



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

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

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

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 76 ■ Sayı/Number 1 ■ Yıl/Year 2019

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına

On behalf of General Directorate of Public Health

Fatih KARA, Genel Müdür (General Director)

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Hasan IRMAK

EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

Demet CANSARAN-DUMAN

Hülya ŞİMŞEK

Pınar KAYNAR

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Mehmet Kürşat DERİCİ

Fatih BAKIR

Mestan EMEK

Fehminaz TEMEL

Selin NAR-ÖTGÜN

Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK

Şule ŞENSES-ERGÜL

Arsun ESMER

Sibel KARACA

Gülsen TOPAKTAŞ

TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMART

Zeynep KÖSEOĞLU

Selahattin TAŞOĞLU

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Asitsiz kağıt kullanılmıştır / Acid free paper is used

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü / General Directorate of Public Health
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı /
Administrative and Financial Affairs Department

Baskı ve Cilt / Press and Binding :

Artı6 MEDYA
Maltepe mah. Özveren Cad. 13/A Demirtepe/Kızılay-ANKARA
Tel: +90 312 299 37 41
e-posta: filmcikis@yahoo.com

Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

2019

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç

Anna PAPA, Yunanistan

Aziz SANCAR, ABD

Cristina DOMINGO, Almanya

Daniel MOTLHANKA, Botswana

Dwight D. BOWMAN, ABD

Isme HUMOLLI, Kosova

Isuf DEDUSHAJ, Kosova

Iva CHRISTOVA, Bulgaristan

Johan LINDH, İsveç

Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail

Manfred WEIDMANN, İngiltere

Paul HEYMAN, Belçika

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba

Sıraç DİLBER, İsveç

Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya

Takashi AKAMATSU, Japonya

Varalakshmi ELANGO, Hindistan

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Abdülkadir HALKMAN, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Ahmet KART, Ankara

Akçahan GEPEĐREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADILOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Aykut ÖZKUL, Ankara

Ayşegül GÖZALAN, Ankara

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum

Banu ÇAKIR, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Ankara

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Çağatay GÜLER, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ASLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Ebubekir CEYLAN, Ankara

Emrah RUH, Kıbrıs

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fehminaz TEMEL, Ankara

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

Gülnur TARHAN, Adıyaman

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

Hasan IRMAK, Ankara

Hasan TEZER, Ankara

Hayrettin AKDENİZ, Bolu

Hilal ÖZDAĞ, Ankara

Hülya ŞİMŞEK, Ankara

Hürrem BODUR, Ankara

Işıl MARAL, İstanbul

İ. Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir

İpek MUMCUOĞLU, Ankara

İrfan EROL, Ankara

İrfan ŞENCAN, Ankara

İsmail CEYHAN, Ankara

Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara

Koray ERGÜNAY, Ankara

Levent AKIN, Ankara

Mahinur AKKAYA, Ankara

Mehmet Ali ONUR, Ankara

Mehmet Kürşat DERİCİ, Çorum

Mestan EMEK, Antalya

Metin KORKMAZ, İzmir

Mithat ŞAHİN, Kars

Muhsin AKBABA, Adana

Murat DİZBAY, Ankara

Mustafa AKSOY, Ankara

Mustafa ERTEK, Ankara

Mustafa Necmi İLHAN, Ankara

Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Kırşehir

Mustafa Kemal BAŞARALI, Ankara

Mustafa KAVUTÇU, Ankara

Mükerrem KAYA, Erzurum

Nazan YARDIM, Ankara

Nazime MERCAN, Denizli

Nazmi ÖZER, Ankara

Nilay ÇÖPLÜ, Ankara

Nur AKSAKAL, Ankara

Nur Münevver PINAR, Ankara

Nuran ESEN, İzmir

Oğuz GÜRSOY, Denizli

Orhan BAYLAN, İstanbul

Orhan YILMAZ, Ankara

Özlem KURT AZAP, Ankara

Pınar KAYNAR, Ankara

Pınar OKYAY, Aydın

Rahmet GÜNER, Ankara

Recep AKDUR, Ankara

Recep KEŞLİ, Afyonkarahisar

Recep ÖZTÜRK, İstanbul

Rıza DURMAZ, Ankara

S. Aykut AYTAÇ, Ankara

Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane

Sami AYDOĞAN, Kayseri

Sarp ÜNER, Ankara

Seçil ÖZKAN, Ankara

Seda KARASU YALÇIN, Bolu

Seda TEZCAN, Mersin

Selçuk KAYA, Trabzon

Selçuk KILIÇ, Ankara

Selim KILIÇ, Ankara

Selin NAR ÖTGÜN, Ankara

Sema BURGAZ, Ankara

Semra Ayşe GÜREŞER, Çorum

Sercan ULUSOY, İzmir

Sultan ESER, İzmir

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa

Sümer ARAS, Ankara

Şule SENSES ERGÜL, Ankara

Tevfik PINAR, Kırıkkale

Turan BUZGAN, Ankara

Yeşim ÖZBAŞ, Ankara

Yunus Emre BEYHAN, Van

Zafer ECEVİT, Ankara

Zafer KARAER, Ankara

Zati VATANSEVER, Kars

Zeynep GÜLAY, İzmir

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yazım kurallarına göre hazırlanmalıdır. Başvurular www.turkhijyen.org adresinden “Çevrimiçi Makale Gönder, Takip Et, Değerlendir Programı” aracılığıyla on line olarak yapılabilir.

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

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

2. Makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar adları, çatışılan kurumlara ait birimler, yazışma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir:

- Yazının başlığı kısa olmalı ve küçük harfle yazılmalıdır.
- Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.
- Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka belirtilmelidir.

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

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

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

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

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

7. Metnin tamamı 12 punto Times New Roman karakteri ile çift aralıklı yazılmalı ve sayfa kenarlarından 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.

8. Yazarlar araştırma ve yayın etiğine uymalıdır. Klinik araştırmalarda, çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş olur alındığının gereği ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar Helsinki Bildirgesi'nde ana hatları çizilen ilkeleri izlemelidir. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve yürürlükte olan tüm mevzuatta belirtilen hükümlere uymalı ve “Etik Kurul Onayı”nı göndermelidir.

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

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

11. Araştırma yazıları;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Web adresi: Eğer doğrudan “web” adresi referans olarak kullanılacaksa adres birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarihte belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.

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

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

j) **GenBank/DNA Dizi Analizi:** Gen kilitim numaraları ve DNA dizileri makale içinde kaynak olarak gösterilmelidir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi için “National Library of Medicine” adresinde “National Center for Biotechnical Information (NCBI)” bölümüne bakınız.

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

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

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

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

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

16. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

17. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Tel : (0312) 565 55 80

Faks : (0312) 565 55 91

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

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

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

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

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

2. The title of article, short title, author name(s), names of institutions and the departments of the authors, full address, telephone numbers (landline and mobile) and e-mail address should be given:

- The title should be short and written in lower case.
- The short title should not exceed 40 characters.

c. The study supported by a fund or scientific organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.

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

3. For Turkish studies; Terms used in articles should be in Turkish and Latin as much as possible, according to the latest dictionary of the "Turkish Language Institution". Importance should be given to use pure Turkish language and as many as Turkish references.

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

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

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

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

8. The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology expects the authors to comply with the ethics of research and publication. In human research, a statement of the informed consent of those who participated in the study is needed in the section of the "Materials and Methods". In case of procedures that will apply to volunteers or patients, it should be stated that the study objects have been informed and given their approval before the study started. In case the authors do not have a local ethics committee, the principles outlined in the "Declaration of Helsinki" should have been followed. Authors should declare that they have followed the internationally accepted latest guidelines, legislation and other related regulations and should send "Approval of the Ethics Committee".

9. In case animal studies, approval also is needed; it should be stated clearly that the subjects will be prevented as much as possible from pain, suffering and inconvenience.

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

11. Research Articles;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i) References: Authors are responsible for supply complete and correct references. References should be numbered according to the order used in the text.

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

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

- Example of standard journal article: Demirci M, Unlü M, Sahin U. A case of hydatid cyst diagnosed by kinyoun staining of lung bronco-alveolar fluid. *Türkiye Parazit Derg*, 2001; 25 (3): 234-5.
- Example of an article with authors unknown: Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J*, 1981; 283:628.
- Example of journal supplement: Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood*, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

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

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

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

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

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

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

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

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

12. Research articles should have up to 40 references.

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

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

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

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

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

General Directorate of Public Health

Tel : +90 312 565 55 80

Fax : +90 312 565 55 91

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

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

YAYIN İLKELERİ

- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü yayın organıdır. Dergi üç (3) ayda bir çıkar ve dört (4) sayıda bir cilt tamamlanır.
- Dergide biyoloji, mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, farmakoloji, toksikoloji, immünoloji, parazitoloji, entomoloji, kimya, biyokimya, gıda, beslenme, çevre, halk sağlığı, epidemiyoloji, patoloji, fizyopatoloji, moleküler biyoloji, genetik, biyoteknoloji ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu, derleme, editöre mektup türündeki yazılar Türkçe ve İngilizce olarak yayımlanır.
- Dergiye, daha önce başka yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan yazılar kabul edilir.
- Dergi Yayın Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili en az iki Bilimsel Danışma Kurulu Üyesinden olumlu görüş alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Bu kurulların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.
- Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.
- Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.
- Dergide yayımlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

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

EDITORIAL POLICY

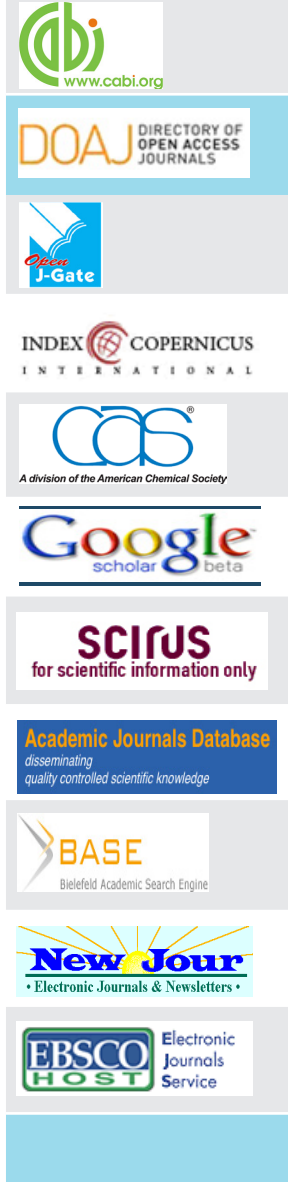
- The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology is a publication of the “General Directorate of Public Health (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)” of Ministry of Health. The Journal is published every three months and one volume consists of four issues.
- The journal publishes biology, microbiology, infectious diseases, pharmacology, toxicology, immunology, parasitology, entomology, chemistry, biochemistry, food safety, environmental health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology, genetics, biotechnology in the field of original research, case report, reviews and letters to the editor are published in Turkish and English.
- Articles which are not previously published in another journal or not currently under evaluation elsewhere can be accepted for the journal.
- Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released after receiving at least two positive opinions from the Scientific Committee members. Those committees have the authority to make all corrections and abbreviations but not to change the content of the article.
- The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles.
- The authors must fully obey the ethics of research and publication.
- The copyright of the article published in the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology belongs to the Journal. Copyright fee is not paid to the authors.

CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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

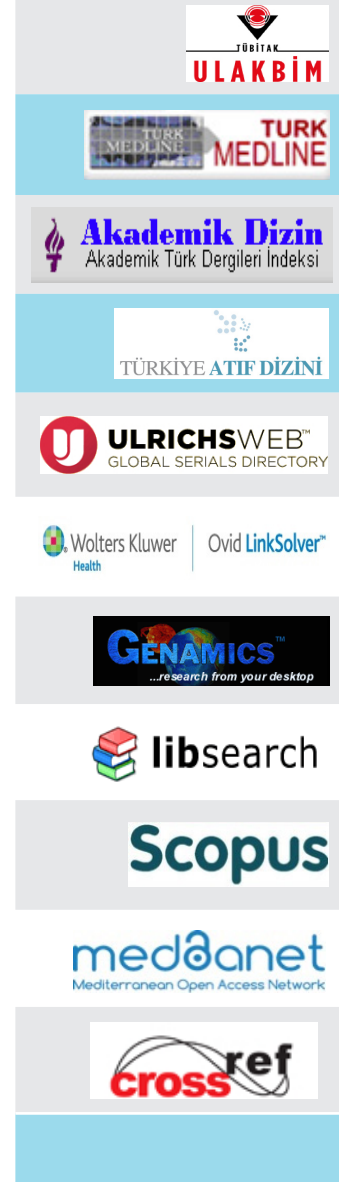
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne
www.turkhijyen.org adresinden online olarak makale gönderilebilir

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



Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (Türk Hij Den Biyol Derg); CAB Abstracts (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Diagnosis of Human Diseases, Tropical Diseases Bulletin, Global Health, AgBiotech, Veterinary Abstracts, Food Contamination, Residues and Toxicology, Human Toxicology and Poisoning), DOAJ (Directory of Open Access Journals), Index Copernicus, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, Open J-Gate, Ulrichsweb and Serials Solutions, NewJour, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, Ovid Link Solver, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Libsearch, Medoanet, SCOPUS, CrossRef, Türkiye Atıf Dizini, Akademik Türk Dergileri İndeksi, Türk - Medline ve TUBITAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini'nde dizinlenmektedir.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (Türk Hij Den Biyol Derg) is indexed in CAB Abstracts (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Diagnosis of Human Diseases, Tropical Diseases Bulletin, Global Health, AgBiotech, Veterinary Abstracts, Food Contamination, Residues and Toxicology, Human Toxicology and Poisoning), DOAJ (Directory of Open Access Journals), Index Copernicus, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, Open J-Gate, Ulrichsweb and Serials Solutions, NewJour, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, Ovid Link Solver, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Libsearch, Medoanet, SCOPUS, CrossRef, Türkiye Atıf Dizini, Turkish Academic Journals Index, Türk - Medline, and TUBITAK - ULAKBİM Türk Tıp Dizini.



İLETİŞİM

CORRESPONDENCE

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editörlüğü

General Directorate of Public Health
Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

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

Tel: 0312 565 55 80

Faks: 0312 565 55 91

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

http: www.hsgm.gov.tr

www.turkhijyen.org

■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. **Ankara'da insana tutunan kene türleri: Tür çeşitliliği, konak özellikleri ve coğrafi dağılım**
Ticks species biting humans in Ankara: Species diversity, hosts and geographical distribution
 Banu Çiçek YÜCESAN, Cahit BABÜR, Figen SEZEN, Serpil NALBANTOĞLU
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.44452 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 3 - 14

2. **Short-term use of metamizole sodium versus diclofenac sodium in acute renal colic pain in Turkish patients; a double-blind, observational study**
Akut renal kolik ağrısı olan Türk hastalarda kısa süreli metamizol sodyum ile diklofenak sodyum tedavilerinin karşılaştırılması; çift kör, gözlemsel bir çalışma
 Mehmet Kürşat DERİCİ, Hakan ERGÜN
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.32848 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 15 - 22

3. **Çeşitli nörolojik hastalıklarda herpes simpleks virüs tip 1 pozitifliği**
Herpes simplex virus type 1 positivity in various neurological diseases
 Aylin ALTAY-KOÇAK, Meryem ÇOLAK, Ceyla İRKEÇ, Ayşe SERDAROĞLU, Anıl AKTAŞ-TAPISIZ, Hasan TEZER, Havva AVCIKÜÇÜK, Işıl FİDAN, Seçil ÖZKAN, Gülelendam BOZDAYI
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.10337 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 23 - 30

4. **Gıda çalışanlarından saptanan bağırsak parazitleri, izole edilen potansiyel patojenler ve patojenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları**
Detection of intestinal parasites and isolation of potential pathogens and their susceptibility to antibiotics from food handlers
 Nebiye YENTÜR-DONİ, Gülcan GÜRSES, Mehmet BAYRAKTAR, Fadile Yıldız ZEYREK, Zeynep ŞİMŞEK
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.25349 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 31 - 40

5. **The investigation of the interaction of armodafinil with membrane lipids by using DPPC model membrane system**
Armodafinil'in membran lipidleri etkileşiminin DPPC model membran sistemi ile araştırılması
 Hasan KIRKOÇOĞLU, Sevgi TÜRKER-KAYA
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.68094 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 41 - 52

6. **Increased mean platelet volume, red blood cell distribution width and platelet/ red blood cell distribution width in patients with Hepatitis B**
Hepatit B'li hastalarda artmış ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve trombosit / eritrosit dağılım genişliği oranı
 Fazıla ATAKAN-ERKAL, Nevgün SEPİN-ÖZEN, Mestan EMEK, Şenay TUĞLU-ATAMAN, Melek YALÇINKAYA, Nihal AKSOY, Murat ÖZDEMİR
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.39206 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 53 - 58

7. **Yetişkin kadınların diyet posası alım miktarı ve bilgi düzeyi: Kesitsel bir çalışma**
Dietary fiber intake amount and knowledge level of adult women: a cross-sectional study
 Ceren GEZER, Zeynep DEMİR
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.58671 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 59 - 66

8. **Kadın sağlığı hastanesinde sigara bırakma poliklinik hizmetleri ve gebelikte sigara içen kadınların gebelik sonuçları**
Smoking cessation unit services and pregnancy outcomes of smoking women during pregnancy in a maternal health hospital
 Şule ÖZEL, Nesrin ÜNAL-KARAGÖZÜĞLU, Sabriye KORKUT, Ayşegül ÖKSÜZOĞLU, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.08068 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 67 - 74

9. **2017 yılı içerisinde meydana gelen kadın cinayetlerinin haber kaynakları üzerinden kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlanması**
The definition of the person, place and time characteristics of women homicides from news sources in 2017
 Mehmet UYAR, Elif Nur YILDIRIM, Tahir Kemal ŞAHİN
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.62593 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 75 - 84

10. **Türkiye'de yetişen *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* ve *Olea europaea* yaprağından elde edilen ticari ekstraktların in-vitro antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması**
Investigation of in-vitro antibacterial activities of commercial extracts prepared from *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* and *Olea europaea* leaf grown in Turkey
 Şinasi AŞKAR, Şeyma Nur DEVEBOYNU
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.53367 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 85 - 92

- **Olgu Sunumu / Case Report**
11. **HIV enfekte ergen bir hastada sekonder sifiliz**
Secondary syphilis in a HIV infected adolescent patient
 Manolya KARA, Selda HANCERLİ-TÖRÜN, Muammer Osman KÖKSAL, Özge KABA, Elif KÖSEOĞLU-YILDIRIM, Ali AGAÇFİDAN, Ayper SOMER
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.34735 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 93 - 98

- **Derleme / Review**
12. **Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı?**
The bridge between antibiotic use and obesity: Is it a microbiota?
 Serap SÜZÜK-YILDIZ, Dilek ÖZTAŞ
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.67689 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 99 - 108

13. **Splenektomi, OPSI ve korunma stratejileri**
Splenectomy, OPSI and preventive strategies
 Umud GAZİ, Djursun KARASARTOVA, Ayşe Semra GÜRESER
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.89990 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 109 - 122


Ankara'da insana tutunan kene türleri: Tür çeşitliliği, konak özellikleri ve coğrafi dağılım

Ticks species biting humans in Ankara: Species diversity, hosts and geographical distribution

Banu Çiçek YÜCESAN¹, Cahit BABÜR¹, Figen SEZEN², Serpil NALBANTOĞLU³

ÖZET

Amaç: Keneler tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında yaşayan, gelişme dönemleri boyunca kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir. İnsan ve hayvanları etkileyen hastalıkların en önemli vektörleri arasındadırlar. Keneler, bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de insan ve hayvan popülasyonunu tutma yeteneği olan ve bu sayede birçok viral, bakteriyel, protozoer ve helmint enfeksiyonlarını bulaştırabilen ektoparazitlerdir. Çalışmamızda; Ankara ve ilçelerinden kene tutunması nedeniyle laboratuvarımıza başvuran hastalardan toplanan keneler incelenerek daha önceki çalışmalar ile karşılaştırılıp yayılım açısından günümüzdeki durum değerlendirilmiştir. Bu bağlamda elde edilen veriler ile kene-konak ilişkisini tanımlamaya yönelik adım atılması, kene türlerinin mevsimlere göre dağılımının araştırılması, afinite gösterdikleri yaş grubu ve bölgenin belirlenerek taşıyabilecekleri hastalıklar konusunda kontrol ve koruma önlemlerinin alınması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız Mayıs 2015 - Nisan 2018 tarihleri arasında Kamu ve Üniversite Hastanelerine başvuran hastalardan çıkarılan kenelerin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu keneler

ABSTRACT

Objective: Ticks which live in tropical and subtropical climates, are ectoparasites and have to suck blood throughout their development period. They are among the most important vectors of disease affecting the world on humans and animals. Ticks are ectoparasites which have the ability to retain human and animal populations, and thus contaminate may viral, bacterial, protozoan and helmint infections in Turkey as in all the world. In our study, the ticks collected from people who applied to our lab due to tick retaining from Ankara and its districts are examined in order to evaluate the situation in terms of spreading today's situation to compare with the past studies. With the data obtained in this context it is aimed to take steps for defining the relationship between the tick-host-pathogen interactions, to determine the connection with ecological criteria, to check and get the correct protection measures for diseases they can carry by specified age group and region showing high affinity.

Methods: Our study was conducted between May 2015 and April 2018 by evaluating the ticks from the patients who applied to the hospitals of Governmental and University Hospitals. These ticks are then

¹Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Parazitoloji Referans Merkez Laboratuvarı, Ankara

²Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Tehditleri Erken Uyarı ve Cevap Dairesi Başkanlığı, Ankara

³Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Banu Çiçek YÜCESAN

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55, 06100 Ankara - Türkiye

Tel : +90 536 322 65 94 E-posta / E-mail : yucesanbanu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 07.09.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 22.02.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.44452

Yücesan BÇ, Babür C, Sezen F, Nalbantoğlu S. Ankara'da insana tutunan kene türleri: Tür çeşitliliği, konak özellikleri ve coğrafi dağılımı.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 3-14

daha sonra Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarlarında tanımlayıcı özellikleri, tutundukları alanlar, tutundukları aylar, hastaların yaşları ve tutunmanın gerçekleştiği ilçelere göre incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma döneminde 458 kene incelenmiştir. Bu kenelerin tamamının *Ixodidae* ailesine bağlı *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermocentor*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* soyundan keneler olduğu tanımlanmıştır. Kenelerin 159 (%34,7)'ü dişi, 172 (%37,6)'si erkek, 127 (%27,7)'si nimf idi. Kenelerin 190 (%41,5)'i *Hyalomma*, 135 (%29,5)'i *Haemaphysalis*, 105 (%22,9)'i *Rhipicephalus*, 18 (%3,9)'i *Dermocentor*, 10 (%2,2)'u ise *Ixodes* soyundandı. Tüm nimflerin 115 (%90,6)'i *Hyalomma*, 5 (%3,9)'i *Haemaphysalis*, 5 (%3,9)'i *Ixodes* ve 2 (%1,6)'si *Rhipicephalus* soyuna aitti. Bu çalışmanın sonuçları daha önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar görülmekle birlikte *Rhipicephalus* spp kenelerinde *Rhipicephalus turanicus* sayısının daha fazla olduğu ve *Hyalomma* spp. sayısında artış olduğu saptanmıştır.

