile izolatının üçünde toksin varlığı saptanmıştır (p=1.000). Hasta popülasyonumuzda CDE sıklığının %3.5 (n=3) olduğu belirlenmiştir. Toksik kültür referans test olarak alındığında, ELISA Toksin A/B testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri sırasıyla; %100, %98.8, %75 ve %100 olarak belirlenmiştir. **Sonuç:** Antibiyotik kullanımı ve hastane yatışı ile ilişkili olan CDE'nun önlenmesinde akılcı antibiyotik kullanımı ve uygun enfeksiyon kontrol programlarının göz önünde bulundurulması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hastane kaynaklı, ishal, Clostridioides difficile, toksin A/B, anaerop kültür

Yazının geliş tarihi: 17.03.2023

Yazının kabul tarihi: 07.07.2023

Sorumlu yazar: Eyyüp Kaya, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin/Türkiye. Tel: 0324 2337180-1437, E-posta: ekaya_80@yahoo.com

****Not:** Çalışma 28-29 Nisan 2022 tarihinde Mersin Üniversitesinde yapılan I. Ulusal Sağlık Bilimleri Lisansüstü Öğrenci Sempozyumunda sözel bildiri olarak sunulmuştur. Çalışma, 4.11.2022 kabul tarihli 'Hastane Kaynaklı Ishallerde Clostridioides (Clostridium) difficile Araştırılması' başlıklı doktora tezinden üretilmiştir.

Investigation of *Clostridioides (Clostridium) difficile* in patients with hospital-acquired diarrhea

Abstract

Aim: *Clostridioides difficile* infection is a healthcare-associated infection and is an important source of mortality and morbidity, especially for hospitalized patients. In our study, we aimed to determine the incidence of *C. difficile* in hospital-acquired diarrhea by isolating *C. difficile* and investigating the presence of toxin in stool samples of hospitalized patients. **Method:** The study included 85 patients over two years of age who had loose or watery stools more than three times a day for at least two days and hospitalized in various wards at Mersin University Hospital between October 2020 and July 2021. Stool samples collected in sealed containers were analyzed for the presence of *C. difficile* toxin A/B using the 'Epilisa Fecal *C. difficile* Toxin A/B ELISA Kit' (Epitope Diagnostics, Inc. ABD) within 24-48 hours. In addition, stool samples were cultured on *C. difficile* agar containing cycloserine, cefoxitin, amphotericin-B (Biomerieux, Fransa), ChromID *C. difficile* agar (Biomerieux, Fransa) and 5% sheep blood Columbia agar (Biomerieux, Fransa) media. The media were incubated in an anaerobic environment at 37°C for 48-72 hours and then evaluated. The colonies identified as *C. difficile* were inoculated on Schaedler Anaerobic Broth (Oxoid, İngiltere) and after 48-72 hours of anaerobic incubation, the presence of toxin was investigated by ELISA method. **Results:** ELISA toxin A/B positivity was found to be 4.7% (4/85) in our study. Six (7.1%) *C. difficile* isolates were isolated in anaerobic culture and the presence of toxin was detected in three of them (p=1.000). The frequency of CDE in our patient population was determined to be 3.5% (n=3). When toxigenic culture was taken as the reference test, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ELISA Toxin A/B test were determined as 100%, 98.8%, 75% and 100%, respectively. **Conclusion:** Rational antibiotic use and appropriate infection control programs should be considered in the prevention of CDE, which is associated with antibiotic use and hospitalization.

Keywords: Hospital-acquired, diarrhea, *Clostridioides difficile*, toxin A/B, anaerobic culture

Giriş

Clostridioides (Clostridium) difficile (*C. difficile*), hastane kaynaklı ve antibiyotik ilişkili ishallerin en yaygın nedenlerinden biridir. *C. difficile* enfeksiyonu (CDE) hafif olabildiği gibi yaşamı tehdit edici olan fulminant kolit, pseudomembranöz enterokolit gibi ciddi seyirli hastalıklara hatta toksik megakolondan %25-40'a varan oranlarda ölüme neden olabilmektedir.^{1,2} *C. difficile*, Gram pozitif, anaerop, spor oluşturan bir bakteridir. *C. difficile* sağlıklı bireylerin %3'ünde, yenidoğanların %15-20'sinde ve hastanede yatan bireylerin %10-30'unda bağırsak florasının bir parçası olarak bulunabilmektedir.^{3,4}

C. difficile enfeksiyonu gelişmesinde, antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörüdür. Birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, patojen organizmalarla birlikte normal bağırsak florasını da baskılamaktadır.⁵

Sadece toksin salgılayan *C. difficile* suşları enfeksiyona yol açmaktadır. Toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) CDE patogenezinden sorumludur.⁶ Hipervirülan suşlar, toksin A ve toksin B dışında, aktine özgül bir ADP riboziltransferaz aktivitesine sahip binary toksin denilen üçüncü bir toksin üretmektedirler. Binary toksinler birçok toksijenik *C. difficile* suşu tarafından da üretilmektedir.⁷

Sporlar CDE'nin bulaşmasında ve nüksetmesinde önemli rol oynamaktadır. *C. difficile* sporları, enfekte bireylerin ve asemptomatik taşıyıcıların dışkılamasıyla atılmakta ve hastane ortamında kontaminasyona yol açmaktadır. *C. difficile* sporları, hastane yüzeyleri ve ekipmanları gibi cansız ortamlarda uzun süre canlı kalabilmektedir. Dolayısıyla potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olarak işlev görebilmektedir.⁸

Toksijenik kültür ile hücre kültürü sitotoksin testleri kesin tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir ancak *C. difficile*'nin laboratuvar tanısı için, glutamat dehidrojenaz (GDH) antijeni ve ELISA toksin A/B testini içeren algoritmada nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanılması önerilmektedir.⁹

Avrupa *C. difficile* Çalışma Grubu (ESGCD)'nin öncülüğünde ülkemizin de dahil olduğu 14 farklı ülkeden ishali ve toksijenik kültür sonucu pozitif olan 38 hastanenin katıldığı bir çalışma yapılmış, 14 ülkenin CDE insidansı 0.13-7.1/10.000, ortalama insidans ise 2.45/10.000 kişi başı olarak tespit edilmiştir.¹⁰ CDE 2003'ten önce az sayıda bildirilmiştir, ancak 2003'ten sonra Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'da birden çok CDE salgını bildirilmiştir.^{7,11} ABD'de 2017 yılında 223.900 vaka, 12.800 ölüm meydana gelmiş olup 1 milyar USD değerinde ek maliyet oluşmuştur. Avrupa'da ise *C. difficile* kaynaklı 123.997 vaka, 3.700 ölüm meydana gelmiş ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında en çok görülen sekizinci mikroorganizma olarak bildirilmiştir.¹²

Çalışmamızda; hastane kaynaklı ishallerde *C. difficile* insidansını belirlemek için yatan hastaların gaita örneklerinde *C. difficile* izolasyonunun ve toksin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 01/04/2020 tarihli 2020/267 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021-1-TP3-4337 numarası ile desteklenmiştir.

Hasta Seçimi

Çalışmaya, Ekim 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde çeşitli servislere yatırılarak tedavi edilen en az iki gündür antibiyotik tedavisi alan, en az iki gün boyunca günde üçten fazla gevşek veya sulu dışkılama yapan iki yaş üzerindeki 85 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma için hastalardan veya ebeveynlerinden onay alınmıştır. Çalışmaya iki yaş altındaki hastalar, katı kıvamlı gaita örnekleri, rektal sürüntü örnekleri ve kolonoskopik örnekler dahil edilmemiştir. Her hastaya ait sadece bir gaita örneği çalışılmıştır.

Gaita örnekleri, serum fizyolojik ile lam-lamel arasında mikroskopik incelenmiş, eritrosit ve lökosit varlığı yönünden değerlendirilmiştir.

Toksin A/B Varlığının Saptanması

C. difficile toksin A/B'nin kalitatif tespiti için sandviç ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) prensibi ile çalışan Epilisa Fecal *C. difficile* Toksin A/B ELISA Kit (Epitope Diagnostics, Inc. ABD)'i kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Hastalardan alınan gaita örnekleri, 2-8°C'de muhafaza edilmiş, 24-48 saat içinde çalışılmıştır.

Anaerob Kültür

Gaita örnekleri, 1:1 oranında %96'lık etil alkol ile karıştırılarak oda ısısında 45-60 dk vortekslenmiş ve 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Sedimentten 100'er µl alınarak sikloserin, sefoksitin amfoterisin-B içeren *Clostridium difficile* agar (CLO) (Biomerieux, Fransa), ChromID *C. difficile* agar (CDIF) (Biomerieux, Fransa) ve fenotipik karakterizasyon için %5 koyun kanlı Columbia agar (COS) (Biomerieux, Fransa) besiyerlerine ekilmiştir. Çalışmamızda standart suş olarak Refik Saydam Ulusal Tıp Kültür Koleksiyonu Laboratuvarı (RSKK)'ndan temin edilen American Type Culture Collection (ATCC) 9689 *C. difficile* suşu kullanılmıştır.

Besiyerleri, anaerob ortam sağlayıcı (Genbox Anaero, kuru system, Biomerieux, Fransa) ve resazürin indikatör (Anaer İndikatör, Biomerieux, Fransa) 2.5 L anaerobik kavanoza (Biomerieux, Fransa) yerleştirilmiştir. Besiyerleri 37°C'lik etüvde 48-72 saat inkübe edilmiştir. Kenarları 2.5 mm çapında filamantöz, topaklanmış cam benzeri, opak görümlü, tipik at pisliği kokusu, Gram pozitif basil ve katalaz testi negatif olan koloniler VITEK® 2 Compact cihazı ile tanımlanmıştır.

C. difficile olarak tanımlanan kolonilerden Schaedler Anaerop buyyona ekim yapılmış ve 48-72 saatlik inkübasyonun sonunda ELISA yöntemiyle toksin varlığı araştırılmıştır. İzolatlar %16 gliserollü triptik soy buyyonda (Oxoid, İngiltere) -20°C'de saklanmıştır.¹³

İstatistiksel Analiz

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Hastanın kemoterapi alıp almamasına, toksijenik kültür ve ELISA testlerine göre sürekli ölçümler arasındaki farklılıklar için Student *t* testinden yararlanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ise Pearson ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testlerinden yararlanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Ayrıca, kültür testi ile ELISA testleri arasındaki uyum için Cohen Kappa istatistiğinden yararlanılmıştır. Testlere ait duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda *C. difficile*'ye bağlı ishal insidansı, 1000 hasta kabulü için 35.3 ve

1000 hastane yatış günü için ise 4.2 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 36'sı (%42.4) kadın, 49'u (%57.6) erkektir. Toplam seksen beş hastanın yaş aralığı 3-87, yaş ortalaması 43.5 ± 24.1 olarak bulunmuştur. Erkeklerin yaş ortalaması 39.1 ± 23.8 , kadınların ise 49.5 ± 23.4 olarak hesaplanmıştır ($p=0.049$). Hastaların servislere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 29'unda (%34.1) karın ağrısı, 10'unda (%11.8) ateş, dördünde (%4.7) ise her iki semptom birlikte bulunmaktaydı. Mikroskopik incelemede gaita örneklerinin 62'sinde (%72.9) lökosit ve eritrosit saptanmazken, 14'ünde (%16.5) yoğun lökosit, dokuzunda (%10.6) az sayıda lökosit saptanmıştır. Hastaların 10'unun (%11.8) gaita örneğinde yoğun eritrosit, 13'ünde (%15.3) nadir eritrosit görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların 27'sinde (%31.8) lökositoz, 42'sinde (%49.4) hipoalbuminemi, 28'inde (%33.0) serum kreatinin seviyesi >1.5 mg/dL'nin üzerindedir (Tablo 2).

Anaerop kültür ile 85 hastanın 20'sinde (%23.5) *Clostridium* türleri izole edildi. VİTEK 2 (Biomeriux, Fransa) sistemi ile yedisi (%8.2) *C. clostridioforme*, altısı (%7.1) *C. difficile*, ikisi (%2.3) *C. novyi*, ikisi (%2.3) *C. sordelli*, biri (%1.2) *C. baratii*, biri (%1.2) *C. sporogenes* ve biri (%1.2) *C. subterminale* olarak tanımlandı.

Tablo 1. Hastaların servislere göre dağılımı

Servis	Erişkin (n=65)		Servis	Çocuk (n=20)	
	Sayı (n)	%		Sayı (n)	%
Tıbbi onkoloji	14	21.5	Ç. Onkoloji	6	30.0
Gastroenteroloji	11	16.9	Ç. Hematoloji	5	25.0
Genel cerrahi	11	16.9	Ç. Enfeksiyon Hastalıkları	5	25.0
Hematoloji	10	15.4	Ç. Nefroloji	4	20.0
Nefroloji	10	15.4			
Enfeksiyon Hastalıkları	5	7.7			
Nöroloji	4	6.2			
Toplam	65	100.0	Toplam	20	100.0

Tablo 2. Hastalara ait klinik ve biyokimyasal veriler

Hasta verileri	Referans Değer	Sayı (n)	Yüzde (%)	p
WBC (x10 ³ /µL)	<11	58	68.2	0.476
	>11	27	31.8	
Albumin (g/dL)	<3	42	49.4	0.394
	>3	43	50.6	
Kreatinin (mg/dL)	<1.5	57	67.0	0.308
	>1.5	28	33.0	
Karın Ağrısı	Yok	56	65.9	0.462
	Var	29	34.1	
Ateş	Yok	75	88.2	0.776
	Var	10	11.8	
Gaitada PMNL	Yok	62	72.9	0.525
	Var	23	27.1	
Gaitada RBC	Yok	62	72.9	0.385
	Var	23	27.1	

Çalışmamızda ELISA toksin A/B pozitifliği %4.7 (n=4) olarak bulunmuştur. Anaerop kültürde üreyen altı (%7.1) *C. difficile* izolatının, üçünde toksijenik kültür ile toksin varlığı saptanmış, kalan üçünde ise saptanmamıştır (p=1.000). Hasta popülasyonumuzda CDE sıklığı %3.5 (n=3) olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Toksijenik kültürü pozitif olan iki erişkin hastanın biri nefroloji, diğeri hematoloji hastası olup yaş ortalamaları 65'tir. Toksikjenik kültürü pozitif olan 7 yaşındaki hasta pediyatrik onkoloji hastasıdır. Kültürde *C. difficile* üremesi olan ve ELISA toksin A/B pozitif bulunan bir hastanın toksijenik kültürü negatif bulunmuş olup yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta 23 yaşındaki bir gastroenteroloji hastası idi. Toksikjenik *C. difficile* izolatlarının izole edildiği gaita örneklerin ikisinde lökosit varlığı görülürken, non-toksijenik örneklerde ve toksin pozitif olan bir hasta örneğinde lökosit saptanmamıştır (Tablo 4).

CDE pozitif hastalarda lökositöz %33.3 (n=1), CDE negatif hastalarda ise %31.7 (n=26) oranında (p=1.000); CDE pozitif hastalarda hipoalbuminemi %66.7 (n=2), CDE negatif hastalarda %47.1 (n=40) oranında (p=0.611); >1.5 mg/dL'nin üzerindeki serum kreatinin düzeyi CDE pozitif hastalarda %33.3 (n=1), CDE negatif hastalarda ise %33 (n=28) oranında (p=1.000) belirlenmiştir (Tablo 5).

ELISA toksin A/B testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri sırasıyla; %100 (30.48-100.0), %98.8 (93.37-99.80), %75 (20.34-95.88) ve %100 (95.5-100.0) olarak belirlenmiştir (Cohen Kappa=0.851; p<0.001).

Çalışmamızda kemoterapi alan 2/33 hastada hem ELISA toksin A/B hem de toksijenik kültür yöntemi ile pozitiflik saptanmış olup bu grupta CDE oranı %6.1'dir. Kemoterapi almayan 52 hastanın birinde (%1.9) CDE tespit edilmiştir (p=0.373) (Tablo 5).

Tablo 3. C. difficile toksin A/B ve toksijenik kültür test sonuçları

Cinsiyet	ELISA Toksin A/B						Toksijenik Kültür						
	Toksin (+)		Toksin (-)		Toplam		Cinsiyet	Toksin (+)		Toksin (-)		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	2	5.6	34	94.4	36	100	Kadın	1	2.8	35	97.2	36	100
Erkek	2	4.1	47	95.9	49	100	Erkek	2	4.1	47	95.9	49	100
Toplam	4	4.7	81	95.3	85	100	Toplam	3	3.5	82	96.5	85	100

Tablo 4. Toksin pozitif bulunan hastaların demografik özellikleri

No	Cinsiyet	Yaş	Bölüm	Altta Yatan Hastalık	Antibiyotik	KT/RT	Karın Ağrısı	Ateş	Gaitada Lökosit	WBC (x10 ³ /µL)	Albumin (g/dL)	Serum Kreatinin (mg/dL)	ELISA Toksin A/B	Kültür*
1	K	23	GE	Hemoroid, Chron	CIP, MET, ONZ	-	-	-	-	9.28	3.1	0.51	+	-
2	E	7	Çocuk Onkoloji	ALL	CIP, MEM, TEİ	KT	-	-	-	0.49	2.44	0.14	+	+
3	E	53	Hematoloji	AML, Hemoroid	CRO, MEM, PPI	KT	+	-	+	8.65	3.44	0.56	+	+
4	K	77	Nefroloji	DM, KAH, KBY	AMS, MEM, PPI	-	+	-	+	13.83	2.18	2.86	+	+

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, AMS: Ampisilin sulbaktam, CIP: Siproflaksasin, CRO: Seftriakson, DM: Diabetes mellitus, GE: Gastroenteroloji, KAH: Kronik akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği. KT/RT: Kemoterapi/Radyoterapi, MEM: Meropenem, MET: Metronidazol, ONZ: Ornidazol, PPI: Proton pompa inhibitörü, TEİ: Teikoplanin, *Toksijenik Kültür

Tablo 5. CDE pozitif ve negatif hastaların klinik özellikleri

Parametre	CDE Pozitif hastalar % (n)	CDE negatif hastalar % (n)	p
Lökositoz (>11 x10 ³ /µL)	33.3 (n=1)	31.7 (n=26)	1.000
Hipoalbuminemi (< 3 g/dL)	66.7 (n=2)	47.1 (n=40)	0.611
Kreatinin (> 1.5 mg/dL)	33.3 (n=1)	33 (n=28)	1.000
Kemoterapi alan	6.1 (n=2)	93.9 (n=31)	0.373
Kemoterapi almayan	1.9 (n=1)	98.1 (n=51)	0.506

Tartışma

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *C. difficile* toksin A/B pozitiflik oranı %3.2-24 arasında değişmektedir.¹⁴ ELISA toksin A/B pozitiflik oranları, Hindistan'da %10-17 arasında olup Avrupa'da %30'a kadar değişebilmektedir. Farklı çalışmalarda *C. difficile* prevalansı, ishali olmayan hastalarda %2-4 ve ishali hastalarda %7-30 civarındadır.¹⁵

C. difficile enfeksiyonlarının insidansı ve şiddeti 2000'li yılların başlarında artış göstermiştir. Bu artışa özellikle moksiflaksasin gibi florokinolonlara dirençli ve enzimatik ve bağlayıcı komponentlerinin *cdtA* ve *cdtB* genleri tarafından kodlandığı binary toksin oluşturan BI/NAP1/027 ribotipi, Kanada, ABD, Avrupa, Doğu Asya ve Avustralya gibi ülkelerde salgınlara neden olmuştur. Bu salgınlara, *C. difficile* suşlarının global olarak sürveyans ihtiyacını arttırmıştır.¹⁶

Büyükbaba Boral'ın¹⁷ 1998-2000 yılları arasında yaptığı çalışmada, 360 hastanın gaita örneğinde toksin A sıklığı %4.7 iken, 2000-2002 yılları arasındaki çalışmada 400 hastada toksin A/B varlığını %12 olarak saptamıştır. Bu çalışmada 2000 yılı sonrası görülen yüksek pozitiflik oranı, 2000 yılı öncesinde sadece toksin A'yı saptayan kitin kullanılması ve toksin A-/B+ varyantların belirlenememesine bağlanmıştır. Çalışmalar, her iki toksini tespit edebilen kitlerin kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır.

ELISA testi yüksek özgüllüğe sahiptir. Testin pozitif olması için gaitada, hem toksin A hem de toksin B'den 100-1000 pg bulunması gerekmektedir.¹⁸ Gaitadaki toksin A/B miktarı belirli bir sınırın altında ise yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Çalışmamızda kullanılan kitin analitik duyarlılığı yaklaşık 25.000 pg/ml'dir. Kullanılan kitlerin duyarlılık farkından kaynaklı yanlış negatifler ortaya çıkmış olabilir. Yanlış negatif sonuçların, numunenin uygunsuz saklanması nedeniyle toksinlerin proteolitik ayrışmasından da kaynaklanabileceği belirtilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda, örnekler 2-8°C'de muhafaza edilmiş olup 24-48 saat içinde çalışıldığından toksin ayrışma olasılığının ihmal edilebileceği kanaatindeyiz.

Kostul ve ark.²⁰ 2010-2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde 158 gaita örneğini incelemiş, 18 (%11.4) hastada *C. difficile* toksin A/B pozitif bulmuştur. 16 (%88.8)'sının 0-18 yaş grubu, bunlardan dokuzunun 0-2 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Deniz ve ark.nın²¹ 2011 yılındaki çalışmasına dahil edilen 1-18 yaş grubundaki 20 hastanın 13'ünde (%65) toksijenik kültür pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak <2 yaş çocuklarda da *C. difficile* toksin varlığının araştırıldığı görülmektedir ancak bazı kaynaklar bu yaş grubunda *C. difficile* araştırmanın klinik önemini olmadığını belirttiğinden bu yaş grubu çalışmamıza dâhil edilmemiştir.^{22,23} Yüksek ELISA toksin

A/B oranlarının çocuklardaki yüksek *C. difficile* kolonizasyonuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Altındış ve ark.²⁴ 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada, dahiliye (%41.7), enfeksiyon hastalıkları (%15.3) ve cerrahi/anestezi/yoğun bakım ünitelerindeki (%12) toplam 91 hastadan alınan gaita örneklerinde *C. difficile* toksin A/B araştırmışlar ve 13 (%14.3) hastada pozitiflik tespit etmişlerdir. Andrés-Lasheras ve ark.²⁵ 2019 yılındaki çalışmasında tespit edilen dokuz toksijenik izolatın beşi (%55.6) acil servis, üçü (%33.3) dahiliye ve biri (%11.1) gastroenteroloji hastalarından izole edilmiştir. Bizim çalışmamızda CDE saptanan hastaların biri nefroloji (%1.2), biri hematoloji (%1.2) ve biri çocuk onkolojisi (%1.2) bölümlerinde yatan hastalardır.

Şahin ve ark.²⁶ 2017 yılında Hematoloji ve Onkoloji birimlerine başvuran toplam 135 hastanın 12'sinde (%8.9), malignite nedeniyle kemoterapi alan hastaların sekizinde (%9.4) *C. difficile* toksin A/B pozitif saptamıştır. Hung ve ark.²⁷ 2021 yılında 528 CDE tanısı almış hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 77'sinde hematolojik onkolojik malignite olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda kemoterapi alan 33 hastanın ikisinde hem ELISA toksin A/B hem toksijenik kültür yöntemi ile pozitiflik saptanmış olup, bu grupta CDE oranı %6.1'dir. Kemoterapi almayan 52 hastanın birinde (%1.9) CDE tespit edilmiştir (p=0.373).

Er ve ark.²⁸ 2016 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde CDE sıklığını 0.78/10.000 hasta-gün ve 0.78/1.000 hasta olarak bulmuştur. Avrupa'da 10.000 hasta günü için CDE insidansı 3.2 vaka olarak bulunmuştur.²⁵ Çalışmaya dahil edilen yatan hastalardaki toksijenik kültürü pozitif olgular yatan hasta sayısı/yatılan gün sayısı olarak değerlendirildiğinden çalışmamızda; *C. difficile*'ye bağlı ishal insidansı, 1000 hasta kabulü için 35.3 ve 1000 hastane yatış günü için ise 4.2 olarak tespit edilmiştir (p<0.001).

Özyurt ve ark.¹⁹ 2016 yılındaki çalışmasında EIA toksin A/B testi ile %5.5 (n=11) pozitiflik saptamıştır. Öksüz ve ark.²⁹ 2017 yılında *C. difficile* toksin A/B ELISA kiti

ile %2.8 (n=3) oranında pozitiflik bulmuştur. Xiao ve ark.³⁰ 2020 yılında toksijenik *C. difficile* insidansını %17.3 (n=26) olarak bulmuştur. Çalışmamızda ELISA toksin A/B pozitifliği %4.7 (n=4) olarak bulunmuştur. Hasta popülasyonumuzda CDE sıklığı %3.5 (n=3) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki sonuçların diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. ELISA toksin A/B pozitiflik oranlarındaki farklılığı; kullanılan kitlerin yöntem/uygulama farklılığına, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grubunun değişkenliğine, gaita örneklerinin saklanma koşullarına ve inceleme farklılıklarına, sağlık merkezlerinin antibiyotik yönetim politikalarının farklılığına, hastaların yatış süreleri ve kronik hastalıkların varlığı gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde ve çeşitli ülkelerde ELISA toksin A/B testleri kullanılarak yapılan çalışmalarda test duyarlılığı %45-99, özgüllüğü %75-100 arasında bildirilmiştir.³¹ Özyurt ve ark.¹⁹ 2016 yılında EIA toksin A/B testinin PPD ve NPD sırasıyla %100 ve %98.9 olarak bulmuştur. Xiao ve ark.³⁰ 2020 yılında ELISA toksin A/B testinin PPD ve NPD'leri sırasıyla %100.0 ve %88.4 olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda, ELISA toksin A/B testinin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla; %100 (30.48-100.0), %98.8 (93.37-99.80), %75 (20.34-95.88) ve %100 (95.50-100.0) olarak belirlenmiştir. Toksijenik kültür testi referans olarak alındığında ELISA toksin A/B testi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum olduğu tespit edilmiştir (Cohen Kappa=0.851; p<0,001). Bulgularımız CDE tanısında ELISA toksin A/B testinin güvenilir olduğunu göstermiştir ancak ELISA toksin A/B pozitif olduğunda bu sonucun toksijenik kültür veya moleküler yöntemlerle doğrulanması gerektiği bilinmektedir.

Vishwanath ve ark.³² 2013 yılında *C. difficile* kültür pozitiflik oranını %8 olarak tespit etmiştir. Lall ve ark.¹⁵ ishal olmayan kontrol hastalarında kültür pozitifliğini %0 olarak bulmuştur. Andrés-Lasheras ve ark.²⁵ 2019 yılında kültür yöntemi ile izole edilen 14 (%10.2) izolatın 9'unun (64.3) toksijenik olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızda *C. difficile* kültür pozitifliği %7.1 (n=6),

toksijenik kültür pozitifliği ise %3.5 (n=3) olarak bulunmuştur.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerika Sağlık Epidemiyoloji Derneği (SHEA) tarafından 2017 yılında yayınlanan kılavuzlarda, lökosit 15.000 hücre/mL veya serum kreatininin >1.5 mg/dL olan hastalar şiddetli CDE olarak kabul edilmiştir.⁹ Lee ve ark.³³ 2021 yılında toksijenik kültürü pozitif ve negatif olan hastalar arasında lökosit ve serum kreatinin düzeyi yüksekliği açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ikisinde hafif - orta, birinde ise şiddetli CDE görülmüştür. Çalışmamızda *C. difficile* üreyen ve üremeyen hastalar arasında albumin, kreatinin ve lökosit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Bu değerlerin sürekli değişkenler olmasından dolayı normalden düşük veya yüksek olabilmektedir.

Çeşitli enfeksiyonların tedavide kullanılan antibiyotikler ülkeler, hastaneler ve hatta farklı servislerde bile değişiklik gösterebilmektedir. Çoğu antibiyotiğin kullanımı CDE patogenezi ile ilişkilendirilmiş, özellikle 2., 3., 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler, florokinolonlar ve klindamisin hastane kaynaklı CDE için en yüksek riski teşkil ettiği bulunmuştur.³⁴ Lee ve ark.³³ toksijenik kültürü pozitif tespit edilen 158 hastanın 79'unda (%50) sefalosporinlerin (seftazidim/seftriakson, sefepim, sefuroksim, sefazolin), 29'unda (%18.4) karbapenemlerin, 20'sinde (%12.7) glikopeptidlerin, 17'sinde (%10.8) penisilinlerin kullanıldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca 38 (%24.1) hastanın proton pompa inhibitörü (PPI), 27 (%17.1) hastanın H₂ reseptör antagonisti, 41 (%25.9) hastanın steroid kullandığını bildirmişlerdir. Hung ve ark.²⁷ toksijenik *C. difficile* izole edilen 77 hastanın 31'inde (%40.3) sefalosporinlerin (sefazolin, sefuroksim, seftazidim, seftriakson, sefepim), 18'inde (%23.4) penisilinlerin, altısında (%7.8) karbapenemlerin, altısında (%7.8) florokinolonların, dördünde (%5.2) glikopeptidlerin, 32'sinde (%41.6) PPI, yedisinde (%9.1) H₂ reseptör blokörü ve 20'sinde (%26.0) steroid kullanıldığını

belirtmişlerdir. Çalışmamızda kemoterapi alan hastalardan biri (%50) üçlü antibiyotik (siproflaksasin, meropenem, teikoplanin), diğer biri (%50) ikili antibiyotik (seftriakson, meropenem) kullanımının yanısıra PPI kullanmıştır. Kemoterapi almayan hasta ikili antibiyotiğin (ampisilin sulbaktam, meropenem) yanı sıra PPI de kullanmıştır (Tablo 4).

İleri yaştaki hastalarda CDE riskinin fazla olması, yaşa bağlı olarak gelişen kronik rahatsızlıkların varlığı, bağışıklık sisteminin zayıflaması sonucu nötrofillerin öldürme yeteneğinin (fagositoz) azalması, fekal floradaki değişiklikler ve toksinlerin nötralize edilememesi gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir.¹⁵ Hung ve ark.²⁷ çalışmalarındaki CDE pozitif hastaların altısında (%7.8) hipertansiyon, beşinde (%6.5) diabetes mellitus, ikisinde (%2.6) kronik böbrek yetmezliği, birinde (%1.3) kongenital kalp yetmezliği, birinde (%1.3) siroz gibi kronik rahatsızlıkları risk faktörleri olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda toksijenik kültürü pozitif saptanan hastalarda; ALL (1/3), AML (1/3), hemoroid (1/3), diabetes mellitus (1/3), kronik akciğer hastalığı (1/3) ve kronik böbrek hastalığı (1/3) komorbidite olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri bütçe yetersizliği nedeniyle *C. difficile* dışındaki diğer bakteriyel, paraziter ve viral ishal etkenlerinin araştırılmamış olmasıdır. Diğer yandan pandemi süreci nedeniyle örneklem büyüklüğü 85 olarak belirlenmiş olup; antibiyotik duyarlılıkları, hücre kültürü sitotoksite testi, toksin B geni (tcdB), binary toksin genleri (cdtA ve cdtB) ve *tcdC* geninde nükleotid 117'de tek baz delesyonu araştırılmamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız Mersin Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastaları temsil eden tek merkezli bir çalışmadır. Bulgularımızın, gelecekte yapılacak olan çalışmalara kaynak teşkil edebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi CDE görülme oranları şimdilik düşüktür. Ancak

mevcut durum, hipervirülan suşlarla değişebilir ve CDE ciddi bir sorun haline gelebilir. Sağlık hizmetlerinde *C. difficile*'nin önlenmesi için etkili bir enfeksiyon kontrol programı önem taşımaktadır. El hijyeni, hasta izolasyonu, çevre temizliği ve antimikrobiyal yönetim, CDE'yi önlemenin temel taşlarıdır.

Ülkemizde *C. difficile* konusundaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Gelecekte ortaya çıkabilecek hipervirulent *C. difficile* kaynaklı oluşabilecek enfeksiyonların tespiti ve kontrolü açısından, her hastanenin kendi tanı ve takip sistemini oluşturması, daha uzun süreli takip edilen, kapsamlı, çok merkezli ve sürveyans çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yazar Katkıları: Tasarım ve Planlama: EK, CÖ, STÜ, HK, SAT, Verilerin Toplanması: EK, CÖ, STÜ, HK, SAT, Verilerin Analizi: EK, CÖ, STÜ, HK, SAT, Makalenin Yazımı ve Düzenlemesi: EK, CÖ, STÜ, HK, SAT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali Destek: Çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021-1-TP3-4337 numarası ile desteklenmiştir.

Teşekkür: İstatistiksel analiz bölümünde ve verilerin değerlendirilmesinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı Doç. Dr. Semra ERDOĞAN'a teşekkür ediyoruz.

Kaynaklar

1. Wu KS, Syue LS, Cheng A, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(2):191-208. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.002>
2. Bamba S, Nishida A, Imaeda H, et al. Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory *Clostridium difficile* infection: a prospective case series. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(4):663-666. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.027>
3. Butt T, Raza S, Malik SN, Naqvi M. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in patients on antibiotics. *Pak J Phytopathol*. 2017;28(1):1-5.
4. Zarandi ER, Mansouri S, Nakhaee N, Sarafzadeh F, Iranmanesh Z, Moradi M. Frequency of antibiotic associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* among hospitalized patients in intensive care unit, Kerman, Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(3):229-234.
5. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):23-42. <https://doi.org/10.1177/2049936115622891>
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;31(5):431-455. <https://doi.org/10.1086/651706>
7. Labbe AC, Poirier L, Maccannell D, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2008;52(9):3180-3187. <https://doi.org/10.1128/AAC.00146-08>
8. Edwards AN, Karim ST, Pascual RA, Jowhar LM, Anderson SE, McBride SM. Chemical and stress resistances of *Clostridium difficile* spores and vegetative cells. *Front Microbiol*. 2016;7:1698. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01698>
9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America

- (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
10. Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(11):1048-1057. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01824.x>
 11. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet Infect Dis.* 2005;366(9491):1079-1084. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67420-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67420-x)
 12. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://ndc.services.cdc.gov/wp-content/uploads/Antibiotic-Resistance-Threats-in-the-United-States-2019.pdf>
 13. Çitil BE. *Clostridium difficile*'ye bağlı ishal yönünden risk grubundaki olguların dışkıda toksin saptama yöntemleri ve anaerob kültür ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Ankara, Türkiye, 2006.
 14. Şamlıoğlu P, Bayram A, Doğan G. Dışkı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanan *Clostridium difficile* Toksin B sonuçlarının değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2022;79(2):209-216. <https://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.77785>
 15. Lall S, Nataraj G, Mehta P. Use of culture and ELISA based toxin assay for detecting *Clostridium difficile* a neglected pathogen: A single-center study from a tertiary care setting. *J Lab Physicians.* 2017;9(4):254-259. https://doi.org/10.4103%2FJLP.JLP_157_16
 16. Adler A, Bradenstein R, Block C, et al. A national survey of the molecular epidemiology of *Clostridium difficile* in Israel: the dissemination of the ribotype 027 strain with reduced susceptibility to vancomycin and metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 83(1):21-24. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.015>
 17. Büyükbaba Boral Ö. *Clostridium difficile* infeksiyonu ön tanılı hastaların dışkı örneklerinde toksin A ve B'nin belirlenme sıklığı. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2003; 32:220-224.
 18. Bhattacharya MK, Niyogi SK, Rasaily R, et al. Clinical manifestation of *Clostridium difficile* enteritis in Calcutta. *J Assoc Physicians India.* 1991;39(9):683-684.
 19. Özyurt Ö. Akdeniz üniversitesi tıp fakültesi hastanesinde yatan iki yaş ve üzeri hastalarda *Clostridium difficile* ilişkili ishallerin toksijenik kültür, gdh enzim, toksin a/b ve PZR ile toksin genlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye, 2016.
 20. Kostul H, Delialioğlu N, Horasan EŞ, Emekdaş G, Öztürk C, Kuyucu N. Antibiyotik kullanan hastalarda bağırsak florasının incelenmesi ve *Clostridium difficile* toksin araştırılması. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2015;72(3):183-190. DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.36024
 21. Deniz U, Ulger N, Aks B, Karavus M, Soyletir G. Investigation of toxin genes of *Clostridium difficile* strains isolated from hospitalized patients with diarrhoea at Marmara University Hospital. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(1):1-10.
 22. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):580-584. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31820bfb29>
 23. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC. *Clostridium difficile* infection among children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):610-612. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31820970d1>

24. Altindis M, Usluer S, Ciftci H, Tunc N, Cetinkaya Z, Aktepe OC. Investigation of the presence of *Clostridium difficile* in antibiotic associated diarrhea patients by culture and toxin detection methods. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(1):29-37.
25. Andrés-Lasheras S, Martín-Burriel I, Aspiroz C, et al. Incidence and characterization of *Clostridium difficile* in a secondary care hospital in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(5):338-344. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5288/2017>
26. Şahin M. Hematoloji-Onkoloji servisinde yatan ve ayaktan takip edilen hastalarda *Clostridium difficile* görülme sıklığı. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye, 2017.
27. Hung YP, Tsai CS, Tsai BY, et al. *Clostridioides difficile* infection in patients with hematological malignancy: A multicenter study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(6):1101-1110. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.02.002>
28. Er A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde Yatırılarak Tedavi Edilen Hastalarda Gelişen *Clostridium difficile* İnfeksiyonu Sıklığının Ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi.Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye, 2016.
29. Öksüz Ş, Danış A, Öztürk E, Çalışkan E, Akar NK, Sungur MA. Uzun Süre Hastanede Yatan Hastalarda *Clostridium difficile* Kolonizasyonunun Araştırılması. *Anadolu Klin.* 2017;22(3):177-182. DOI: 10.21673/anadoluklin.298926
30. Xiao Y, Liu Y, Qin X. Comparative Study of *Clostridium difficile* Clinical Detection Methods in Patients with Diarrhoea. *Can J Infect DisMed Microbiol.* 2020;8753284. <https://doi.org/10.1155%2F2020%2F8753284>
31. Murray R, Boyd D, Levett P, Mulvey M, Alfa M. Truncation in the tcdC region of the *Clostridium difficile* PathLoc of clinical isolates does not predict increased biological activity of Toxin B or Toxin A. *BMC Infect Dis.* 2009;9:103. <https://doi.org/10.1186%2F1471-2334-9-103>
32. Vishwanath S, Singhal A, D'Souza A, Mukhopadhyay C, Varma M, Bairy I. *Clostridium difficile* infection at a tertiary care hospital in South India. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(11):804-806.
33. Lee CC, Lee JC, Chiu CW, Tsai PJ, Ko WC, Hung YP. Clinical significance of toxigenic *Clostridioides difficile* growth in stool cultures during the era of nonculture methods for the diagnosis of *C. difficile* infection. *Microbiol Spectr.* 2021;31;9(2):e0079921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00799-21>
34. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):881-891. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt477>

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):473-482

doi: 10.26559/mersinsbd.1271378

Majör depresyon hastalarında BDNF gen polimorfizmi (rs6265) ile BDNF gen ekspresyon düzeylerinin araştırılması

Ümit Karakaş¹, Kenan Çevik², Mustafa Ertan Ay², Gurbet Doğru Özdemir²,
Alper Zıblak³, Ayşe Nur İnci Kenar⁴, Didem Derici Yıldırım⁵,
Mehmet Emin Erdal²

¹ Bayburt Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri Bölümü, Bayburt, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, Mersin, Türkiye

³ Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Denizli, Türkiye

⁴ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Denizli, Türkiye

⁵ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) genetik, moleküler ve hücrel mekanizmalarının ve bunun nöroplastisite ile ilişkisinin daha iyi anlaşılması, majör depresyonda (MD) yeni ilaçlar için gelecekteki terapötik hedeflerin bulunmasında çok önemli bir rol oynayabilir. Bu çalışma, BDNF polimorfizmlerinin MD'deki kesin rolüne ilişkin hala çelişkili sonuçlar olduğundan, MD'de BDNF ile ilişkili polimorfizm (rs6265) ve ekspresyon ilişkisini anlamak amacıyla planlandı. **Yöntem:** Bu olgu-kontrol çalışmasında, DSM-5 ölçütlerine göre MD'li 51 hasta ve 75 sağlıklı kontrole ait kanlardan BDNF gen Val66Met (rs6265) polimorfizmleri için dizayn edilmiş primerler ile Real-Time PCR ile tek nükleotid polimorfizm çalışmaları yapıldı. Gen ekspresyon analizleri için total RNA kullanıldı. Kantitatif Real-Time PCR yöntemi ile saptanan, MD ve kontrol gruplarındaki BDNF genine ait ekspresyon düzeyleri ile polimorfizmler arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle incelendi. **Bulgular:** Erkek ve kadınlarda, genotip ile grup ve alel frekansı ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Alel ile MD arasındaki ilişkide ve genotip ile MD arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Genotip grupları arasında BDNF ekspresyon düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Hem MD grubu hem de kontrol grubu için BDNF'nin polimorfik genotipleri arasında ekspresyon düzeyleri bakımından fark gözlenmemiştir. **Sonuç:** Çalışma bulguları istatistiksel olarak önemli olmamasına rağmen rapor edilmiş önceki çalışmaların da ışığında BDNF varyantlarının daha derinlemesine analizlerinin, gelecekte farmasötik müdahale ve majör depresyonun hassas tıbbi için olası yeni hedeflere işaret edebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca kişiselleştirilmiş tıp çağında, klinik müdahalelerin etkinliğini etkileyebilecek hem küresel hem de spesifik faktörlerin anlaşılması, tıp alanında önemli ilerlemeler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, ekspresyon, majör depresyon, polimorfizm, rs6265

Yazının geliş tarihi: 30.03.2023

Yazının kabul tarihi: 14.06.2023

Sorumlu yazar: Ümit Karakaş, Bayburt Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Bayburt/Türkiye. Tel: 0506 3402347, E-posta: umitk.kas@gmail.com

Association study of BDNF gene polymorphism (rs6265) and BDNF gene expression levels in patients with major depression

Abstract

Aim: A better understanding of the genetic, molecular, and cellular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its relationship with neuroplasticity could be pivotal in finding future therapeutic targets for new drugs in major depression (MD). This study was planned to understand the relationship between BDNF-related polymorphism (rs6265) and expression in MD. There are still conflicting results regarding the precise role of BDNF polymorphisms in MD. **Method:** In this case-control study, single nucleotide amplification studies were performed by Real-Time PCR with primers designed for *BDNF* gene Val66Met (rs6265) polymorphisms from the blood of 51 patients with MD and 75 healthy controls according to DSM-5 criteria. The total RNA obtained was used for gene expression analyses. The relationship between the expression levels of the *BDNF* gene in the MD and control groups, which were determined by the quantitative Real-Time PCR method, and the polymorphisms were analyzed by statistical methods. **Results:** No statistically significant correlation was observed between the genotype and the group also between the allele frequency and the group in males and females. It was observed that there was no significant relationship between allele and MD and between genotype and MD. There is no statistically significant difference between genotype groups regarding BDNF expression levels. No difference was observed between the polymorphic genotypes of BDNF in terms of expression levels for the MD and the control groups. **Conclusion:** Although the study findings were not statistically significant, we think that in the light of previous studies reported, more in-depth analyzes of BDNF variants may point to possible new targets for future pharmaceutical intervention and precision medicine for major depression. In addition, in the age of personalized medicine, understanding global and specific factors that can affect the effectiveness of clinical interventions can lead to significant advances in medicine.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, expression, major depression, polymorphism, rs6265

Giriş

Majör depresyon (MD), önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili, homojen olmayan, kompleks ve oldukça yaygın mental bir rahatsızlıktır.¹ MD'nin semptomolojisi, enerji eksikliği, düşük benlik saygısı, üzüntü, ilgi ve zevk kaybı ile sosyal geri çekilme gibi geniş bir yelpazeyi kapsar. Depresif bozukluklar için mevcut tedaviler esas olarak monoaminerjik sistem düzenlemesine dayanmaktadır.¹ Bununla birlikte, depresif hastaların yaklaşık %30'u bu tedaviye kısmen veya tamamen dirençlidir ve bu durum, hastalığın araştırması konusunda önemli bir ihtiyaç göstergesidir.¹ MD'nin on yıl sonrasına kadar küresel hastalık yükünün önde gelen nedeni olacağı tahmin edilmektedir.²

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin (NT)-3 ve NT-4'ü içeren

nörotrofin ailesinin bir üyesidir.² Bu nörotrofinler arasında BDNF, merkezi sinir sisteminde yüksek düzeyde ekspresyonu ve beyindeki gelişim, morfoloji ve sinaptik plastisite ve işlev üzerindeki derin etkileri ile öne çıkmaktadır. BDNF, şizofreni, zihinsel yetersizlikler, otizm ve depresyon gibi bir dizi psikiyatrik bozukluk ve bunların tedavileri ile ilişkisi nedeniyle son on yılda geniş çapta çalışılmıştır.² Çalışmalar arttıkça, BDNF'nin MDB'nin patofizyolojisine ve/veya terapötik ilerlemesine dâhil olduğu desteklenmektedir.²

Dikkat çekici bir şekilde, *BDNF* geninde yüzden fazla polimorfizm tanımlanmıştır.³ Bilinen pek çok varyant kodlama yapmayan bölgelerde mevcut olsa da bunların işlevsel sonuçlarının anlaşılması sınırlı kalmaktadır. Üzerinde en çok çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (SNP), *BDNF*

geninin prodomain bölgesindeki Val66Met (G196A, rs6265) polimorfizmidir.⁴ Bu SNP için bir birey heterozigot (Val66Met) veya homozigot (Met66Met) olabilir. Bu SNP'nin dünya çapındaki prevalansı yaklaşık %20'dir ve Doğu Asya'daki bazı popülasyonlarda %72'ye varan bir insidans bildirilmektedir.⁴ *BDNF* geninin prodomain bölgesinde bulunan bu süstitüsyon, proBDNF'nin BDNF prodomaini/propeptidi ile sortiline bağlanma etkileşimi yaratır.⁴ Sonuç olarak bu polimorfizm ile BDNF'nin aktiviteye bağlı salınımında bir azalma meydana gelmesine rağmen yapısal salınımında herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir. BDNF salınımındaki azalmanın ise doza bağlı olduğu bildirilmiştir.⁴ Buna ek olarak homozigot bireylerin, heterozigot bireylerle karşılaştırıldıklarında önemli ölçüde daha az salınım gösterdikleri rapor edilmiştir.⁴

rs6265 varyantı, BDNF mRNA'sının dendritlere hedeflenmesi için gerekli olan bir translin bağlanma bölgesini bozduğu ve ardından G→A geçişinin, hipokampal işlevi ve epizodik belleği etkilediği ifade edilmektedir.³ Ayrıca, *BDNF* genindeki "G" alelinin bir "A" ile değiştirilmesi, bir *CpG* metilasyon bölgesini ortadan kaldırarak, örneğin depresif bozukluklar gibi çevresel olarak etkilenen fenotipleri kısmen açıklayabilen epigenetik ve genotipik etkileşime izin verdiği hipotezi kabul görmektedir.³

Literatürde BDNF ve MD arasında ciddi bir ilişkinin olduğu ifade ediliyor olsa da BDNF'nin ve *BDNF* polimorfizmlerinin MD'deki terapötik potansiyeli hala büyük ölçüde eksiklikler barındırmaktadır. Çalışmamızda, BDNF'nin ve *BDNF* polimorfizmlerinin MD'deki rolünün daha açık bir şekilde ortaya konulabilmesi amacıyla yola çıkarak rs6265 polimorfizminde genotip ile BDNF ekspresyonlarının MD patolojisindeki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma örnekleri XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Majör Depresyon hastaları (n=51) ve sağlıklı kontrollerle (n=75)

yapıldı. Çalışmaya, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanı en az 16 olan (18.04±2.95) ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) ölçütlerine göre MD'li, klinik olarak izlenen, 18-65 yaş aralığında 51 MD hastası alındı. Ailesinde nöropsikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş toplam 75 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi. Her birey onam formu ile çalışmaya katılacaklarına dair onay vermişlerdir. Çalışmaya ait moleküler analizler XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD'de yapıldı. Etik onayı XXX Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (27.07.2017, 2017/224) alındı.

DNA izolasyonu ve genotip tayini

Periferik kandan DNA izolasyonu için manuel tuz ile çöktürme yöntemi kullanıldı.⁵ Hem PCR primerlerini hem de TaqMan problemlerini tasarlamak için Primer Express 3.0 (Applied Biosystems) kullanıldı. *BDNF* gen Val66Met (rs6265) polimorfizmleri için özel üretilmiş primer ve problemler dizayn edildi (Forward Primer 5'-AGGCAGGTTCAAGAGGCTTGA-3', Reverse Primer 5'-TTCTGGTCCTCATCCAACAGCT-3', Prob G: 5'-Yakima Yellow-TGA(pdC)A(pdC)TTT(pdC)GAA(pdC)ACGTG ATA-BHQ-1-3', Prob A: 5'-FAM-TGA(pdC)A(pdC)TTT(pdC)GAA(pdC)A(pdC)ATGATA-BHQ-1-3').

Tek nükleotid polimorfizm amplifikasyon deneyleri sırasında her bir örnek için 5 µL DNA içeren 25 µL reaksiyon karışımı kullanılmıştır. Reaksiyon karışımında DNA ile birlikte 10 µL 2X TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) ve her primerden 2.5 µL, 0.8 µL VIC, 0.4 µL FAM ve 5 µL distile su yer aldı. Reaksiyon koşulları, 60°C'de 1 dakika ve 95°C'de 10 dakika ön inkübasyondan, ardından 95°C'de 15 saniye ve 60°C'de 1.5 dakika 40 döngüden dizayn edildi. Amplifikasyonlar ve analizler, alelik ayırım için SDS 2.0.6 yazılımı (Applied Biosystems) kullanılarak, ABI Prism 7500 Real-Time PCR Sisteminde (Applied Biosystems) yapıldı.

RNA izolasyonu, cDNA Eldesi ve Gen Ekspresyonu

RNA izolasyonu, 500 µl EDTA'lı periferik kandan, klasik single-step acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction yöntemi ile gerçekleştirildi.⁶ RNA'ların saflığı ve kalitesi spektrofotometrik olarak the CapitalBio NanoQ™ (China) ile değerlendirildi ve RNA saflık ölçümü yapıldı. Uygun RNA örneklerinden Thermal Cycler (Veriti, Applied Biosystems, ABD) cihazında 37°C'de 60 dk, 95°C'de 5 dk bekletilmesiyle cDNA'lar sentezlendi.

BDNF genine özgü primer-prob dizileri; www.ncbi.nlm.nih.gov/gene⁷ veri tabanında bulunan *BDNF* gen dizileri (NM_001143805.1) kullanılarak Primer Express 3.0 (Applied Biosystems) programı ile tasarlandı. Dizisini belirlediğimiz primer ve prob lar Metabion International AG (D-82152 Martinsried/Deutschland) tarafından sentezlendi (Forward Primer 5'-CAGGCCCGCTCATTCT-3' Reverse primer 5'-R-CATAGGTCCTCCGTCAAAGC-3' Prob 5'-FAM-TGGGCGTTGGTCAGAGT-ZNA4-BHQ-1-3'). *BDNF* gen ekspresyon düzeyleri Real-Time PCR cihazı (ABI Prism 7500, Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak Comparative CT ($\Delta\Delta Ct$) metodu ile belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Ekspresyon düzeyinin normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı, *Shapiro Wilk* testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığından, ekspresyon düzeyleri bakımından genotipler arasında farklılık olup olmadığı *Kruskal Wallis* testi ile incelenmiş olup, tanımlayıcı istatistik olarak Medyan[25P-75P] değerleri verilmiştir.

Genotiplerin *Hardy Weinberg* dengesinde olup olmadığı incelenmiştir. Aleller bakımından ekspresyon düzeyleri arasında fark olup olmadığı incelenirken *Mann Whitney U* testinden yararlanılmıştır.

Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla ki kare testinden yararlanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Majör Depresyon Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Bulguları

Çalışmamıza, 18-69 yaş arasında, majör depresyon tanısı almış 51 gönüllü hasta birey ve 75 gönüllü kontrol birey dahil edilmiş olup, bireylerin 88'i kadın (%69.84) ve 38'i erkek (%30.15) olmak üzere toplam 126 gönüllü birey dahil edilmiştir (yaş ortalamaları 39.73 ± 12.74 , kontrol grubunun yaş ortalaması 38.51 ± 12.17 ve hasta grubunun yaş ortalaması 41.55 ± 13.45). Cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde; hasta ve kontrol gruplarında bulunan kadınların yaş ortalamaları 39.87 ± 14.01 olup erkeklerin ise 39.58 ± 9.53 olarak hesaplandı. Cinsiyetler bakımından yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grupların eğitim durumları arasında, 51 bireyden oluşan hasta grubunun; 7'sinin (%13.72) üniversite mezunu, 19'unun (%37.25) lise mezunu ve 22'sinin (%43.13) ilköğretim mezunu olduğu, 1'inin (1.96) okuryazar, 2'sinin (%3.92) okuma yazma bilmediği belirlendi. 75 bireyden oluşan kontrol grubunun; 5'inin (6.66) lisansüstü, 23'ünün (%30.6) üniversite mezunu, 31'inin (%41.3) lise mezunu, 8'inin (%10.6) ilköğretim mezunu olduğu, 4'ünün (5.3) okuryazar, 3'ünün (%4) okuma yazma bilmediği tespit edildi. Medeni duruma göre; hasta bireylerin % 78.44' ünün evli, %21.56' sının bekâr; kontrol bireylerin %77.05' inin evli, %22.95' inin bekâr olduğu ve gruplar arasında oransal bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Hem hasta (%74.50) hem kontrol (%68) grubundaki bireylerin büyük bir kısmının kentsel bölgelerde yaşadığı tespit edildi. 11 (%21.56) hasta bireyin ailesinde psikiyatrik öykü geçmişi olduğu öğrenildi. Majör depresif 5 (%9.80) bireyin alkol kullandığı tespit edildi.

Alel Frekansları ve Genotip İfadeleri Bulguları

Hardy-Weinberg Denge Kontrolü yapıldığında hasta ve kontrol grubunda popülasyonun dengede olduğu gözlemlenmiştir (sırasıyla $p = 0.674$, $p = 0.786$). Yapılan analizlerde cinsiyet ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p = 0.553$). Erkek ve kadınlarda ayrı ayrı bakıldığında genotip ile grup ve alel

frekansı ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p değerleri Tablo 1’de belirtilmiştir).

Alel ile MD arasındaki ilişkide yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı

görülmüştür (p=0.173) (Tablo 2). Genotip ile MD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı incelendiğinde genotip ile MD arasında ilişki olmadığı görülmüştür (p=0.217) (Tablo 2).

Tablo 1. Alel ve genotip frekanslarının cinsiyete göre istatistiksel analizi

Cinsiyet	Alel Frekansı n(%)			Genotip Frekansı n(%)			
	G	A	p	G/G	G/A	A/A	p
Erkek							
MD	17(70.8)	7(29.2)	0.776	5(41.7)	7(58.3)	0(0.0)	0.053
Kontrol	40(77.0)	12(23.0)		17(65.4)	6(23.1)	3(11.5)	
Kadın							
MD	68(87.2)	10(12.8)	0.057	30(76.9)	8(20.5)	1(2.6)	0.063
Kontrol	73(74.5)	25(25.5)		26(53.1)	21(42.9)	2(4.1)	

MD: Major depresyon, n: birey sayısı, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir

Tablo 2. Alel ve Genotip ile hastalık arasındaki istatistiksel ilişki

		MD n (%)	Kontrol n (%)	p Değeri
Alel	G	85 (83.3)	113 (75.3)	0.173
	A	17 (16.7)	37 (24.7)	
Genotip	GG	35(68.6)	43(57.3)	0.217
	GA	15(29.4)	27(36.0)	
	AA	1(2.0)	5(6.7)	

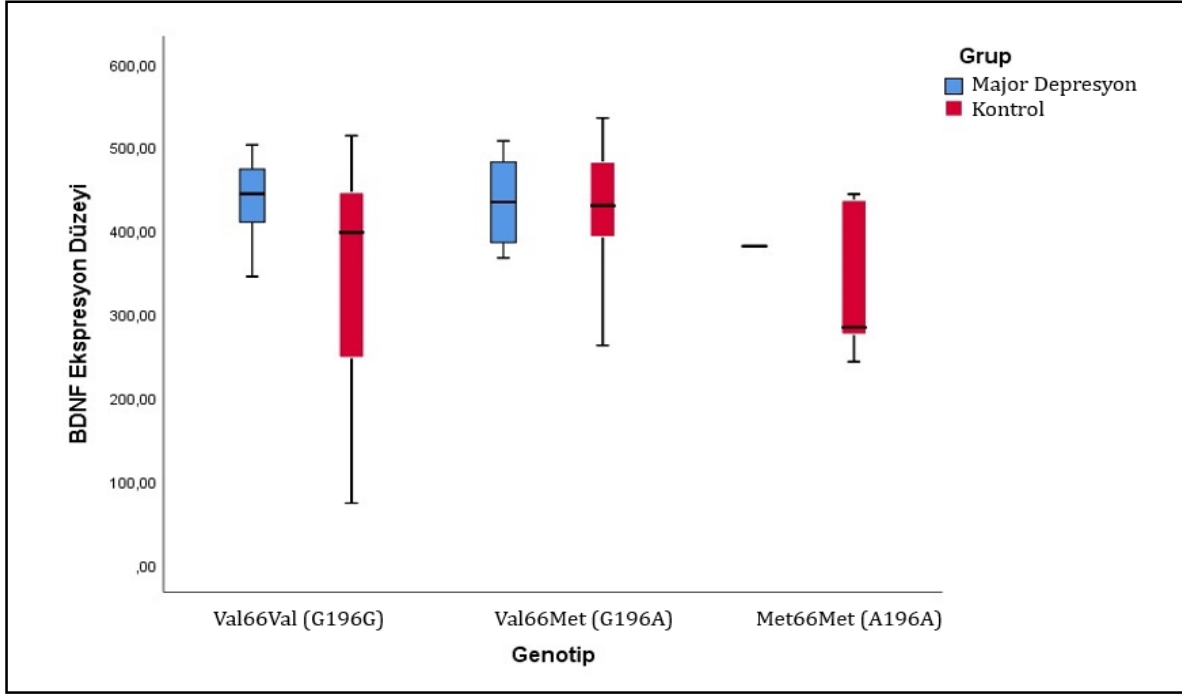
MD: Major depresyon, n: birey sayısı, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir

Genotip grupları arasında BDNF ekspresyon düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0.111) (Veri gösterilmemiştir). Hem MD grubu hem de kontrol grubu için

BDNF'nin polimorfik genotipleri arasında ekspresyon düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (sırasıyla p=0.322 ve p=0.094) (Tablo 3) (Şekil 1).

Tablo 3. MD grubu ve kontrol grubu için BDNF'nin genotip polimorfizmleri arasındaki BDNF ekspresyon düzeyleri

Genotip	MD Medyan[25P-75P]	Kontrol Medyan[25P-75P]
GG	444.15 [405.49-476.01]	397.84 [245.47-446.21]
GA	434.27 [385.55-484.83]	430.07 [392.01-482.81]
AA	381.38 [381.38-381.38]	284.19 [259.54-439.96]



Şekil 1. MD ve kontrol grubunda, *BDNF* (rs6265) genotip polimorfizmleri ile BDNF ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Tartışma

“Nörotrofin hipotezi”ne göre Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) depresyonda önemli bir aday genidir. Bu hipotez, olgun BDNF'nin rolüne odaklanarak orijinal depresyon teorilerinden birini, yani depresyonun "monoaminerjik teorisini" geliştirir ve CREB-BDNF-TrkB yolunun azalmış aktivitesinin depresif bir duruma neden olduğunu varsayar.⁸ BDNF, keşfedildiğinden bu yana 35 yıllık bir araştırmayı kapsayan bir literatür ortaya çıkarmıştır. Tüm nörotrofinler, sekans homolojisi ve bunların işlenmesinde önemli ölçüde örtüşürken, beyin homeostazı, sağlık ve hastalığıdaki geniş rolleri nedeniyle BDNF en çok çalışılan nörotrofin haline gelmiştir. BDNF üzerine yapılan araştırmalar binlerce makale üretmiş olsa da, BDNF moleküler biyolojisi ve sinyalleşmenin yönleri hakkında çok sayıda uzun süredir devam eden sorular bulunmaktadır.⁹ *BDNF*'nin gen ekspresyonu, beyinde ve insan lenfositleri ve monositleri dâhil olmak üzere diğer sinir dışı dokularda da rapor edilmiştir. Periferik olarak, *BDNF* kan ve tükürük örneklerinde tanımlanabilmektedir.¹⁰ Daha önceki BDNF, NT-3 ve NT-4 nörotrofinlerin ekspresyonel seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelediğimiz

bir hasta-kontrol çalışmamızda MD'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, lökositlerdeki *BDNF* gen ekspresyonunun arttığı ve farmakolojik tedavi sırasında da değişmediği bulgusu rapor edilmiştir.¹¹ Buradan yola çıkarak çalışmamız *BDNF*'nin rs6265 polimorfizminde genotip ekspresyonları ile MD hastalığı arasında ilişki olabileceği hipotezi üzerine kurgulandı.

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), genomda belirli bir konuma sahip tek bir nükleotiddeki mutasyonlardır.¹² SNP'ler, proteinin amino asit dizisini değiştirebilir veya gen ekspresyonunu etkileyebilir. *BDNF*'nin gen sekansında birçok SNP bulunmuştur. Bu SNP'ler arasında Val66Met olarak da adlandırılan rs6265, *BDNF* geninde 196. pozisyonda G alelini A'ya değiştirir. G aleli Valin (Val) aminoasidini kodlarken, A aleli Metiyonin (Met)'i kodlar. Değişim, nöronlarda BDNF üretimini ve salgılanmasını azaltan BDNF mRNA'sının normal translasyonunu ve hücre içi trafiğini etkiler.¹² Valine66Methionine (Val66Met) SNP (rs6265), *BDNF* geni içinde en çok araştırılan varyanttır. *In vitro* analizler, varyant BDNF Met proteininin, salgı yolu tarafından BDNF Val proteinine

göre daha az etkili bir şekilde hedeflendiğini göstermiştir, bu da onun azalmış olarak salgılanması anlamına gelir. İnsanlarda rs6265 Met aleli, hipokampal hacimde azalma, bilişsel performansta azalma ve duygudurum bozuklukları ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkilerin hiçbiri tutarlı bir şekilde tekrarlanmamıştır.¹³

Amacı, biyolojik etkileri olan veya hastalıklara neden olan yaygın ve nadir varyantların keşfedilmesini ve yorumlanmasını kolaylaştırmak için 1 milyondan fazla dbGaP deneğinden frekans verilerini gelecekteki sürümlerde açık erişim haline getirmek olan ALFA projesi¹⁴ (sürüm: 20201027095038), dbGaP'den toplam alel frekansının yayınladığı rs6265 SNP'sine ait 1000 genom projesinde 5008 kişinin dâhil edildiği verilere göre C aleli 0.7987, T aleli ise 0.2013 olarak rapor edilmiştir. Aynı projede 1006 kişinin olduğu Avrupa frekansları ise C aleli için 0.8032 T aleli için ise 0.1968'dir.¹⁵ Çalışmamızın verileri mevcut literatürü desteklemektedir (Tablo 2). rs6265 Met alel taşıyıcıları olan bireylerde artmış bir depresyon riski ve şiddeti yaygın olduğu belirtilmektedir.⁴ Met alelinin (T aleli) , BDNF'nin hücre içi dağılımını etkileyerek aktiviteye bağlı sekresyonunu ve BDNF'nin hücre içi dağılımını azalttığı bildirilmiştir.¹² rs6265 ile ilişkili DNA metilasyonunun muhtemelen BDNF sinyallemede fonksiyon kaybına neden olduğu düşünülmektedir.⁴ Bu nedenle alel sıklıklarının bilinmesi BDNF'nin hücre içi dağılımı konusunda da fikir sahibi olmayı kolaylaştıracaktır. BDNF'nin biyosentetik yoldan dağıtımı, karmaşık ve yüksek düzeyde düzenlenmiş görünmektedir; ancak, ayrıntılı süreç belirsizliğini korumaktadır. BDNF nöronlar tarafından salgılandıktan sonra hızla olgun forma dönüşen 32-kDa pro-BDNF olarak salgılanır.¹² Pro-BDNF, salgı veziküllerinin postsinaptik dendritlerden somatodendritik bölmeye taşındığı vezikül aracılı süreçler tarafından salgılanır. 5' pro-BDNF sekansında bulunan rs6265, BDNF'nin salgı granüllerine geçişini bloke eder ancak olgun proteinin işlevini etkilemez. Kemirgen hipokampal nöronlarının val- veya met-BDNF ile transfeksiyonu, val-BDNF salgı granüllerinin

sinapslara yayıldığını, oysa met-BDNF kümelerinin hücre gövdesinde biriktiğini göstermiştir. Bu durum ise, BDNF tarafından yerel ve sinapsa özgü düzenlemeyi engelleyerek hipokampal nöronların ve beynin diğer bölümlerindeki nöronların işlevinin bozulmasına yol açabileceği savunulmaktadır.¹² İlginç bir şekilde, geniş bir meta-analizde, Met aleli erkeklerde depresyon riskini önemli ölçüde artırırken kadınlarda artırmadığı vurgulanmıştır. Muhtemel bir açıklama olarak ise, toplam beyin boyutuna göre uyarlandığında hipokampusun kadınlarda erkeklerden daha büyük olması, kadınların hipokampusunun nörokimyasal yapıda önemli ölçüde farklılık göstermesi ve stresli durumlara karşı tepkisellik oluşturması rolü öne sürülmüştür. Hayvan modellerinde de kronik stresin erkeklerde hipokampusta hasara neden olduğu kadınlarda ise çok daha az hasara neden olduğu ifade edilmektedir.¹⁰ Met alelinin (T aleli) BDNF dağılımı arasındaki ilişki ile irdelendiğinde çalışma grubumuzda erkek hastalarda A aleline yüzdesel olarak kadın hastalara göre daha sık rastlanmış olmamız literatürdeki bu meta-analiz sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca, başka bir çalışmada anksiyete/depresyonu olan heterozigot (Val/Met) yaşlı kadınlarda, homozigot (Val/Val) olanlara kıyasla artmış bir BDNF gen metilasyonu rapor edilmiştir, bu da Met alel ekspresyonunun yine cinsiyete özgü sonuçların olabileceğini düşündürmektedir.⁴ Birkaç çalışma, rs6265'in panik bozukluğu olan hastalar ve ayrıca esrar kullanıcılarında psikozun başlama yaşı dâhil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarla cinsiyet bağlantısını bildirmiştir.³ Erkeklerde taşıyıcılık durumunun majör depresif bozuklukla da ilişkili olduğu iddia edilmiş olsa da, tekrarlayıcı çalışmalar cinsiyete özgü bir ilişki göstermemiştir.³ Çalışmamızda da cinsiyetler arasında fark bulunamamıştır (veri gösterilmemiştir).