Sonuç: İnsana kene tutunma vakaları dünya çapında yaygın olarak bildirilmektedir. Kenelerin hastalardan çıkarılması sonrasında spesifik olarak tanımlanmaları gerekmektedir. Bu nedenle insana tutunan kenelerin bölgesel dağılımlarını bilmek ve takip etmek, sonrasında gelişecek ilişkili hastalıkların epidemiyolojisi, korunma ve kontrol önlemleri açısından önemlidir. Çalışmamız bu konuda yapılacak olan diğer çalışmalara da ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnsan, kene, Ankara, İç Anadolu, Türkiye

examined MoH. General Directorate of Public Health, Microbiology Reference Laboratory and Biological Products Department, National Parasitology Reference Laboratory in means of their definitive features, their adherence areas, adherence months, patient age and the districts the adherence occurs.

Results: During the study period 458 ticks were examined. All of these ticks are defined as the horns of *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermocentor*, *Haemaphysalis* and *Ixodes* belonging to the *Ixodidae* family. 159 (34.7%) of the ticks were female, 172 (37.6%) were male and 127 (27.7%) were nymphs. *Hyalomma* was present in 190 (41.5%), *Haemaphysalis* in 135 (29.5%), *Rhipicephalus* in 105 (22.9%), *Dermocentor* in 18 (3.9%) and *Ixodes* in 10 (2.2%). 115 (90.6%) of all nymphs were belonged to *Hyalomma*, 5 (3.9%) were belonged to *Haemaphysalis*, 5 (3.9%) belonged to *Ixodes* and 2 (1.6%) were *Rhipicephalus*. Although similar results observed in this study compared with previous studies; the number of *Rhipicephalus turanicus* was higher in *Rhipicephalus* spp, and an increase was observed in *Hyalomma* spp.

Conclusion: Human tick bites are widely reported worldwide. There is need to specifically define the flank after removal of it from patients. For this reason, the epidemiology of related diseases that develop after knowing and following the regional distributions of human-holding seams is important in terms of prevention and control measures. Our work will also enlighten the studies to be done in this direction.

Key Words: Human, tick, Ankara, Central Anatolia, Turkey

GİRİŞ

Keneler ve kene kaynaklı hastalıklar dünya çapında hayvan ve insan sağlığını etkilemekte ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Günümüzde bilinen 900 kene türünün yaklaşık %10'u insan ve çeşitli evcil hayvan patojenlerinin vektörleridir.

Bununla birlikte kenelerin doğrudan beslenme davranışları ve kene kaynaklı hastalıkların insan ve hayvanlarda oluşturduğu hasarlar ekonomik kayıplara neden olarak küresel ekonomiye dolaylı olarak zarar vermektedir. Bugün, hayvansal üretim ve halk sağlığı

üzerine keneler ve kene kaynaklı hastalıkların etkileri ve kontrolünün önemi tartışılmaktadır (1).

İnsana tutunan kenelerin çeşitliliği üzerine yapılan çalışmalar, çoğunlukla spesifik kenelerin yüksek derecede patojenleri taşıdıkları bilgisi ile önem kazanmıştır. İnsan kene tutunmaları tüm dünyadan yaygın olarak bildirilmektedir. Ancak kenelerin hastalardan çıkarılmasını takiben spesifik soy ve tür tanımlamalarının yapılması çoğu zaman söz konusu olmamaktadır. Bu nedenle olası ilişkili hastalıkların önleyici tedavisi de sağlanamamaktadır (2).

Tropik ve subtropik iklim kuşaklarında yaşayan keneler, gelişme dönemleri boyunca kan emmek zorunda olan ektoparazitler olup, insanlar ve hayvanlar üzerinde dünyayı etkileyen hastalıkların en önemli vektörleri arasındadırlar. Keneler (Acari: Ixodidae) virüsler, bakteriler, protozoa ve helmintler dahil olmak üzere omurgalılara çok çeşitli patojenleri bulaştırırlar. Kene kaynaklı patojenlerin sorumlu olduğu 100.000'den fazla hastalık olduğu bildirilmektedir. Keneler, insanlarda hastalığa neden olan etkenlerin vektörleri arasında ikinci sırada kabul edilmelerine rağmen, evcil ve vahşi hayvanlarda hastalığa neden olan patojenlerin en önemli vektörleridir (3). Bu nedenle tıbbi önemleri oldukça fazla olan ektoparazitlerdir. *Haemaphysalis* spp.'nin ilettiği patojenler; *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella abortus*, *Bhanja* virüs, *Louping-ill* virüs, *KKKA* virüs, *Tick-borne ensefalit* virüsü'dür. *Hyalomma marginatum* başta olmak üzere *Hyalomma* spp.'nin ilettiği patojenler; *Rickettsia aeschlimanii*, *B. abortus*, *Brucella canis*, *Thaleria equi*, *Sindbis* virüs, *West Nile* virüs, *Bahig* virüs, *Omsk* virüs, *KKKA* virüs, *Hyalomma anatolicum* ve *Hyalomma excavatum*, *C. burnetii*, *Thaleria annulata*, *Borrelia persica* etkenlerini taşıy ve kene ısırığı reaksiyonuna neden olabilir. *Rhipicephalus* spp.'nin ilettiği patojenler; *Rhipicephalus sanguineus* başta olmak üzere *Rickettsia canis*, *Rickettsia conorii*, *Anaplasma platys*, *Salmonella* spp., *Ehrlichia canis*, *Haemobartonella canis*, *Babesia canis canis*, *Babesia canis vogeli*, *Babesia gibsoni*, *Leishmania chagasi*'dir.

Ayrıca *Rhipicephalus bursa* *T. equi*, *B. persica*, *C. burnetii*'yi ve *Rhipicephalus turanicus*, *Babesia equi*, *Babesia ovis*, Japon *B. ensefaliti* virüsü, Özbekistan kanamalı humması virüsü'nü taşıy ve her ikisi de kene felci toksikasyonuna neden olur. *Ixodes* spp.'nin ilettiği patojenler; *Ixodes ricinus* başta olmak üzere *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia monacensis*, *R. conori*, *C. burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *F. tularensis*, *Babesia divergens*, *Babesia microti*, *Tick-borne ensefalit* virüsü, *Louping-ill* virüs'dür. *Dermacentor* spp.'nin ilettiği patojenler; *Dermacentor marginatus* başta olmak üzere *R. conori*, *Rickettsia slovacca*, *C. burnetii*, *B. canis canis*, *Bhanja* virüs ve *Tick-borne ensefalit* virüsü'dür. *Dermacentor reticularis* ise bu etkenlerin yanı sıra *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii*, *F. tularensis*, *B. abortus*, *L. monocytogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *B. divergens*, *T. equi* ve *Palma* virüsü'ü taşımaktadır (4-6). Ülkemizde kene kaynaklı hastalıkların konakları sıklıkla sığır, koyun, at ve köpeklerdir. Babesiosis, theileriosis ve ehrlichiosis, Batı, Orta ve Doğu Anadolu'da endemik olarak görülen hastalıklardır. Günümüzde Türkiye'de *KKKA* ve *Lyme* hastalığı da çok önem kazanmıştır (7). *KKKA*; *Nairovirus* cinsinin (aile: *Bunyaviridae*) bir üyesi olan *KKKA* virüsünün neden olduğu ciddi kene kaynaklı bir hastalıktır. Türkiye'de *Hyalomma marginatum* ve *Rhipicephalus bursa* gibi en yaygın ixodid kene türlerinde *KKKA* virüs varlığı gösterilmiştir (8-10). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2017 yılında Türkiye'de 343 *KKKA* kesin tanısı konulmuş olup, bunların 16'sı ölümlerle sonuçlanmıştır. *KKKA* mortalite hızı 0,20; morbidite hızı ise 0,42 olarak tespit edilmiştir (11,12). Ülkemizde daha fazla rastlanmasından ötürü ixodid keneler üzerinde yapılan araştırmalar, argasid kenelere göre daha fazladır. *Hyalomma aegyptium*, *H. anatolicum*, *Hyalomma scupense*, *H. excavatum*, *H. marginatum*, *R. turanicus*, *D. marginatus*, *H. parva* ve *I. ricinus* Türkiye'de baskın türlerdir (13-16). Bu çalışmada Ankara ve yöresindeki kene türleri, dağılımları, mevsimsel değişiklikleri ve konak özellikleri demografik bilgiler eşliğinde incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda değerlendirmeye alınmak üzere toplanan keneler Mayıs 2015 - Nisan 2018 tarihleri arasında kene tutunması nedeni ile Sağlık Bakanlığı ve Üniversite Hastanelerine başvuran hastalardan bu birimler tarafından çıkarılmıştır. Bu keneler daha sonra değerlendirilmek üzere Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarına iletilmiştir. Keneler tür ve cinsiyet ayrımı açısından stereo mikroskop altında x10 büyütmede incelenmiştir. Kenelerde soy ve tür tanımları ise hazırlanmış olan tanı kitaplarından yararlanılarak gerçekleştirilmiştir (17, 18).

Ayrıca kenelerin tanımlayıcı özellikleri, tutundukları alan, tutunma ayları ve hastaların yaş grubuna göre dağılımları da tespit edilmiştir. Konak gövdesi üzerindeki tutunma bölgeleri, baş, kollar, bacaklar, genital bölge ve gövde olmak üzere beş ayrı kısımda gruplandırılmıştır. Hasta popülasyonu için 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64 ve 65 ve üstü yaşlarda on dört grup oluşturulmuştur. Kene istilası açısından tehlikeli bölgeleri belirlemek için enfestasyon alanları da sorgulanmış ve kaydedilmiştir.

Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler sayı ve yüzde dağılımları tablo ve grafikler ile sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca toplam 458 kene incelenmiştir. Kişilerin üzerinden çıkarılan kenelerin tamamı *Ixodidae* ailesine bağlı *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermocentor*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* soyundan keneler olarak tanımlanmıştır.

Kenelerin 159 (%34,7)'u dişi, 172 (%37,6)'si erkek, 127 (%27,7)'si nimflerden oluşmaktadır (Tablo 1).

Kenelerin 190 (%41,5)'i *Hyalomma*, 135 (%29,5)'i *Haemaphysalis*, 105 (%22,9)'i *Rhipicephalus*, 18 (%3,9)'i *Dermocentor*, 10 (%2,2)'u ise *Ixodes* soyundan keneler olarak tanımlandı. Tüm nimflerin 115 (%90,6)'i *Hyalomma*, 5 (%3,9)'i *Haemaphysalis*, 5 (%3,9)'i *Ixodes* ve 2 (%1,6)'si *Rhipicephalus* soyuna ait olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 2'de görüldüğü gibi *Hyalomma* kenelerinin 115 (%60,5)'i nimf, 47 (%24,7)'si *Hyalomma marginatum*, 10 (%5,3)'u *Hyalomma aegyptium* ve 18 (%9,5)'i *Hyalomma excavatum*'dur. *Rhipicephalus* kenelerin 2 (%1,9)'si nimf, 85 (%81,0)'i *Rhipicephalus turanicus* ve 18 (%17,1)'i *Rhipicephalus sanguineus*; *Dermocentor* kenelerin tamamı (18=%100) *Dermocentor marginus*; *Haemaphysalis* kenelerin 5 (%3,7)'i nimf, 130 (%96,3)'u *Haemaphysalis parva* ve *Ixodes* kenelerin 5 (%50)'i nimf ve 5 (%50)'i *Ixodes ricinus*'dur.

Tablo 1. Kene soylarının morfolojilerine göre dağılımı (n=458), Mayıs 2015 - Nisan 2018, Ankara

	Gelişim Evresi								
	Olgun				Nimf			Toplam	
	Dişi		Erkek		Sayı	**%	***%	Sayı	***%
Sayı	**%	Sayı	**%						
<i>Dermocentor</i> spp.	9	50,0	9	50,0	0	0	0	18	3,9
<i>Haemaphysalis</i> spp.	68	50,4	62	45,9	5	3,7	3,9	135	29,5
Soy <i>Hyalomma</i> spp.	31	16,3	44	23,2	115	60,5	90,6	190	41,5
<i>Ixodes</i> spp.	5	50,0	0	0	5	50,0	3,9	10	2,2
<i>Rhipicephalus</i> spp.	46	43,8	57	54,3	2	1,9	1,6	105	22,9
Toplam	159	34,7	172	37,6	127	27,7	100,0	458	100,0

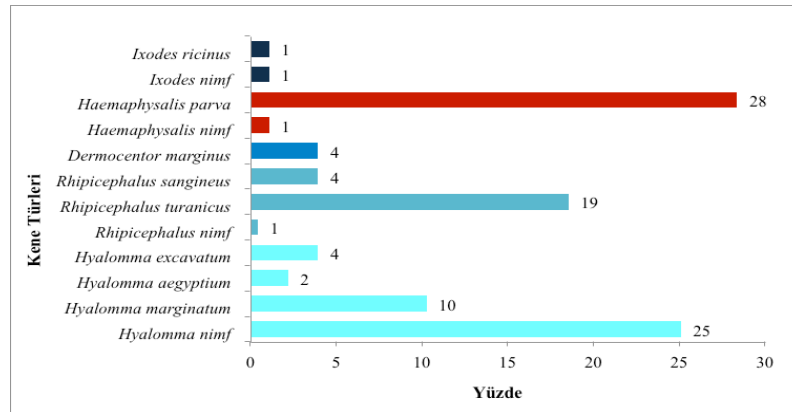
*Satır yüzdesi **Sütun Yüzdesi

Tablo 2. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen insana tutunan kenelerin cinsiyet ve tür dağılımı (n=458), Mayıs 2015 - Nisan 2018, Ankara

	Kene türleri	Toplam		Erkek	Dişi
		Sayı	%	Sayı	Sayı
Hyalomma spp.	<i>Hyalomma nimf</i>	115	60,5		
	<i>Hyalomma marginatum</i>	47	24,7	24	23
	<i>Hyalomma aegyptium</i>	10	5,3	8	2
	<i>Hyalomma excavatum</i>	18	9,5	6	12
	Toplam	190	100,0	38	37
Rhipicephalus spp.	<i>Rhipicephalus nimf</i>	2	1,9		
	<i>Rhipicephalus turanicus</i>	85	81,0	45	40
	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	18	17,1	12	6
	Toplam	105	100,0	57	46
Dermocentor spp.	<i>Dermocentor marginus</i>	18	100,0	9	9
	Toplam	18	100,0	9	9
Haemaphysalis spp.	<i>Haemaphysalis nimf</i>	5	3,7		
	<i>Haemaphysalis parva</i>	130	96,3	68	62
	Toplam	135	100,0	68	62
Ixodes spp.	<i>Ixodes nimf</i>	5	50,0		
	<i>Ixodes ricinus</i>	5	50,0	0	5
	Toplam	10	100,0	0	5

*Kene soyları içinde tür dağılımı sütun yüzdesi ile sunulmuştur.

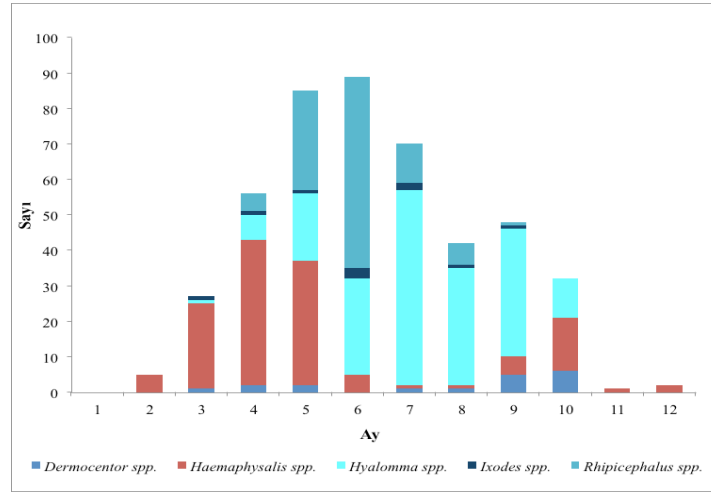
Tüm olgun keneler değerlendirildiğinde en sık *H. parva* (%28), ikinci *R. turanicus* (%19) ve üçüncü olarak *H. marginatum* (%10) görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen insana tutunan kene türlerinin yüzde dağılımı (n=458)

Aylara göre kene tutunmalarının dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. Kene tutunmalarında *Dermocentor* eylül ve ekim aylarında, *Haemaphysalis* sıklıkla Nisan ayında olmakla birlikte mart, nisan ve mayıs aylarında; *Hyalomma*'lar temmuz, ağustos ve eylül aylarında, *Ixodes* haziran ve temmuz aylarında,

Rhipicephalus'lar ise mayıs ve haziran aylarında saptanmıştır (Şekil 2). Sonuç olarak sonbahar ve kış aylarında *Haemaphysalis* spp., ilkbahar ve yaz başlarında *Rhipicephalus* spp., yaz ve sonbahar aylarında ise *Hyalomma* spp.'lerin fazla olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen kene tutunmalarının aylara göre dağılımı (n=458)

Tablo 3'de kenelerin affinite gösterdikleri alanlar ile ilgili dağılımlar görülmektedir. Bu tablodan da anlaşılacağı gibi *Dermocentor* spp.'nin (%44,4) ve *Haemaphysalis* spp.'nin (%67,4) baş derisinde,

Hyalomma spp.'nin bacakta (%27,9) ve vücutta (%24,7), *Ixodes* spp.'nin baş ve extremitelerde (%30) ve *Rhipicephalus* spp.'nin ise baş (%36,2) ve vücutta (%26,7) daha sık tutundukları tespit edilmiştir.

Tablo 3. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen kenelerin vücutta tutundukları bölgelere göre dağılımı (n=458)

SOY	Vücutta Tutundukları Bölge										Toplam	
	Baş		Kol		Bacak		Gövde		Genital			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>Dermocentor</i> spp.	8	44,4	3	16,7	4	22,2	3	16,7	0	0	18	100
<i>Haemaphysalis</i> spp.	91	67,4	14	10,4	19	14,1	10	7,4	1	0,7	135	100
<i>Hyalomma</i> spp.	31	16,3	31	16,3	53	27,9	47	24,7	28	14,7	190	100
<i>Ixodes</i> spp.	3	30,0	3	30,0	3	30,0	1	10,0	0	0	10	100
<i>Rhipicephalus</i> spp.	38	36,2	14	13,3	19	18,1	28	26,7	6	5,7	105	100
Toplam	171	37,3	65	14,2	98	21,4	89	19,4	35	7,6	458	100

*Satır yüzdesi kullanılmıştır.

Ayrıca keneler tutundukları kişilerin yaş grubuna göre sınıflandırılmıştır (Tablo 4). Çalışmamıza dahil olan keneler sıklıkla 0-34 yaş arasındaki kişilere tutunmuştur. *Dermocentor* spp. 15-29 yaş (%33,3),

Haemaphysalis spp. 5-9 yaş (%42,2), *Hyalomma* spp. 0-4 yaş (%21,1), *Rhipicephalus* spp. (%38,1) ve *Ixodes* spp. ise 5-9 yaş (%36,2) grubundaki kişilere daha sık tutunmuştur.

Tablo 4. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen kene tutan kişilerin yaş grubuna göre dağılımı (n=458)

Yaş Grubu	Soy										Toplam	
	<i>Dermocentor</i> spp.		<i>Haemaphysalis</i> spp.		<i>Hyalomma</i> spp.		<i>Ixodes</i> spp.		<i>Rhipicephalus</i> spp.			
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
0-4	2	11,1	27	20,0	40	21,1	1	10,0	15	14,3	85	18,6
5-9	4	22,2	57	42,2	32	16,8	2	20,0	38	36,2	133	29,0
10-14	2	11,1	5	3,7	18	9,5	0	0	11	10,5	36	7,9
15-19	6	33,3	7	5,2	9	4,7	0	0	4	3,8	26	5,7
20-24	0	0	2	1,5	10	5,3	1	10,0	4	3,8	17	3,7
25-29	2	11,1	4	3,0	18	9,5	0	0	6	5,7	30	6,6
30-34	1	5,6	4	3,0	6	3,2	3	30,0	8	7,6	22	4,8
35-39	0	0	7	5,2	7	3,7	1	10,0	5	4,8	20	4,4
40-44	0	0	5	3,7	12	6,3	0	0	4	3,8	21	4,6
45-49	1	5,6	4	3,0	5	2,6	1	10,0	1	1,0	12	2,6
50-54	0	0	8	5,9	7	3,7	1	10,0	4	3,8	20	4,4
55-59	0	0	2	1,5	5	2,6	0	0	2	1,9	9	2,0
60-64	0	0	2	1,5	6	3,2	0	0	2	1,9	10	2,2
65 ve üstü	0	0	1	0,7	15	7,9	0	0	1	1,0	17	3,7
Toplam	18	100	135	100	190	100	10	100	105	100	458	100

*Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

Tablo 5’de Ankara’da insana tutunan kenelerin ilçelere göre soy dağılımı verilmiştir. Çalışmamıza dahil olan kenelerin en fazla Ankara’nın Yenimahalle ve Mamak ilçelerinde insana tutunan keneler olduğu belirlenmiştir. Her kene soyunun ilçelerden

gönderilme sıklığı değerlendirildiğinde *Hyalomma* spp. Çankaya, Yenimahalle, Mamak ve Etimesgut’tan; *Haemaphysalis* spp. Mamak’tan; *Rhipicephalus* spp. ise Yenimahalle ve Mamak ilçelerinden sıklıkla gönderilmiştir.

Tablo 5. Ankara ve yöresinden çalışmaya dahil edilen kenelerin ilçelere göre soy dağılımı

	<i>Dermocentor</i>		<i>Haemaphysalis</i>		<i>Hyalomma</i>		<i>Ixodes</i> spp.		<i>Rhipicephalus</i>		Toplam	
	spp.		spp.		spp.		spp.		spp.			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Akyurt	-	-	1	20,0	3	60,0	-	-	1	20,0	5	100
Altındağ	-	-	6	40,0	7	46,7	-	-	2	13,3	15	100
Ayaş	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-	-	-	5	100
Bala	-	-	2	100,0	-	-	-	-	-	-	2	100
Beypazarı	1	33,3	-	-	2	66,7	-	-	-	-	3	100
Çamlıdere	-	-	1	16,7	5	83,3	-	-	-	-	6	100
Çankaya	-	-	12	33,3	17	47,2	-	-	7	19,4	36	100
Çubuk	-	-	6	54,5	4	36,4	-	-	1	9,1	11	100
Elmadağ	-	-	3	30,0	5	50,0	-	-	2	20,0	10	100
Etimesgut	-	-	4	17,4	12	52,2	2	8,7	5	21,7	23	100
Gölbaşı	1	4,5	9	40,9	6	27,3	-	-	6	27,3	22	100
Haymana	1	50,0	-	-	1	50,0	-	-	-	-	2	100
Kalecik	1	50,0	-	-	-	-	-	-	1	50,0	2	100
Kazan	2	12,5	3	18,8	2	12,5	-	-	9	56,3	16	100
Keçiören	1	6,3	4	25,0	9	56,3	-	-	2	12,5	16	100
Kızılcahamam	1	5,0	9	45,0	7	35,0	-	-	3	15,0	20	100
Lalahan	-	-	2	50,0	1	25,0	-	-	1	25,0	4	100
Mamak	2	4,9	17	41,5	12	29,3	-	-	10	24,4	41	100
Nallıhan	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	1	100
Polatlı	-	-	-	-	3	100,0	-	-	-	-	3	100
Pursaklar	-	-	5	50,0	2	20,0	-	-	3	30,0	10	100
Sincan	-	-	5	25,0	8	40,0	-	-	7	35,0	20	100
Şereflikoçhisar	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	100
Yenimahalle	2	4,8	9	21,4	15	35,7	2	4,8	14	33,3	42	100

*Yer bilgisi 141 etken için ilçe adı yerine "Merkez" olarak kayıt edildiği için değerlendirme 317 etken üzerinden yapılmıştır.