Anksiyete ve depresif bozuklukların çoğu, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülür ve yaygınlıktaki cinsiyet farkı tipik olarak ergenlik döneminde ortaya çıkar.¹⁶ Adet döngüsü boyunca ve doğum sonrası ve menopoz öncesi dönemlerdeki hormonal değişiklikler, artan anksiyete ve

depresyon belirtileri riski ile ilişkilidir.¹⁶ İnsanlarda ve hayvanlarda, azalmış BDNF, afektif patolojinin artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶ İnsanlarda BDNF biyoyararlanımını azaltan *BDNF* geninde (BDNF Val66Met) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak fark görülmemesine rağmen kadın MD hastaları oransal olarak erkek MD hastalarından daha fazladır (veri gösterilmemiştir). Yine yaptığımız analizlerde cinsiyet ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0.553$). Erkek ve kadınlara ayrı ayrı bakıldığında genotip ile cinsiyet ve alel frekansı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki de gözlenmemiştir (Tablo 1).

BDNF'nin genetik varyasyonları, ağırlıklı olarak işlevsel Val66Met (rs6265) polimorfizmi, depresyon ve antidepresan tedavideki rolleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve nöroplastisite, bilişsel ve duygusal işlev ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, etkileri araştırılan popülasyona bağlı gibi görünse de, tartışmalı veriler nedeniyle afektif bozukluklardaki rolleri sorgulanmıştır.¹⁷ Farmakogenetik çalışmalar ile muhtemelen küresel popülasyonlar arasındaki önemli BDNF aleli ve haplotip çeşitliliği nedeniyle, özellikle Asya popülasyonlarında heterozigot genotipte daha iyi yanıt olduğunu bildirilmiştir.¹³ Bu sonucun, BDNF'nin antidepresan bir etki göstermesine rağmen, BDNF aşırı ekspresyonunun amigdala stres kaynaklı plastisiteyi artırabileceğini ve kaygı benzeri davranışları artırabileceğini gösteren hayvan modelleri ile açıklanabileceği varsayılmaktadır.¹³ Hennings ve ark (2019)¹⁷ yaptıkları çalışma sonucuna göre, daha önce antidepresan yanıtla ilişkili olarak gösterilen iki BDNF SNP rs2049046 ve rs11030094'ün, majör depresyonda hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksenini düzenlemesi üzerinde bir etkiye sahip olduğunu ifade etmişlerdir.¹⁷ Öte yandan çalışmalarında SNP rs6265'in ne antidepresan yanıtı ne de HPA eksenini ile ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir.¹⁷

Birçok çalışma, düşük BDNF seviyeleri ile altta yatan MD patofizyolojisi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.⁴ Depresif hastalardaki meta-analiz, BDNF'nin serum düzeylerinin, depresif olmayan kontrol bireylerindeki kadar düşük olduğunu göstermiştir.⁴ Ek olarak, 65 yaş ve üstü Fransız popülasyonunda, ileri yaş depresyonu olanlarda da *BDNF* gen metilasyonunun artmış olduğu, bu durumun da *BDNF* gen transkripsiyonunda azalmaya yol açtığı şeklinde ifade edilmiştir. Bu veriler, MD'li hastaların hem serumunda hem de hipokampusunda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu öne süren diğer bulgularla ilişkilidir.⁴ Parkinson hastalığında (PD), bazı hastalarda depresif bozukluk eşlik eden bir durumdur. Benzer şekilde, depresyonu olan PD hastalarından alınan serumda, depresyonu olmayanlara kıyasla daha düşük BDNF düzeyi gözlenmiştir. Bu sonuçlar, depresyonlu hastalardan alınan ölüm sonrası örnekler üzerinde yapılan araştırmalarla desteklenmiştir. BDNF'nin aşağı regülasyonu, anterior singulat korteks, kaudal beyin sapı, ventral prefrontal korteks ve hipokampus dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde tanımlanmıştır.¹⁸ Shimizu ve ark (2003)¹⁹ yaptıkları bir çalışmada ise antidepresan kullanmamış depresyonlu hastalarda serum BDNF düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Tüm bu çalışmalar doğrultusunda BDNF ekspresyonu ile MD arasındaki ilişki çok açık olmasına ve lökositlerdeki *BDNF* gen ekspresyonunun arttığını gözlemlemiş olmamıza rağmen rs6265 polimorfizmi ile BDNF ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik (Tablo 3). Daha büyük hasta grubuyla çalışılması durumunda, istatistiksel olarak önemsiz görünen MD ile kontrol arasındaki medyan değerler farkının önemli bir veri seti oluşturacağını düşünmekteyiz.

Sonuç

Sonuç olarak, BDNF varyantlarının daha derinlemesine analizleri, gelecekte farmasötik müdahale ve majör depresyonun hassas tıbbi için olası yeni hedeflere işaret edebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca

kişiselleştirilmiş tıp çağında, klinik müdahalelerin etkinliğini etkileyebilecek hem küresel (örn. yaşlanma) hem de spesifik (örn. rs6265 SNP) faktörlerin anlaşılması tıp alanında önemli ilerlemeler sağlayabilir.

Yazar Katkıları: Tasarım ve Planlama: ÜK, MEA, Verilerin Toplanması: AZ, ANİK, ÜK, Moleküler Genetik Çalışmaların Yapılması: ÜK, MEA, KÇ, GD, Verilerin Değerlendirilmesi: AZ, ANİK, ÜK, İstatistiksel Analiz: DDY, Süpervizyon ve Eleştirel İnceleme: MEE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali Destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve/veya kurum yoktur.

Teşekkür: Çalışmanın her aşamasında danışmanlık desteği veren danışman hocam Prof Dr. Özlem İZCİ AY'a, çalışma gruplarının oluşturulmasındaki destekleri için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda emeği geçenlere, çalışmamıza gönüllü olarak katılan hasta ve kontrol grubu bireyelerine, çalışma arkadaşım Damla YÜKSEL BALIM'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Li W, Ali T, Zheng C, et al. Anti-depressive-like behaviors of APN KO mice involve Trkb/BDNF signaling related neuroinflammatory changes. *Mol Psychiatry*. 2022;27(2):1047-1058. doi:https://doi.org/10.1038/s41380-021-01327-3
2. Li XL, Liu H, Liu SH, Cheng Y, Xie GJ. Intranasal Administration of Brain-Derived Neurotrophic Factor Rescues Depressive-Like Phenotypes in Chronic Unpredictable Mild Stress Mice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Published online 2022:1885-1894.
3. Nguyen VT, Hill B, Sims N, et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. *Neural Regen Res*. 2023;18(1):102-106. doi:doi:10.4103/1673-5374.343894
4. Szarowicz CA, Steece-Collier K, Caulfield ME. New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):8011.
5. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215. doi:doi:10.1093/nar/16.3.1215
6. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987;162(1):156-159.
7. Gene. National Library of Medicine. Accessed January 25, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=NM_001143805.1
8. Chourbaji S, Brandwein C, Gass P. Altering BDNF expression by genetics and/or environment: impact for emotional and depression-like behaviour in laboratory mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):599-611.
9. Notaras M, van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation. *The Neuroscientist*. 2019;25(5):434-454. doi:https://doi.org/10.1177/1073858418810142
10. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021;15:626906.
11. Balim DY, Ay Öİ, Ay ME, Karakaş Ü, Kenar Aİ, Erdal ME. Beyin kökenli nörotrofik faktör, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4 gen ekspresyon değişimleri majör depresyonun patogeneğinde etkili midir? *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2019;20(6):581-589.
12. Bao MH, Zhu SZ, Gao XZ, Sun HS, Feng ZP. Meta-analysis on the association



- between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke, poststroke depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6):1599-1608.
13. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics in psychiatry. *Adv Pharmacol.* 2018;83:297-331.
 14. Phan L, Jin Y, Zhang H, et al. ALFA: Allele Frequency Aggregator (National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine). *Google Sch.* Published online 2020.
 15. The National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine, The National Center for Biotechnology Information dbSNP. Accessed January 23, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6265#frequency_tab
 16. Bath KG, Chuang J, Spencer-Segal JL, et al. Variant BDNF (Val66Met) polymorphism contributes to developmental and estrous-stage-specific expression of anxiety-like behavior in female mice. *Biol Psychiatry.* 2012;72(6):499.
 17. Hennings JM, Kohli MA, Uhr M, Holsboer F, Ising M, Lucae S. Polymorphisms in the BDNF and BDNFOS genes are associated with hypothalamus-pituitary axis regulation in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;95:109686.
 18. Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neurosci Res.* 2020;98(3):537-548.
 19. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2003;54(1):70-75.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):483-494

doi: 10.26559/mersinsbd.1355122

İnfant anafilaksi olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

 Aylin Kont Özhan¹,  Aysu İlhan Yalaki¹,  Veysi Akbey¹,  Nazan Tökmeci²,
 Ali Demirhan³,  Tuğba Arıkoğlu¹,  Semanur Kuyucu¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Mersin, Türkiye

² Adıyaman Üniversitesi EAH Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye

³ Mersin Şehir EAH Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: İnfant anafilaksi insidansı giderek artmaktadır. Bu yaş grubunda anafilaksi tanısının konulması oldukça zordur ve literatürde bu konu ile ilgili veriler kısıtlıdır. Çalışmamızda infantil yaş grubunda gözlenen anafilaksi olgularının etiyolojileri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği'nde Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında infant anafilaksisi tanısıyla izlenen iki yaş altı 16 çocuğun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 10 (%62.5) erkek, altı (%37.5) kız olmak üzere toplam 16 infant anafilaksi hastası dahil edildi. Anafilaksi geçirme yaşı ortalama 5.68±3.75 aydı. Hastaların 14'ünde (%87.5) tetikleyici olarak besin, iki olguda ise ilaç (%12.5) olarak belirlendi. Besinlerden ise en sık süt (n=8, %50) nedensel ajan olarak belirlendi. Hastalarımızın beşinde (%31.2) atopik dermatit, üçünde (%18.7) epizodik hışıltı eşlik etmekteydi. Hastalarımızda en sık deri ve/veya mukoza tutulumu görülürken (n=15, %93.7), bunu solunum sistemi tutulumu takip etti (n=12, %75). En sık görülen klinik bulgu %68.7 oranında ürtiker olup, hışıltı (%62.5) ve solunum sıkıntısı (%62.5) diğer sık görülen bulguları. Besin anafilaksisi öyküsü olan hastaların tamamında sorumlu besin ile yapılan deri prik testi ve/veya spesifik immünglobulin E pozitifliği. Tedavi olarak yedi hastaya (%43.7) adrenalin intramusküler uygulandı. Profilaksi olarak yedi hastaya (%43.7) anafilaksi sonrası adrenalin oto-enjektör reçete edildiği görüldü. **Sonuç:** Çalışmamızda en yaygın tetikleyici ajanın inek sütü ve yumurta, en sık tutulan sistemin deri olduğu ancak kardiyovasküler ve nörolojik tutulumunda olabileceği, ilk tedavi olarak adrenalin uygulamasının ve adrenalin oto-enjektör reçeteleme oranlarının düşük olduğu, ebeveynlerde oto-enjektör kullanımının az olduğu saptanmıştır. İnfant anafilaksisi konusunda sağlık çalışanlarının, ebeveynlerin ve diğer bakım verenlerin bilinçlendirilmesi ve eğitilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfant, anafilaksi, adrenalin

Yazının geliş tarihi: 04.09.2023

Yazının kabul tarihi: 13.09.2023

Sorumlu yazar: Aylin Kont Özhan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, Mersin/Türkiye. Tel: 0324 2410000-2025, E-posta: aylinkont@hotmail.com

Evaluation of clinical and laboratory features of cases with infant anaphylaxis

Abstract

Aim: The incidence of infant anaphylaxis has been increasing. The diagnosis of anaphylaxis in this age group is very difficult and there is limited data in the literature. In our study, we aimed to determine the etiology, clinical and laboratory features of anaphylaxis cases observed in the infantile age group. **Method:** The records of 16 children under two years of age who were followed with the diagnosis of infant anaphylaxis in the Pediatric Immunology and Allergy Clinic of Mersin University Faculty of Medicine between January 2020 and January 2023 were evaluated retrospectively. **Results:** A total of 16 infant anaphylaxis patients; 10 (62.5%) boys and six (37.5%) girls, were included in the study. The mean age at the onset of anaphylaxis was 5.68±3.75 months. Food was identified as the trigger in 14 patients (87.5%) and drugs in two cases (12.5%). Milk (n=8, 50%) was the most common causative agent. Five (31.2%) of our patients had atopic dermatitis and three (18.7%) had episodic wheezing. Skin and/or mucous membrane involvement were the most common involvement (n=15, 93.7%), followed by respiratory system involvement (n=12, 75%). The most common clinical finding was urticaria with a rate of 68.7%, and wheezing (62.5%) and dyspnea (62.5%) were other common findings. All patients with a history of food anaphylaxis had positive skin prick test and/or specific immunoglobulin-E with the responsible food. Adrenaline was administered intramuscularly in seven patients (43.7%). Seven patients (43.7%) were prescribed adrenaline auto-injectors as prophylaxis after anaphylaxis. **Conclusion:** In our study, it was found that the most common triggering agents were cow's milk and egg. The most commonly involved system was the skin, but cardiovascular and neurologic involvement were also possible. Adrenaline administration as the first-line treatment and adrenaline auto-injector prescription rate were low, and the use of auto-injectors by parents was low. There is a need to raise awareness and educate healthcare professionals, parents and caregivers about infant anaphylaxis.

Keywords: Infant, anaphylaxis, adrenaline

Giriş

Anafilaksi, son yıllarda diğer alerjik hastalıklarla paralel olarak giderek artan, tetikleyici ajanlarla karşılaşma sonrası hızla ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden ciddi sistemik bir alerjik reaksiyondur.¹ Potansiyel olarak ölüm riskine rağmen doğru ve hızlı tedavi yaklaşımları, reaksiyonun ilerlemesini önleme, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmesi açısından çok önemlidir.²

Anafilaksi insidansı özellikle yaşamın ilk iki yılında giderek artmaktadır.³ Yapılan bir çalışmada besin kaynaklı anafilaksi nedeniyle acil servise başvuruların arttığı ve en yüksek oranında bebek ve küçük çocukların oluşturduğu gösterilmiştir.⁴ Yine sekiz yılı kapsayan bir retrospektif çalışmada, çalışma süresi boyunca 12 ay altındaki bebeklerde anafilaksi insidansının 19 kat arttığı bildirilmiştir.⁵

İnfantlarda anafilaksi çeşitli ajanlar tarafından tetiklenebilir, ancak çoğu zaman besinlere bağlı gelişir. En yaygın tetikleyici besin inek sütü, yumurta ve yer fıstığıdır, ancak ağaç kuruyemişleri, soya ve diğer baklagiller, balık, sebze, meyve ve tahıllar dahil olmak üzere herhangi bir besin de anafilaksiye neden olabilir. İlaçlar diğer potansiyel tetikleyicilerdir ve beta laktam antibiyotikler, ibuprofen ve nöromusküler blokörler en yaygın sorumlu ilaçlardır. Lateks ve aşılar da infantlarda anafilaksiye neden olabilmektedir.³

İnfantlarda anafilaksi tanısı koymak oldukça zordur ve yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. Çoğu zaman bebekler kaşıntı, boğazda sıkışma ve baş dönmesi gibi semptomlarını tanımlayamazlar. Ayrıca huzursuzluk, davranış değişiklikleri, idrar ve gaita tutamama gibi anafilaksi semptomlarının bazıları sağlıklı bebeklerde

de görülmektedir ve bu nedenle anafilaksi tanısı atanabilmektedir.⁶ İnfantlarda anafilaksi seyrine dair veriler sınırlıdır. En sık deri, solunum sistemi ve/veya gastrointestinal sistemi etkilediği bildirilmektedir. Kardiyovasküler semptomlar nadiren bildirilmekle birlikte bebeklerde kan basıncı ölçümü zor olduğundan genellikle yapılmamakta ve bu da anafilaksi tanısının atanmasına neden olabilmektedir.³

Anafilaksinın ana tedavisi adrenalindir. Ancak antihistaminik ve kortikosteroid gibi diğer ilaçlar acil servislerde daha sık kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, tedavi sürecinde faydalı olmalarına rağmen laringeal ödem, bronkospazm veya hipotansiyonu hızla düzeltemedikleri için başlangıç tedavisi olarak veya tek başlarına kullanılmamalıdır.^{3,7} Anafilaksinın acil tedavisi sonrasında hasta, reaksiyonun tekrar etme riski açısından değerlendirilmeli, koruyucu önlemler ve tavsiyelerin anlatılmasının yanı sıra adrenal oto-enjektörü reçete edilmeli ve hasta yakını bu konuda eğitilmelidir. Tetikleyicilerin doğrulanması ve tekrarların önlenmesi açısından Çocuk Alerji İmmünoloji uzmanı tarafından takip edilmesi önemlidir.^{3,8}

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde infant anafilaksisi tanısıyla izlenen olguların demografik ve klinik bulgularını değerlendirmek ve bu riskli grubun anafilaksisine dikkat çekmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği'nde Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında infant anafilaksisi tanısıyla izlenen iki yaş altı 16 çocuğun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Beş hasta anafilaksi sırasında hastanemize başvurmuş olup takip ve tedavisi hastanemizde yapıldı. Diğer hastalar ise ileri tetkik amacıyla kliniğimize yönlendirilen veya ailenin kendi isteğiyle başvurduğu hastalardan oluşmaktaydı. Anafilaksi tanısı Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) ve Besin Alerji ve Anafilaksi İletişim Ağı (FAAN)

tarafından geliştirilen kriterlere göre konuldu.¹ Hipotansiyon bir yaşın altında sistolik kan basıncını <70 mmHg, bir yaş-10 yaş arasında <70 mmHg+ (2 x yaş), 11-17 yaş arasında < 90 mmHg olarak tanımladı.^{3,9}

Hastaların cinsiyet, yaş, atopik hastalık gibi demografik bilgileri, anafilaksi semptomları, tetikleyici ajanlar, maruziyet ile semptomların ortaya çıkması arasında geçen süre, reaksiyon gelişen yer, evde ve hastanede kullanılan ilaçlar, ebeveynlerde adrenalin oto-enjektörün mevcudiyeti ve kullanımı, bifazik reaksiyon gelişimi gibi tıbbi bilgileri dosya kayıtlarından ve aileleriyle görüşerek elde edildi.

Şüphelenilen etiyojiye yönelik deri prik testi (DPT) ve/veya spesifik immunglobulin E (IgE) ölçümü yapıldı. Bu testlerden herhangi birinin pozitif olması ve öykü ile uyumlu olması durumunda etken, anafilaksi reaksiyonuna neden olan ajan olarak tanımlandı. DPT, anafilaksiden en erken 4-6 hafta sonra ve en geç 6 ay içinde yapıldı. DPT'nde, klinik öyküde şüphelenilen besinlerle birlikte bebeklerde sık görülen besin alerjenleri olan inek sütü, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, fındık, ceviz, balık, susam, mercimek antijenleri ve dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae, çayır ve tahıl polen miks, yabancı ot miks, ağaç polen miks, olea, alternaria, hamamböceği, kedi ve köpek epitelini içeren inhalen alerjenleri (Lofarma, Milan, Italy) mikrolancet aracılığıyla sırtta uygulandı. Histamin (10 mg/mL) (Lofarma, Milan, Italy) ve serum fizyolojik sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak kullanıldı. Negatif kontrolden ≥ 3 mm ortalama endurasyon çapı olması ve beraberinde eritemin eşlik etmesi pozitif olarak kabul edildi. Spesifik IgE düzeyi, immuno-CAP sistemi (Phadia, Uppsala, Sweden) kullanılarak ölçüldü ve herhangi bir alerjene karşı ≥ 0.35 kUA/L spesifik IgE değerleri pozitif kabul edildi. Tam kan sayımı, eozinofil yüzdesi, mutlak eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyi kaydedildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/513 karar numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra Jamovi version 2.23.26 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro Wilk Testi" ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler için median (25-75 persentil), normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi.

Bulgular

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya 10 (%62.5) erkek, altı (%37.5) kız olmak üzere toplam 16 infant anafilaksisi tanısı alan olgu dahil edildi. Anafilaksi geçirme yaşı

ortalama 5.68±3.75 aydı. Hastaların 14'ünde (%87.5) tetikleyici olarak besin, iki olguda ise ilaç (%12.5) olarak belirlendi. Besinlerden ise en sık süt (n=8, %50) nedensel ajan olarak belirlenmiş olup, bunu yumurta (n=5, %31.2) ve susam (n=1, %6.2) takip etmekteydi. Sorumlu ilaçlar ise bir hastada beta laktam antibiyotik (amoksisilin-klavunat), diğer hastada ise ibuprofen olarak belirlendi.

Bir hasta üç kez, bir hasta ise iki kez anafilaksi epizodu geçirdi. Hastalarımızın beşinde (% 31.2) atopik dermatit, üçünde (%18.7) epizodik hışıltı eşlik etmekteydi. Ailede atopik hastalık ise beş hastada (%31.2) bulunmaktaydı. Hastalarımızın 15'i sorumlu ajana oral yol ile, bir hasta intravenöz yol ile maruz kaldı. Anafilaksi epizodlarının %81.2'i evde, % 6.2'i hastanede, % 12,2'nin ise bahçede geliştiği görüldü.

Tablo 1. İnfant anafilaksi olgularının demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	10 (62.5)
Kız	6 (37.5)
Anafilaksi geçirme yaşı (ay) Ort±SD*	5.68 ± 3.75
Anafilaksi nedeni	
Besin	14 (87.5)
İlaç	2(12.5)
Tetikleyici maruziyet yolu	
Oral	15 (93.7)
İntravenöz	1 (6.2)
Anafilasinin olduğu yer	
Ev	13(81.2)
Hastane	1 (6.2)
Diğer (bahçe, park, vs.)	2 (12.2)
Eşlik eden atopik hastalık	
Atopik dermatit	5 (31.2)
Epizodik hışıltı	3 (18.7)
Ailede atopik hastalık	5 (31.2)

Tablo 1'in devamı: İnfant anafilaksi olgularının demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (%)
Tutulmuş organ sistemleri	
Deri ve/veya mukoza	15 (93.7)
Solunum	12 (75)
Gastrointestinal	5 (31.2)
Kardiyovasküler	1 (6.2)
Nörolojik sistem	2 (12.2)
Semptomlar	
Deri ve/veya mukoza	
Ürtiker	11 (68.7)
Anjioödem	3 (18.7)
Kızarıklık ve kaşıntı	8 (50)
Flushing	3 (18.7)
Solunum	
Hışıltı	10 (62.5)
Solunum sıkıntısı	10 (62.5)
Öksürük	8 (50)
Stridor	3 (18.7)
Siyanoz	1 (6.2)
Gastrointestinal	
Kusma	5 (31.2)
Karın ağrısı	1 (6.2)
Kardiyovasküler	
Hipotansiyon	1 (6.2)
Nörolojik	
Hipotoni	1 (6.2)
Sürekli ağlama ve huzursuzluk	1 (6.2)
Anafilaksi akut tedavisi	
Adrenalin	7 (43.7)
Diğer tedaviler ^{&}	9 (56.2)
Taburculukta adrenalin oto-enjektör yazılımı	7 (43.7)

*Ortalama ±standart sapma, [&]Kortikosteroid, H1 antihistaminik, beta-2 agonist, intravenöz mayi

Alerjene maruziyet ile semptomların başlamasına kadar geçen süre median 17.5 dakika (25-75 persentil: 6.2-41.2) olarak saptandı. Dört hastada (%25) 0-5 dakika,

sekiz hastada (%50) 5-30 dakika, iki hastada (%12.5) 30-60 dakika ve iki hastada ise (%12.5) 60 dakikadan daha fazla bir süre geçtikten sonra anafilaksi semptomlarının

ortaya çıktığı görüldü. Çalışmamızda bifazik anafilaksi reaksiyonu geçiren hasta bulunmamaktaydı.

Hastalarımızda en sık deri ve/veya mukoza tutulumu görülürken (n=15, %93.7), bunu solunum sistemi tutulumu takip etti (n=12, %75). Beş hastada hastada gastrointestinal sistem (%31.2), bir hastada kardiyovasküler sistem (%6.2), iki hastada ise nörolojik sistem tutulumu (%12.2) görüldü. En sık görülen klinik bulgu %68.7 oranında ürtiker olup, bunu hışıltı (%62.5) ve solunum sıkıntısı (%62.5) takip etmekteydi. Epikriz ve dosya bilgilerine dayanılarak elde edilen verilere göre

olguların sadece 6'sında kan basıncı ölçüldüğü ve bir hastada hipotansiyonun tespit edildiği görüldü.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2' de verilmiştir. Besin anafilaksisi öyküsü olan hastaların tamamında sorumlu besin ile yapılan DPT ve/veya spesifik IgE pozitif. İlaç anafilaksisi öyküsü olan iki hastada anafilaksi ile oldukça uyumlu bir öyküsü olmasına dayanılarak tanı konuldu. Hastaların % 56.25'inde (n=9) eozinofili (> 500/μL) mevcuttu. Total IgE düzeyi ise median 95 IU/ml (25-75 persentil:45-350) olarak saptandı.

Tablo 2. İnfant anafilaksi olgularının laboratuvar özellikleri

Laboratuvar	n (%)
Mutlak eozinofil sayısı (mm ³) Ort±SD*	596.25±375.23
Eozinofil sayısı > 500/mm ³	9 (56.25)
Total immunglobulin E, IU/ml **	95 (45-350)
Deri prik testi	
Negatif	3 (18.7)
Pozitif	13 (81.2)
Süt	8 (50)
Yumurta	5 (31.2)
Besin-spesifik immunglobulin E	
Negatif	2 (12.2)
Pozitif	14 (87.5)
Süt	8 (50)
Yumurta	5 (31.2)
Susam	1 (6.25)

*Ortalama ±standart sapma,**median (25-75)

Tedavi olarak yedi hastaya (%43.7) adrenalin intramuskuler uygulandı. Sadece bir hastaya ≥2 doz intramuskuler adrenalin yapıldı. Tüm hastalar antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi alırken, 10 hasta (%62.5) inhale beta 2 agonist, altı hasta (%37.5) sıvı replasmanı tedavisi aldı. Hiçbir hastada intravenöz adrenalin ihtiyacı olmadı.

Profilaksi olarak yedi hastaya (%43.7) anafilaksi sonrası adrenalin oto-enjektör reçete edildiği görüldü. Kalan diğer hastalara tarafımızca adrenalin oto-enjektör reçete edildi. Tekrarlayan anafilaksi öykü olan iki hastada yanlarında adrenalin oto-enjektörü bulunmasına rağmen anafilaksi epizodunda kullanmadığı saptandı.

Tartışma

İnfant anafilaksi insidansı giderek artmaktadır ve literatürde bu konu ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır.² Anafilaksi için yaşa bağlı risk faktörleri arasında yer alan infant yaş grubu, hem sözel olarak yakınmalarını ifade edemedikleri için hem de anafilaksi bulgularının salya akması, huzursuzluk, kusma gibi sağlıklı infantlarda görülen bulgularla karışabileceği için özel bir öneme sahiptir.⁶ Çalışmamızda özel bir popülasyon olan infantil yaş grubunda gözlenen anafilaksinin etiyolojileri, klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Çocuklarda yaşlara göre anafilaksi nedenlerinin sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte tüm yaş gruplarında besinler en sık nedendir. Bunu ilaçlar ve böcek sokmaları (venom alerjileri) takip etmektedir.^{3,10-12} Yaşanılan coğrafik bölge ve beslenme alışkanlıklarına göre farklılık göstermekle birlikte inek sütü, yumurta, kabuklu kuruyemişler, buğday, soya, balık ve diğer kabuklu deniz ürünleri en sık anafilaksiye neden olan besinlerdir. Türkiye’de besin ile tetiklenen 12 aydan küçük anafilaksi olgularının değerlendirildiği bir çalışmada en sık inek sütü bulunmuş olup (%51.4) bunu kabuklu kuruyemişler (%16.6) ve yumurta (%15.4) takip etmiştir.¹³ Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada infant anafilaksisinde en sık inek sütü (%40.4), daha sonra yumurta (%25) ve kabuklu kuruyemiş (%25) sorumlu besin olarak tespit edilmiştir.⁸ Benzer şekilde Rudders ve ark.larının¹¹ yaptığı diğer çalışmada 12 ay altı anafilaksi olgularının %83’ünde etiyolojide besin tespit edilmiş olup en sık sorumlu besin ise %40 oranında inek sütü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %87.5’i (n=14) besin ile tetiklenmiş olup sıklık sırasıyla süt (n=8, %50), yumurta (n=5, %31.2) ve susam (n=1, %6.2) nedensel besin olarak tespit edilmiştir. İnfant anafilaksilerin çoğundan besinler sorumlu olmakla birlikte ilaçlar, böcek sokmaları ve aşılarda gibi diğer olasılıklarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁴ Mısırlıoğlu ve ark.⁸ çalışmalarında besinden sonra tetikleyici ajan olarak ilaçların olduğunu (%14.3), bunların çoğunluğundan antibiyotiklerin

sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkta tetikleyici ajan olarak ilaçlar tespit edilmiştir (n=2, %12.5). Bir hastada sorumlu ilaç beta-laktam grubu antibiyotik (amoksisilin-klavunat), diğer hastada ibuprofen olarak bulunmuştur. İnfant anafilaksilerinde en sık tetikleyici neden besin olduğu için reaksiyonlarının çoğu evde meydana gelmektedir.⁸ Çalışmamızda hastalarımızın %81.2’inde (n=13) evde anafilaksi reaksiyonu gelişmiştir.

İnfantil dönemde semptomlar kolay fark edilemediğinden anafilaksi tanısı koymak için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. İnfant anafilaksisi tanısı için klinik kriterler net olarak tanımlanmamıştır.³ En sık görülen klinik bulgular ürtiker, hışıltı ve kusma olarak bildirilmiştir.¹¹ Huzursuzluk, sinirlilik, sürekli ağlama ve uyuklama gibi bulgular daha az görülmektedir.¹² En az kaydedilen bulgular ise kardiyovasküler sistem bulguları ve karın ağrısı, bulantı gibi subjektif bulgulardır. Hipotansiyon, kardiyovasküler yetmezlik ve uç-organ disfonksiyonunun önemli bir bulgusudur ve büyük çocuklarda daha sık kaydedilmektedir. İnfant döneminde kan basıncını ve kardiyovasküler semptomları doğru bir şekilde değerlendirmek oldukça zordur.¹⁵ Bu nedenle küçük çocuklarda kan basıncı ölçümü yapılmamakta ya da kaydedilmemektedir.^{6,11,12} Yapılan bir çalışmada infant anafilaksi olgularının sadece %16.6’sında kan basıncı ölçüldüğü belirtilmiştir.⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada infant olguların %21.7’sinde kan basıncı ölçüldüğü bildirilmiştir.¹² Çalışmamızda hastalarımızın % 37.2’inde (n=6) kan basıncı ölçüldüğü ve bir hastada hipotansiyon geliştiği tespit edilmiştir.

İnfantil anafilaksisinde klinik belirtiler genellikle deri, solunum sistemi ve /veya gastrointestinal sistemi içerir.³ Rudders ve ark.¹¹ infantil dönemde besin kaynaklı anafilaksi olgularının %98’i deri, %59’u solunum ve %56’sının gastrointestinal semptomlarla başvurduğunu bildirmişlerdir. Samady ve ark.¹⁴ okul çağındaki çocuklara kıyasla infantların deri ve gastrointestinal sistem bulguları ile daha sık başvurduğunu, okul çağındaki çocuklarda ise solunum

semptomlarının daha yaygın olduğunu rapor etmişlerdir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada hastaların %78’inde deri ve solunum sistemi bulguları, %26’sında deri ve gastrointestinal sistem, %4.3’ünde ise deri, solunum ve gastrointestinal sistem tutulumunun birlikteliği rapor edilmiştir.¹² Çalışmamızda klinik bulgular sıklık sırasına göre, deri ve/veya mukoza tutulumu %93.7 (n=15), solunum sistemi tutulumu %75 (n=12), gastrointestinal sistem tutulumu %31.2 (n=5), nörolojik tutulum %12.2 (n=2) ve kardiyovasküler sistem tutulumu %6.2 (n=1) olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Deri bulgularında en sık ürtiker (%68.7), solunum sisteminde en sık hışıltı (%62.5) ve solunum sıkıntısı (%62.5), gastrointestinal sistemde ise en sık kusma (%31.2) görülmüş olup literatürde bildirilen sonuçlarla benzerdir.^{11,14}

İnfantlarda anafilaksi gelişimi için risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte olası risk faktörleri arasında atopi, astım, krup, bronşiolit, ürtikerya pigmentoza/mastositoz yer almaktadır.^{3,16} Çalışmamızda hastaların %31.2’inde atopik dermatit, %18.7’inde epizodik hışıltı eşlik etmekteydi. Bununla birlikte yapılan retrospektif bir çalışmada infantlarda atopik dermatit tanısı veya öyküsünün büyük çocuklara kıyasla daha fazla olmadığı da bildirilmiştir.¹⁴ İnfant anafilaksisinde başka risk faktörlerinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²

Günümüzde anafilaksi tanısında kullanılabilecek altın standart bir laboratuvar test veya biyobelirteç yoktur. Anafilaksinin tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Laboratuvar yöntemleri anafilaksi tanısında sınırlı bir öneme sahiptir. Ancak, cilt ve mukoza tutulumu olmadan ani gelişen kollaps ve şok tablosu gelişen olgularda tanıyı doğrulamak veya ayırıcı tanı yapmak için laboratuvar testlerinden faydalanılabilir.¹⁷ Anafilaksi tanısında kullanılan laboratuvar tetkikleri arasında en önemlisi serum/plazma triptaz düzeyinin ölçülmesidir ve anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan en geç 3 saat içinde bakılması önerilir.¹⁸ Bununla birlikte besin kaynaklı anafilaksi genellikle serum triptazında artışa yol açmadığı bilinmektedir.^{1,19} İmmatur ve

gelişmekte olan immün sistemleri nedeniyle infantlarda bazal mast hücre sayıları yüksektir ve bu da serum triptaz düzeyinin de yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, infantlarda anafilaksiyi belirlemek için serum triptaz düzeyini ölçmenin çok fazla yararlı olmayacağı düşünülmektedir.^{19,20} Çalışmamızda anafilaksi sırasında serum triptaz düzeyi ölçülen hastamız bulunmamaktadır. Bu durumun muhtemel nedenini ise klinik pratikte bu teste ulaşılabilirliğin kısıtlı olmasıdır.