TARTIŞMA

Ülkemiz, kenelerin rahatlıkla yerleşerek üreyebilecekleri ve yayılım sağlayabilecekleri iklim ve coğrafi koşullara sahip olmasına rağmen, Türkiye'deki kene türleri hakkında çok az taksonomik bilgi bulunmaktadır. Literatürdeki taksonomik kayıtlar ve fiili kene örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar, Türkiye'nin kene faunasının 47 türden oluştuğunu; Ixodidae'den 39 tür ve Argasidae'den 8 tür olduğunu göstermektedir (19, 20).

Bu çalışma ile Ankara ve yöresinden kene tutunması nedeni ile laboratuvarımıza gönderilen keneler değerlendirildiğinde sırasıyla *Haemaphysalis* spp., *Rhipicephalus* spp. ve *Hyalomma* spp. soylarının sık görüldüğü tespit edilmiştir. Nimflerin çoğunun *Hyalomma* spp.'ye ait olduğu bulunmuştur. Bu çalışma daha önce laboratuvarımızda 2011-2013 yıllarında Beyhan ve ark. (21) tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında; tanımlanan kene türlerinde belirgin bir değişiklik saptanmamış, ancak sırasıyla *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis parva* ve *Hyalomma marginatum* sık görülmesine rağmen, bizim çalışmamızda en sık *Haemaphysalis parva*, ikinci olarak *Hyalomma nimf* ve üçüncü olarak da *Rhipicephalus turanicus* tespit edilmiştir. *Rhipicephalus* spp. kenelerinde daha önceki yıllarda *Rhipicephalus sanguineus* fazla görülmesine karşın, bu çalışmada *Rhipicephalus turanicus*'un daha fazla oranda olduğu saptanmıştır. Ayrıca laboratuvarımıza tanımlanmak üzere getirilen tüm keneler değerlendirildiğinde kene soyları arasında en fazla *Hyalomma* spp.'in olduğu ve önceki yıllara göre oranında bir artış olduğu da gözlenmiştir (21). Ek olarak Aydın ve arkadaşlarının (14) Orta Anadolu'da tespit ettiği kene soyları ile bizim çalışmamızda karşılaştığımız kene soylarının benzer olduğu görülmüştür (14). Hekimoğlu'nun Ankara'da 2015 yılında yaptığı çalışmada *Rhipicephalus* spp.

kenelere sık rastlanmıştır. Ancak Hekimoğlu'nun çalışmasında toplanan kenelerin hayvanlardan ve bitki örtüsünden olduğu göz önüne alındığında insana tutunan kenelerin farklı olduğu dikkat çekmektedir (22). Çalışmamızda insana tutunan keneler açısından Orta Anadolu'da sık rastlanan *Argas* ve *Ornithodoros* soyları saptanmamıştır. Ixodidae ailesine bağlı *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermocentor*, *Haemaphysalis* ve *Ixodes* soyuna ait keneler tespit edilmiştir. Belirlediğimiz soyların insan tutulumu açısından daha sık karşılaşılanlar olduğunu, İnci ve arkadaşlarının çalışması da desteklemektedir (20). Bununla birlikte *Ixodidae* ailesine bağlı keneler insan ve hayvan sağlığını etkileyen çok sayıda hastalık etkenini iletme potansiyeline sahip oldukları için *Argas* soyuna göre daha fazla incelenmektedirler. İnsanlarda da bu aileye mensup keneler daha sık görüldüğünden dikkatler daha çok *Ixodidae* ailesine çevrilmiştir (14-16). Bu kenelerden en sık karşılaşılan *H. parva* ve *H. marginatum* insanda babesiosis (*Babesia bigemina*, *B. bovis*, *B. divergens*, *B. major*, *B. occultans*, *B. ovis*, *B. crassa*, *B. caballi*, *B. canis canis*, *B. canis rossi*, *B. canis vogeli*, *B. gibsoni*, *B. microti*), anaplasmosis (*Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *A. marginale*, *A. bovis*, *A. ovis*, *A. centrale*), Tick-borne typhus (*R. hoogstraali*, *R. aeschlimannii*, *R. slovacca*), Lyme borreliosis (*B. burgdorferi*, *B. turcica* sp.), KKKA (KKKA virus) hastalıklarına neden olan etkenleri; *R. turanicus* ise insanda babesiosis, anaplasmosis, KKKA hastalıklarına neden olan etkenleri taşımaktadır (7, 23).

Çalışmamız Karaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile de kenelerin tutunma alanları açısından paralellik göstermektedir. En sık rastlanan insan tutan kene *Hyalomma* spp.'dir. *Hyalomma* spp. içinde nimflerinin sayısı oldukça yüksek orandadır (24). Bizim çalışmamızda da *Hyalomma* nimflerinin insan afinitesinin diğer olgulardan daha fazla olduğu

saptanmıştır. Bu çalışmada diğer *Hyalomma* türleri de ortaya konulmuştur. Tüm keneler incelendiğinde erkeklerin dişilerden daha fazla olduğu da tespit edilmiştir.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kene enfestasyonlarına ve kene ile bulaşan hastalıklara karşı halkın duyarlılığı artmıştır. Kene popülasyonlarındaki artış ve özellikle zoonotik karakterli kene kaynaklı hastalıkların artan insidansı küresel mücadele stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Günümüzde varlığı bildirilen kene türleri, bunların bölgesel ve mevsimsel dağılımlarının gözden geçirilmesi zorunludur (20). Bu çalışmada hava koşulları ve çevresel faktörlerin de önemli olduğu göz önüne alındığında, kenelerin çoğunlukla mart ayından eylül ayına kadar ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

İnsan tutan keneler ile mücadele kapsamında bu kenelerin çıkarıldıktan sonra taksonomik olarak tanımlanması ve örneklerin patojenler açısından moleküler çalışmalar için saklanması gerekliliği de söz konusudur (6, 25-27).

SONUÇ

Ülkemizde insan tutan keneler konusu hem medikal hem de veteriner açıdan öneminin artması nedeniyle hassasiyetle takip edilmektedir. İnsan tutan kenelerin çıkarılması ve sonrasında tanımlamaya yönelik olarak çalışmalar yapılması oldukça önemli yol kat edildiğini göstermektedir. Kenelerin çıkarılması konusunda halkın bilinçlendirilmesi çalışmaları bugün Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmektedir. Ayrıca kene tutan insanların da hastaneler tarafında dikkatle izlenmeside bu konuda ilerleme kaydedildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; ülkemizde sıklıkla gözlemlenen kene türlerinin belirlenmesi, kenelerin taşıdıkları ve yaydıkları hastalıkların takibi açısından da önem arz etmektedir. Bu nedenle insan tutan kenelerin bölgesel dağılımlarını bilmek ve takip etmek hastalıkların epidemiyolojisi, korunma ve kontrol önlemleri açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Jongejan F, Uilenberg G. The global importance of ticks. *Parasitol*, 2004; 129, 3-14.
2. Briciu VT, Titilincu A, Tăulescu DF, Cârstina D, Lefkaditis M, Mihalca AD. First survey on hard ticks (Ixodidae) collected from humans in Romania: possible risks for tick-borne diseases. *Exp Appl Acarol*, 2011; 54 (2):199-204.
3. de la Fuente J, Estrada-Pena A, Venzal JM, Kocan KM, Sonenshine DE. Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci*, 2008; 1; 13 : 6938-46.
4. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye keneleri ve vektörlükleri. In: Özcel MA, Daldal N (Eds), *Parazitolojide Arthropod Hastalıkları ve Vektörler*. Yayın no: 13, İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1997: 363-434.
5. Dumanlı N, Aydın MF. Kene enfestasyonu. In: Özcel MA. *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları*. Türkiye Parazitoloji Derneği yayını No:24., İzmir 2016. 1295-1304.
6. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö. *Kenelerin Medikal ve Veteriner Önemleri*. 1th ed. Kayseri 2016.
7. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, Doğanay M, Aksoy S. Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective *PLOS Negl Trop Dis*, 2016; 15:1-12.
8. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol*, 2005;54:385-9.
9. Güneş T, Poyraz O, Vatansever Z. Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs in ticks collected from humans, livestock, and picnic sites in the hyperendemic region of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2011; 11(10): 1411-6.
10. Tekin S, Bursalı A, Mutluay N, Keskin A, Dündar E. Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs in various ixodid tick species from a highly endemic area. *Vet Parasitol*. 2012; 25; 186 (3-4): 546-52.
11. HSGM, Zoonotik-vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Vaka ve Ölüm Sayıları Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2008-2017. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/1-KKKA/3-istatistik/KKKA_Haritalar_2017_Dahil.pdf. Erişim tarihi: 01.07.2018.
12. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Çevik MA. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis*, 2009; 13, 380-6.
13. Merdivenci A. Türkiye’de Son 20 Sene içinde Bulduğum Parazitler. *Turk Biologi Der*, 1972; 22:110-24.
14. Aydın L, Bakırcı S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 163-6.
15. Bursalı A, Tekin S, Orhan M, Keskin A, Özkan M. Ixodid ticks (Acari: Ixodidae) infesting humans in Tokat Province of Turkey: species diversity and seasonal activity. *J Vector Ecol*, 2010; 35(1) : 180-6.
16. Bursalı A, Tekin S, Keskin A, Ekici M, Dündar E. Species diversity of ixodid ticks feeding on humans in amasya, Turkey: seasonal abundance and presence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs. *J Med Entomol*, 2011; 48(1):85-93.
17. Walker AR, Bouattour A, Camicas JL, Estrada-Pena A, Horak IG, Latif AA, et al. *Ticks of domestic animals in Africa. A guide to identification of species*. Scotland, UK. Bioscience Reports, 2003.

18. Estrada-Pena A, Bouattour A, Camicas JL, Walker AR. Ticks of domestic animals in the Mediterranean region. A guide of identification of species. Zaragoza. University of Zaragoza Press, 2004.
19. Bursalı A, Keskin A, Tekin S. A review of the ticks (Acari: Ixodida) of Turkey: species diversity, hosts and geographical distribution. *Exp Appl Acarol*, 2012; 57 (1) : 91-104. DOI: 10.1007/s10493-012-9530-4.
20. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö. The Current Status of Ticks in Turkey: A 100-Year Period Review from 1916 to 2016. *Türkiye Parazitol Derg*, 2016; 40 (3) : 152-7.
21. Beyhan YE, Mungan M, Babür C. The species of ticks bites on human and their seasonal distribution in Ankara, Turkey. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 2016; 63, 115-9.
22. Hekimoğlu O, Özer AN. Distribution of hard tick species in Ankara, Turkey. *Turk J Zool*, 2015; 39:256-62.
23. Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. *Trends Parasitol*, 2012; 28(10): 437-46.
24. Karaer Z, Güven E, Nalbantoğlu S, Kar S, Orkun O, Ekdal K, et al. Ticks on humans in Ankara, Turkey. *Exp Appl Acarol*, 2011;54(1):85-91.
25. Estrada-Pena A, Jongejan F. Ticks feeding on humans: a review of records on human-biting Ixodoidea with special reference to pathogen transmission. *Exp Appl Acarol*, 1999; 23, 685-715.
26. Hekimoğlu O, Özer AN. Distribution and phylogeny of Hyalomma ticks (Acari: Ixodidae) in Turkey. *Exp Appl Acarol*. 2017;73(3-4):501-19.
27. Aktaş M, Özübek S, Altay K, Duygu N, Ipek S, Balkaya İ, et al. Molecular detection of tick-borne rickettsial and protozoan pathogens in domestic dogs from Turkey. *Parasites & Vectors*, 2015; 8:157.

Short-term use of metamizole sodium versus diclofenac sodium in acute renal colic pain in Turkish patients; a double-blind, observational study

Akut renal kolik ağrısı olan Türk hastalarda kısa süreli metamizol sodyum ile diklofenak sodyum tedavilerinin karşılaştırılması; çift kör, gözlemsel bir çalışma

Mehmet Kürşat DERİCİ¹, Hakan ERGÜN²

ABSTRACT

Objective: Renal colic pain is one of the most frequent reasons for emergency department visits. Metamizole sodium and diclofenac are the most common used non-narcotic drugs in available countries. The objective of this study was to compare the effectiveness and safety of metamizole sodium and diclofenac in treatment of acute renal colic pain in emergency room services in Ankara, Turkey.

Methods: Eighty-eight patients with renal colic were treated intramuscularly (i.m.) with metamizole sodium (1 g) (n=48) or diclofenac sodium (75 mg) (n=40). Pain intensity was measured by using visual analogue scale (0-100 mm) and 5-point verbal score before (baseline) and after 30, 60, 90 and 120 minutes of i.m. drug administration.

Results: Both of the treatment groups were homogeneous when analyzed by age, sex and baseline pain intensity. Both treatments were well tolerated and none of the observed side effects were serious. Five patients in the metamizole sodium and three patients in the diclofenac group needed extra treatment. The average pain intensity difference between groups for all time points measured was not significantly different. There was no significant difference in physician and patient evaluations for both drugs.

ÖZET

Amaç: Renal kolik ağrısı, acil servis başvurularının en sık nedenlerinden biridir. Metamizol sodyum ve diklofenak, ilaçların bulunduğu ülkelerde en yaygın kullanılan narkotik olmayan ilaçlardır. Bu çalışmanın amacı, Ankara'daki acil servislerde akut renal kolik ağrısının tedavisinde metamizol sodyum ve diklofenak'ın etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Renal kolik ağrısı olan 88 hasta intramüsküler metamizol sodyum (1 g) (n=48) veya diklofenak sodyum (75 mg) (n=40) ile tedavi edildi. Ağrı şiddeti, ilaç uygulanmadan önce (başlangıç düzeyi) ve uygulandıktan 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra, Görsel Analog Skala (0-100 mm) ve 5-Nokta Sözel Derecelendirme Ölçeği ile ölçüldü.

Bulgular: Her iki tedavi grubu da yaş, cinsiyet ve başlangıçtaki ağrı şiddeti yönlerinden analiz edildiğinde homojendi. Her iki tedavi de iyi tolere edildi ve gözlenen yan etkilerin hiçbiri ciddi değildi. Metamizol sodyum grubunda beş, diklofenak grubunda ise üç hasta ek tedaviye ihtiyaç duydu. Ölçülen tüm zaman noktaları için gruplar arasındaki ortalama ağrı şiddeti farkı anlamlı değildi. Her iki ilaç için de hekim ve hasta değerlendirmeleri arasında anlamlı fark yoktu.

¹Medical School of Kırıkkale University, Department of Medical Pharmacology, Kırıkkale

²Medical School of Ankara University, Department of Medical Pharmacology, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Mehmet Kürşat DERİCİ

Yenişehir - Yahşihan 71450 Kırıkkale - Türkiye

Tel : +90 532 348 07 67 E-posta / E-mail : kursatderici@kku.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 16.11.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 06.12.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.32848

Derici MK, Ergün H. Short-term use of metamizole sodium versus diclofenac sodium in acute renal colic pain in turkish patients; a double-blind, observational study. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 15-22

Conclusion: Our results indicate that i.m. 1 g metamizole sodium is equally effective as i.m. 75 mg diclofenac sodium for two hours of observation period in acute renal colic treatment.

Key Words: Renal colic, metamizole sodium, diclofenac sodium

Sonuç: Sonuçlarımız akut renal kolik tedavisinde i.m. 1 g metamizol sodyumun, iki saatlik gözlem dönemi için i.m. 75 mg diklofenak sodyum kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal kolik, metamizol sodyum, diklofenak sodyum

INTRODUCTION

Renal colic is one of the most frequent reasons for emergency department visits. Clinically the pain intensity is very high and needs to be treated immediately with appropriate analgesics. In available countries such as Turkey, Brazil and Spain, metamizole sodium (dipyrone) is one of the most frequently used first line analgesic agents for colic pain (1). Another first line drug is diclofenac and is also employed commonly in renal colic pain by parenteral route (1)

Due to the high intensity of pain in renal colic, the main goal of the physicians is to decrease the pain intensity as soon as possible. In emergency service conditions, diclofenac sodium is the drug of choice in the management of renal colic pain.

However, it has been reported recently that increased side effects such as dyspeptic complaints, nausea and gastrointestinal (GI) irritation, as well as reporting of GI bleeding, hypertension, stroke, tissue necrosis (2), cardiac symptoms (3), and different degrees of anaphylactic reactions (4-6) have led to the re-emergence of alternative therapies (7, 8). In early and recent discussions, there are arguments that metamizole sodium at a standard dose of 1 g fails to effect immediately (9-11). A search in the literature about comparative studies shows that there are conflicting results (1, 12-14). In a study different i.m. doses of metamizole sodium (1 g, 2 g) and diclofenac sodium (75 mg) were found equally

effective (15). However in a meta-analysis by Edwards et al. It is stated that single dose metamizole sodium was of similar efficacy to other analgesics used in renal colic pain although intramuscular metamizole sodium was less effective than diclofenac 75 mg (1).

In the present study we designed the study protocol to compare the efficacy and safety of the most common employed drugs metamizole sodium and diclofenac sodium and to evaluate the current practice of urinary colic pain management in a double-blind, observational, two-center study design.

MATERIAL and METHOD

This double-blind observational study was conducted after Institutional review board approval, in the emergency services of Numune State and İbn-i Sina University Hospitals in Ankara, Turkey. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Subjects and inclusion criteria

During the data collection period of our study (two months) patients who were diagnosed with renal colic and received only metamizole or only diclofenac treatment were admitted to the study. The primary emergency department physicians were aware of the study, but they were asked not to be affected in choosing any treatment option for acute

renal colic pain management. They were asked to continue their daily practice and gave their decision as if there was not any study conducted.

Total of 88 adult patients including male (n=53) and female (n=35) with renal colic pain, aged between 18 - 65, were enrolled in the study. Renal colic was diagnosed with clinical features, urine analysis and X-Ray examinations. Only those patients who received an order of either metamizole sodium (1 g, i.m.) or diclofenac sodium (75 mg, i.m.) were enrolled for the next 2 hours of observation period. Since another aim of the study was to evaluate the current practice, was not prepared randomization schema for the study. Treatment order was decided by the physicians who were not involved in data collection, and work full time in the emergency department service. The physicians of emergency department performed the examination, decided which of the drug were

appropriate for the patient, gave the order and was responsible for the primary patient care, while the other physician who was uninformed about treatment was responsible for data collection during the whole study period. Rescue treatment need or any other medical interventions were decided by the emergency department physicians, as well. Data obtained from the patients who needed rescue treatment were not included, since some of them received their rescue medication before the two hours observation period. The final distribution of the patients in the study groups were demonstrated in Figure 1.

Exclusion criteria

Patients were excluded if they had pre-treatment with any spasmolytic or analgesic drug in the previous 12-hours, contraindications for the usage of metamizole sodium or any other NSAIDs, any pre-existing disease or conditions and/or any concomitant

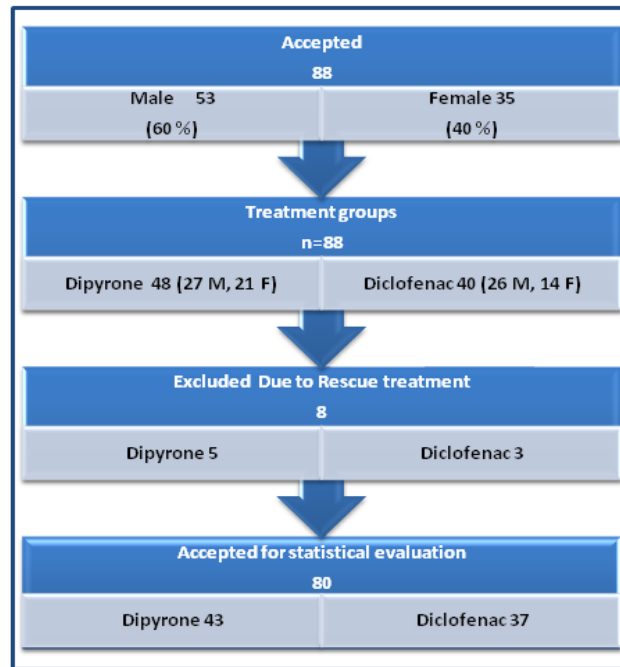


Figure 1. Distribution of the patients in the study groups. Total of 88 adult patients including male (n=52) and female (n=36) patients with renal colic pain, aged between 18 - 65, were enrolled in the study. Forty-eight of (55%) patients received metamizole sodium 1 gr and 40 (45%) of patients received diclofenac sodium 75 mg via i.m. route. Rescue treatment was required for 5 patients (10%) in metamizole sodium group and in 3 patients (8%) in diclofenac sodium group. Data obtained from the patients who needed rescue medicine were not included in final statistical evaluation

therapy that may interfere with the mode of action of the study drugs. Patients with impaired compliance were excluded from the trial as well.

Pain measurement

Pain intensity was measured by using visual analogue scale (0-100 mm) and 5-point verbal score before (baseline) and after 30, 60, 90 and 120 minutes of i.m. drug administration. The visual analog scale was a 100 mm long horizontal line with marked on both ends as "0" (no pain), and "100" (the worst pain that can be imagined). The verbal score points were as follows: 0: no pain, 1: mild pain, 2: moderate pain, 3: severe pain, 4: very severe pain. Blood pressure was also monitored synchronously at the pain measurement time points.

Patients were observed for at least 2 hours. The data of the patients who did not respond to the study medication and who needed a rescue treatment (according to the primary emergency department physician) was excluded from further analysis.

Patient and physicians satisfaction

At the end of the observation period (2 hours), both the patient and the investigator (observing physician, n=4) were asked to evaluate the effectiveness of the study drug by using a 4-point rating scale: not effective (1), slightly effective (2), effective (3), very effective (4) and excellent (5).

Statistical methods

Age distribution, patient and physician satisfaction and pain scores (VAS and verbal scores) for both groups were analyzed using the unpaired Student's t test. The Kolmogorov-Smirnov test (with Lilliefors' correction) has been used to test data for normality of the population. A p value of less than 0,05 was considered significant. The Pearson Product Moment Correlation Test has been performed for measuring the correlation between the methods used to measure the pain intensity.

RESULTS

Total of 88 adult patients including, 35 female (40%) and 53 male (60%) were enrolled into the study. Sex, age and baseline pain intensities were not significantly different in either of the treatment groups or between the study centers. The demographic data for both groups were tabulated in Table 1.