Bifazik anafilaksi, başlangıç semptomlarının tamamen düzelmesinden sonra tetikleyici ajanla tekrar temas olmadan 1-72 saat içerisinde bulguların yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır.²¹ İnfant anafilaksilerinde bifazik reaksiyon %3-5 oranında bildirilmiştir ancak kesin insidans oranı halen bilinmemektedir. Şiddetli anafilaksi, gecikmiş epinefrin uygulaması ve anafilaksiyi tedavi etmek için birden fazla epinefrin dozuna ihtiyaç duyulması, bifazik anafilaksi için risk faktörleridir.^{22,23} Ülkemizde yapılan 48 infant anafilaksi hastasını içeren çalışmada iki hastada, 160 infant anafilaksinin değerlendirildiği diğer çalışmada ise sadece bir hastada bifazik reaksiyon bildirilmiştir.^{8,13} Çalışmamızda bifazik reaksiyon gelişen hastamız bulunmamaktadır.

Adrenalin, yaştan bağımsız olarak anafilaksi tedavisinin temel ilacıdır ve anafilaksi tedavisinde ilk ilaç olarak uygulanmalıdır.^{3,7,9} Fatal anafilaksi adrenalinin geç uygulanmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹³ İnfant anafilaksisinde semptomlardaki belirsizlik ve normal bebek davranışını taklit etmeleri nedeniyle gecikmiş adrenalin uygulaması için diğer yaş gruplarına göre daha büyük risk altındadırlar.²⁴ Yapılan bir çalışmada, infant anafilaksi olgularının yalnızca %46.8’inin adrenalin ile tedavi edildiği, diğer bir çalışmada ise bu oranın %40.6 olduğu bildirilmiştir.^{13,25} Daha yeni yapılan bir çalışmada, anafilaksi tanısı alan bebeklerin yalnızca %25’inde adrenalin kullanılması endişe verici bulunmuştur.²⁶ Ülkemizde yapılan çalışmada adrenalin uygulama oranı %36.5 bulunmuştur.⁸ Yine Bahçeci ve ark²⁷ çalışmasında %20 oranında ilk tedavi olarak

adrenalin yapıldığı görülmüştür. Bölgemizden yapılan başka bir çalışmada ise acil servislerde adrenalin uygulama oranı %47.6 olarak rapor edilmiştir.²⁸ Bizim çalışmamızda ilk tedavi olarak adrenalin uygulama oranı %43.7 olup literatür verilerine benzer bulunmuştur.

Anafilaksi tedavisinde adrenaline ek olarak antihistaminikler, kortikosteroidler veya inhale beta-2 agonistlerin faydaları konusunda halen tartışmalar devam etmekte birlikte uygun görüldüğünde verilebilmektedir.^{2,7,29,30} Ancak bu ilaçlar anafilaksi tedavisinde birinci basamak değildir ve hayat kurtarıcı ilaç olan adrenalin tedavisinin önüne geçmemelidir. Mısırlıoğlu ve ark.⁸ çalışmalarında infantların %68.3'nün antihistaminik, %49.2'sinin kortikosteroid aldığı, sadece %36.5'unda tedavi amaçlı adrenalin yapıldığı bildirilmiştir. Anafilaksi tanısı alan bir yaş altı infantların değerlendirildiği başka bir çalışmada antihistaminik %100, kortikosteroid %95 oranında kullanılmış olup tedavi amaçlı adrenalin ise hastaların sadece %30'una uygulandığı görülmüştür.¹² Bizim çalışmamızda 16 hastanın tümünde antihistaminik ve kortikosteroid verildiği (%100), yedi hastaya (%43.7) adrenalin yapıldığı görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda anafilaksinin başlangıç tedavisinde adrenalin kullanımının önemi, özellikle infant döneminde çok daha fazla vurgulanmalıdır.

Taburculuk öncesinde hasta, reaksiyonun tekrar etme riski açısından değerlendirilmeli ve tekrarlama riski taşıyan tüm hastalara adrenalin oto-enjektör reçete edilmelidir.^{3,7,29} Ülkemizde adrenalin oto-enjektörün 0.15 mg ve 0.3 mg adrenalin içeren iki formu bulunmaktadır. Oto-enjektörlerin 7-25 kg arasında 0.15 mg, >25 kg üzerinde 0.3 mg'lık formunun kullanılması önerilmektedir.^{7,29} İnfantların çoğu <15 kg olduğundan 0.15 mg'ın altında adrenalin oto-enjektörünün olmaması hekimlerin bu yaş grubunda oto-enjektör reçete ederken tereddüt etmelerine neden olmaktadır. Adrenalinin ampul formundan infant dozunu hızlı ve doğru ayarlamak oldukça zordur. Kanada Alerji ve İmmünoloji Derneği <15 kg altında olan infantlar için uygun bir alternatif olmadığına 0.15 mg'lık

adrenalin oto-enjektörün kullanılmasını önermektedir.³¹

Adrenalin oto-enjektörler bu hastalar için hayat kurtarıcıdır, ancak anafilaksi tedavisinde yeterince reçete edilmemekte ve kullanılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ev ortamında ebeveynlerin genellikle adrenalin oto-enjektör kullanmaktan korktukları veya adrenalin verilip verilmeyeceğinden emin olmadıkları bildirilmiştir.^{32,33} Yaşları 3-15 ay arasında olan infantların değerlendirildiği bir çalışmada ağır anafilaksi reaksiyonu oranı %11.4 olup, bu ciddi reaksiyonların sadece %30'unda adrenalin oto-enjektör kullanıldığı rapor edilmiştir.³⁴ Kahveci ve ark.¹³ çalışmalarında hastaların %10.3'üne anafilaksi öyküsü nedeniyle adrenalin oto-enjektör reçete edildiği, ancak hiçbirinin kullanmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde diğer çalışmada sadece %29,5 oranında adrenalin oto-enjektör kullanıldığı gösterilmiştir.³⁵ Çalışmamızda yedi hastaya (%43.7) anafilaksi sonrası adrenalin oto-enjektör reçete edildiği, tekrarlayan anafilaksi öyküsü olan iki hastada adrenalin oto-enjektörü bulunmasına rağmen anafilaksi epizodunda kullanmadığı saptanmıştır.

Anafilaksi hastalarının uzun dönem izlemi, gelecekte oluşabilecek atak riskini azaltmaya yönelik koruyucu önlemler ve acil durum hazırlığından oluşmaktadır.^{7,29} Halen anafilaksi hastalarının uzun dönem izleminde önemli eksiklikler vardır. Bu nedenle anafilaksi tanısı konulan hastaların tetikleyicinin doğrulanması, eşlik eden kofaktör ve komorbidite durumlarının optimal yönetimi ve oral immünoterapi gibi spesifik immünmodülatör tedavilerin yapılabilmesi amacıyla Alerji ve Klinik İmmünoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilir.³⁶ Hastalara ve/veya onların bakımından sorumlu kişilere mutlaka adrenalin-oto-enjektör kullanımı öğretilmeli, hastaya özel acil eylem planı hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir.^{7,29}

İnfant anafilaksisinde tanı koymak semptomların belirsizliği ve spesifik bir tanısal testin olmaması nedeniyle oldukça güçtür. Bu nedenle hekimlerin bu konuda daha dikkatli ve şüpheli olmaları

gerekmektedir.^{3,29} Hekimler dışında da ebeveynlerin, bakım verenlerin ve diğer sağlık çalışanlarının da infant anafilaksisini nasıl tanıyacakları ve geliştiğinde nasıl tedavi uygulayacakları konusunda eğitilmeleri gerekmektedir.^{3,29,30}

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda tanı konulmasında çeşitli güçlüklerin olduğu infant anafilaksi hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir. En yaygın tetikleyici ajanın inek sütü ve yumurta olduğu, en sık tutulan sistemin deri olduğu ancak kardiyovasküler ve nörolojik tutulumunda olabileceği, ilk tedavi olarak adrenalin uygulamasının ve adrenalin oto-enjektör reçeteleme oranlarımızın düşük olduğu, ebeveynlerde oto-enjektör kullanımının az olduğu saptanmıştır. Anafilaksinin yaştan bağımsız olarak erken tanınması ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Özellikle infant yaş grubu gibi özel bir popülasyonda anafilaksi konusunda hem sağlık çalışanlarında hem de ebeveynler ve bakım verenlerde farkındalığın artırılması, eğitilmesi çok önemlidir. İnfant anafilaksisine özel tanı kriterleri ve tedavi rehberlerinin geliştirilmesinin yanı sıra bu yaş grubunda şiddetli reaksiyonlar için olası risk faktörlerini, ilgili kofaktörleri ve komorbiditeleri tanımlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif olması ve hasta sayımızın azlığıdır. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalardan elde edilen verilerle infant anafilaksisine ilişkin daha net bilgiler elde edilecektir.

Yazar Katkıları: AK: Veri toplanması, veri analizi, makalenin yazımı, AİY: Veri toplanması, VA: Veri toplanması, NT: Veri toplanması, AD: Veri toplanması, TA: Çalışmanın tasarlanması, yöntemin belirlenmesi, makalenin düzenlenmesi, SK: Çalışmanın tasarlanması, yöntemin belirlenmesi, makalenin düzenlenmesi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Mali Destek: Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen bir kuruluş bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 2006;117:391-397. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1303
2. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo V. Infant Anaphylaxis: A Diagnostic Challenge. *Curr Allergy Asthma Rep.* Feb 23 2021;21:12. doi:10.1007/s11882-021-00990-4
3. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* May 2015;135:1125-1131. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.014
4. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. National trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* Aug 2018;29:538-544. doi:10.1111/pai.12908
5. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. Pediatric Anaphylaxis in the Prehospital Setting: Incidence, Characteristics, and Management. *Prehosp Emerg Care.* Jul-Aug 2018;22:445-451. doi:10.1080/10903127.2017.1402110
6. Dosanjh A. Infant anaphylaxis: the importance of early recognition. *J Asthma Allergy.* 2013;6:103-107. doi:10.2147/jaa.S42694
7. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* Feb 2022;77:357-377. doi:10.1111/all.15032
8. Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. *Allergy Asthma Proc.* Jan 1 2017;38:38-43. doi:10.2500/aap.2017.38.4009

9. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. Aug 2014;69:1026-1045. doi:10.1111/all.12437
10. Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. Dec 2012;12:641-649. doi:10.1007/s11882-012-0284-1
11. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA, Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. Feb 2011;158:326-328. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.017
12. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. May-Jun 2013;34:233-238. doi:10.2500/aap.2013.34.3658
13. Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. Nov 2020;31:954-961. doi:10.1111/pai.13320
14. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Sep 2018;121:360-365. doi:10.1016/j.anai.2018.05.025
15. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Apr 2019;7:1148-1156.e1145. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.052
16. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2007;120:537-540. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.025
17. Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, et al. Anaphylaxis: Turkish national guideline 2018. 2018;
18. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2015;115:341-384. doi:10.1016/j.anai.2015.07.019
19. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2020;8:52-67. doi:10.1016/j.jaip.2019.11.007
20. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep 2011;22:600-607. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01166.x
21. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2016;16:346-351. doi:10.1097/aci.0000000000000279
22. Arıkoğlu T, Ozhan AK, Kuyucu S. Management of Anaphylaxis in Pediatric Population. *Curr Pharm Des*. 2023;29:209-223. doi:10.2174/1381612829666221021154032
23. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. Sep 2009;39:1390-1396. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03276.x
24. Robinson M, Greenhawt M, Stukus DR. Factors associated with epinephrine administration for anaphylaxis in children before arrival to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Aug 2017;119:164-169. doi:10.1016/j.anai.2017.06.001
25. Jeon YH, Lee S, Ahn K, et al. Infantile Anaphylaxis in Korea: a Multicenter Retrospective Case Study. *J Korean Med Sci*. Apr 8 2019;34:e106. doi:10.3346/jkms.2019.34.e106
26. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy*. Jan 2020;50:74-81. doi:10.1111/cea.13519
27. Erdem SB, Karaman S, Nacaroğlu HT, et al. Anafilakside Riskli Grup: İnfant Anafilaksisi. *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*. 2016;14

28. Serbes M, Sasihuseyinoglu AS, Ozcan D, Ufuk Altintas D. Clinical features of anaphylaxis in children. *Allergy Asthma Proc.* Jan 1 2022;43:50-56. doi:10.2500/aap.2022.43.210089
29. Fazıl Orhan EC, Ümit Murat Şahiner, Mustafa Arga, Demet Can, Ahmet Zafer Çalışkaner, Feyzullah Çetinkaya. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunol.* 2018;16:1-62.
30. Carlisle A, Lieberman J. Clinical Management of Infant Anaphylaxis. *J Asthma Allergy.* 2021;14:821-827. doi:10.2147/jaa.S286692
31. Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:20. doi:10.1186/s13223-015-0086-9
32. Wright CD, Longjohn M, Lieberman PL, Lieberman JA. An analysis of anaphylaxis cases at a single pediatric emergency department during a 1-year period. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Apr 2017;118:461-464. doi:10.1016/j.anai.2017.02.002
33. Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, et al. A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector. *Allergy.* Dec 2013;68:1605-1609. doi:10.1111/all.12262
34. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, et al. Anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department: Analysis of 133 Cases After an Allergy Workup. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Sep-Oct 2017;5:1256-1263. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.011
35. Esenboga S, Ocaç M, Cetinkaya PG, et al. Physicians prescribe adrenaline autoinjectors, do parents use them when needed? *Allergol Immunopathol (Madr).* Jan-Feb 2020;48:3-7. doi:10.1016/j.aller.2019.07.009
36. Simons FE, Arduşo LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7:9. doi:10.1186/1939-4551-7-9

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):495-502

doi: 10.26559/mersinsbd.1358645

Çocukluk çağı kronik Hepatit B hastalığının klinik seyir ve tedavisi ile Serum CD 95 (FAS) ve Nitrik Oksid düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi

 Aylin Kont Özhan¹,  Mehmet Yavuz Çoşkun²

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep Türkiye

Öz

Amaç: Nitrik oksid (NO) ve CD 95' in (FAS) kronik hepatit B enfeksiyonlarında inflamasyonda ve apoptozisde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocukların serum NO ve CD 95 düzeylerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Kronik hepatit B tanısı ile izlenen 1-18 yaş arası 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik inaktif hepatit B enfeksiyonu olan 32 hasta (21 erkek, 11 kız) grup 1 olarak, kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olan 37 hasta (25 erkek, 12 kız) grup 2 olarak ve 32 sağlıklı çocuk (18 erkek, 14 kız) kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Serum NO ve CD 95 düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları yapıldı. **Bulgular:** Ortalama yaş grup 1' de 10.1±3.1 yıl, grup 2' de 9.3±3.3 yıl ve kontrol grubunda 9.2±1.8 yıl bulundu (p>0.05). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum NO ve CD 95 düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla 72.2±36.9'a karşılık 38.5±17.3 mμ, p<0.001 ve %36.5±11'e karşılık %29.1±8.1, p<0.001). Grup 1' in serum NO ve CD 95 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu (sırasıyla 73.7±38.9'a karşılık 38.5±17.3 mμ, p<0.01 ve %34.8±9.1'e karşılık %29.1±8.1, p<0.05). Grup 2' nin serum NO ve CD 95 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu (sırasıyla 71.0±35.5' e karşılık 38.5±17.3 mμ, p<0.01 ve %38.1±12.4' e karşılık %29.1±8.1, p<0.05). Grup 1 ve Grup 2 arasında serum NO ve CD 95 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). **Sonuç:** Serum NO ve CD 95 düzeylerinin kronik inaktif hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda ve kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda artış gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüs, kronik hepatit B enfeksiyonu, apoptozis, CD 95 (FAS), nitrik oksid (NO)

Yazının geliş tarihi: 18.09.2023

Yazının kabul tarihi: 17.10.2023

Sorumlu yazar: Aylin Kont Özhan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Çiftlikköy Kampüsü, 33110, Mersin, Türkiye, Tel: 0324 2410000/2025, E-posta: aylinkont@hotmail.com

The correlation between clinical prognosis together with the treatment of chronic Hepatitis B infection and Serum CD 95 (FAS) and Nitric Oxide levels in children

Abstract

Aim: Nitric oxide (NO) and CD 95 (FAS) are thought to play a role in inflammation and apoptosis in chronic hepatitis B infections. This study aimed to examine the serum NO and CD 95 levels of children with chronic hepatitis B infection in comparison with healthy children. **Method:** 69 patients between the ages of 1 and 18 who were diagnosed with chronic hepatitis B were included in the study. 32 patients (21 boys, 11 girls) with chronic inactive hepatitis B infection as group 1, 37 patients with chronic active hepatitis B infection (25 boys, 12 girls) as group 2 and 32 healthy children (18 boys, 14 girls) as control group were included. Serum NO and CD 95 levels were measured. Comparisons between patient and control groups were made. **Results:** The mean age was 10.1 ± 3.1 years in group 1, 9.3 ± 3.3 years in group 2 and 9.2 ± 1.8 years in the control group ($p>0.05$). Serum NO and CD 95 levels showed significant differences between the patient group and the control group (72.2 ± 36.9 vs. 38.5 ± 17.3 μM , $p<0.001$ and $36.5\pm 11\%$ vs. $29.1\pm 8.1\%$, $p<0.001$, respectively). Serum NO and CD 95 levels of Group 1 were found to be higher than the control group (73.7 ± 38.9 vs. 38.5 ± 17.3 μM , $p<0.01$ and $34.8\pm 9.1\%$ vs. $29.1\pm 8.1\%$, $p<0.05$, respectively). Serum NO and CD 95 levels of Group 2 were found to be higher than the control group (71.0 ± 35.5 vs. 38.5 ± 17.3 μM , $p<0.01$ and $38.1\pm 12.4\%$ vs. $29.1\pm 8.1\%$, $p<0.05$, respectively). Serum NO and CD 95 levels did not show significant difference between Group 1 and Group 2 ($p>0.05$). **Conclusion:** Serum NO and CD 95 levels were found to increase in children with chronic inactive hepatitis B infection and in children with chronic active hepatitis B infection.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B infection, apoptosis, CD 95 (FAS), nitric oxide (NO)

Giriş

Kronik hepatit B, hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu iltihabi karaciğer hastalığıdır. Hastalığın kendine özgü biyokimyasal, serolojik, histopatolojik ve klinik seyri vardır. Dünya Sağlık Örgütü, 2019 yılında 296 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığını ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon olduğunu tahmin etmektedir.¹ HBV enfeksiyonu çocukluk döneminde genellikle asemptomatiktir. Kronik hepatit B hastalığında siroz, hepatoselüler karsinom ve ekstrahepatik belirtiler çoğunlukla erişkin yaşta gözlenir, ancak infant ve erken çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir.² Tahmini olarak beş yaş altı çocuklarda hepatit B virüs enfeksiyonunun prevalansı %1-2'dir.³

HBV perinatal dönemde bulaşırsa %90, beş yaşına kadar bulaşırsa %20-30 ve erişkinlerde bulaşırsa %2-5 civarında kronikleşir. Kazanılan enfeksiyonun kronikleşmesinde kişinin humoral ve

özellikle de hücrel immün sisteminin sorumlu olduğu bilinmektedir.^{4,5}

Apoptozis ilk kez 1973 yılında Whyllie ve ark.⁶ tarafından "programlanmış hücre ölümü" olarak tarif edilmiş, o tarihten itibaren üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biri olma özelliği kazanmıştır.^{6,7} Malignitelerin gelişiminden yaşlanmaya kadar pek çok hastalığın patogenezi apoptozisin regülasyonundaki bozukluklarla açıklanmaktadır.⁸⁻¹¹ Bu nedenle viral hepatitlerde apoptozisin erken dönemde ortaya konması, kronik viral hepatit gelişimi ve tedavisinde önemli olacaktır. CD 95 (FAS), hücre yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıda bir reseptör olup, tümör nekrosis faktör ailesinin üyesidir ve apoptotik sinyallerin iletiminden sorumlu tutulmaktadır.⁷ Nitrik oksid (NO), inflamasyonda yer alan apoptozis ile ilgisi saptanan önemli bir mediatördür.

Lökositlerin endotele adhezyonunda, lenfositlerin fonksiyonlarında, sitokin oluşumunda, mikrovasküler geçirgenlikte, eritem ve ödem oluşumunda anahtar rol üstlenmektedir.¹²

Nitrik oksid ve CD 95' in kronik hepatit B enfeksiyonunda görülen inflamasyonda ve apoptozisde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocukların serum NO ve CD 95 düzeylerini sağlıklı çocuklarla karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde kronik hepatit B tanısı ile izlenen 1-18 yaş arası 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan çocuklar grup 1: kronik inaktif hepatit B enfeksiyonu olanlar (n=32), grup 2: kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olanlar (n=37) ve grup 3: sağlıklı kontrol (n=32) olarak gruplara ayrıldı.

Kronik inaktif hepatit B hastalarının olduğu 1. grupta çalışmaya dahil edilme kriterleri: Hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği >6 ay, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) negatifliği, hepatit B zarf antikoru (anti-HBe) pozitifliği, serum HBV deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyinin <10⁴ kopya/ml olması, serum alanin aminotransaminaz (ALT) düzeylerinin normalin üst değerinin 1,5 katından daha düşük seyretmesi, karaciğer biyopsisinde önemli hepatit bulgularının olmaması (nekroinflamatuvar skor <4) olarak belirlendi.¹³

Kronik aktif hepatit B hastalarından oluşan 2. grupta çalışmaya dahil edilme kriterleri (29 hasta tedavi almayan, 8 hasta tedavi alan): HBsAg pozitifliği >6 ay, HBeAg pozitifliği, anti-HBe serokonversiyonun olmaması, serum ALT düzeylerinin tedavi almayanlarda normalin üst değerinin 1,5 katından daha düşük seyretmesi, tedavi alanlarda normalin üst değerinin 1,5 katından daha yüksek seyretmesi, serum HBV DNA düzeyinin ≥10⁵ kopya/ml olması, karaciğer biyopsisinde tedavi almayanlarda önemli hepatit bulgularının olmaması

(nekroinflamatuvar skor <4), tedavi alanlarda önemli hepatit bulgularının olması (nekroinflamatuvar skor >4) olarak belirlendi.¹³

Sağlıklı çocuklardan oluşan 3. grupta çalışmaya dahil edilme kriterleri: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği'ne sağlam çocuk izlemi için başvurması, 1-18 yaş aralığında olması, başvuru esnasında akut veya kronik enfeksiyonunun/hastalığının olmaması, sürekli ilaç kullanım öyküsünün olmaması olarak belirlendi.

Hepatit B ile birlikte hepatit C virüs antikoru (+), hepatit C virüs ribonükleik asit (+) ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (+) olanlar; alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, otoimmün hepatiti, delta antijen pozitifliği; hemofili, kanama bozukluğu tanısı olanlar ve antikoagülan tedavi alanlar; dekompanse siroz, hepatoselüler karsinom, malign hastalığı olanlar; psikiyatrik hastalık, aktif konvülsiyon, hemoglobinopati, renal yetmezlik, immün yetmezlik ve çalışma sırasında nonspesifik veya spesifik ateşli hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza aldığımız hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri ve takip süreleri veri olarak kaydedildi. Kronik inaktif hepatit B olan hastalar başlangıçta ve altı ayda bir, kronik aktif hepatit B olup tedavi almayanlar başlangıçta ve üç ayda bir ALT, HBsAg, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), HBeAg, anti-HBe, hepatit B çekirdek antikoru (antiHBe), total ve serum HBV DNA değerleri ile takip edildi. Kronik aktif hepatit B olup tedavi alan hastalarda tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ayının sonunda ve altıncı ayının sonunda HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, antiHBe-total, HBV DNA değerleri takip edildi.

NO Analizi: NO tayini için periferik kan örnekleri EDTA içeren tüplerde toplandı ve 15 dakika boyunca 4 derecede 5000 devir/dakikada santrifüj edildi. Analiz edilene kadar -80 derecede muhafaza edildi. Örnekler 1:2 v/v karışımında saf etanol ile proteinlerden arındırıldı. 14000 devirde 5 dakikalık santrifüjü takiben 30 dakikada 0 derecede inkübe edildi.

Çökelti atılarak süpernatant, NO seviyelerini ölçmek için kullanıldı. NO seviyelerini ölçmek için NO/ozon kemiluminesans tekniği uygulandı (Model 280i NOA, Sievers Instruments, Boulder, CO, USA). Örneklerdeki serum NO metabolitlerinin konsantrasyonları mikromolar olarak ifade edildi.

CD 95 Analizi: CD 95 tayini için 2 cc venöz kan EDTA' lı tüpe alındı. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal, fosfat buffer solüsyon ile muamele edilip tekrar 1200 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal çalışmaya hazır hale getirildi. CD 95 tayini için FACsort Flowcytometry (Becton Dickinson Immuncytometry Systems, USA) cihazı kullanıldı. Lenfosit "gate"i alınarak CD 95 ekspresyonu % olarak değerlendirildi.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi Prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi, SPSS paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ± standart sapma ve sayı (yüzde) ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk normallik testi ve histogramlar ile test edildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Ki-kare testi, Independent Samples T-test veya ANOVA kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kronik hepatit B tanısı ile izlenen 69 hasta dahil edildi. Hastaların 46'sı erkek (%66.6), 23'ü kızlardan (%33.3) oluşmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 9.68 yıl olup yaşları 2-15 arasında değişmekteydi.

Grup 1' de 25 hastada horizontal bulaşma tespit edilirken yedi hastada bulaş yolu tespit edilemedi. Grup 2' de 27 hastada horizontal bulaşma, bir hastada perinatal bulaşma tespit edilirken dokuz hastada bulaş yolu tespit edilemedi. Kronik aktif hepatit B hastalarından oluşan 37 hastanın sekizine

interferon ve lamuvidinden oluşan kombine tedavi verildi. Diğer 29 hasta ise tedavisiz izlenmekteydi.

Grup 1' de 29 hastada başlangıçta ALT normal, 3 hastada ise yüksek tespit edildi. Kronik aktif hepatit B olan grup 2' de tedavi almayan 29 hastanın 14'ünde ALT başlangıçta normal, 15 hastada yüksek tespit edildi. Tedavi alan sekiz hastanın tümünün başlangıçta HBeAg pozitif olup tedavinin başlangıcından sonra en az üç aylık izlem sonunda dört hastada HBeAg negatifleşip antiHBe serokonversiyon oluşumu gözlemlendi. Çalışmaya katılan grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum CD 95 düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi (36.5 ± 11 ' e karşılık 29.1 ± 8.1 , $p < 0.001$) (Tablo 2). Grup 1' in serum CD 95 düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (34.8 ± 9.1 'e karşılık 29.1 ± 8.1 , $p < 0.05$). Grup 2' nin serum CD 95 düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (38.1 ± 12.4 'e karşılık 29.1 ± 8.1 , $p < 0.05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında serum CD 95 düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum NO düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi (72.2 ± 36.9 'a karşılık 38.5 ± 17.3 m μ , $p < 0.001$) (Tablo 2). Grup 1' in serum NO düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (73.7 ± 38.9 'a karşılık 38.5 ± 17.3 m μ , $p < 0.01$). Grup 2' nin serum NO düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (71.0 ± 35.5 'e karşılık 38.5 ± 17.3 m μ , $p < 0.01$). Grup 1 ve Grup 2 arasında serum NO düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Grup 1 ve grup 2' ye dahil edilen hastalarda ALT' si normal ($n=43$) ve ALT' si yüksek ($n=26$) olanların NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup 1 ve grup 2' deki HBeAg (-) ($n=32$) ve HBeAg (+) ($n=37$) olan hastaların NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup 1 ve grup 2' deki hastalardan HBV DNA (-) ($n=36$) ve HBV DNA (+) ($n=33$) olanların NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Grup 1 (n=32) n (%)	Grup 2 (n=37) n (%)	Kontrol (n=32) n (%)
Yaş ortalaması (yıl)	10.1±3.1*	9.3±3.3*	9.2±1.8*
Cinsiyet (Erkek/Kız)	21(65.6)/11(34.3)*	25(67.5)/12(32.4)*	18(56.2)/14(43.75)*
Hasta takip süresi (ay)	25.9±20.5*	26.1±22.6*	
Bulaş yolu			
Horizontal	25 (78,1)	27 (72.9)	
Vertikal	(-)	1 (2.7)	
Bilinmeyen	7 (21.8)	9 (24.3)	
Akut başlangıç	6 (18.7)	2 (5.4)	
ALT seviyesi (U/L)			
<45	29 (90.6)	14 (37.8)	
≥45	3 (9.3)	23 (62.1)	
HBeAg (başlangıç) (+)	(-)	37 (100)	
AntiHBe (başlangıç) (+)	32 (100)	(-)	
HBeAg (son) (+)	(-)	33 (89.1)	
AntiHBe (son) (+)	32 (100)	4 (10.8)	
HBV DNA (başlangıç)			
(-)	31 (96.8)	5 (13.5)	
(+)	1 (3.1)	32 (86.4)	
HBV DNA (son)			
(-)	29 (90.6)	9 (24.3)	
(+)	3 (9.3)	28 (75.6)	
Anne HBV pozitifliği	15 (46.8)	19 (51.3)	
Baba HBV pozitifliği	4 (12.5)	9 (24.3)	
Kardeş HBV pozitifliği	14 (43.7)	16 (43.2)	

ALT: Alanin aminotransaminaz; HBeAg: Hepatit B zarf antijeni; antiHBe: Hepatit B zarf antikorunu; HBV: Hepatit B virüsü; DNA:deoksiribonükleik asit. Veriler: ortalama ± SS ve sayı (%). *p>0.05.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grupları arasında CD 95 ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (Grup 1+Grup 2) (n=69)	Kontrol (n=32)	p
CD 95 (%)	36.5±11	29.1±8.1	p<0.001*
NO (mµ)	72.2±36.9	38.5±17.3	p<0.0001*

NO: (nitrik oksid). Veriler: ortalama ± SS. *Independent Sample T-testi.

Tablo 3. Hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında CD 95 ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=37)	Kontrol (n=32)	p
CD 95 (%)	34.8±9.1 ^a	38.1±12.4 ^a	29.1±8.1 ^b	p<0.05*
NO (mµ)	73.7±38.9 ^a	71.0±35.5 ^a	38.5±17.3 ^b	p<0.01*

NO: (nitrik oksid). Veriler: ortalama ± SS. *ANOVA, farklı harfler istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Tartışma

Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Hepatit B enfeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogenezde genel olarak immün kökenli sürecin etkili olduğu düşünülmektedir. Viral hepatitlerin patogenezinde ve HBV'nin kronikleşmesinde virusların sitopatik etkisinden ziyade konağın immün cevabı, özellikle de hücrel immünite suçlanmaktadır. Hepatit virüsleriyle hücrel immün parametrelerin ve sitokinlerin ilişkileri ile hepatitli hastalarda karaciğer doku örneklerindeki FAS (membran proteini) dağılımı ve histopatolojik aktivite arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{14,15}

Sağlıklı bireylerde ve kronik inaktif hepatit B hastalarında serum FAS seviyesinin benzer olduğu, kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda ise kronik inaktif hepatit B hastalarına göre HBV DNA seviyelerinden bağımsız olarak anlamlı bir yükseklik bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca dayanılarak kronik hepatit B'de inflamasyon aktivitesinin apoptozis ile ilişkili olduğu, ancak apoptozla HBV DNA arasında korelasyon olmadığı kanısına varılmıştır.¹⁶ Bu sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle uyumlu olmakla beraber, farklı olarak kronik inaktif hepatit B hastalarında serum FAS seviyesi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Serum FAS seviyesindeki bu anlamlı farklılığın, HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak HBV enfeksiyonunun progresyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Songle H ve ark.¹⁷ hepatit B virusu ile enfekte hastalarda soluble- FAS (s-FAS) ve soluble-FAS ligand (s-FASL) serum seviyelerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmış ve kronik inaktif hepatit B hastalarında daha yüksek düzeyler bulmuştur. Aynı çalışmada kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olanlarda s-FAS ve s-FASL seviyeleri, hem kronik inaktif hepatit B hastalarından hem de sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara

göre s-FAS seviyelerinin HBV enfeksiyonunun progresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda da benzer şekilde kronik inaktif hepatit B hastalarında serum FAS seviyesi, kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Kronik inaktif hepatit B olan hastalar ile kronik aktif hepatit B olan hastalar arasında FAS seviyesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

FAS ekspresyonu kronik hepatit veya siroz, hepatoselüler karsinom ve sağlıklı bireylerde çalışılmış ve FAS ekspresyonu sağlıklı kişilerde %4.7, kronik hepatit veya siroz olan hastalarda %6.9, hepatoselüler karsinomlu hastalarda %18.2 bulunmuştur.¹⁸ Bu bulgu serum FAS seviyelerinin hepatitlerin progresyonu ile ilişkili olduğu kanısını desteklemektedir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde FAS seviyesinin önemli bir işaret olabileceği düşündürülen çalışmalar mevcuttur.¹⁶ Ancak tedavi alan hasta sayısı az olduğundan çalışmamızda böyle bir değerlendirme istatistiksel açıdan mümkün olamamıştır.