Table 1. Demographic data of the enrolled patients

Group	n	Gender	Age (\pm SD)
Metamizole sodium	48	27 M, 21 F	33,7 \pm 11,7
Diclofenac	40	26 M, 14 F	36,4 \pm 11,2

M: Male , F: Female , n : Number of patients

Forty-eight (55%) patients received metamizole sodium 1 gr and 40 (45%) patients received diclofenac sodium 75 mg via i.m. route.

Rescue treatment was required for five patients (10%) of metamizole sodium group and for three patients (8%) of diclofenac sodium group.

The differences between the treatment groups were insignificant for all time points measured. Neither the results of the visual analogue scale nor the 5-point verbal score showed difference between the two treatment groups (Figure 2 and 3). There was a good correlation between the methods used to measure the pain intensity ($r=0,93$)

The evaluation of the study drugs by the patient and the investigator, who was uninformed about study drugs, did not differ between the two groups. The average patient satisfaction scores (\pm SEM) were 3,88 (0,10) and 4,11 (0,11) for metamizole sodium and diclofenac groups, respectively. The average physician satisfaction scores (\pm SEM) were 4,09 (0,07) and 4,30 (0,11) for metamizole sodium and diclofenac groups, respectively. The median score for both patient and physician satisfaction score for both groups was 4.

Both treatments were well tolerated and none of the observed side effects were serious. None of the patients in each group had any significant blood pressure change.

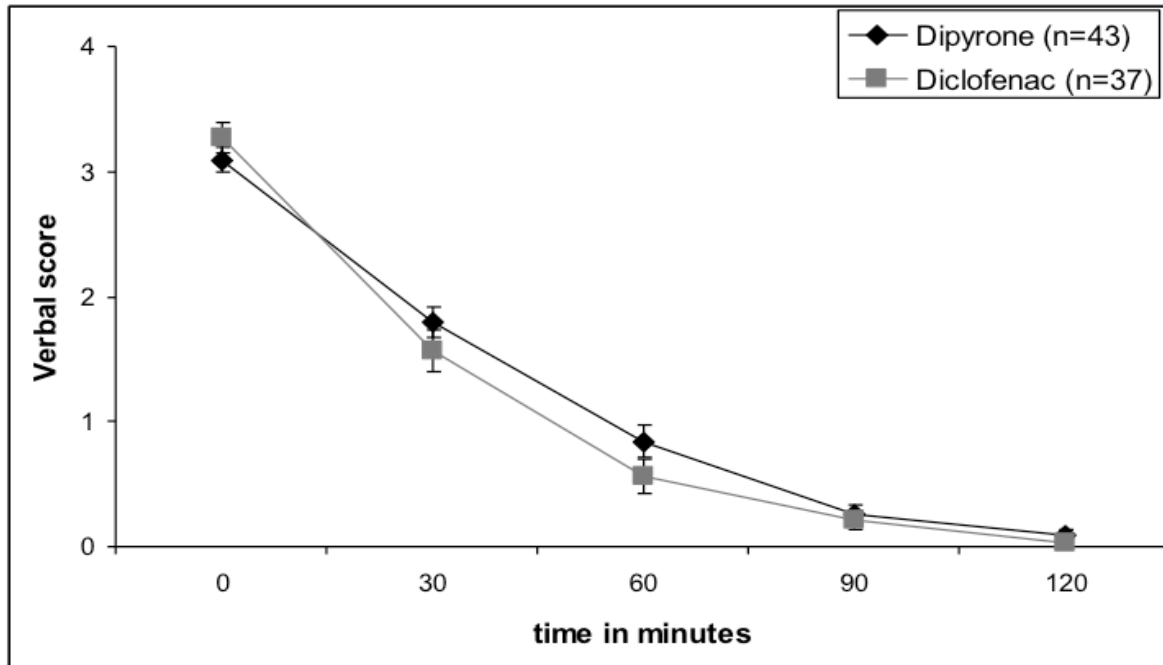


Figure 2. Time course of pain intensity measured by verbal scale (0: no pain; 4: worst pain score) after i.m. injection of dipyrone sodium (1g) or diclofenac sodium (75 mg). Time-zero indicates the baseline pain intensity. Data are mean values (\pm S.E.M) of verbal scale score of 37 patients for diclofenac group and 43 patients for dipyrone group.

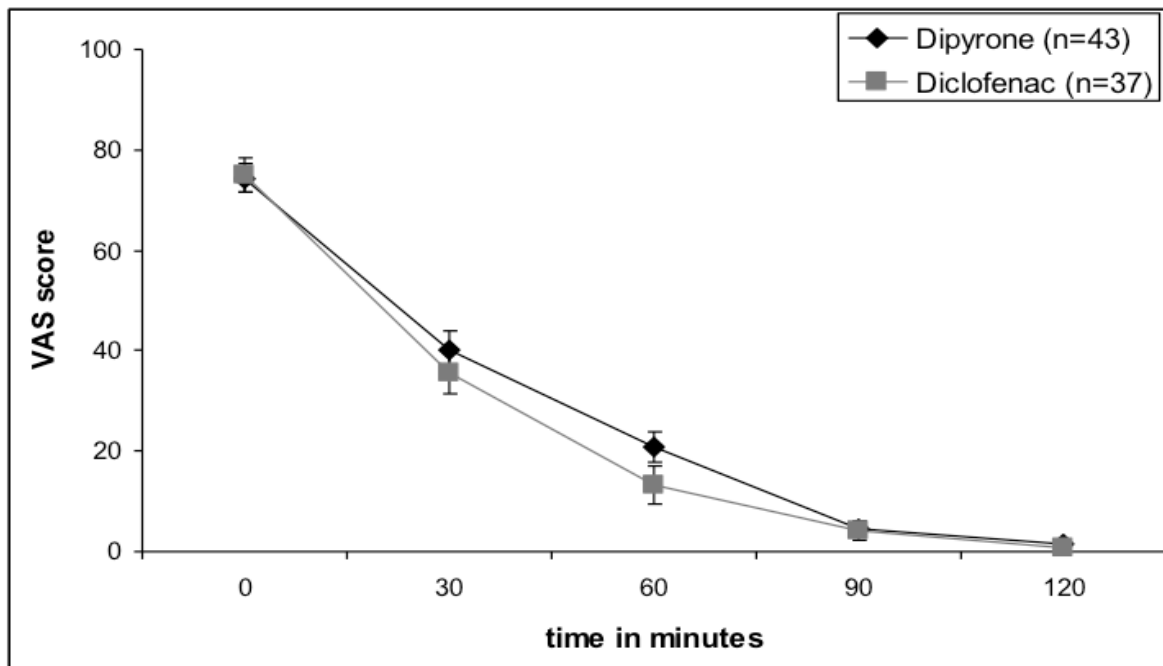


Figure 3. Time course of pain intensity measured by visual analogue scale (100 mm) after i.m. injection of dipyrone sodium (1g) or diclofenac sodium (75 mg). Time-zero indicates the baseline pain intensity. Data are mean values (\pm S.E.M) of verbal scale score of 37 patients for diclofenac group and 43 patients for dipyrone group.

DISCUSSION

In a previous study, metamizole sodium (1 g) and diclofenac sodium (75 mg) were compared in acute renal colic and the efficacies of the drugs were found to be equipotent (15). In the same study, another group of patients received 2 g of metamizole sodium and the efficacies of the drug was found almost equivalent to 1 g metamizole sodium and 75 mg diclofenac sodium (15). Therefore, this study was designed in two groups as 1 g metamizole sodium and 75 mg diclofenac sodium via i.m. route, which are also the daily practices in most of the emergency departments in Turkey.

Despite intense studies (12, 14-17) and a meta-analysis (1), there is still some debate on the effectiveness of metamizole sodium in urinary colic pain management in Turkey. Since most of the discussions are based on the personal experience of some physicians and there is not any evidence on the lower efficacy of metamizole sodium was conducted the present observational trial. There may some reasons for these experiences. For instance; almost all of the studies were conducted in other countries and since pain is a subjective sensation, it can be affected by cultural and ethnic factors, therefore the results may be different for Turkish population.

Another point is the pharmacogenetic variations in drug efficacy. In the past few decades, studies in pharmacogenetics have uncovered significant differences among various racial and ethnic groups, in metabolism, clinical effectiveness, and adverse-effect profiles of many clinically important drugs (18). In recent years, the polymorphism of drug metabolizing enzymes has been investigated among the Turkish population (19). With the data obtained it has been concluded that the frequency of the polymorphism in Turkish population is similar to other Caucasian populations (19). However, since it is not exactly known which of the metabolites of metamizole sodium are active or which of the many

metabolizing isoenzymes (CYP-P450 isoenzymes) are responsible in metamizole sodium metabolism to produce its analgesic effect, it is not possible to speculate on this issue. However the results of the present and previous studies were not in favor for such a special pharmacogenetic variation for Turkish population (20). The present results are in accordance with the previously reported studies. As a result and 1 g i.m. metamizole sodium was found to be as effective as 75 mg i.m. diclofenac (21,22).

Some of the pharmaceutical preparations of metamizole sodium were in combinations with smooth muscle relaxant agents (i.e. hyoscine-N-butyl bromur) in the past. In clinical practice those combined pharmaceutical forms of metamizole sodium were used widely for colic pain. After the evaluation of metamizole sodium's self smooth muscle relaxant effect, and the minor beneficial contribution of the additional smooth muscle relaxant agents, the combined pharmaceutical formulations of metamizole sodium were changed to a single preparations (17, 23-25). However, this change resulted in more frequent use of 1 g of metamizole sodium instead of 2.5 g, which was the dosage of the combined preparation. Even though it has been found that 1 g of metamizole sodium is as effective as 2 g metamizole sodium in pain management in the previous studies, it is obvious that lowering the dosage will effect the onset and as well as the duration of the efficacy of the drug (16). In the present study, we found that the analgesic action of metamizole sodium becomes apparent slightly slower than diclofenac. This may be the reason why the physicians have the misperception that metamizole sodium is less effective than diclofenac, as they are primarily focused on the immediate pain relief.

In the study, pain measurement time points were set at standard minutes after drug intake (30, 60, 90 and 120 minutes). There was not any statistically significant difference at these time points between the treatment groups. However, any differences which

will appear between the measured time points and affect the physician's opinion about the effectiveness can not be excluded. Metamizole sodium (1 g) and diclofenac sodium (75 g) tmax values after i.m. injection are 1,7 h and 0,5 h, respectively (26, 27). This shows that diclofenac has an advantage for a faster absorption and onset of action. However, this was not apparent on the results obtained in this study.

Beside the treatment of pain there are several other points, which need to be considered in clinical practice. Adverse effects of NSAIDs are very common and some of them are serious. In our comparative study no serious adverse events were reported in both groups. However, in a comparative study evaluating the safety of non-narcotic analgesics (metamizole sodium, aspirin, diclofenac and paracetamol) after their use for short periods of time, showed that the excess mortality attributed to each of these drugs were as follows: metamizole sodium - 25/100 million, aspirin - 185/100 million, diclofenac - 592/100 million, paracetamol - 20/100 million (28). This results indicates that the adverse effects should always be kept in mind in addition to their efficacy.

Another important point in renal colic pain

management is the cost of the overall treatment. Especially for frequently seen disorders it has a tremendous impact from the societal perspective. Small differences in cost are growing with the high prevalence rate. In our study, design of the pharmacoeconomic impact of these treatment options was not analyzed. However, a rough cost analysis of a single injection of metamizole sodium or diclofenac showed that metamizole sodium has an apparent lower cost than diclofenac sodium.

In this study, 1 g metamizole sodium, which is 13% of the daily maximum and 33% of a single therapeutic dose was used. In contrast, 75 mg diclofenac sodium is 50% of the daily maximum and 100% of a single therapeutic dose. This provides an advantage when metamizole sodium is employed for both the patient and the physician to continue with the same drug after initial treatment, when needed.