Serbest radikallerin karaciğer hasarının ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. NO bir serbest radikal olup mikroorganizmalara ve tümör hücrelerine yönelik sitotoksik veya sitostatik etki oluşturmada rol oynayan önemli biyolojik aktif bir moleküldür. NO'nun HBV aracılığıyla hepatik indüklenebilir nitrik oksid sentetaz'ın (iNOS) transaktivasyonu ve birkaç patofizyolojik olaylar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.¹⁹ iNOS eksikliği bulunan farelerde geliştirilen HBV enfeksiyonunda, farelerin T lenfositlerinin HBV spesifik sitotoksikiteyi geliştiremedikleri, HBV enfeksiyonuna dirençli oldukları gösterilmiştir.²⁰ Akut hepatit B hastalarının NO ve proinflamatuvar sitokin serum seviyeleri, kronik hepatit B' li hastalar ve sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Diğer yandan kronik hepatit B' li hastalarda serum NO seviyesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada akut hepatit B' li hastalarda NO ile serum transaminazlar ve sitokinler arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir.²¹ Benzer başka

bir çalışmada, kronik hepatit B hastalarında NO ve iNOS düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin arttığı gösterilmiştir. ALT düzeyi yüksek HBV hastalarında ise NO ve iNOS seviyeleri kontrol grubu ve ALT düzeyi normal olan HBV'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.²² Çalışmamızda ALT' si normal olan HBV ile enfekte hastalar ile ALT' si yüksek olan hastaların NO düzeyleri karşılaştırılmıştır, ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, hem kronik inaktif hepatit B hastalarında hem de kronik aktif hepatit B hastalarında serum NO düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgular Liu ve arkadaşlarının²³, hepatit B enfeksiyonunun tek başına NO sentezini arttırdığı hipotezini desteklemektedir.

İnterferon, kronik hepatit B tedavisinde karaciğer fibrozisini ve fonksiyon bozukluğu önleme amaçlı kullanılmaktadır.¹³ Kronik aktif hepatit B hastalarında interferon tedavisi öncesi ve sonrasında serum NO düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, yeterli hasta sayısı olmamakla beraber, NO düzeylerinin tedavi sonrası düştüğü tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NO düzeyinin azalması inflamasyonun azalmasına bağlanmış ve daha geniş gruplarda çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır.²⁴ Başka bir çalışmada, kronik aktif hepatit B hastalarında NO ve interferon tedavisine cevap arasında ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.²⁵ Çalışmamızda tedavi alan hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiksel olarak bu yönde bir değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, apoptozis ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen NO ve CD 95 düzeyleri hem kronik inaktif hepatit B olan hastalarda hem de kronik aktif hepatit B olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu, apoptozisin birçok hastalıkta olduğu gibi kronik hepatit B enfeksiyonunda da önemli bir rol oynadığını düşündürülebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonlarında, hastalığın klinik seyri ve tedavisi ile NO ve CD 95 düzeylerinin

karşılaştırıldığı bu çalışma, yıllardır üzerinde oldukça fazla tartışılan kronik hepatit B enfeksiyonuna ilişkin mekanizmalara ışık tutacak ve tanı yöntemleri ve tedavi konusunda katkıda bulunacaktır. Bu konuda apoptozise yönelik kapsamlı ve ileri çalışmaların artmasıyla önemli mesafe katedilebileceği kanısındayız.

Yazar katkısı: Tasarım ve Dizayn: MYÇ. Veri Toplama ve İşleme: AKÖ. Analiz ve Yorum: AKÖ, MYÇ. Literatür taraması: AKÖ, MYÇ. Makale yazımı: AKÖ. Eleştirel inceleme: MYÇ.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Mali destek: Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen bir kuruluş bulunmamaktadır.

Teşekkür: Bu çalışma "Çocukluk çağı kronik hepatit B hastalığının klinik seyri ve tedavisi ile serum CD 95 (FAS) ve nitrik oksid düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir (Tez no: 193371). Gaziantep Üniversitesi'ne ve çalışmamızda yer alan katılımcılara teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. The World Health Organization. Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-B>. Temmuz 2023'de basıldı. Temmuz 2023'de erişildi.
2. Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virüs infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2021;27(36):6053-6063. doi:10.3748/wjg.v27.i36.6053.
3. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2019;4(6): 466-476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.
4. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf;2018.
5. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151(4):599-603. doi: 10.1093/infdis/151.4.599.








6. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980;68:251-306. doi: 10.1016/s0074-7696(08)62312-8.
7. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, et al. Increased soluble FAS suggest delayed apoptosis in Familial Mediterranean Fever complicated with amyloidosis. *J Rheum.* 2003;30(2):313-315.
8. Rudin CM, Thompson CB. Apoptosis and Disease: Regulation and Clinical relevance of Programmed Cell Death. *Annu. Rev. Med.* 1997;48:267-281. doi: 10.1146/annurev.med.48.1.267.
9. Hetts SW. To Die or Not To Die. *Jama.* 1998; 279(4): 300-307. doi: 10.1001/jama.279.4.300. PMID: 9450715.
10. Rust C, Gores GJ. Apoptosis and Liver disease. *Am J Med.* 2000;108(7):567-574. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00370-3.
11. Andreoli TE. The Apoptotic Syndromes. *Am J Med.* 1999; 107(5): 488. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00258-2.
12. Panossian A, Hambartsumyan M, Panosyan L, et al. Plasma nitric oxide level in Familial Mediterranean Fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide.* 2003; 9(2): 103-110. doi: 10.1016/j.niox.2003.08.005.
13. Braderick A. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescent. *UpToDate.* Available from: <http://www.uptodate.com>. Nisan 2023'de basıldı. Temmuz 2023'de erişildi.
14. Oksuz M, Akkiz H, Isiksal YF, et al. Expression of Fas antigen in liver tissue of patients with chronic hepatitis B and C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(3): 341-345. doi: 10.1097/00042737-200403000-00015.
15. Mochizuki K, Hayashi N, Hiramatsu N, et al. Fas Antigen Expression in Liver Tissues of Patients With Chronic Hepatitis B. *J Hepatol.* 1996;24(1):1-7. doi:10.1016/s0168-8278(96)80178-4.
16. Lapinski TW, Kowalczyk O, Prokopowicz D, Chyzewski L. Serum concentration of sFas and sFasL in healthy HbsAg carriers, chronic viral hepatitis B and C patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10(24):3650-3653. doi: 10.3748/wjg.v10.i24.3650.
17. Song le H, Binh VQ, Duy DN, et al. Variations in the serum concentrations of soluble Fas and soluble Fas ligand in Vietnamese patients infected with hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2004;73(2):244-249. doi: 10.1002/jmv.20082.
18. Hamazaki K, Gochi A, Matsubara N, Mori M, Orita K. Expression of Fas antigen and Bcl-2 protein in hepatocellular carcinoma. *Acta Med.* 1995;49(4):227-230. doi: 10.18926/AMO/30379.
19. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994;298:249-258.
20. Guidotti LG, Guilhot S, Chisara FV. Interleukin-2 and alpha/beta interferon downregulate hepatitis B virus gene expression in vivo by tumor necrosis factor-dependent and independent pathways. *J Virol.* 1994;68(3):1265-1270. doi:10.1128/JVI.68.3.1265-1270.1994.
21. Koulentaki M, Notas G, Petinaki E, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines in acute hepatitis B. *Eur J Intern Med.* 2004;15(1):35-38. doi: 10.1016/j.ejim.2003.11.004.
22. Wang K, Han LY, Lu Q, Wang B, Li XH, Wang HM. Nitric oxide and nitric oxide synthase in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2005; 19(2): 142-145.
23. Liu RH, Jacop JR, Tennant BC, Hotchkiss JH. Nitrite and nitrosamine synthesis by hepatocytes isolated from normal woodchucks (*Marmota monax*) and woodchucks chronically infected with woodchuck hepatitis virus. *Cancer Res.* 1992;52(15):4139-4143.
24. Ersoy Y, Bayraktar M, Mızrak B, et al. The level of endothelin-1 and nitric oxide in patients with chronic viral hepatitis B and C and correlation with histopathological grading and staging. *Hepatol Res.* 2006; 34(2): 111-116. doi: 10.1016/j.hepres.2005.11.005
25. Amaro MJ, Bartolome J, Pardo M, Cotonat T, Lopez A, Carreno V. Decreased nitric oxide production in chronic viral hepatitis B and C. *J Med Virol.* 1997;51(4):326-331. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199704)51:4<326::aid-jmv11>3.0.co;2-g.

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):503-512

doi: 10.26559/mersinsbd.1365448

İlaç kullanmayan ve komorbiditesiz çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda serum enflamatuar parametrelerinin değerlendirilmesi

 Pelin DAĞ¹,  Gülen GÜLER AKSU²,  Lülüfer TAMER³,  Bahar TAŞDELEN⁴,
 Asena Ayça ÖZDEMİR³,  Şenay BALCI⁴,  Fevziye TOROS²

¹Mersin Şehir Eğt. Arş. Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağl. ve Hast. Bölümü, Mersin, Türkiye

²Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD., Mersin, Türkiye

³Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Mersin, Türkiye

⁴Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Obsesif ve kompulsif bozukluğun etiyopatogenezinde inflammatuar süreçlerin olası rolüne ilişkin veriler giderek artmaktadır. Bu verilere dayanarak yaptığımız bu çalışmada, obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde serum inflammatuar parametrelerini değerlendirmeyi, sonuçları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı ve bu parametreler ile bozukluğun şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** DSM-V tanı kriterlerine göre komorbid bozukluğu olmaksızın obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan çocuk ve ergenlerde beyaz kan hücresi sayısı, ferritin, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin 1 (IL-1), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri incelenmiş ve sonuçlar sağlıklı çocuk ve ergenlerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen tüm bireylere Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği uygulanmış ve saptanan inflammatuar parametre düzeyleri ile çalışma grubunun semptom şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Gruplar arasında sosyodemografik farklılık bulunmadı. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, IL-10 düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Semptom şiddeti ile herhangi bir parametre arasında ilişki bulunmadı. Ferritin seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermezken, demir eksikliğini gösteren düşük ferritin seviyelerinin tespit edilme oranı hasta grubunda daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, OKB hastalarının ferritin düzeyleri ile kompulsiyon skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, OKB etyolojisinde olası inflamasyon durumunu saptamak için beyaz kan hücresi sayımı, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu çalışma, serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin etiyolojik değerlendirme için önemli olabileceğini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara duyulan ihtiyacı yinelemiştir. Öte yandan, literatürde OKB hastalarında demir eksikliğunun sağlıklı bireylere göre daha fazla görülebileceğini ve bu durumun OKB'nin şiddetini artırabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Dolayısıyla, demir eksikliği OKB'nin semptom şiddetini etkileyebilir, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif-kompulsif bozukluk, çocuk ve ergen, ferritin, prokalsitonin, inflamasyon

Yazının geliş tarihi: 24.09.2023

Yazının kabul tarihi: 19.10.2023

Sorumlu yazar: Pelin Dağ, Mersin Şehir Eğt. Arş. Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Mersin, Türkiye. Tel: 0531 9927833, E-posta: drpelindag@yahoo.com

****Not:** Bu çalışma 06.02.2019 tarihinde kabul edilen "Çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda serum inflammatuar parametrelerinin değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Evaluataion of serum inflammatory parameters in drug naive comorbidity free childhood obsessive compulsive disorder

Abstract

Aim: There is growing data on the possible role of inflammatory processes in the etiopathogenesis of obsessive and compulsive disorder (OCD). In this study based on these data, we aimed to evaluate serum inflammatory parameters in children and adolescents with the OCD, compare results with healthy controls, and evaluate the relationship between these parameters and the severity of the disorder. **Method:** The number of white blood cell counts, ferritin, c-reactive protein (CRP), procalcitonin, interleukin 1(IL-1), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels were studied in children and adolescents with the OCD without comorbid disorder and the results were compared with the results from the healthy children and adolescents. Also, the relationship between levels of inflammatory parameters and the symptom severity of OCD was evaluated. **Results:** No sociodemographic differences were found between groups. While no significant difference was found between the groups in terms of other parameters, IL-10 levels were significantly higher in the patient group. No relation was found between symptom severity and any parameters. While ferritin levels did not show any difference between the groups, the rate of detection of low ferritin levels that show iron deficiency was higher in the patient group and this difference was statistically significant. Furthermore, a negative correlation was found between ferritin levels and compulsion scores of OCD patients. **Conclusion:** The results of this study do not support the availability of white blood cell count, CRP, and procalcitonin levels to detect possible inflammation status in the etiopathogenesis of OCD. This study reiterated the need for further studies to evaluate changes in serum cytokine levels may be important for the etiological evaluation. On the other hand, it is the first study in the literature showing that iron deficiency may be seen more in OCD patients than healthy individuals and this may increase the severity of OCD. Thus, iron deficiency may effect the symptom severity of OCD, further studies are needed on this area.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder, child and adolescent, ferritin, procalcitonin, inflammation

Giriş

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), akademik ve sosyal yeti yitimine neden olan yaygın bir psikiyatrik bozukluktur.¹ Obsesyonlar rahatsız edici, tekrarlayıcı, yönlendirici ve genellikle inatçı düşünceler olarak tanımlanmaktadır. Kompulsiyonlar ise obsesyonların neden olduğu kaygı ve gerginliği azaltmaya yönelik tekrarlayıcı zihinsel ve/veya fiziksel eylemler olarak tanımlanmaktadır. OKB'nin yaygınlığı kültürel faktörlerden bağımsızdır ve yaşam boyu yaygınlığının genel popülasyonda %2-3 olduğu tahmin edilmektedir.²

Bozukluğun etiolojisi kesin olmamakla birlikte, bağışıklık mekanizmalarındaki değişikliklere dair kanıtlar giderek artmaktadır.³ Sydenham

Koresi olan çocuklarda daha fazla OKB bulunması ve OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla anti-bazal ganglion antikoru bulunması, OKB etiolojisinde immün değişikliklerin olası rolünü desteklemektedir.⁴ Yine, streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık (PANDAS), streptokok enfeksiyonunu takiben ani OKB ve/veya tik başlangıcı ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığıdır. Viral enfeksiyonları takiben OKB ve tik bozukluklarının tanımlanması, çocukluk çağı başlangıçlı OKB vakalarında streptokok dışı enfeksiyonun rolünü destekleyebilir.⁵ Bu nedenle, inflamasyona karşı sistemik yanıtın değerlendirilmesinin OKB'nin tanı ve

tedavisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Sitokinler inflamasyonda, hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan polipeptitlerdir.⁶ Bazı sitokinler hem mikroglia hem de periferik hücreler tarafından üretilir ve inflamasyona verilen yanıtta rol alır, bazı sitokinler ise periferik olarak üretilir ve merkezi sinir sistemindeki reseptörleri aracılığıyla etkinlik gösterebilir.⁷ Böylece, merkezi sinir sistemi monoamin dengesindeki değişiklikler bozulmaya neden olabilir.⁸

Prokalsitonin sistemik enflamatuvar durumun bir belirteçidir ve sağlıklı bireylerde 1 ng/mL'nin altında olması beklenir.⁹ Prokalsitonin düzeyleri bazı psikiyatrik bozukluklar için değerlendirilmiş olsa da hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹⁰ Bu sonuçlar, özellikle akut alevlenme sırasında OKB için prokalsitonin düzeylerinin araştırılmasının önemine işaret edebilir.

Bu çalışmanın amacı, DSM-V kriterlerine göre OKB tanısı konan ve ilaç kullanmayan çocuk ve ergenlerde inflamasyon belirteçlerini değerlendirmektir. Bu amaçla, ilaç naif komorbiditesi olmayan OKB hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Beyaz kan hücresi sayısı, ferritin, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin 1 (IL-1), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri değerlendirildi ve sonuçlar sağlıklı çocuk ve ergenlerle karşılaştırıldı. Sitokin düzeyleri ile OKB semptom şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın hipotezi, OKB'li çocuk ve ergenlerde serum inflamasyon belirteçlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olacağı şeklinde kurulmuştur.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 01.11.2017-01.11.2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017/503 sayılı karar ile onay alınmıştır.

5-18 yaş arası tüm katılımcılarla aynı klinisyen tarafından K-SADS-PL-DSM-5-T ile görüşme yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ilk kez DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış olmak, gönüllülerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu almak, 5-18 yaş arasında olmak (5 ve 18 yaş dahil), herhangi bir ilaç kullanmamak, nörolojik, genetik veya kronik tıbbi hastalığı veya kanseri olmamak, obez olmamak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmamaktır. Psikiyatrik rahatsızlığı olmamak, çalışmaya katılmayı reddetmek, 5 yaş altı veya 18 yaş üstü olmak, herhangi bir ilaç kullanmak, tıbbi bir hastalığı olmak, obez olmak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmak dışlama kriterleriydi. Böylece kriterlere uyan 23 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri; herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak, gönüllülerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu almak, 5-18 yaş arasında olmak (5 ve 18 yaş dahil), herhangi bir ilaç kullanmamak, nörolojik, genetik veya kronik bir tıbbi hastalığı veya kanseri olmamak, obez olmamak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmamaktır. Psikiyatrik bir rahatsızlığı olmak, çalışmaya katılmayı reddetmek, 5 yaş altı veya 18 yaş üstü olmak, herhangi bir ilaç kullanmak, tıbbi bir hastalığı olmak, obez olmak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmak dışlama kriterleriydi. Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 22 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan çocuklardan ve ailelerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Gönüllüler ve ebeveynleri ile yüz yüze görüşme tekniği ile görüşülmüştür. Araştırmacılar tarafından geliştirilen bilgi formu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, doğum zamanı, çocuğun emzirme dönemi, ebeveynin sağlık durumu, semptomların başlama zamanı, semptomların süresi, semptomların genel niteliği, boy, kilo gibi klinik özellikler kaydedilmiştir. Psikiyatrik görüşmenin ardından tüm katılımcılara Yale-

Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği de uygulanmıştır. Ölçekler her gönüllüye aynı klinisyen tarafından uygulanmış ve kan örnekleri aynı gün toplanmıştır.

Ferritin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri ve tam kan sayımı 1 saat içinde çalışıldı. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α analizleri için örnekler analiz gününe kadar -80°C dondurucuda saklanmıştır. Tüm katılımcılardan örnekler toplandıktan sonra merkezin laboratuvarında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

IL-4 değerleri açısından OKB grubu ile kontrol grubu arasındaki en küçük anlamlı farkın 1,09 birim olması durumunda, %5 Tip I hata ve %80 güç ile her bir grup için en az 19, toplamda 38 bireyin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır⁴. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımlarını sağlayan değişkenler Avg \pm SD olarak özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [min.-maks.] olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Normal dağılım varsayımı durumunda Student's *t*-testi, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında dağılım hipotezi sağlandığında ANOVA ve Bonferroni testleri post hoc olarak, Kruskal Wallis ve Dunn testleri post hoc olarak kullanılmıştır. İki sürekli yapı değişkeni arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, ferritin, prokalsitonin, kan sayımı kitleri için finansal destek Mersin Üniversitesi 2018-1-

TP3-2876 Bilimsel Araştırmaları Destekleme Projesi tarafından sağlanmıştır.

Bulgular

Grupların yaş ortalaması benzerdi (OKB: 12.45 ± 3.06 , kontrol grubu: 11.91 ± 3.30 , $p=0.572$). OKB grubundaki erkeklerin oranı %21.7 ($n = 5$), kızların oranı %78.3 ($n = 18$) idi. Kontrol grubundaki erkeklerin oranı %22.7 ($n = 5$), kızların oranı ise %77.3'tür ($n = 17$). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.609$). Gruplar arasında doğum süresi, ortalama emzirme süresi, ebeveynlerin psikiyatrik ve tıbbi sağlık durumları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

OKB grubunda YBOCS toplam puanı 21.39 ± 6.31 idi. Ortalama kompulsiyon puanı 10.30 ± 3.64 ; ortalama obsesyon puanı 11.08 ± 4.23 idi. OKB grubunda 21 hastada (%91.3) kirlenme, 16 hastada (%69.6) zarar verme ve 16 hastada (%69.6) dini obsesyonlar (%21.3) vardı. Bu obsesyonlar çalışma grubunda en sık görülen obsesyonlar olmuştur. En yaygın kompulsiyonlar ise kontrol etme ($n: 20$, %87.0), yıkama/temizleme ($n: 17$, %73.9) ve tekrarlayan ritüel davranışlar ($n: 15$, %65.2) olarak ortaya çıkmıştır.

Beyaz kan hücreleri, ferritin, c-reaktif protein, prokalsitonin, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Hasta ve sağlıklı gruplar arasında IL-10 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = 0.031$) (Tablo 1).

Ferritin düzeyleri ile toplam kompulsiyon skorları arasında orta düzeyde ve negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.447$, $p = 0.032$). Diğer inflamatuvar parametreler ile YBOCS kompulsiyon skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma gruplarının inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=22			Hasta Grup n=23			p
	Median	Percentiles		Median	Percentiles		
		25	75		25	75	
Procalcitonin	.08	.01	.17	.06	.03	.19	0.973
CRP	.38	.29	.94	.78	.20	2.12	0.467
WBC	6.84	5.36	8.20	6.68	5.90	8.66	0.489
Ferritin	17.60	13.00	26.85	23.10	7.40	31.00	0.964
IL1	1.45	1.39	1.52	1.42	1.40	1.53	0.892
IL10	13.79	12.80	14.62	15.28	13.65	17.65	0.031
IL2	23.12	22.56	24.61	23.39	21.88	24.24	0.910
IL6	.390	.33	.54	.38	.30	.77	0.683
IL8	8.08	7.58	9.23	8.43	7.57	17.07	0.340
TNF α	9.79	7.64	12.83	10.37	8.49	12.07	0.803

Tablo 2. OKB hastalarında enflamatuvar parametreler ile Obsesyon, Kompulsiyon ve Toplam YBOCS skorları arasındaki korelasyon analizi

		YBOCS (Comp)	YBOCS (obs)	YBOCS (total)
Procalcitonin	r	-.067	.081	-.042
	p	.762	.713	.850
CRP	r	.209	.062	.099
	p	.338	.779	.653
WBC	r	.092	.039	.041
	p	.675	.859	.852
Ferritin	r	-.447	-.121	-.344
	p	.032	.584	.108
IL1	r	.191	.023	.138
	p	.382	.916	.529

Tablo 2'nin devamı... OKB hastalarında inflamatuvar parametreler ile Obsesyon, Kompulsiyon ve Toplam YBOCS skorları arasındaki korelasyon analizi

		YBOCS (Comp)	YBOCS (obs)	YBOCS (total)
IL10	r	-.011	.066	.097
	p	.961	.763	.661
IL2	r	.291	.060	.267
	p	.179	.786	.219
IL6	r	-.097	-.100	-.098
	p	.659	.650	.657
IL8	r	.075	.059	.102
	p	.735	.790	.642
TNF- α	r	.112	-.256	-.126
	p	.612	.238	.567

r: Korelasyon katsayısı

YBOCS (comp): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Kompulsiyon Skoru

YBOCS (obs): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Obsesyon Skoru

YBOCS (total): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Toplam Skoru

OKB grubunda 9 hasta ve kontrol grubunda 2 hasta 12 ng/ml'den düşük ferritin seviyesine sahipti. Ortalama ferritin seviyeleri gruplar arasında benzer olmakla

birlikte, 12 ng/ml'den düşük ferritin değerlerine sahip hasta oranı hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (p = 0.019) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma gruplarında düşük ferritin tespit oranlar

	Kontrol Grubu n(%)	Hasta Grup n(%)	p
Ferritin<12	2 (%9.09)	9 (%39.13)	0.019
Ferritin>12	20 (%90.91)	14 (%60.87)	
Toplam	22	23	

Tartışma

OKB etiyojisi bilinmeyen bir ruhsal bozukluktur, ancak son yıllarda immün mekanizmalarda değişiklikler olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Çocuk ve ergenlerde komorbiditesi olmayan OKB olgularında sitokin ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Bazı çalışmalar OKB'nin olası immün etiyojisini desteklemekte ancak negatif bulgular sunmaktadır. Olumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar OKB etiyojisinde olası otoimmün değişiklikleri dışlayamaz. Ayrıca, bazı yazarlar bu sitokinlerin sadece bozukluğun başlangıcında ve geçici olarak üretilebileceğini fark etmiştir.¹¹

OKB'nin çocukluk çağında erkek hastalarda kız hastalara göre daha sık görüldüğü birçok kez gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda örneklem grubu çoğunlukla kadın hastalardan oluşmaktaydı. Bunun nedeni, bu çalışmanın bir toplum taraması veya prevalans çalışması olmaması olabilir. Öte yandan, erkek hastalarda komorbidite görülme olasılığı daha yüksektir. Çalışma gruplarımızın eş tanı almamış hastalardan oluşması, bu çalışma gruplarının çoğunlukla kızlardan oluşmasının bir başka nedeni olabilir.¹²

Genel literatürle tutarlı olarak bizim çalışmamızda da en yaygın obsesyonlar kirlilik, zarar verme ve din ile ilgiliydi. En sık görülen kompulsyonlar ise yıkama/temizleme, kontrol etme ve tekrarlayan törensel davranışlardır.¹³

Bu çalışmada, beyaz kan hücresi sayısının ilaç kullanmayan, komorbiditesi olmayan OKB hastaları ile sağlıklı kontrollere benzer olduğu bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda beyaz kan hücrelerinin sayımı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Beyaz kan hücresi sayısı ölçümünün faydalı bir parametre olduğu açıktır. Hemen her merkezde yapılabilir, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Ancak toplam beyaz kan hücresi sayısı psikiyatrik hastalıklar için yararlı görünmemektedir. Öte yandan, psikiyatrik bozukluklarda beyaz hücre alt tiplerini değerlendiren çalışmalarda umut verici bulgular, daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.^{14,15}

Ferritinin normal referans aralığı yaşa ve cinsiyete göre değişir, ancak 12 ng/ml'nin altındaki değerlerin demir eksikliğine işaret ettiği kabul edilir. Ayrıca, ferritin bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar durumlarda çok yüksek değerlere ulaşabilir.¹⁶ Birçok çalışma düşük serum ferritin düzeylerinin mevcut psikiyatrik bozukluğu şiddetlendirdiğini öne sürse de OKB hastalarında ferritin düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.¹⁷

Literatürde, Tourette Sendromlu (TS) çocukların ferritin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda TS'li hastaların ferritin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir.¹⁸ TS'li çocuklarda düşük ferritin düzeylerinin tik şiddeti ve tedaviye yanıt derecesi ile ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin OKB komorbiditesi için tespit edilemediği belirtilmiştir. Yine 2013 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağında demir eksikliği tanısı alan çocuklarda birçok psikiyatrik bozukluk görülme olasılığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ancak OKB için bu riskin saptanmadığı belirtilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada ferritin düzeyleri bir akut faz reaktanı olarak değerlendirilmiş olsa da çalışmanın bulguları ferritin düzeylerinin OKB hastalarında inflamasyonun bir göstergesi olarak yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, demir eksikliğine işaret eden düşük ferritin düzeylerine sahip olma oranı hasta grubunda daha yüksektir. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçlarına göre, demir eksikliğinin şiddeti OKB'nin kompulsyon şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Benzer bulgular çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarını inceleyen birçok çalışmada da tekrarlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları bu bulgunun OKB hastaları için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre demir eksikliği halen dünyada en sık görülen beslenme yetersizliğidir.²⁰ Genel literatür göz önüne alındığında, OKB'nin altta yatan etiyojisinden demir eksikliğini sorumlu tutan indirgemeci yaklaşımdan ziyade, demir

eksikliğinin çocukluk çağında OKB dahil birçok psikiyatrik bozukluğun klinik şiddetini artırabileceği vurgulanmalıdır. Oldukça yaygın ve kolay tedavi edilebilir bir hastalık olan demir eksikliği, OKB gibi kronik, dirençli psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülmekte ve semptom şiddetini artırabilmektedir. Bu çalışmanın en çarpıcı bulgularından biri olarak görülebilir. Psikiyatrik yakınmalarla başvuran çocuklarda serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi, klinik belirtileri şiddetlendirebilecek ve tedavi yanıtını etkileyebilecek demir eksikliği anemisinin kaçınmak için önemli bir yaklaşımdır. Psikiyatrik bozukluklarda demir eksikliği tedavisinin tedaviye yanıtı artırdığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, OKB hastalarında demir eksikliği tedavisinin olası etkisini araştıran çalışmalar tasarlanmalıdır.

Son yıllarda, psikiyatrik bozuklukların olası immün mekanizmalarına ilişkin kanıtların artması nedeniyle, psikiyatrik bozukluklarda serum CRP düzeyleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. OKB hastalarında serum CRP düzeylerini değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Luo ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, OKB ve/veya TS'li çocuk hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.²¹ Dolayısıyla mevcut sonuçlar ışığında OKB ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir.

Bu çalışma, prokalsitonini ilaç kullanmayan OKB'li çocuk ve ergenlerde bir inflamasyon belirteci olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda OKB hastalarının serum prokalsitonin düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş ve hiçbir OKB hastasında prokalsitonin düzeylerinde yükselme gözlenmemiştir. Prokalsitonin düzeylerinin psikiyatrik hastalıklardaki yeri oldukça yeni bir araştırma alanıdır ve bu konuda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Kanıtlanmış nöroimmünolojik arka planı olan psikiyatrik bozukluklara sahip hasta gruplarında prokalsitonin düzeylerini

değerlendiren çalışmalar bu konuda daha yol gösterici olabilir.

Çalışmalar IL-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildirmektedir.²² IL-2, IL-6 ve IL-8 proinflamatuvar sitokinlerdir ve bazı çalışmalar OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek veya düşük seviyeler bildirmiştir.²³ Çalışmamızda IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeyleri OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

IL-10 en güçlü anti-enflamatuvar sitokindir.²⁴ OKB'de serum IL-10 düzeylerini araştıran çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrollerle anlamlı bir fark bildirilmemiştir.^{23,25} Sadece bir çalışmada, serum IL-10 düzeylerinin ilaç kullanmayan, komorbiditesi olmayan OKB'li yetişkin hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴ Bizim çalışmamızda IL-10 düzeyleri OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

TNF- α ve OKB arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.²⁶ Yayınlanan bir meta-analizde, TNF- α düzeyleri ile OKB semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ve bu durum komorbid hastalıklara ve ilaç tedavisine bağlanmıştır⁸. PANDAS gibi OKB ile birlikte görülen bazı psikiyatrik sendromlarda TNF- α düzeyleri yüksek bulunabilse de bir çalışmada komorbiditesi olmayan çocukluk çağı OKB'sinde TNF- α düzeyleri kontrol grubuna benzer bulunmuştur.²⁷

Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar birçok faktörle ilişkili olabilir. Serum sitokin seviyeleri gün boyunca sabit kalmaz, IL-6 gün içinde bifazik salgılanma paternleri gösterir ve serum sitokin seviyeleri strese etkilenir.^{28,29} Klinik örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalarda bu faktörlerin düzenlenmesi zor görünmektedir. Mevcut enflamatuvar durum her zaman benzer psikiyatrik semptomlar üretmez. OKB, enflamatuvar süreçlerle en yakından ilişkili psikiyatrik bozukluklardan biridir. Bu çalışmada, hasta grubunda anti-enflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinin yüksek olması, enflamatuvar süreçler ile OKB

arasındaki ilişkiyi anlamak için daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, enflamatuvar süreçler tarafından tetiklenebilen bir OKB alt grubu olabilir. Ayrıca, çalışmalarda ele alınan örneklem gruplarının yaş aralığı ve kronik bir hastalığın evresi de bulgulardaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Birçok çalışma, yetişkin OKB hastalarında bağışıklık sisteminin aktivasyonunu rapor etmektedir. Aynı zamanda, pediatrik OKB hastalarında yüksek immün belirteçlerin varlığı, hastalık sırasında OKB ve immün mekanizmalar arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu düşündürülebilir.

OKB gruplarında inflamasyon belirteçlerinin ve bunların hastalıkla doğrudan ilişkisinin belirlenmesi, hastalığın tedavisinde yeni gelişmelerin önünü açabilir.

Örneklem sayısının küçük olması, pratik nedenlerden dolayı örneklemelerin farklı zamanlarda yapılması ve kesitsel bir çalışma olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır ve bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Yine de örneklem grubunun ilaç naif ve komorbiditesi olmayan hastalardan oluşması bu çalışmanın değerini artırmaktadır.

Sonuç

OKB'de inflamasyonun rolü ve olası biyobelirteçler ve bunların nasıl kullanılacağına ilişkin literatür oldukça sınırlıdır ve genişletilmelidir. Bu konuda tasarlanacak çalışmalar dikkatle tasarlanmalı ve elde edilen bulgular titizlikle yorumlanmalıdır. Psikiyatrik bozukluklarda bağışıklık mekanizmalarının rolünün aydınlatılması, hastalığın tedavisinde tercih edilen yöntemlerin geliştirilmesine ışık tutacaktır. Bu gelişmeler OKB gibi tedaviye dirençli bozukluklar için daha da önemlidir.

Yazar Katkıları: Planlama ve Literatür Tarama: PD, FT, GGA, Verilerin Toplanması: PD, Biyokimyasal Analiz: LT, ŞB, İstatistiksel Analiz: BT, AAÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali Destek: Yazıya mali destek Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafınca sağlanmıştır. Proje destek kodu 2017/503 olarak verilmiştir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Press. Washington DC, 2013.
2. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. Vol 173(Suppl 35), Aug 1998, 2-6.
3. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, et al. A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*. Volume 53, Issue 6, August 2012, Pages 797-804
4. Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, et al. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. Volume 229, Issue 3, 30 October 2015, Pages 949-952
5. Swedo ES. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics*. 2012; 02(02). <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>
6. Rothwell NJ, Strijbos PJLM. Cytokines in neurodegeneration and repair. *International Journal of Developmental Neuroscience*. Volume 13, Issues 3-4, June-July 1995, Pages 179-185
7. Brough D, Tyrrell PJ, Allan SM. Regulation of interleukin-1 in acute brain injury. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Oct;32(10):617-22. doi: 10.1016/j.tips.2011.06.002. Epub 2011 Jul 23.
8. Gray SM, Bloch MH. Systematic Review of Proinflammatory Cytokines in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Jun; 14(3): 220-228.
9. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Sep 22;9:107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107.
10. de Campos SM, Barbosa IG, Ribeiro-Santos R, et al. Procalcitonin levels in schizophrenic patients and patients with sepsis. *Schizophr Res*. 2015 Oct;168(1-2):575-6. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.010. Epub 2015 Jul 18.
11. Brynska A, Wolanczyk T. Epidemiology and Phenomenology Obsessive-Compulsive Disorder In Non-Referrad Young Adolescents: A Polish Perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(6):319-27.

12. Diler RS, Avcı A. Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluklar. Adana. Çukurova Üniversitesi Basımevi,1999.
13. Rapoport JL, Swedo S. Obsessive-compulsive disorder. Child and Adolescent Psychiatry içinde, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Publishing, Massachusetts, 2003: p:571-92.
14. Atmaca M., Kilic F., Koseoglu F., Ustundag B. (2011). Neutrophils are decreased in obsessive-compulsive disorder: Preliminary investigation. *Psychiatry Investigation*. 8(4), 362-365. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.4.362>
15. Özyurt G, Binici NG. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Res*. 2018 Dec 25;272:311-315. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.131.
16. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, & Torti SV. Serum Ferritin: Past, Present and Future (2011). *NIH Public Access*. 1800(8), 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>.Serum
17. Hergüner S, Keleşoğlu F., Tanırlı C, & Çöpür M (2012). Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *European Journal of Pediatrics*. 171(1), 143-146. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1506-6>
18. Ghosh D, Burkman E (2017). Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome. *Child's Nervous System*. 33(8), 1373-1378. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3424-z>
19. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. (2013). Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: A nationwide population-based study. *BMC Psychiatry*. 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-161>
20. World Health Organization, Dept. of Nutrition for Health and Development: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001
21. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. (2004). Obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 113(6), 578-585.
22. Çolak Sivri R, Bilgiç A, Kılınc İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Aug;27(8):977-984. doi: 10.1007/s00787-017-1099-3. Epub 2018 Jan 4.
23. Erbay LG, Kavuran NA, Taşkapan Ç, İnce LU, Yoloğlu S, Temelli HG, & Ünal S (2018). Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, and IFN-γ levels in drugfree, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2018;19(2), 157-162. <https://doi.org/10.5455/apd.274680>
24. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, & Hamad ARA (2016). Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015 July ; 74(1): 27-34. doi:10.1016/j.cyto.2014.10.031.
25. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug 12;19(8):1-6
26. Luleyap HU, Onatoglu D, Yilmaz MB, Alptekin D, Tahiroglu AY, Cetiner S, et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor-α gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4-12-year-old children in Adana/Turkey. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):196-201.
27. Marconi D, Limpido L, Bersani I, Giordano A, Bersani G. PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis. *Riv Psichiatr*. 2009;44(5):285-98.
28. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and Its Circadian Secretion in Humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12:131-140. [PubMed: 15905620]
29. Cassatella BMA., Meda L, Bonora S, Ceska M, & Constantin G. (1993). Interleukin 10 (IL-10) Inhibits the Release of Proinflammatory Cytokines from Human Polymorphonuclear Leukocytes. Evidence for an Autocrine Role of Tumor Necrosis Factor and IL-10 in Mediating the Production of IL-8 Triggered by Lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 178(December), 2207-2211

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):513-524

doi: 10.26559/mersinsbd.1212950

Lipit raflar ve bir lipit raft proteini olan Raftlin'in yapısı ve klinik kullanım

 **Rojda TANRIVERDİ¹**,  **Senay BALCI¹**,  **Lülüfer TAMER¹**

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye

Öz

Lipit rafları (lipit sallar), doymuş fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol bakımından zenginleştirilmiş membran mikro domainleridir. Polarize trafik, sinyal iletimi, endositoz ve ekzositoz, zorunlu hücre içi patojenlerin girişi ve çeşitli hastalıklar ile ilişkili patolojik protein formlarının üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçlerde yer alırlar. Lipit rafları, çeşitli ve farklı protein bileşimine sahiptirler. Ana lipit raft proteini olan Raftlin (RFTN), B hücrelerinde bulunur ve B hücresi antijen reseptörünün (BCR) sinyal iletiminin düzenlenmesinden sorumludur. Raftlin ayrıca otoimmün yanıtın ve vasküler inflamatuvar yanıtın indüklenmesinde önemli rol oynar. Raftlin, inflamatuvar hastalıkların tanısını ve immün yanıtı karakterize etmek için vasküler inflamatuvar yanıtın patofizyolojisinde kullanılan bir parametredir. Bu derlemede, lipit raflarının ve bir lipit raft proteini olan Raftlinin yapısı, özelliği ve kullanım alanları ile ilgili bilgilerin aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Raftlin, lipit raft proteini, B hücresi antijen reseptörü(BCR)

Yazının geliş tarihi: 01.12.2022

Yazının kabul tarihi: 06.03.2023

Sorumlu Yazar: Rojda Tanrıverdi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye. Tel: 0543 8742845, E-posta: rjd_tnv_73@hotmail.com

Lipid rafts and the structure and clinical uses of Raftlin, a lipid raft protein

Abstract

Lipid rafts (lipid rafts) are membrane micro-domains with enriched phospholipids, sphingolipids and contents. Polarized traffic is included in a variety of data, including signaling patterns, endocytosis and exocytosis, the entry of obligate intracellular pathogens, and the production of pathological forms of protein spread by various diseases. The lipid rafts bring together various and different groups of proteins. Raftlin (RFTN), the main lipid raft protein, is found in B cells and is responsible for regulating B cell antigen receptor (BCR) signaling. Raftlin also plays an important role in inducing the autoimmune response and the vascular inflammatory response. Raftlin is a parameter used in the pathophysiology of the vascular inflammatory response to diagnose inflammatory diseases and characterize the immune response. In this review, it is aimed to convey information about the structure, properties and usage areas of lipid rafts and Raftlin, a lipid raft protein.

Keywords: Raftlin, lipid raft protein, B cell antigen receptor (BCR)

Giriş

Membranda iki önemli mikro alan bulunmaktadır;

- Kaveola
- Kaveola olmayan (Düzlemsel lipit rafları olarak da bilinir)

Bu iki mikro alan deterjanlar ile çözünmez. Sfingomyelin, glikosfingolipid ve fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat içerirler. Boyutları küçüktür ve spesifik proteinler içerirler. Lipit raft, sinyal yollarının düzenlenmesinde belirli roller oynayan plazma membranının düz yapıya sahip mikro alanı iken, kaveola plazma zarının matara şekilli yapıya sahip mikro alanıdır. Bu iki mikrodoman arasındaki diğer bir farklılıkta lipit salının boyutu 70 nm'den küçükken, kaveola'nın boyutu 50-100 nm civarındadır.¹

Kaveola, lipit rafların özel formlarıdır. Bu raflar, reseptörleri ve sinyal ara ürünlerini tanıdıkları veya ayırabildikleri ve yerel kinazların ve fosfatazların aşağı akış sinyal olaylarını değiştirebilecekleri bir mikro ortam oluşturabildikleri için hücre sel sinyal iletimi için oldukça önemlidir.¹

Lipit raft

Lipit raft, 1997'de Simons ve Ikonen tarafından küçük, heterojen, oldukça dinamik, sterol ve sfingolipid ile

zenginleştirilmiş alanlar olarak tanımlandı. Lipit rafları, ağırlıklı olarak kaveolanın bulunmadığı nöronlarda bulunur. Ayrıca, yapılan çalışmalar, virüslerin hücrelere lipit raflarında dahil olduğu belirli membran mikro alanlarına nüfuz ederek girdiğini desteklemektedir.¹

Lipit raft (lipit sal) glikoprotein (sfingolipit) ve kolesterol bakımından zengin, içinde reseptör proteinleri bulunan bölgelerdir. Lipit rafları, doymuş fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol bakımından zenginleştirilmiş membran mikro domainleridir. Çeşitli fakat farklı protein bileşimine sahip olup ve polarize trafik, sinyal iletimi, endo- ve ekzositoz, zorunlu hücre içi patojenlerin girişi ve Alzheimer ve prion hastalıkları ile bağlantılı patolojik protein formlarının üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücre sel süreçlerde yer alırlar.²

Memeli hücrelerinin zarları, sfingolipitler ve steroller dahil olmak üzere 2000'den fazla lipit molekülü türünü içermektedir.³ Ökaryotik plazma zarlarının lipit çift tabakası, uzun yıllar boyunca iki boyutlu bir "akışkan mozaik" olarak kabul edilmiştir.⁴ Akışkan mozaik sınırlı kristal durumunda, paketlenme gevşektir ve lateral difüzyon nispeten hızlıdır. Akışkan mozaik zar modelinde, tüm plazma membran proteinleri, lipit solvent içinde rastgele ve

eşit olarak dağılmıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar ile, likit-düzenli (L_o) ve likit-düzensiz (L_d) olmak üzere birden fazla lipit katmanının varlığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır.⁴ Çoğunlukla doymuş alifatik hidrokarbon zincirleri taşıyan sfingolipitler, nispeten uzun ve doymuş açil zincirlerine sahip fosfolipitler ve kolesterol, L_o durumunu oluştururken, çoklu doymamış yağ asitleri ile fosfolislerolipitlerden oluşan toplu fosfolipitler daha akışkan L_d durumunu oluşturmaktadır. L_o ve L_d faz özelliklerindeki bu farklılığın, membran düzleminde lateral ayrılma sağladığı düşünülmektedir. Kolesterol, doymuş fosfolipitlerin ve sfingolipitlerin çift katmanlı membranlardaki unsature fosfolipitlerden ayrılma eğilimini desteklemede ve arttırmada anahtar bir rol oynamaktadır. Düşük sıcaklıklarda iyonik olmayan deterjanlar ile L_o mikro domainlerinin çözünmemesi izolasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵

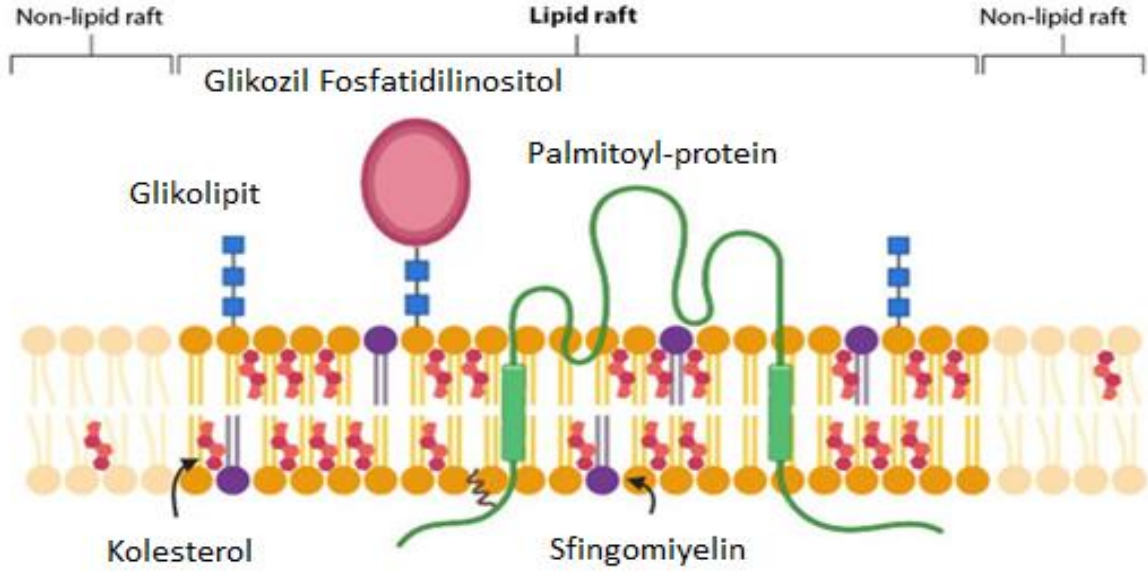
Raft modeli, zar proteinleriyle ilişkili lipit ortamının doğası hakkında ilk fikri edinmek için basit bir deneysel yaklaşım sağlamaktadır. "Lipit raft" terimi, ilk olarak, kolesterol, sfingomyelin ve GM1 gangliosid gibi glikolipitler açısından zengin ve sakaroz gradyanlarında hafif bir buoyant dansiteye sahip, iyonik olmayan deterjanlarda 4°C'de çözünmemeleri kullanılarak izole edilebilen, hüresel membranların bir alt popülasyonunu belirtmek için ortaya konulmuştur.⁶ Bununla birlikte, rafların biyokimyasal karakterizasyonunda deterjanların kullanılması, biyolojik rafların gerçek bileşimini yansıtmayan yapay sonuçlara yol açabildiği gibi, biyolojik rafların hücre yüzeyindeki boyut tahmini

değişken sonuçlar vermiştir. Ancak, hücre biyolojisi ve biyokimyasal yaklaşımlarında geliştirilen yöntemler ile canlı hücrede var olduklarına dair ikna edici kanıtlar sağlanmıştır. Yani, "lipit raft" kavramı biyokimyasal bir operasyonla tanımlanır. Lipit rafları ile ilgili tartışmalı görüşler olsa bile, hücre yüzeyindeki raft mikro bölgelerinin görüntülenmesi ve biyokimyasal karakterizasyonları için yeni iyonik olmayan deterjanların kullanımındaki son gelişmeler ile birlikte biyolojik rafların varlığı kabul görmeye başlamıştır.⁷

Lipit rafları standart mikroskop teknikleriyle görülemeyecek kadar küçüktürler ve doğal hallerinde izole etmek de mümkün değildir. Birçok raft kümeleri içeren deterjana dirençli membranlar, buz üzerinde Triton X-100 veya diğer iyonik olmayan deterjanlarla ekstraksiyon yoluyla izole edilebilir.

Lipit Raflarının Genel Özellikleri

Plazma zarının majör özelliklerinden biri çift katmanlı kavisli olmasıdır. Lipit raft bileşimi Şekil 1'de verilmiş olup Raft modeline göre, lipit rafları tarafından sağlanan lateral lipit heterojenliği, bunlarla ilişkili proteinlerin lateral protein heterojenliğine yol açar. Ortaya çıkan lateral lipit/protein heterojenliği, "biyolojik" lipit yığınlarının varsayılan her işlevinin merkezinde yer alır. Çünkü rafların biyofiziksel ve biyokimyasal mikro-ortamı (örneğin, membran akışkanlığı ve bileşimi) raft proteinlerinin işlevini etkileyebilmektedir. Ek olarak, proteinlerin "mikro alanlara" dağılımı, bu proteinlerin düzenleyici veya efektör moleküller ile etkileşimini düzenleyebilmektedir.⁸

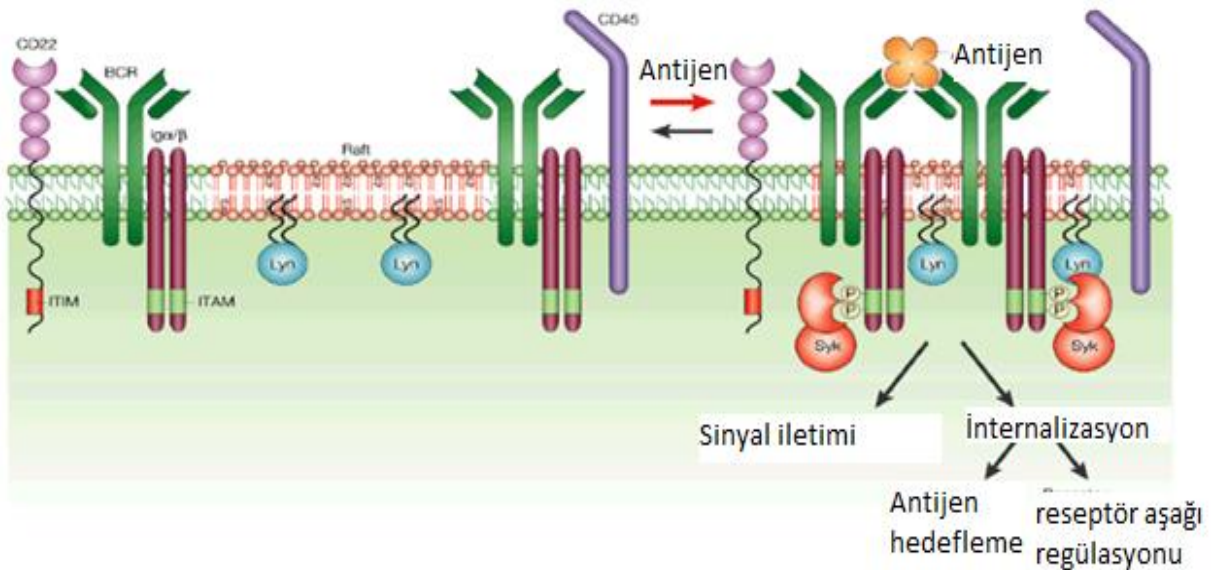


Şekil-1. Lipit raft yapısı

Lipit salları kolesterol, doymuş fosfolipidler ve glikolipidler ve sfingomyelin (SM) gibi sfingolipidlerden oluşur. GPI-bağlantılı proteinler ve lipitlenmiş - özellikle palmitoillenmiş- proteinlerin bulunduğu lipit raftları, non-lipit raftlardan daha yüksek bir afiniteye sahiptir.⁸

Lipit raftlarının eksternal bileşimi tarafından belirlenen iki katmanlı asimetri, raftların, tomurcuklanma, fisyon gibi süreçlerde membranların deformasyonuna

katkısının temeli olan artan intrinsik çift katmanlı kavisliğine yol açmaktadır.⁹ Bazı raftlarda bulunan bir diğer özellik, daha büyük raftlar (süper raftlar) halinde birleşme kapasiteleridir. FcγR sinyalleşmesinin ilk adımlarında ve uyarılmış B hücrelerinde ligand bağımlı raft birleşmesi yakın zamanda rapor edilmiştir (Şekil-2). Plazma zarında birleşen raftlar, orijinal olarak farklı raftlara lokalize olan proteinler arasında yeni protein-protein etkileşimleri sağlayabilmektedir.¹⁰



Şekil-2. Lipit raftları, B hücrelerinde B hücre reseptörü (BCR) sinyali ve antijen hedeflemesi¹⁰

Lipit rafları popülasyonunun heterojen olduğuna dair kanıtlar da vardır; bazı lipit raflarında yapısal protein bileşenlerinin olmadığı görülürken, bazılarının ise belirli yapısal proteinler açısından zengin oldukları belirtilmektedir. Bu farklılıklar, lipit raftın morfolojisini, stabilitesini ve işlevini etkilemektedir.¹¹

Hücre yüzeyindeki raft mikro bölgelerinin tespiti ve ölçümünde altın paternin, istatistiksel analiz ile kombine immünogold elektron mikroskobu olduğu rapor edilmiştir.¹² Bu yaklaşım kullanılarak, iç plazma zarı lipit raft belirtecini, hücre yüzeyinin %35'ini kaplayan ve ortalama 44 nm çapında mikro alanlarda kümelenme gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, dış yaprakta raft proteininde çapraz bağlanma olduğunda, iç yaprak rafları modüler yapılarını koruyarak yeniden dağılım gösterir. Bu teknik, lipit raflarının boyut ve dağılımını belirlemek, iç ve dış yaprakçık raft proteinlerinin birlikte lokalizasyonunu izlemek ve Ras sinyal alanlarını gözlemek için kullanılmıştır.¹³

Lipit raft mikro alanları, influenza virüsü gibi birkaç zarflı virüsün tomurcuklanma bölgesidir. Yapılan bir çalışmada¹⁴, yeni geliştirilmiş bir kantitatif elektron mikroskopi analizi kullanılarak, influenza virüsünde raft ile ilişkili hemaglutinin (HA) glikoproteininin yabancıl tip formunun hücre yüzeyinde 200-280 nm çapında kümeler halinde dağıldığı gösterilmiştir. Raflarla ilişkilendirilemeyen mutant HA formunun ise plazmazarında rastgele dağıldığı raporlanmıştır.¹⁵

Lipit raflarındaki yeşil floresan proteini (GFP) hedefleyen, kolera toksin B alt biriminin floresan konjugatları ve Lyn bazlı kimerik bir proteinin kullanılması ve uyarılmış B hücrelerinin görüntülemesiyle, lipit rafların oldukça dinamik oldukları gösterilmiştir. Bu hücrelerin yüzeyinde lateral olarak hareket ettikleri ve boyutu ≥ 500 nm olan geniş bölgelerde birleştikleri belirtilmiştir. Agrege olmuş lipit raflarının bu bölgeleri, B-hücre reseptörü (BCR) ve

tirozin-fosforile edilmiş proteinler ile birlikte lokalize olmuştur. Canlı B hücrelerinin mikroskopik görüntülemesi ayrıca lipit raflarının, tirozin kinaz Syk ve reseptör tirozin fosfataz CD45 ile indüklenebilir lokalizasyonunu ortaya çıkarmıştır. Bu iki protein, BCR aracılı sinyallerde merkezi roller oynar, ancak biyokimyasal olarak saflaştırılmış lipit raft fraksiyonlarında nadiren saptanabilir. Ayrıca, BCR stimülasyonunun, "sitonem" olarak adlandırılan yapılar benzer şekilde, uzun, iplik benzeri filopodiyal çıkıntıların oluşumunu da indüklediği raporlanmıştır. Bu B-hücre sitonemleri lipit rafları ve aktin filamentleri açısından zengindir ki bu durum bir immun yanıt sırasında uzun menzilli iletişimde ve/veya sinyal moleküllerinin taşınmasında rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.¹⁰ Benzer bir şekilde, plazma membranında hücre polarizasyonundan bağımsız bir lateral bölümlenme, floresan protein etiketlemesi kullanılarak maya hücrelerinde de gösterilmiştir.¹⁶

Rafların hücre işlevleri gözönüne alındığında, raft olmayan bir hayvan modeli oluşturmak mümkün olmamakla birlikte, kantitatif immün gold elektron mikroskobu ve GFP yapıları kullanılarak doğrudan immünofloresan ve nakavt/transgenik hayvanların üretimi, biyolojik raftın karakterizasyonunu, hayvan modellerinde göstermek adına umut verici yaklaşımlardır.⁸

Lipit rafların heterojenliği, protein bileşimi ile ilgilidir. Bir dizi proteinin raflarla kalıcı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Raflarla ilişkileri farklı mekanizmalar içerir ve çeşitli hücre roller oynarlar. Bazı proteinler ise raflarla geçici olarak birleşmekte ve bunların biyokimyasal/biyolojik aktivitelerinde ortaya çıkan değişiklikler bu süreçlerde çeşitliliğe yol açmaktadır. Bu proteinlerden, kalıcı raft proteinlerinin özellikleri ve işlevleri Tablo 1'de, raflarda yerleşik geçici proteinlerin özellikleri ve işlevleri ise tablo 2'de verilmiştir.⁸

Tablo 1. Kalıcı raft proteinlerinin özellikleri ve işlevleri

Protein	Moleküler ağırlık	Membran türü	Hücre tipi	Salların işlevi
Kaveolinler (1 α , 1 β ,2 ve 3)	20.5 , 18.2 ve 17.3	1TMD(atipik) kolesterol bağlama alanı (CBD)	Kas, endotelyal, adiposit ve fibroblast	Yapısal ve iskelet
Flotilinler/reggies(1ve 2)	47 ve 42	2 TMD(atipik)	Nöron, adiposit ve makrofajlar	Yapısal ve iskelet
Stomatin	31.7	1 TMD	Eritrositler	Hücre iskeleti bağlantısı
LAT	27.9	1 TMD ve palmitoilasyon	T hücreleri	İskelet ve sinyal iletimi
MAL	17	4 TMD	MCDK, Hepatom	Glikoproteinleri apikal bölgeye taşıma
Sinaptofizin	29.2	4 TMD ve CBD	PC12 feokromositoma	Yüksek membran lateralliğini kolaylaştırır
Prominin	115	5 TMD ve CBD	Epitelyum	Plazma zarı çıkıntıları, zar-zar etkileşimi
NAP-22	22.7	CBD ve miristoilasyon	Nöronlar	Alan oluşumu
Raftlin	63	Miristoilasyon ve palmitoilasyon	B hücreleri	Oluşum

Table 2. Raftlarda yerleşik geçici proteinlerin özellikleri ve işlevleri

Protein	Moleküler ağırlık	Membran türü	Hücre tipi	Sal proteini üzerindeki etkisi
GLUT-1	54	12 TMD	3T3-L1 Adiposit Nötrofiller	Artmış glikoz taşınması
Sitoplazmik NADPH oksidaz alt birimleri				Aktivasyon için azaltılmış gecikme süresi
P40phox	39	Periferik		
P47phox	47	Periferik		
P67phox	59.7	Periferik		
Rac	19	Periferik		
LRP-1	50.4	1 TMD	3T3-L1 fibroblast	Değişen hormon seçiciliği
Lck	58	Periferik	T hücreleri	Lck ve Fyn aktivasyonunun uzamsal ve zamansal koordinasyonu
CD45	147	2 TMD	T hücreleri	Raftlarda sınırlı miktarda aktive edilmiş Lck, T hücresi tepkisinin süresini etkileyebilir.
Csk	50.7	Periferik	Fare fibroblastı	Hücre yayılması ve göçünün düzenlenmesi
Lyn	58.6	Palmitoilasyon	RBL-2H3 sıçan bazofilik lösemi	Daha yüksek kinaz aktivitesi
TNFR-1	50.5	2 TMD	HT1080 insan fibrosarkomu	Alternatif sinyal yolları arasında geçiş yapar
p75 ^{NTR}	45.2	1 TMD	Nöronlar	Rho'nun inaktivasyonu ve nörit büyümesi
Transducin RGS9-1-Gβ5L	40	Periferik	Sığır retinası	Azaltılmış rodopsin-transdusin eşleşmesi
Complex	49.7	Periferik	Sığır retinası	
Arrestin	42.7	Periferik	Sığır retinası	

Raftlin

Raftlin, raft ile ilişli proteinlerden biridir. Raftlinde, Src ailesi kinaz gibi sadece lipit raflarında lokalizedir ve B hücresi antijen reseptörünün (BCR) stimölasyonundan önce ve sonra BCR ile birlikte lokalizedir. Yapılan çalışmalarda, DT40 B-hücre hattında Raftlin geninin bozulmasının, Lyn ve gangliosid GM1 dahil olmak üzere lipit raft bileşenlerinin miktarında belirgin bir azalma ile sonuçlandığı, Raftlin'in aşırı ekspresyonunun ise raft proteinlerinin içeriğini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, BCR aracılı tirozin fosforilasyonu ve kalsiyum mobilizasyonunun, Raftlin eksikliği nedeniyle bozulduğu ve Raftlin'in aşırı ekspresyonu ile güçlendirildiği de raporlanmıştır. Bu veriler, Raftlin'in lipid raflarının oluşumunda ve/veya korunmasında çok önemli bir rol oynadığını, dolayısıyla BCR aracılı sinyalleşmeyi düzenlediğini göstermektedir.

İnsan Raftlininin, raflardaki lokalizasyonu için başta palmitik asit ve miristoil olmak üzere yağ asilasyonu gereklidir. Raftlin, B hücrelerindeki raft proteinleri arasındadır ve tipik ikili asilasyon motifi içermektedir. N-terminalinde Met-Gly-Cys sekansına sahiptir. Raftlin cDNA'sı, moleküler ağırlığı 63 kDa olan 578 amino asitlik bir proteini kodlar. Raji hücrelerinden endojen ekspresyon sonucu SDS-PAGE ile elde edilen proteinin ise 90kDa ağırlığında olduğu ve bu farkın, proteinin 5.3 izoelektrik noktasındaki asidik yapısından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. DT40 B-hücresi mRNA kullanılarak, tavuk Raftlin cDNA'sı izole edildiğinde, insan Raftlin'in primer amino asit dizisi ile tavuktaki dizinin %56 aynı olduğu belirlenmiştir. Bu bölgenin yüksek oranda korunmuş iki alana sahip olduğu raporlanmıştır. Raftlin fonksiyonları için önemli olduğu düşünölen bu alanlar, N-terminal bölgesi (insan Raftlin'in 1-165 amino asitleri, %80 özdeşlik) ve C- uç bölgedir (insan Raftlin'in 276-450 amino asitleri, %79 özdeşlik). İnsan Raftlinin çıkarılan amino asit sekansının NCBI protein veri tabanı ile karşılaştırıldığında, bilinen bir fonksiyona sahip homolog bir protein

olmadığı, ancak Raftlin-2 olarak adlandırılan bir protein ile zayıf benzerliğe sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Raftlin ve Raftlin-2, genel yapı içinde yalnızca %29 özdeşliğe sahiptir, ancak N-terminal ve C-terminal korunmuş alanlarında sırasıyla %36 ve %39 özdeşliğe sahiptir.¹⁷

İki tip raftlin vardır. Bunlar;

1. Raftlin-1(RFTN-1) ve
2. Raftlin-2(RFTN-2)'dir.

Raftlin lipit bağlayıcı 1(RFTN1), 3p24.3 üzerinde bulunur ve lipit salının bütönlüğu ve B hücresi yanıt sinyali iletimi için gereklidir. T-hücresi reseptör sinyali modöle eder ve th17 aracılı otoimmün yanıtları artırır.¹⁸ RFTN 2'de lipit raflarında önemli bir proteindir.¹⁹

Raftlin otoimmün yanıtın ve vasköler inflamatuvar yanıtın indöklenmesinde önemli bir rol oynar. Enflamatuvar araçlar sürekli sentez ve salgıyı indökler. Bununla birlikte Raftlin nükleer yakalama kompleksine, TLR3 aktivasyonunun indökasyonuna ve otoimmün yanıtı katılır. Raftlin de dahil olmak üzere lipit raft proteinler vasköler inflamatuvar yanıtların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Son yıllarda Raftlin üzerine oldukça fazla araştırma yapılmaktadır. Yapılan literatür taramasında Raftlin ile ilgili toplam 29 makale olduğu ve bunlardan sadece 3 tanesinin 2020 öncesinde olduğu görölmektedir. Yapılan bu çalışmalarda Raftlinin, yara iyileşmesi, akut pankreatit, obströktif uyku apnesi, kronik rinosinüzit ve akut apandisit dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürölmektedir.²⁰

Raftlin ve obströktif uyku apnesi

Obströktif uyku apne sendromu (OSA), uyku sırasında tekrarlayan faringeal kollaps ile karakterizedir.²¹ Bilal ve arkadaşları obströktif uyku apnesi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktörü α ve raftlin serum seviyelerini değerlendirmişlerdir. Ameliyat öncesi kontrol grubu ile karşılaştırılan hasta gruplarında (hafif, orta, şiddetli) Raftlin düzeylerinde kademeli olarak anlamlı artış bulmuşlardır. Ameliyat sonrası ise, her hasta

grubunda raftlin düzeylerinin azaldığı ancak diğer parametrelerde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, OSA hastalarında, hipoksi ve re-oksjenasyon ataklarının neden olduğu endotel disfonksiyonu ve aktivasyonunun bir sonucu olarak oksidatif stres gelişebileceğini ve bu endotel disfonksiyonun, kalp hastalıklarının ve inmenin patofizyolojisini etkileyeceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple erken evrelerde bile bu disfonksiyonu yansıtabilecek bir belirteç olarak raftlin seviyesine bakılabileceğini önermişlerdir. Yani operasyon sonrası sepsiste dahil olmak üzere vasküler inflamasyonda vücutta oksidatif stresten etkilenen raftlin, ameliyat sonrası vücuttaki inflamasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olarak TNF α , IL-6, IL-8 ve CRP'deki azalmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir.²²

Raftlin ve kronik rinosinüzit patogenezi

Nazal polipler (NP), genellikle her iki ostiomeatal kompleksten gelişen nazal mukozanın tümör benzeri hiperplastik şişlikleridir.²³ Son yıllarda literatürde NP yerine nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP) terminolojisi tercih edilmektedir. NP'li KRS'de görülen kronik sinonazal inflamasyona neden olan temel süreçler iyi anlaşılmamıştır. Kumbul ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; Lipit raflarının vasküler enflamatuvar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile, RFTN'nin CRSwNP'nin patogenezinde rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmadaki amaçları, NP'li KRS'li hastaların RFTN düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak RFTN'nin NP'li KRS patogenezindeki olası rolünü belirlemektir. Bu çalışma, RFTN ve NP'li KRS arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bir ön çalışma olduğunu belirtmişlerdir. NP dokusundaki RFTN eksikliği, NP'li KRS'nin gelişmesinin nedenlerinden biri olabileceğini açıklamışlardır. Ancak, çalışma bulguları RFTN eksikliğin NP tipini ve/veya NP'li KRS'ye eşlik eden astım varlığını belirleyemediğini göstermiştir. RFTN eksikliği ve CRSwNP arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.²⁴

Raftlin ve yara iyileşmesi

Sepsis ve septik şoku olan hastalarda Raftlin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, yara nedeni diyabet mellitus olan hastalar değerlendirilmiş ve Raftlin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir kaç çalışmada, Yaralı hastalarda doku Raftlin seviyeleri önemli ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda, Negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), Raftlin'i düzenleyerek ve oksidatif stres seviyelerini inhibe ederek yara iyileşmesini destekleyebileceğini öne sürmektedirler.^{25,26}

Raftlin ve akut pankreatit

Akut pankreatit (AP), hastaneye yatışlarda dünya çapında en sık görülen gastrointestinal bozukluklardan biridir. AP, lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt, organ yetmezliği, pankreas nekrozu ve hatta ölüm yoluyla hiçbir sistemik işaret olmaksızın klinik olarak gözlenen bir patolojidir.²⁷ Yapılan çalışmada; akut pankreatit olan hastalarda bir enflamatuvar biyobelirteç olan raftlin düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışma sonucunda AP hastalarının RFTN1 değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çoğunlukla sepsis ve septik şoku belirlemek amacıyla araştırılan raftlin, enflamatuvar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağışıklık tepkisini karakterize etmek için kullanılan bir parametre olduğu için AP hastalarında RFTN1'in düzeylerinin yüksek beklediklerini açıklamışlardır.²⁸

Raftlin ve akut apandisit

Akut apandisit en sık görülen cerrahi acil durumlardan biridir.²⁹ Özer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; Lipit raflarının vasküler enflamatuvar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile raftlinin akut apandisit patogenezinde katılmış olabileceği varsayımına götürmüştür. Akut apandisit olan hastalarda raftlin düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek olarak saptanmışlardır. Akut apandisitte çok farklı biyobelirteçler kullanılmakta fakat henüz çok duyarlı ve spesifik bir belirteç bulunmamaktadır. Araştırmacılar, raftlinin, enflamatuvar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağışıklık tepkisini karakterize etmek

için kullanılabilir yeni bir tanı parametresi olabileceğini savunmuştur.³⁰

Majör depresif bozukluk ve şizofren olan hastalarda serum raftlin düzeyleri

Majör depresif hastalarında serum raftlin düzeylerini araştıran ilk çalışma olduğu bildirilen bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan hastalarda serum raftlin düzeyleri yüksek saptanmıştır.³¹ Yapılan bir diğer çalışmada ise; şizofren hastalarında serum raftlin düzeyleri değerlendirilmiş ve hasta grubunda serum raftlin düzeylerinin yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir ön çalışma olduğunu ve hastalığın etiopatogenezinde önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.³²

Raftlin ve kanser

Kanserde klasik bir sinyal yolu olan AKT/p38 MAPK sinyal yolu, akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser dahil birçok kanser türünün gelişiminde yer alır. Hücre proliferasyonu, apoptoz ve farklılaşmasında önemli roller oynayabilir. AKT yolu hücre döngüsü, apoptoz ve otofaji düzenlenmesi için esastır. Yapılan literatür çalışmasında sadece mide kanserinde raftlin düzeylerine bakıldığı görülmektedir. Yapılan bu çalışmada; normal gastrik dokularda karşılaştırıldığında RFTN1 ekspresyonunun GC dokularında daha yüksek olduğu saptanmıştır. RFTN1, AKT/p38 sinyal yollarını modüle ederek mide kanseri ilerlemesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, RFTN1'in umut verici prognostik bir gösterge veya kemoterapinin hedefi olabileceğini ifade etmişlerdir.³³

Rahim içi gelişme geriliği etiopatogenezinde raftlinin rolü

Yapılan bir çalışmada maternal serum ve plasenta düzeylerinde raftlin düzeylerine bakılmıştır. Raftlin düzeylerindeki azalmanın IUGR (İntrauterin Gelişme Rötari) etiopatogenezindeki rolünün araştırıldığı çalışmada, IUGR için raftlinin potansiyel terapötik kullanımı olabileceğini öne sürmüşlerdir.³⁴

Raftlin ve Alzheimer Hastalığı

Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığında kolesterol ile ilişkili olduğu düşünülen genler çalışılmıştır. Bu genlerden

biri olan Raftlin düzeylerine bakıldığı görülmektedir. Raftlin düzeyleri hastalıkla anlamlı olarak saptanmıştır.³⁵

Sonuç

Lipit rafları, hücrelerin plazma zarlarında bulunan, büyüklükleri hakkında kesinlik olmamakla birlikte glikosfingolipid, kolesterol ve protein reseptörlerinin kombinasyonlarından oluşan özel zar mikro alanlarıdır. Sinyal iletiminde önemli rol aldıkları ve sinyal iletiminde rol alan reseptör ve efektörlerin etkileşimini düzenleyerek hücresel süreçleri kompartmanize eden düzenleme merkezleri oldukları öne sürülmektedir.

Lipit raflarının yapıları hakkında fikir birliği bulunmamakla birlikte, farklı protein içerikleri olduğu ve heterojenliği de bu proteinlerin sağladığı bilinmektedir. Bu proteinlerden olan Raftlin üzerine fazla sayıda araştırma yapılmaktadır ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, hücre zar modellerine ait teoriler, içerikleri ve fonksiyonları ilerleyen teknoloji ve yöntemler ile birlikte yıllar içerisinde gelişerek değişim göstermiştir. Bu derlemede amacımız özel zar alanı olan lipit rafları ve içerdiği proteinlerden olan Raftlin hakkında bilgi vermektedir. Bu özel zar alanları ve burada bulunan proteinlerin fonksiyonları hakkında yapılacak bilimsel çalışmalar ile elde edilecek verilerin bir hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmesi ve kullanılabilir olması büyük önem taşımaktadır.

Yazar katkısı: R.O., Ş.B., L.T. : Planlama, literatür araştırması, makale yazımı

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemektedir.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Simons K, Toomre . Lipid rafts and signal transduction, *Nat Rev Mol Cell Biol* ,2000, vol. 1 (pg. 31-39) 10.1038/35036052

2. Lee W, Yoo H, Ku S, Kim S, Bae J. Raftlin: a New Biomarker in Human Sepsis. 2014; (37) 706-711
3. Y. Barenholz, G. Cevc, in: A. Baszkin, W. Norde (Eds.), *Physical Chemistry of Biological Surfaces*, Marcel Dekker, New York, 2000, pp. 171–241.
4. S.J. Singer, G.L. Nicolson, *Science* 175 (1972) 720–731.[3] R.B. Gennis, *Biomembranes: Molecular Structure and Function*, Springer, New York, 1989, 182–187.
5. Wisniewska, J. Draus, W.K. Subczynski, *Cell. Mol. Biol. Lett.* 8 (2003) 147–159.
6. R. Silvius, *Biochim. Biophys. Acta* 1610 (2003) 174–183.[7] D.A. Brown, E. London, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 17221–17224.
7. K. Simons, E. Ikonen, *Nature* 387 (1997) 569–572.[9] E.J. Smart, G.A. Graf, M.A. McNiven, W.C. Sessa, J.A. Engelman, P.E. Scherer, T. Okamoto, M.P. Lisanti, *Mol. Cell.*
8. Ripa, I., Andreu, S., López-Guerrero, J. A., & Bello-Morales, R. Membrane rafts: portals for viral entry. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12, 631274.
9. W.B. Huttner, J. Zimmerberg, *Curr. Opin. Cell Biol.* 13 (2001) 478–484.
10. V.N. Gupta, A.L. DeFranco, *Mol. Biol. Cell* 14 (2003) 432–444.
11. L.J. Pike, *Biochem. J.* 378 (2004) 281–292.
12. I.A. Prior, R.G. Parton, J.F. Hancock, *Science STKE* 2003, PL9(2003).
13. I.A. Prior, C. Muncke, R.G. Parton, J.F. Hancock, *J. Cell Biol.* 160 (2003) 165–170.
14. E.L. Brown, D.S. Lyles, *Virology* 310 (2003) 343–358.
15. M. Takeda, G.P. Leser, C.J. Russell, R.A. Lamb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 14610–14617.
16. K. Malynska, J. Malynsky, M. Opekarova, W. Tanner, *Mol. Biol. Cell* 14 (2003) 4427–4436
17. Saeki, K., Miura, Y., Aki, D., Kurosaki, T., & Yoshimura, The B cell-specific major raft protein, Raftlin, is necessary for the integrity of lipid raft and BCR signal transduction. *The EMBO journal*, 2003, 22(12), 3015–3026.
18. Chaowei Deng, Lu Zhang, Xiaoping Ma et al. Department of Cell Biology and Genetics/Institute of Genetics and Developmental Biology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China
19. Kazuko Saeki, Saturo Fukuyama, Toranoshin Ayada et al. *J Immunol* (2009) 182 (10): 5929–5937.
20. Bae JS, Yang L, Rezaie AR . Lipid raft localization regulates the cleavage specificity of protease activated receptor 1 in endothelial cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008 6:954–961
21. Desouassoux G, Levy P, Rossini E et al Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 119(3):597–603
22. Bilal N, Kurutas EB, Orhan I, Bilal B, Doganer A. Evaluation of preoperative and postoperative serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor α and raftlin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021 Jun;25(2):819–826.
23. Larsen PL, Tos M . Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004 114(4):710–719. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00022>
24. Kumbul YÇ, Yasan H, Okur E, Tüz M, Sivrice ME, Akın V ve ark. The role of raftlin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Jul;279(7):3519–3523.
25. Bilgen F, Ural A, Kurutas EB, Bekerecioglu M. The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing. *Int Wound J.* 2019 Oct;16(5):1178–1184.

26. Qiu X, Wu Y, Zhang D, Zhang H, et al. Roles of Oxidative Stress and Raftlin in Wound Healing Under Negative-Pressure Wound Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Nov 20;14:1745-1753.
27. Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2018;28(4):425-38.
28. *Kocaeli Med J*. 2021; 10(2): 187-193 | DOI: 10.5505/ktd.2021.55938
29. Peranteau WH., Smink DS. Appendix, Meckel's, and Other Small Bowel Diverticula. In: Zinner MJ, Ashley SW. eds. *Maingot's Abdominal Operations*. New York: McGraw-Hill, 2013; pp 643-4.
30. Ozer OF, Guler EM, Kocyigit A, Selek S, Yigit M, Meral I ve ark. Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. *J Pak Med Assoc*. 2018 Nov;68(11):1660-1665. PMID: 30410146.
31. Hursitoglu O, Kurutas EB, Strawbridge R, Oner E, Gungor M, Tuman TC, Uygur OF. Serum NOX1 and Raftlin as new potential biomarkers of Major Depressive Disorder: A study in treatment-naive first episode patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023 Mar 8;121:110670.
32. Hursitoglu O, Kurutas EB, Strawbridge R, Uygur OF, Yildiz E, Reilly TJ. Serum NOX1 and Raftlin as New Potential Biomarkers of Interest in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Nov 2;18:2519-2527.
33. Deng C, Zhang L, Ma X, Cai S, Jia Y, Zhao L. RFTN1 facilitates gastric cancer progression by modulating AKT/p38 signaling pathways. *Pathol Res Pract*. 2022 Jun;234:153902. doi: 10.1016/j.prp.2022.153902. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35490655.
34. Ozer A, Tolun F, Aslan F, Hatirnaz S, Alkan F. The role of G protein-associated estrogen receptor (GPER) 1, corin, raftlin, and estrogen in etiopathogenesis of intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Mar;34(5):755-760.
35. Zekanowski C, Brouwers N, Maruszak A, Brunner F, Huynh KD, Kilander L, et al. Association study of cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Neurogenetics*. 2007 Aug;8(3):179-88.

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):525-542

doi: 10.26559/mersinsbd.1213832

Tüberküloz tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar

 Nurcihan BİLTEKİN¹,  Mahmut ÜLGER¹

¹Mersin Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)'in sebep olduğu değişik klinik görünümlere sahip kronik, granümatöz karakterde bakteriyel bir hastalıktır. TB günümüzde halen önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması ve çok ilaca dirençli (ÇİD) vakalar göz önüne alındığında TB hastalığında tedavi en az altı ay süre ile çoklu anti-TB ilaçlarla birlikte mevcut tedaviyi oluşturmaktadır. TB için mevcut birinci kuşak (primer) tedaviler, ilk iki ay boyunca izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonunun uygulanmasına ve ardından dört ila yedi aydan daha uzun süreli INH ve RIF tedavisine dayanmaktadır. TB tedavisinde, anti-TB ilaçların uzun süre kullanılması ile *M. tuberculosis*'in ÇİD ve yaygın ilaca dirençli (YİD) suşlarının ortaya çıkması ve yayılması TB'nin tedavisinde zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu derlemede TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların genel özelliklerinden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, tedavi, anti-tüberküloz ilaçlar

Antituberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis

Abstract

Tuberculosis (TB) is a chronic, granulomatous bacterial disease with different clinical manifestations caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). TB continues to be a public health problem that still maintains its importance today. Given the recent years of co-infection with HIV/AIDS and multidrug-resistant (MDR) cases, treatment for TB disease is available in combination with multiple anti-TB drugs for at least six months. Current first-line (primary) treatments for TB, administration of a combination of isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EMB) during the first two months and then based on INH and RIF treatment for a duration of more than four to seven months. In the treatment of TB, with prolonged use of anti-TB drugs, the emergence and spread of MDR and extensive drug-resistant (XDR) *M. tuberculosis* strains present challenges in treating TB. In this review, it was aimed to mention the general properties of first and second-line anti-TB drugs used in the treatment of TB.

Keywords: Tuberculosis, treatment, anti-tuberculosis drugs

Yazının geliş tarihi: 02.12.2022

Yazının kabul tarihi: 31.03.2023

Sorumlu yazar: Nurcihan BİLTEKİN, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye. Tel: 0539 9382235, E-posta: nur.biltekin@hotmail.com

Giriş

Mycobacterium tuberculosis (*M.tuberculosis*)'in neden olduğu tüberküloz (TB), inhalasyon yoluyla vücuda yerleşen ve genellikle akciğerleri tutan, makrofaj içinde çoğalan ve asemptomatik latent olarak uzun süre canlı kalabilen bir bakteridir.¹ Hastanın öksürmesi, hapsirmesi ya da konuşması ile havada çok miktarda tüberküloz basili damlacıklar halinde asılı kalabilmekte ve sağlıklı kişilere solunum yolu ile bulaşarak enfekte edebilmektedir.² TB basili vücuda alındıktan sonra basilin virülansı ile konağın immün sisteminin durumuna göre hastalık gelişmektedir. TB enfeksiyonuyla karşılaştıktan sonra immünopatogenez evreleri; TB basilinin ilk kez bulaştığı evre primer TB enfeksiyon evresi, TB basili latent kaldığı formdan aktive olup tekrar çoğalması ise postprimer TB enfeksiyon evresi olarak adlandırılmaktadır.^{2,3} Özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde küresel halk sağlığını tehdit eden ve son yıllarda küresel ölüm nedenleri sıralamasında ilk 10'da tek bir enfeksiyöz ajanının neden olduğu bulaşıcı hastalık olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2021 raporuna göre; dünya çapında yaklaşık 10 milyon kişinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu, yaklaşık iki milyon kişinin de ölümüne neden olduğu bildirilmektedir.⁴ Günümüzde Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin tahmini etkisi, 2020'de ek 190.000 kişinin TB ile enfekte olarak ölümüne ve önümüzdeki beş yıl içinde COVID-19'un küresel hastalık yükünün %20'ye varan artışı bildirilmektedir. COVID-19'un ortaya çıkması ve salgını, temel TB hizmetlerinin sağlanmasında ve TB hastalık yükünün azaltılmasında yıllarca kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmiştir.⁴

Dünya çapında TB vakaları yaş ve cinsiyet ayırt etmeksizin tüm bireyleri etkilemektedir. Vakaların %56'sının yetişkin erkekler, %33'nün yetişkin kadınlar ve %11'inin çocuklardan oluştuğu, hastaların HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması ve çok ilaca dirençli (ÇİD) durumlar göz önüne alındığında HIV (-) ve HIV (+) vakaların ölüm oranlarının %85'inin Afrika ve Güneydoğu Asya bölgelerinde meydana geldiği rapor edilmiştir.⁴

Türkiye'de Verem Savaşı 2020 raporuna göre, 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 olgudan 70'inin HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. Tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0.51 olarak verilmiştir. Türkiye'nin 2017 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %86 ve önceden tedavi görmüş olgularda ise %58'dir. TB vakalarının kadınlarla kıyaslandığında erkeklerde biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Bu vakaların %57'sinin yetişkin erkek, %42.5'inin yetişkin kadın olduğu bildirilmiştir. Vakaların %60.4'ü akciğer tutulumu, %34.3'ü akciğer dışı organ tutulumu, %5.3'ü hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermektedir.⁵

2015 yılı ÇİD-TB olgularının 36 ay tedavi sonuçları değerlendirilmiş olup tedavi başarısı %75.2'dir. 2016 yılı ÇİD-TB olgularının 24 ay değerlendirmesinde de tedavi başarısı %61.8'dir. Hastaların tedavi sonuçlarına bakıldığında, akciğer ve akciğer dışı olmak üzere tüm olgularda %84.6 tedavi başarısı sağlanmıştır.⁵

Anti-TB ilaçların 1940'lı yıllarda kullanıma girmesi ile TB tedavi öyküsü değişmeye başlamıştır. DSÖ, anti-TB ilaçları dirençli TB vakalarına göre beş kategoriye ayırmıştır: İzoniazid (INH)'e dirençli TB, rifampisin (RIF)'e dirençli TB, ÇİD-TB, yaygın ilaç direnci öncesi TB ve yaygın ilaca dirençli (YİD) TB'dir. Yaygın ilaç direnci öncesi TB, RIF'e ve herhangi bir florokinolona dirençli TB'dir. YİD-TB, RIF ile birlikte herhangi bir florokinolon, bedakuilin ve linezolid gibi ilaçlarından en az birine dirençli TB olarak tanımlanmaktadır.⁴

INH ve RIF birinci kuşak anti-TB ilaçlar olup hastalığın tedavisinde önemli yerleri vardır. INH'a karşı direnç gelişmesi en yaygın görülen direnç türüdür. INH'a direnç tedavi başarı olasılığını azaltır ve RIF gibi diğer birinci kuşak ilaçlara direnç kazanması, ÇİD-TB riskini artırmaktadır.⁶ RIF'e dirençli TB, diğer birinci kuşak anti-TB ilaçlara direnç olsun veya olmasın genotipik veya fenotipik yöntemler kullanılarak saptanan direnç olarak tanımlanır. *M. tuberculosis*'te çeşitli genetik değişiklikler anti-TB ilaçlara karşı dirence yol açmakta ve

bu mutasyonlar hem halk sağlığını hem de TB tedavi rejimini ciddi oranlarda etkilemektedir.⁷

Bu derlemede TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların genel özelliklerinden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Tüberküloz Tedavisi

TB, *M. tuberculosis* bakterisinin neden olduğu bulaşıcı ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak akciğerleri (pulmoner TB) etkiler, ancak diğer bölgeleri de etkileyebilir. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olmakta ve %90'ı yetişkinlerde ortaya çıkmaktadır.⁴ İlaçla tedavide temel amaç, TB basilleri ile enfekte olup henüz hastalanmamış kişilerin ilaçla korunması ve TB'nin kontrolünün sağlanmasıdır. Bu temel unsurlar göz önünde tutulduğunda tedavide ilk iki ay için INH, RIF, pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonu, dört ila yedi aydan daha uzun süreli tedavilerde ise INH ve RIF'in kullanımına dayanmaktadır.⁸ TB hastalığına yakalanan kişilerin yaklaşık %85'i altı aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.⁴

Anti-TB ilaçlar ile tedavi, 1944 yılında streptomisin (SM) ve paraaminosalisilik asit (PAS)'in keşfedilmesi ile başlamıştır. Bu tedavi kombinasyonuna 1952 yılında üçüncü bir ilaç olan INH'in eklenmesi, tedavi etkinliğini büyük ölçüde artırmış fakat tedavi süresinin uzun olması bazı sıkıntıları beraberinde getirmiştir. RIF'in 1971 yılında kullanıma girmesi ile hastalığın tedavi süresi kısalmıştır.^{9,10}

Anti-TB ilaç ile tedavide asıl hedef, konakçı dokularda bulunan çok sayıda TB basilini hızlı bir şekilde ortadan kaldırarak bakterisidal aktiviteyi sağlamaktır. Diğer önemli hedefleri ise nükslerin ortaya çıkışını önlemek için sterilizan aktivite ile eliminasyonu sağlanmak, ilaca dirençli TB'nin sağlıklı bireylere yayılmasını engelleyerek, ölüm oranlarının en aza indirilmesini sağlamaktır.⁹

TB tedavisinde kullanılan ilaçlar aktif basil grupları üzerinde etkili olup tüberkül basil topluluğundan farklı metabolit aktivite özellikleri

gösterebilmektedir. Bu özellikler de Mitchison teorisi ile dört gruba ayrılarak açıklanmaktadır.^{11,12}

A grubu, kavite içinde bulunan devamlı çoğalan en büyük basil grubudur ve bu gruba en etkili ilaç INH'dır.

B grubu, asit ortamlarda bulunan (makrofaj içinde ve inhalasyon ortamlarında), yarı dominant olması ve tedaviye direnç göstermesi ile nükse neden olabilmektedir. Bu grup üzerinde en etkili ilaç ise PZA'dır.

C grubu, aralıklı olarak çoğalan, kazeöz odaklarda yer alan ikinci büyük basil grubudur. Bu grubun tedavisinde ise RIF kullanılır. Eğer B ve C grupları tedavi edilmezse nükse neden olmaktadır.

D grubu, fibröz odaklarda bulunan dormant basil grubudur. Bu grup üzerinde etkili olan ilaç yoktur.

Mitchison TB tedavisinde kullanılan ilaçları etki şekline göre üç başlık altında değerlendirmiştir.^{11,12}

1) Direnç gelişimini önleyici etki: Yüksek aktiviteli bir ilaç kemoterapi boyunca lezyonlardaki tüm bakteri popülasyonu etkiler. Dirençli mutant gelişimine izin verilerek önleyici etkisi değerlendirilir. En etkili olan iki ilaç INH ve RIF'dir.

2) Erken bakterisidal aktivite: A grubunda yer alan çok sayıdaki basil topluluğunun yok edilmesidir. INH en yüksek bakterisidal aktiviteye sahip ilaçtır.


3) Sterilizan aktivite: D grubundaki dormant basil hariç A, B ve C grubu basillerin yok edilmesine dayanan oldukça önemli bir aktivitedir. Özellikle B ve C grubunda nükslerin olmaması ile değerlendirilir. Sterilizan aktivitesinde en güçlü ilaçlar RIF ve PZA'dır. Bu ilaçların kullanımı ile tedavi süresi 18-24 aydan altı ay gibi kısa bir süreye inmiş fakat bu süre basillerin tamamen eradikasyonu için yeterli olmamıştır.

Hem erişkinlerde hem de çocuklarda TB tedavi rejiminde ilk basamak olarak INH, RIF ve PZA'dan oluşan iki aylık bakterisidal faz, ardından INH ile RIF'den oluşan sterilizan faz uygulanmaktadır. Anti-TB

ilaçlar bakterisidal aktiviteleri, sterilizan aktiviteleri ve ilaç direnci etkilerine göre tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır.^{13,14}

Tablo 1'de anti-TB ilaçların bakterisidal aktivite, sterilizan aktivite ve ilaç direnç gelişim sıralaması verilmiştir.

Tablo 1: Anti-TB ilaçların bakterisidal aktivite, sterilizan aktivite ve ilaç direnç gelişim sıralaması

Etki	Bakterisidal aktivite	Sterilizan aktivite	İlaç direnci
Yüksek	INH	RIF	INH
	EMB	PZA	RIF
	RIF	INH	EMB
	SM	SM	SM
	Düşük	PZA	EMB

Latent tüberküloz (LTB) enfeksiyonunda, basiller vücutta aktif olmayan formda kalırlar ve herhangi bir belirti ya da semptomu neden olmazlar. LTB'li hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda hastalığın yeniden aktive olduğu belirtilmekte ve aktive olan hastalığın önlenmesi, kontrol edilmesi ve ortadan kaldırılmasının oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. LTB'li hastalarda aktif TB'yi önlemek için çeşitli tedavi rejimleri önerilmiştir.¹⁵

INH koruyucu tedavi rejimi, doz miktarına göre altı ay süre ile verilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda dokuz ay INH önerilir. INH kullanılmadığı durumlarda ise RIF dört ay süre ile kullanılır.¹⁶

TB tanısı konulan kişiler kısa sürede tedaviye alınmalı ve tedavileri süresince her

ay klinik ve bakteriyolojik yönden kontrol edilmeli, balgam incelemeleri yapılmalı, gerekirse akciğer grafileri çekilmelidir. TB tedavisinde en önemli etken doğru tedavi seçenekleri ve ilaçlardır. Tedavi sürecinde ise kullanılan ilaçlar Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) ile düzenli bir şekilde kullanılmalıdır. Saptanan her bir TB hastasının kür ya da tedavi başarısı sağlanana kadar tedavisi izlenmelidir.¹⁶

Anti-TB İlaçlar

Günümüz TB tedavisinde kullanılan birinci kuşak anti-TB ilaçlar; INH, RIF, SM, PZA ve EMB'dir. İkinci kuşak anti-TB ilaçlar ise PAS, kanamisin, florokinolonlar, kapreomisin, etionamid ve sikloserinden oluşan daha toksik, etkinliği az olan anti-TB ilaçlardır. TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak ilaçlar, etki mekanizmaları ve önemi Tablo 2'de verilmiştir.¹⁷

Tablo 2: TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve önemi

Etki Mekanizması		Önemi
<i>Birinci kuşak ilaçlar</i>		
INH	Hücre duvarının mikolik asit sentezini inhibe eder	Yüksek bakteriyel etki, hücre içi penetrasyon uyumu, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve dar spektrumlu etki göstermesi
RIF	RNA sentezini inhibe eder	Güçlü sterilizan aktivite ve geniş spektrumlu etki göstermesi
SM	Protein sentezini inhibe eder	TB ve Gram negatif basillerin tedavisinde çoklu kombine ilaç olarak kullanılması
EMB	Hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe eder	Sadece mikobakterilere karşı bakteriyostatik etki göstermesi
PZA	Hücre membranının yapısını ve fonksiyonunu bozar	Sadece mikobakterilere karşı, semi-dorman durumdaki basillere bakterisidal etki göstermesi
<i>İkinci kuşak ilaçlar</i>		
Sikloserin	D-alanin'in analogudur ve alanin rakemaz ve D-alanil-D-alanin sentazın hareketini kompetitif olarak inhibe eder	Gram pozitif, Gram negatif ve <i>M. tuberculosis</i> 'e bakteriyostatik etki göstermesi
Etionamid	Mikobakteriyel hücre duvarında mikolik asit sentezini inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir	ÇİD-TB tedavisi için diğer ilaçlar ile birlikte kullanılması
Kanamisin	Protein sentezini inhibe eder	Geniş spektrumlu ve bakterisidal etki göstermesi
Kapreomisin	Protein sentezini inhibe eder	Geniş spektrumlu ve bakterisidal etki göstermesi
Florokinolonlar	DNA sentezini inhibe eder	ÇİD-TB'yi tedavi etmede kullanılması
PAS	Folat yolağı ve mikobakterinin sentezini inhibe eder	Sadece <i>M. tuberculosis</i> üzerinde bakteriyostatik etki gösteren dar spektrumlu anti-enfektif etki göstermesi

Birinci kuşak ilaçlar, ilaca duyarlı TB'li hastaların tedavisinde kullanılan, kısa süreli tedavi rejiminin temelini oluşturan ilaçlardır. Başlangıçta ilk iki ay boyunca INH, RIF, PZA ve EMB kombinasyonunun uygulanmasına ve ardından dört ila yedi aydan daha uzun süreli INH ve RIF tedavisine dayanmaktadır.¹⁸ Birinci kuşak ilaç grubu içinde yer alan SM'ye karşı gelişen direnç ve toksisitesi nedeniyle günümüzde SM, ikinci kuşak ilaç grubuna rezerve edilmiştir.¹⁹ İkinci kuşak ilaçlar ise özellikle YİD-TB ile ÇİD-

TB hastaların tedavi rejiminde kullanılan ilaçlardır.¹⁸ İkinci kuşak anti-TB ilaçların tedavi süresi altı ila dokuz ay gibi uzun bir tedavi sürecine dayanmaktadır. Bu ilaçlar daha toksik ve yan etkileri daha fazla olmasından dolayı tedavide nadir olarak kullanılmakta ve uzman hekimlerce verilmesi gerekmektedir.^{20,21} Tedavide kullanılan anti-TB ilaçların dozları erişkin ve çocuk hastanın kilosuna göre belirlenir. TB tedavi rejiminde nüks ve takip dışı kalıp dönen hastaların tedavisinde; ilk iki ay boyunca INH, RIF,

EMB, PZA ve SM kombinasyonunun ardından üçüncü ayda SM bırakılarak INH, RIF, EMB ve PZA ilaç kombinasyonunun tedavisine dayanmaktadır. Bu standart tedavi rejiminde moleküler yöntemler ile RIF direnci belirlenerek uygulanmalıdır. Son yıllarda ise RIF dirençli TB (RD-TB) tanımlanması ile tedavi seçenekleri değişmektedir.²²

Birinci Kuşak Anti-TB İlaçlar

İsoniazid (INH)

INH, izonikotinic asidin hidrazididir. *M. tuberculosis*'te *katG* geni tarafından kodlanan katalaz-peroksidaz enzimi ile aktiflenen bir ön ilaçtır. INH'nin aktifleşmesi ile serbest metabolik radikaller oluşur ve mikolik asit sentezini inhibe etmektedir. Yüksek bakterisidal etki, hücre içi penetrasyon uyumu, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve dar spektrumlu olması ile TB tedavisinde yaygın kullanılan en aktif bileşiklerden biridir. INH TB tedavisinde, ilk 24 saat için bakteriyostatik ardından bakterisidal etki göstermektedir.^{20,23} Günümüzde hem aktif TB tedavisinde hem de hastalığın yeniden aktivasyonunu önlemek amacıyla LTb enfeksiyonu olan bireyler için profilaktik ilaç olarak hala kullanılan birinci kuşak anti-TB ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir.²⁴

TB tedavisinde önerilen günlük doz erişkinlerde 5 mg/kg, çocuklarda ise 10-15 mg/kg'dır. Her iki grup günlük doz miktarı maksimum 300 mg'dır. Aralıklı tedavi için haftada üç kez uygulamada her iki grup için 10 mg/kg maksimum doz miktarı 900 mg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.^{16,20}

INH'da önerilen doz genellikle iyi tolere edilir. Tüm vücut dokularına (serebrospinal sıvı, amniyotik sıvı ve

anne sütü) iyi yayılır, hem oral hem de kas içi uygulamaları ile kolayca emilim gösterir. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce ya da iki saat sonra alınmalıdır. Diğer anti-TB ilaçlar ile birlikte de kullanılabilir. Emilim sonrası karaciğerde asetilasyon ve dehidrojenasyon ile metabolize olur ve 24 saat içinde metabolitlerin %50-70'i idrar ile atılır.^{16,20}

İlacı kullananların %10-20'sinde karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir, bu durumda ilacın kullanımına devam edilmesiyle kendiliğinden gerileme gösterir. Hastaların %1-2'sinde klinik hepatit meydana gelebilir. Diğer toksik etki ise periferik nöropatidir. Riskin arttığı durumlarda günde 10 mg B6 vitamin ile kullanımı önerilir.^{12,16}

INH karşı oluşan direnç, yalnızca tedavi başarı olasılığını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ÇİD-TB'nin yayılmasını kolaylaştırır.²⁴ INH'a dirençli izolatlar genellikle *katG* veya *inhA*'daki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. INH'a dirençli izolatların yaklaşık %60-90'ında *katG*'nin 315. kodonunda, %8-14'ünde ise *inhA*'ya karşı gelişen mutasyonlar tespit edilmiştir. *inhA* geni, *M. tuberculosis*'te yağ asidi sentezinde yer alan bir enoil açıl taşıyıcı protein redüktazı kodlar ve INH'ın bağlanmasını bloke ederek dirence yol açar. *inhA* mutasyonuna sahip izolatlar ayrıca tipik olarak etionamid ve protionamide karşı dirençlidir. *M. tuberculosis*'te spontan genetik mutasyonlar yoluyla ilaç direnci gelişebilmektedir. Bu nedenle edinilmiş ilaç direncinin gelişimi genellikle akciğer boşlukları gibi bakteri popülasyonunun fazla olduğu veya ilaçların kombine kullanımı gibi durumlarda rapor edilmiştir.^{6,25}

Rifampisin (RIF)

RIF, güçlü sterilizan aktivite ve tedaviyi kısaltma yeteneği ile TB tedavisinde en önemli anti-TB ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir. Hızlı veya yavaş büyüyen basillere karşı RNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin de dahil olduğu pek çok organizmaya karşı etkilidir. RIF en etkili anti-TB ilaçlardan biri olup INH ile birlikte ÇİD-TB tedavi rejiminin temel yapısını oluşturur.^{20,26}

RIF tedavisinde önerilen günlük doz hem erişkin hem çocukta 10-20 mg/kg'dır. Her iki grup için günlük doz miktarı maksimum 600 mg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir. Genellikle iyi tolere edilir. RIF, oral yolla aç karnına alındığında iyi emilim gösterir fakat yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilebilir. Maksimum 600 mg standart oral dozu takiben serum düzeyleri 10-20 mg/kg'dır ve yarı ömrü iki ila üç saattir.^{16,21}

RIF, karaciğer mikrozomal enzimlerinin etkin bir indükleyicisidir, bu sebeple birçok ilacın metabolizmasını hızlandırarak ilaçların yarı ömürlerini kısaltır. Alınan dozun yaklaşık %30-40'lık kısmı böbrekler aracılığı ile uzaklaştırılır. Vücut sıvılarını (idrar, gözyaşı vb.) ve lensleri portakal rengine boyar. Bu boyanma özelliği ile hastanın tedaviye uyumunun takibini görmede basit bir yöntemdir.^{16,21}

RIF'in en önemli yan etkisi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Bu semptomlara INH'dan daha sık neden olur, ileri yaş ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde en önemli yan etkisi ise hepatittir.¹⁴

RIF'in bakterisidal aktivitesi TB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. RIF'e karşı direnç *M. tuberculosis* izolatlarının yaklaşık %96'sında meydana gelmektedir. RNA polimeraz geninin beta alt ünitesini kodlayan *rpoB* geni üzerinde 81 bç'lik 507-533 kodonlarının "sıcak nokta bölgesi-hot spot" olarak adlandırılan mutasyon bölgeleri bulunmaktadır. RIF direnci ile en sık ilişkili kodonlar 516, 526 ve 531'deki mutasyonlardır. RIF'e karşı direnç gelişimi TB'nin kontrolünü tehdit etmektedir.^{27,28} *M. tuberculosis*'te farklı RIF mutasyonlarının prevalansının bilinmesi tedavi rejiminde oldukça önemlidir.²⁹

Streptomisin (SM)

SM, *Streptomyces griseus* bakterisinden izole edilen ve TB tedavisinde ilk kullanılan aminoglikozit grubu antibiyotiktir. *M. tuberculosis*'e ve Gram negatif basillere karşı bakterisidal etkilidir. SM, bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. TB tedavisinde SM'in tek olarak kullanılması genellikle önerilmez. INH, RIF ve PZA kombinasyonu ile kullanımı uygundur. Kas ve damar içi enjeksiyon yoluyla parenteral olarak uygulanır. Enjeksiyon yoluyla iki ila üç ay süreyle verilmesi önerilmektedir. Paranteral uygulamadaki zorlukları neden ile intravenöz uygulama alternatif bir uygulama yöntemi olabilir.³⁰

TB tedavisinde önerilen günlük doz erişkinlerde 15 mg/kg, çocuklarda ise 20-30 mg/kg'dır. Maksimum doz ise 1 gr'dır. Her iki grup için haftalık iki veya üç kez uygulamalarda önerilen doz 25-30 mg/kg, maksimum doz ise 1.5 gr'dır. 60 yaş üzeri hastalarda önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 500-750 mg'dır. SM yarı ömrü yaklaşık iki saattir ve 1 gr'lık doz serum düzeyini 50 mg/ml seviyesinde yükseltir. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.

Genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri nefrotoksisite ve ototoksisitedir.¹⁶

SM dirençli izolatlarda 16S rRNA'yı kodlayan *rrs* geninde ve ribozomal S12 proteinini kodlayan *rpsL* geninde iki tür mutasyon saptanmıştır. En sık görülen mutasyonlar, *rrs* geninin iki bölgesi olan 530. ve 912. kodonlarında, *rpsL* gen bölgesinde ise 43. veya 88. kodonlarda lokalize olurlar. Son yapılan çalışmalarda, 16S rRNA'ya özgü korunmuş bir 7-metilguanozin metiltransferazı kodlayan *gidB* geni içindeki mutasyonların düşük düzeyde SM direncine sebep olduğu rapor edilmiştir.^{31,32} SM direncinin %60-70'inde *rpsL*, *rrs* ve *gidB* gen mutasyonlarının, kalan %30-40'luk kısmında ise başka mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir.³³

Etambutol (EMB)

Etilendiamin'in bir türevi olan ve suda çözünen bir bileşiktir. Sadece mikobakterilere karşı etkili olan ve hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren ilaçtır. EMB ilk tedavide veya yeniden tedavide tek başına kullanılmamalı, INH gibi en az bir başka anti-TB ilaçla birlikte kullanılmalıdır. Tedavi iki ay boyunca INH, RIF, PZA ve EMB içeren dörtlü tedavi ardından dört ay boyunca INH ile RIF veya INH ile EMB kombine halinde kullanılmalıdır.^{16,34}

EMB'nin önerilen günlük dozu erişkinlerde 5-25 mg/kg, çocuklarda ise 15-20 mg/kg, maksimum dozu ise 2.5 gr'dır. EMB altı yaş altındaki çocuklara görme fonksiyonları test edilemeyeceği için önerilmemektedir. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.^{16,20}

EMB besin alımı ile etkileşmez ve oral alım sonrası ilacın %75-80'i gastrointestinal kanal aracılığı ile emilir.

Serumdaki en yüksek seviyesine iki ila dört saat içinde ulaşır. İlacın ve metabolitlerinin yaklaşık %65'i idrarla diğer %20-25'i ise dışkı ile atılır.^{20,21} EMB, tedavi dozu ve süresi ile ilişkili olarak oküler toksisiteye neden olabilir ve belirtilerin oluşması durumunda ilacın derhal kesilmesi gerekmektedir.³⁴

EMB, ÇİD-TB ve YİD-TB tedavisinde INH, RIF ve PZA ile birlikte yaygın olarak kullanılır.²¹ *M. tuberculosis*'de bir operon gen bölgesi olan *embCAB* arabinogalaktan ve lipoarabinomannanın biyosentezini inhibe etmektedir. EMB'ye karşı bilinen en yaygın direnç *embB* 306. kodonudur.²⁸ *M. tuberculosis* izolatlarının yaklaşık %50-70'i *embB* 306. kodonu ile ilişkilendirilmiştir. EMB'ye direnç göz önüne alındığında, bu tür mutasyonların farklı topluluklarda belirlenmesi, saptanması ve kontrol edilmesine tedavi rejiminin planlanması için oldukça önem taşımaktadır.³⁵

Pirazinamid (PZA)

Sadece *M. tuberculosis*'e karşı etkili olan, asidik ortamda semi-dorman durumdaki basillere bakterisidal etki gösteren, dar spektrumlu olması ile TB tedavisinde yaygın kullanılan aktif bileşiklerden biridir. PZA, *pnca* geni tarafından kodlanan, pirazinamidaz veya nikotinamidaz enzimi tarafından pirazonik asite dönüşen ve sadece pH <6'da aktiflenen, kuvvetli sterilizan aktiviteye sahip olan, TB tedavi rejimini 12 aydan altı aya indirilmesine katkı sağlayan önemli anti-TB ilaçtır.^{36,37}

Yalnızca oral yolla alınır, vücutta tüm dokulara kolayca yayılır. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınması gerekmektedir. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilebilir. PZA tedavisinde günlük önerilen doz hem erişkinlerde hem de çocuklarda 15-30 mg/kg, maksimum doz 2 gr'dır. Haftalık iki veya üç kez uygulamada her iki grup için 50-

70 mg/kg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla emilir plazma konsantrasyonuna iki saatte ulaşır ve yarı ömrü 10 saattir. Aktif metabolitleri idrar aracılığıyla atılır. PZA'nın en önemli yan etkisi, geçmiş yıllarda yüksek doz kullanılmasından dolayı hepatotoksisitedir.^{16,21}

PZA, ÇİD-TB tedavi rejiminde diğer ilaçlar ile kombine kullanılan önemli birinci kuşak anti-TB ilaçtır. PZA'ya direnci gösteren izolatlarda, *pncA* geninde oldukça yaygın mutasyonlara rastlanılmıştır. Özellikle *M. bovis*'de doğal olarak PZA'ya dirençli *pncA* geninde nokta mutasyonu vardır.³⁸ *pncA* genindeki mutasyonlar, PZA direncinin %70-97'sini oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar, dirençli izolatlarda yaygın olarak bulunmaya devam etmektedir. PZA'nın, INH ve RIF ile birlikte kombine kullanılması, ilaca duyarlı TB'nin altı ay gibi bir sürede tedavi edilmesi, TB'nin tedavi rejiminin temelini oluşturmaktadır.³⁹

İkinci Kuşak Anti-TB İlaçlar

Sikloserin

Sikloserin, D-alanin'in siklik analogudur. Alanini alanil-alanin dipeptidine çeviren enzimi inhibe ederek etki gösteren hem Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin büyümesini engelleyen hem de *M. tuberculosis*'in hücre duvarı sentezini bozarak bakteriyostatik etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Sikloserin özellikle ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci kuşak anti-TB ilaçlardan biridir.⁴⁰

Ağız yoluyla alınır, tüm vücut dokularına ve BOS'a iyi yayılım gösterir. Yetişkinler için önerilen günlük doz 250-500 mg/kg, çocuklarda ise 10-15 mg/kg'dır. Her iki grup için önerilen doz maksimum 1 gr'dır. Günde iki doza bölünerek alınması tavsiye edilmektedir.

İkinci kuşak anti-TB ilaçların tedavi süresi altı ila dokuz ay gibi uzun bir tedavi sürecine dayanmaktadır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En önemli yan etkileri nörolojik ve psikiyatriktir. Bununla birlikte INH ve etionamid ile birlikte kullanıldığında nörotoksosite riski artmaktadır.^{16,21}

Sikloserin, L-alaninin D-alanine dönüşümü için gerekli olan D-alanin rasemaz (*alrA*)'ı da bloke edebilmektedir. *M. tuberculosis*'te sikloserinin asıl hedefi tam aydınlatılamamış olsa da, *M. smegmatis*'te yapılan çalışmalar, *alrA*'nın aşırı ekspresyonunun rekombinant mutantlarda sikloserin direncine yol açtığı gösterilmiştir.²⁸

Etionamid

Etionamid izonikotinic asit türevidir. Etionamid INH'in yapısal bir analogudur. Mikolik asit sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren bir ilaçtır. Etioamid, mikolik asit biyosentezinde yer alan *inhA*'yı hedefler. Etionamid ve protionamid, RD-TB ve ÇİD-TB hastalarının tedavisi için DSÖ tarafından önerilmektedir. *Mycobacterium* türleri üzerinde yüksek derecede spesifik bir etkiye sahiptir. Özellikle, ÇİD-TB'yi tedavi etmede diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmaktadır.^{21,41}

Sadece ağız yoluyla alınımı uygundur. Tüm vücut dokularına ve BOS'a iyi yayılım gösterir. Etioamidde önerilen günlük doz erişkinlerde 15-20 mg/kg, çocuklarda günlük doz 15-20 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En yaygın görülen yan etkileri arasında yer alan toksisite, nörolojik reaksiyonlar, hepatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.¹⁴

M. tuberculosis'te etionamide karşı doğal ve sonradan kazanılmış direnç profilleri nedeni ile, bu ilacın TB tedavisinde tek başına kullanımı uygun değildir.⁴²

Aynı zamanda, *ethA* geni aracılığı ile kodlanan bir monooksijenaz tarafından aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. Etionamide karşı *etaA*, *ethA*, *ethR*'deki mutasyonlar; hem INH hem de etionamide karşı dirence neden olan *inhA*'daki mutasyonlar ile oluşmaktadır.²⁸

Kanamisin

Streptomyces kanamyceticus bakterisinden izole edilen aminoglikozid grubundan bir peptid olan ve protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren bir ilaçtır. Kanamisin çok çeşitli patojenik bakterilere, özellikle SM dirençli *M. tuberculosis*'in tedavisinde önerilir, fakat toksisitesi nedeni ile nadir olarak kullanılır.^{43,44}

Kas ve damar içi uygulamada, haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi haftada yedi gün veya beş-altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir.¹⁶

Kapreomisin

Streptomyces capreolus'dan izole edilen karmaşık bir siklik peptid olan ve protein sentezini inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır. Aminoglikozidlerden farklı bir kimyasal yapısı vardır ancak bakterisidal aktivitesi benzerdir. Kapreomisin doz, etki mekanizması, farmakolojisi ve toksisitesi ile SM'ye benzemektedir. Kas ve damar içi uygulamada haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi

süresi haftada yedi gün veya beş ila altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etki nefrotoksisitedir.^{16,21}

Amikasin

Amikasin, aminoglikozit grubu, geniş spektrumlu ve bakterisidal etkili bir ilaçtır. Amikasin, kanamisin, kapreomisin dirençli mikroorganizmaların ve mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan yarı sentetik aminoglikozid grubu anti-TB ilaçtır. Amikasin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılır.⁴⁵

Kas ve damar içi uygulamada haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi haftada yedi gün veya beş-altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir.¹⁶

Amikasin, kapreomisin ve aynı grup içinde yer alan kanamisin ve viomisin protein sentezini inhibe ederek aynı etki mekanizmasına sahiptirler, fakat kanamisin ve amikasin aminoglikozit ilaç grubunda iken, kapreomisin ve viomisin siklik peptid anti-TB ilaçlardır. Bu dörtlü grup ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci kuşak anti-TB ilaçlardır. Kanamisine dirençli izolatlarda bulunan en yaygın mutasyonlar, *rrs* geninin 1400. ve 1401. pozisyonunda olup, kanamisin ve amikasin'e yüksek düzeyde direnç sağlar. Kapreomisin ve viomisine karşı direnç *tlyA* genindeki mutasyonla ilişkilendirilmiştir.²⁸

Florokinolonlar

Kinolon grubunda ve DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki

gösteren bir ilaçtır. Florokinolonlar ÇİD-TB tedavisinde ikinci kuşak anti-TB ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Hem siprofloksasin hem de ofloksasin antimalaryal tedavide kullanılan klorokinin bir yan ürünü olarak keşfedilen ana bileşik nalidiksik asidin sentetik türevleridir.²⁸

Ağız yoluyla alınarak tüm vücut dokularına iyi yayılım gösterir. Tedavi için önerilen günlük doz erişkinlerde 500-1000 mg'dır. Çocuklarda ve gençlerde florokinolonların uzun süreli kullanımı, kemik ve kıkırdak büyümesi üzerindeki etkilerden dolayı onaylanmamıştır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En önemli yan etki ise gastrointestinal rahatsızlıklardır.¹⁴

M. tuberculosis'te florokinolon direncinin gelişmesinin ana mekanizması *gyrA* genindeki kromozomal mutasyonlardır. Yapılan çalışmalarda mutasyonlara en sık *gyrA* geninin 90. ve 94. pozisyonlarında rastlanıldığı bildirilmektedir.⁴⁶

Paraaminosalisilik Asit (PAS)

PAS, para aminobenzoat (PABA)'ın yapısal analogudur. Folat biyosentezini inhibe ederek sadece *M. tuberculosis* üzerinde bakteriyostatik etki gösteren, dar spektrumlu anti-enfektif bir ilaçtır. PAS, INH ve SM aktivitesini güçlendirir ve *M. tuberculosis*'e karşı kombinasyon şeklinde yaygın olarak kullanılır. Tek başına kullanıldığında hızla direnç geliştirdiğinden diğer anti-TB ilaçlar ile birlikte kullanılır.^{47,48}

Sadece oral yoldan uygulanır. Tedavi için önerilen günlük doz erişkinlerde 8-12 mg/kg, çocuklarda günlük doz 200-300 mg/kg'dır. Günlük olarak iki-dört doza bölünerek verilmektedir.¹⁴ Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Yarı ömrü yaklaşık bir saattir ve dozun yaklaşık %80'i idrar ile

atılır. PAS'da en sık görülen yan etkisi hepatoksisite ve gastrointestinal rahatsızlıklardır.^{14,20}

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte PAS'a dirençli klinik izolatlarda da mevcut olan hücre içi folat seviyelerinin kritik bir belirleyicisi olan timidilat sentaz (*thyA*) genindeki mutasyonun PAS'a dirençle ilişkili olduğu tanımlanmıştır.²⁸

Yeni Anti-TB İlaçlar

Günümüzde TB hastalığı hala birçok insanın ölümüne yol açmaya devam etmektedir. Özellikle HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması TB kontrolünü zorlaştırmaktadır. Anti-viral ilaçlar ile anti-TB ilaçlar arasındaki etkileşim HIV (+) olan TB'li hastaların tedavisinde ciddi sorunlara neden olabilmektedir. TB tedavisinde kullanılan anti-TB ilaçların tedavi başarı etkinliği yüksek, nüks oranlarının düşük olması tedavi rejiminde başarı sağlasa da birden fazla ilacın kombine ve uzun süre kullanılması TB tedavisini zorlaştırmakta ve bu ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır.⁴⁹ Birinci kuşak anti-TB ilaçlara karşı oluşan direnç nedeniyle ÇİD-TB ve YİD-TB'nin tedavi edilmesi genellikle zordur. İlaça dirençli *M. tuberculosis*'in tedavisi ve ilaca dirençli TB'nin giderek artan insidansı, yeni tedavi seçeneklerinin keşfine ve geliştirilmesine olan ilgiyi artırmıştır.^{50,51}

Nitroimidazol PA-824: Bisiklik nitroimidazol yapısında olan, hem çoğalan hem de latent *M. tuberculosis*'in protein ve lipid sentezini inhibe ederek, basterisidal etki gösteren aktif bir ön ilaçtır.⁵² PA-824, oral yolla alınmakta ve insan vücudu tarafından iyi tolere edilmektedir. Tedavide önerilen doz günde bir kez beş gün süre ile 1000 mg alınması, 600 mg'a kadar olan dozların ise günde bir kez yedi gün süre ile alınmasıdır.⁵³

Tedavi rejiminde PA-824, moksifloksasin ve PZA'nın üçlü kombinasyonunun kullanımının, birinci kuşak RIF, INH ve PZA'nın üçlü kombinasyonuna göre tedavide daha hızlı yanıt oluşturduğu belirtilmiştir.⁵⁴

Nitroimidazol OPC-67683 (Delamanid): Delamanid ÇİD-TB tedavisi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan nitroimidazol sınıfının bir ilacıdır. PA-824'ün yapısal analogu olup mikolik asit biyosentezini inhibe etmektedir. Toksikiteyi düşürmek ve anti-TB tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla sentezlenmiştir. Hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli *M. tuberculosis* izolatlarına karşı aktiftir.^{55,56} Oral yolla ve besinlerle birlikte alınır. Tedavide önerilen doz günde iki kez 100 mg'dır. Önerilen doz altı ay boyunca kullanılır. 65 yaş üstü ve 18 yaş altındaki hastaların ilaç kullanımı hakkında bilgi yoktur.⁵⁷ DSÖ tarafından kardiyotoksik etkiye neden olduğu için bedakuilin ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmez.⁵⁵

Bedakuilin (TMC-207): Son 40 yılda uzun çalışma ve araştırmalar sonrası TB tedavisinde kullanılmak üzere Aralık 2012'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk yeni ilaçtır. Bedakuilin, diarilkinolin yapısındaki bir bileşiktir. Çoğalan ve latent evrede olan mikobakterilerin ATP sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Etki mekanizması diğer ilaçlardan farklı olduğu için çapraz direnç olasılığı düşüktür.⁵⁸ Oral yolla ve besinlerle birlikte alınır. Tedavide önerilen doz ilk iki hafta her gün 400 mg, sonraki 22 hafta boyunca haftada üç kez 200 mg'dır. Bedakuilin, dirençli TB tedavi rejimini oluşturmada duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda uzman hekimler tarafından DGT ile kullanılmaktadır.¹⁶ Bakterisidal aktivitesi, INH ve RIF'e göre daha üstündür. Faz II çalışma

sonuçlarına göre bedakuilin ile standart iki aylık bir tedavi rejimi önerilmiştir. Ayrıca bedakuilin ve delamanidin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.⁵⁹

Linezolid: Klinik kullanım için geliştirilen ve oksazolidinonlar grubunun ilk üyesi olarak yer alan, 23S rRNA'ya bağlanarak bakteri protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı şekilde kullanıldığı için TB tedavisi için yeniden tasarlanmıştır.⁵⁵ Linezolid içeren rejimler, ÇİD-TB veya YİD-TB hastalarının tedavisi için alternatif olarak önerilmiştir. Bu nedenle linezolid, ilaca dirençli TB hastalarının tedavisi için etkili bir seçim olarak düşünülebilir. Pahalı oluşu ve uzun süreli kullanımı toksisiteye neden olduğu için kullanımını sınırlıdır.⁶⁰ Oral yolla veya damar içi enjeksiyon yoluyla parenteral olarak uygulanır. Tedavide önerilen günlük doz 600 mg'dır.¹⁶

Klofazimin: Bir lipofilik riminofenazin yapısında olup mikobakterial DNA'ya bağlanıp replikasyon ve büyümeyi inhibe etmektedir. Hem anti-TB hem de anti-inflamatuvar aktivitelere sahip cüzzam tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *M. tuberculosis* üzerinde bakterisidal etki gösterdiği belirtilmiştir.⁶¹ Dokuz ay süren ÇİD-TB tedavi rejiminde mevcut direncin düşük olması, bu ilacın anti-TB ajan olarak gelişme potansiyeline yönelik bir ilaç olabileceği düşüncesini arttırmaktadır.⁶² Oral yolla alınmaktadır. Tedavide önerilen günlük doz 100-300 mg'dır. Birlikte kullanımda RIF'in absorpsiyonunu azaltabilir. INH ile kullanımda klofaziminin serum ve idrar konsantrasyonunu arttırıp cilt konsantrasyonunu azaltabilir.¹⁶

Yeni anti-TB ilaçlar (nitroimidazol, bedakuilin, linezolid gibi) birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçlara göre farklı semptomlar gösterebilmekte ve daha yüksek dozlar ile uygulanabilmektedir. Yeni ilaçlar içerisinde yer alan bedakuilin ATP sentezini inhibe ederek diğer anti-TB ilaçlara göre farklı etki mekanizmasına sahip olması, çapraz direnç olasılığının düşük olması ile tedavi rejiminde kullanımı uygundur. Delamanid ise mikolik asit sentezini inhibe ederek INH ve etionamid ile aynı etki mekanizmasına sahip anti-TB ilaçtır. Yeni anti-TB ilaçlardan delamanid ve bedakuilin, dirençli TB tedavi rejimini oluşturmada, izolatların bu ilaçlara duyarlı olması ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda uzman hekimler tarafından uygulanması TB tedavi rejiminde tercih edilen ilaçlar olarak ön planda yer almalarını sağlamıştır.^{16,55}

Birinci kuşak ilaçlarda görülen yan etkiler (periferik nöropati, gastrointestinal gibi) ile ikinci kuşak ilaçlarda görülen yan etkiler (gastrointestinal, periferik nöropati ve nefrotoksisite) benzerdir fakat yeni ilaçlarda görülen yan etkiler diğer ilaç gruplarına göre farklı etkilere neden olabilmektedir. Linezolidde en sık görülen yan etki miyelosupresyon ve periferik nöropati iken klofaziminde cilt reaksiyonu meydana gelmektedir. Delamanid ve bedakuilinde görülen yan etkiler (çarpıntı, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi) ise birbirine benzerdir.^{16,55}

TB tedavisinde birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların sık ve yaygın kullanımı dirençli izolatların gelişimine neden olmaktadır. YİD-TB'nin ortaya çıkışı ile nitroimidazol, bedakuilin, linezolid gibi yeni ilaç gruplarının kullanıma girmesi ile ÇİD-TB ve YİD-TB'nin kontrol altına alınması ve tedavi

rejiminde başarılı sonuçlar elde edilmesi umut vaat etmektedir.⁶³ TB tedavisinde RD, ÇİD, yaygın ilaç direnci öncesi ve YİD'nin oluşması TB'nin tedavi rejimini ve kontrolünü önemli ölçüde tehdit etmektedir. Bu yüzden TB tedavisinde bedakuilin, delamanid, linezolid ve klofazimin gibi yeni ilaç gruplarının kullanımı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Bu yeni ilaç gruplarının akciğer TB'li hastalarda yaygın kullanımı tedavi rejiminin düzenlenmesine ve hastaların iyileşmesine olanak sağlayacaktır. Özellikle linezolidin ilaca dirençli TB'li hastalarda altı ay boyunca kullanılmasının kültür sonuçlarını, tedavi başarısını, ilaca direnci olan akciğer ÇİD-TB hastalarının sonuçlarını olumlu geliştirdiği ve tedavi rejimini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁶⁴ Günümüzde anti-TB ilaçlarla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre; tiyazol, triazol, tiyosemikarbazon ve semikarbazonun özellikle dirençli *M. tuberculosis* izolatları üzerine geniş bir farmakolojik etki dağılımı gösterdiği vurgulanmıştır.⁶³

Kaynaklar

1. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Critical care nurse*. 2009;29(2):34-43. <https://doi.org/10.4037/ccn2009968>
2. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4):7-4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018>
3. Bañuls AL, Sanou A, Nguyen TVA, Godreul S. Mycobacterium tuberculosis: Ecology and Evolution of a Human Bacterium. *Journal of Medical Microbiology*. 2015;64(11):1261-1269.

- <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171>
4. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. 10 Ekim 2022 de erişildi.
 5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/ku_rumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf. 15 Kasım 2022’de erişildi.
 6. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2020;83(1):20-30.
<https://doi.org/10.4046/trd.2019.0065>
 7. Prasad R, Gupta N, Banka A. Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management. *Lung India: official organ of Indian chest society*. 2018;35(1): 78-81.
https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_98_17
 8. An Q, Li C, Chen Y, Deng Y, Yang T, Luo Y. Repurposed drug candidates for antituberculosis therapy. *European journal of medicinal chemistry*. 2020;192:112175.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112175>
 9. Almedia da Silva P, Aínsa JA. Drug and drug interactions. İçinde: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, ed. *Tuberculosis 2007 From basic science to patient care*. 1st Ed. Bourcillier Kamps, 2007:593-611.
 10. Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. İçinde: Raviglione MC, Ed. *Tuberculosis: the Essentials* (Vol. 237). 4.Baskı. *Informa Healthcare USA, Inc*;2016:113-122.
 11. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in shortcourse therapy. *Tubercle* 1985;66:219-25.
 12. Otkun M. Tüberküloz tedavisinde Temel ilkeler ve direnç sorunu. *Klimik dergisi*. 2001;14(2):71-82.
 13. Janin YL. Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2007;15(7):2479-2513.
 14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 167(4):603.
 15. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;102:55-72.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.026>
 16. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2 Baskı. 2019.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi.pdf 1 Mart 2023’de erişildi.
 17. Zhang Y, Amzel L. Tuberculosis drug targets. *Curr Drug Targets*. 2002;3(2):131-154.
 18. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its treatment: an

- overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018;18(1):58-71.
<https://doi.org/10.2174/1389557516666160823160010>
19. Cheng S, Hide M, Pheng SH, et al. Resistance to second-line anti-TB drugs in cambodia: a phenotypic and genetic study. *Infection and Drug Resistance*. 2021;1089-1104. doi: 10.2147/IDR.S289907
 20. Brausch LM, Bass JB Jr. The treatment of tuberculosis. *Medical Clinic of North America*. 1993;77:1277-88.
 21. Kocabaş A, Kuleci S. Antimikobakteriyel ajanlar. İçinde: Sarıca Y, İnal TC, Canataroğlu A, Güvenç B, Horoz M, Sağlıkler Özkaynak P, ed. Harrison İç Hastalıklar Prensibleri. 1.Cilt. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2004: 1017-23.
 22. Özkara Ş. Tüberküloz kliniği, tanı ve tedavisine genel bakış. İçinde: Şimşek H, Gülhan M, İlhan Tarhan A, ed. Her Yönüyle Tüberküloz. 1.Baskı. Hipokrat Kitabevi, Ankara; 2019: 93-105.
 23. Vilchèze C, Jacobs Jr WR. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of molecular biology*. 2019;431(18):3450-61.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
 24. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infection, Genetics Evolution*. 2016;45:474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004
 25. Miotto P, Zhang Y, Cirillo DM, Yam WC. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*. 2018;23(12):1098-1113.
<https://doi.org/10.1111/resp.13393>
 26. Grobbelaar M, Louw GE, Sampson SL, van Helden PD, Donald PR, Warren RM. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019;74:103937.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.103937>
 27. Zaw MT, Emran NA, Lin Z. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of infection and public health*. 2018;11(5):605-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.005>
 28. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics*. 2014;3(3): 317-40.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>
 29. Goldstein BP. Resistance to rifampicin: a review. *The Journal of antibiotics*. 2014;67(9):625-30.
 30. Waters M, Tadi P. Streptomycin. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2022. PMID: 32310346.
 31. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse geographic localities. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(4):1024-26.

32. Smittipat N, Juthayothin T, Billamas P, et al. Mutations in *rrs*, *rpsL* and *gidB* in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Thailand. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2016; 4:5-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.11.009>
33. Sharma D, Bisht D. Secretary proteome analysis of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *SLAS DISCOVERY:Advancing Life Sciences R&D*. 2017; 22(10):1229-38.
<https://doi.org/10.1177/2472555217698428>
34. Lee N, Nguyen H. Ethambutol. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 32644476.
35. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Nouri B, Rouhi S. Frequency of codon 306 mutations in *embB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to ethambutol: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2020;11:112.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_114_19
36. Zhang N, Savic RM, Boeree MJ. Optimising pyrazinamide for the treatment of tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(1):2002013.
doi: 10.1183/13993003.02013-2020.
37. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2003;7(1):6-21.
38. De Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, Small PM. Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*?. *Journal of clinical microbiology*. 2005; 43(7):3530-32.
39. Njire M, Tan Y, Mugwer, J, et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(1): 63-71.
<https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.007>
40. Chen J, Zhang S, Cui P, Shi W, Zhang W, Zhang Y. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(12):3272-76.
doi: 10.1093/jac/dkx316.
41. Ushtanit A, Kulagina E, Mikhailova Y, Makarova M, Safonova S, Zimenkov D. Molecular determinants of Ethionamide resistance in clinical isolates of *mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2022;11(2):133.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020133>
42. Vilchèze C, Jacobs Jr WR. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: genes, mutations, and causalities. *Microbiology spectrum*. 2014;2(4):2-4.
<https://doi.org/10.1128/microbiol-spec.MGM2-0014-2013>
43. Bashir KM, Cho MG. The Effect of Kanamycin and Tetracycline on Growth and Photosynthetic Activity of Two Chlorophyte Algae. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5656304. doi: 10.1155/2016/5656304.
44. Hotta K, Kondo S. Kanamycin and its derivative, arbekacin: significance and impact. *J Antibiot (Tokyo)*.

- 2018;71(4):417-24. doi: 10.1038/s41429-017-0017-8.
45. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Molecules*. 2017;22(12):2267. doi: 10.3390/molecules22122267.
46. Cheng AF, Yew WW, Chan EW, Chin ML, Hui MM, Chan RC. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(2):596-601. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.596-601.2004>
47. Chakraborty S, Gruber T, Barry CE 3rd, Boshoff HI, Rhee KY. Para-aminosalicylic acid acts as an alternative substrate of folate metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2013;339(6115):88-91. doi: 10.1126/science.1228980.
48. Minato Y, Thiede JM, Kordus SL, McKlveen EJ, Turman BJ, Baughn AD. *Mycobacterium tuberculosis* folate metabolism and the mechanistic basis for para-aminosalicylic acid susceptibility and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5097-106. doi: 10.1128/AAC.00647-15.
49. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clinics in chest medicine*. 2005;26(2): 327-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.013>
50. Peng YUE, Wen-jing CAO, Xin XU, et al. Research progress on new anti-tuberculosis drug pretomanid. *China Tropical Medicine*. 2021; 21(4):370-6.
51. Torfs E, Piller T, Cos P, Cappoen D. Opportunities for Overcoming *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance: Emerging Mycobacterial Targets and Host-Directed Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12):2868. <https://doi.org/10.3390/ijms20122868>
52. Manjunatha U, Boshoff Im H, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. 2009;(3):215-8. <https://doi.org/10.4161/cib.2.3.7926>
53. Ginsberg AM, Laurenzi MW, Rouse DJ, Whitney KD, Spigelman MK. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3720-5. doi: 10.1128/AAC.00106-09.
54. Dawson R, Diacon A. PA-824 , moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(7):927-32. doi: 10.1517/13543784.2013.801958.
55. Bahuguna A, Rawat DS. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets. *Med Res Rev*. 2020;40(1):263-292. doi: 10.1002/med.21602.
56. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e466. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030466>

57. Peloquin CA, Davies GR. The Treatment of Tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1455-1466. doi: 10.1002/cpt.2261. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr444>
58. Mirsaeidi M. After 40 years, new medicine for combating TB. *International journal of mycobacteriology.* 2013;2(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2013.01.004>
59. D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Pontali E, Spanevello A, Migliori GB. New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update. *ERJ Open Research.* 2015;1(1):00010. doi: 10.1183/23120541.00010-2015. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
60. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug design, development and therapy.* 2018;12, 1759–1767.
61. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012;67(2): 290-298.
62. Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline. *HIV Treatment Bulletin.* Related: Special reports <http://i-base.info/htb/17111>. 21 Kasım 2022'de erişildi.
63. Scarim CB, Pavan FR. Thiazole, triazole, thio- and semicarbazone derivatives-Promising moieties for drug development for the treatment of tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports.* 2021;1:100002. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100002>
64. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2022;ciac528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac528>