In conclusion, Turkish experience of acute renal colic pain treatment in the emergency departments is reported. Data obtained in this study indicates that metamizole sodium (1 g) is as effective as diclofenac sodium (75 mg) after i.m. injection in renal colic pain patients.

REFERENCES

1. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrrone for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD003867.
2. Giovannetti M, Machado MA, Borrelli Júnior M, Ikejiri CI, Alonso N, Branco PD. Tissue necrosis: a side effect of sodium diclofenac: report of cases and discussion of the physiopathology. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1993;48(1):39-42.
3. Cagliyan CE, Balli M, Tekin K, Turkmen S, Tanboga HI. Kounis syndrome triggered by diclofenac sodium injection which leads to myocardial infarction and cardiac arrest. *Journal of Cardiology Cases.* 2013;8(1):e17-e19.
4. Singh R, Bansal D, Baduni N, Vajifdar H. Anaphylactic reaction to intravenous diclofenac. *Indian J Crit Care Med* 2011;15:37-9.
5. Neki N, Sharma R, Gupta S, Gupta H, Manie T. Case Report_Anaphylactic Reaction to Intramuscular Diclofenac. *Case Reports from the Tropics.* 2013;1(1): e2.
6. Colak S, Gunes H, Afacan MA, Kandis H, Erdogan MO, Ayranci M, Saritas A. Anaphylaxis after intramuscular injection of diclofenac sodium. *Am J Emerg Med.* 2014 Jul;32(7):815.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2013.12.049.

7. Godara S., Srivastava R., Vashist M., & Godara R. Lornoxicam versus diclofenac sodium in acute renal colic: a prospective randomized trial. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017;2(2):193-198.
8. Shams-Vahdati S, Robaei N, Habibollah P, Jafari-Rouhi A, Mohammadi S, et al. Paracetamol vs. Intravenous Morphine Plus Diclofenac in Renal Colic Pain: A Randomized Clinical Trial, *Nephro-Urol Mon*. 2018;10(4):e77193. doi: 10.5812/numonthly.77193.
9. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol*. 2018 ;73(4):583-595. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001.
10. Garc a-Alonso Dr. F. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *European Journal of Clinical Pharmacology* 40 (2004): 543-6.
11. K tter T, da Costa BR, F ssler M, Blozik E, Linde K, J ni P, et al. Metamizole-Associated. Adverse events: A systematic review and metaAnalysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4): e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918.
12. Miralles R, Cami J, Gutierrez J, Torne J, Garc s JM, Badenas JM. Diclofenac versus dipyron in acute renal colic: a double-blind controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987; 33(5):527-8.
13. Marthak KV, Gokarn AM, Rao AV, Sane SP, Mahanta RK, Sheth RD, Chavda KD, Rane BS, Vaidya AB. A multi-centre comparative study of diclofenac sodium and a dipyron/spasmolytic combination, and a single-centre comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in India. *Curr Med Res Opin*. 1991; 12(6):366-73.
14. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(6):543-6.
15. EMuriel-Villoria C, Zungri-Telo E, Diaz-Curiel M, Fernandez-Guerrero M, Moreno J, Puerta J, Ortiz P. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyron, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995; 48(2):103-7.
16. Muriel C, Ortiz P. Efficacy of two different intramuscular doses of dipyron in acute renal colic. *Cooperative Study Group. Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1993; 15(7):465-9.
17. Sanahuja J, Corbera G, Garau J, Pla R, Carmen Carre M. Intramuscular diclofenac sodium versus intravenous Baralgin in the treatment of renal colic. *DICP*. 1990; 24(4):361-4.
18. Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA. Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. *J Natl Med Assoc*. 2002; 94(10 Suppl):1-26.
19. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kayaalp SO, Bozkurt A. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60(5):337-42.
20. Tulunay FC, Erg n H, G lmez SE,  zbenli T,  zmenođlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlıkbaş A, G ksan B, İnan L. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin®) tablets in the treatment of acute migraine attacks: A double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled multi-center study. *Funct Neurol* 2004, 19(3):197-202.
21. Saray A, Buyukkocak U, Cinel I, Tellioglu AT, Oral U. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast*. 2001; 43(3):71-6.
22. Ko y đit ID, G lmez SE, Kaya M, Erg n H, Mocan A, Tulunay FC. Efficacy & safety of preemptive Celecoxib, Rofecoxib or dipyron treatment in third molar surgery: A preliminary report. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31 Suppl 1: A67.
23. Zwergel U, Felgner J, Rombach H, Zwergel T. Current conservative treatment of renal colic: value of prostaglandin synthesis inhibitors *Schmerz*. 1998; 12(2):112-7.
24. Lloret J, Munoz J, Monmany J, Puig X, Bonastre M, Brau J, Sola J, Domingo P, Jane F. Treatment of renal colic with dipyron. *Curr Ther Res*. 1987; 42(6):1119-1128.
25. Ergun H, Ayhan IH, Tulunay FC. Pharmacological characterization of metamizol-induced relaxation in phenylephrine-precontracted rabbit thoracic aorta smooth muscle. *Gen Pharmacol*. 1999; 33(3):237-41.
26. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28(3):216-34.
27. Kurowski M. Pharmacokinetics and biological availability of diclofenac preparations following intramuscular injection of 75 mg and oral administration of 150 mg of active drug. *Z Rheumatol*. 1988; 47(1):37-42.
28. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(12):1357-65.

Çeşitli nörolojik hastalıklarda herpes simpleks virüs tip 1 pozitifliği

Herpes simplex virus type 1 positivity in various neurological diseases

Aylin ALTAY KOÇAK¹, Meryem ÇOLAK¹, Ceyla İRKEÇ², Ayşe SERDAROĞLU³, Anıl AKTAŞ-TAPISIZ⁴, Hasan TEZER⁵, Havva AVCIKÜÇÜK⁶, Işıl FİDAN¹, Seçil ÖZKAN⁷, Gülendam BOZDAYI¹

ÖZET

Amaç: Herpesvirüsler, immün yetmezliği olan ve olmayan çocuk ve yetişkinlerde görülen, önemli morbidite ve hatta mortalite ile seyredabilen çeşitli nörolojik hastalıklara yol açmaktadır. Bu virüsler ensefalit etiolojisinde önemli rol oynamakla birlikte multipl skleroz, Guillain Barre Sendromu gibi nörolojik hastalıklardaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda bu hastaların çok az bir kısmında virüs tespit edilebilmiştir. Fakat özellikle multipl skleroz patogeneğinde olmak üzere diğer bir çok nörolojik hastalıkta virüslerin, hastalığın tetikleyicisi olabileceği ve hastalığın ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, nörolojik şikayetleri nedeniyle hastanemizin çeşitli kliniklerine başvuran hastalarda HSV-1 DNA varlığının real time PCR yöntemiyle saptanması ve pozitif bulunan hastalarda klinik tablonun gözden geçirilmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza, Hastanemiz Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Nisan 2014-31 Ocak 2016 tarihleri arasında örnekleri gönderilen 150 hasta dahil edilmiştir. Spin-kolon yöntemiyle (High Pure Viral Nucleic Acid Kit, Roche, Almanya) DNA izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen DNA'lar Light Cycler 2.0 (Roche, Almanya) cihazında

ABSTRACT

Objective: Herpesviruses are etiology of various neurological disorders causing morbidity and also mortality in both immunocompetent and immunocompromized children and adults. Viruses play an important role in etiology of encephalitis but their role is still unclear in neurologic diseases such as multiple sclerosis or Guillain-Barre syndrome. Studies revealed that only in few cases, viruses were isolated. But viruses are thought to have a role in triggering the diseases process or progression of the diseases in pathogenesis of neurological disorders, especially in multiple sclerosis. The aim of this study was detection of HSV-1 DNA by Real Time PCR in patients applying to our hospital with neurological symptoms and review of clinical picture in positive patients.

Methods: Totally 150 patients whose samples sent to Molecular Microbiology Laboratory between 1 April 2014- 31 January 2016 were included in this study. DNAs were extracted by spin-column method (High Pure Viral Nucleic Acid Kit,Roche,Germany). Amplification was done by Real time PCR method

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

⁴Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

⁵Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

⁶29 Mayıs Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

⁷Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Gülendam BOZDAYI

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Beşevler Ankara - Türkiye
Tel : +90 312 202 54 76 E-posta / E-mail : gbozdai@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.08.2017
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.10337

Altay-Koçak A, Çolak M, İrkeç C, Serdaroğlu A, Aktaş-Tapisız A, Tezer H, Avciükük H, Fidan I, Özkan S, Bozdayı G. Çeşitli nörolojik hastalıklarda herpes simpleks virüs tip 1 pozitifliği. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 23-30

Real Time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle (LightCycler® HSV1/2 Qual Kit, Roche, Almanya) çalışılmış ve sonuçlar kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların HSV-1 IgM ve HSV-1 IgG antikorları ELISA yöntemiyle (DIA. PRO, Milano, İtalya) çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 164 örneğin %82.9'u (136/164) beyin omurilik sıvısından (BOS), %17.1'i (28/164) kandan oluşmaktadır. Bu örneklerin real time PCR ile %4.8'i (8/164) HSV-1 DNA pozitif bulunurken, aynı anda çalışılan HSV-2 DNA ise tüm örneklerde negatif bulunmuştur. Seroloji bakılan hastaların %6.2'sinde (2/32) HSV-1 IgM pozitif bulunurken, HSV-1 IgG ise hastaların %57.9'unda (11/19) pozitif bulunmuştur. BOS ve kan örnekleri çalışılan hastalarda, HSV-1 DNA pozitifliği ile yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pozitif bulunan hastaların 3 (%50)'ü Herpes simpleks ensefaliti ile ilişkilendirilmiştir. Diğer hastaların ise multiple skleroz, Guillain Barre Sendromu, Wilson hastalığı gibi tanıları mevcuttur.

Sonuç: Güvenilir ve duyarlı bir yöntem olan real time PCR sayesinde nörolojik semptomlu hastalara kısa sürede sonuç verilebilmekte, düşük pozitiflikler yakalanmaktadır. Bu sayede tedaviye erken başlanarak sekellerin gelişmesi engellenebilmektedir. Özellikle multiple skleroz ve Guillain Barre Sendromu gibi nörolojik rahatsızlıkların da HSV-1 ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle, diğer nörolojik rahatsızlığı olan hastalarda da HSV-1 çalışılmasının anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: HSV, multiple skleroz, Guillain Barre sendromu, Wilson hastalığı, PCR

(LightCycler®HSV1/2 QualKit, Roche, Germany) in LightCycler 2.0 (Roche, Germany) device and the results were evaluated qualitatively. HSV-1 IgM and HSV-1 IgG antibody titres of the patients were studied by ELISA (DIA. PRO, Milan, Italy).

Results: Totally 164 samples were composed of 82.9% (136/164) CSF and 17.1% (28/164) blood. HSV-1 DNA was found positive for 4.8% (8/164) of samples while all samples were negative for HSV-2 DNA. HSV-1 IgM was positive for 6.2% (2/32) and HSV-1 IgG was positive for 57.9% (11/19) of patients. There was no statistically significant difference between HSV-1 DNA positivity in blood and CSF samples of patients and their ages and gender. Three (50%) of positive patients were associated with Herpes simplex encephalitis, the other positive patients had multiple sclerosis, Wilson disease and Guillain Barre syndromes.

Conclusion: Real time PCR is a reliable and sensitive method for giving results in short time to patients with neurological symptoms and detecting low positive results. Thus early treatment prevents sequels. There are studies demonstrating the relation of HSV-1 with neurological disorders especially multiple sclerosis and Guillain Barre syndrome. Therefore, we consider that testing HSV-1 can be sensible for the patients with variable neurological disorders.

Key Words: HSV, multiple sclerosis, Guillain Barre syndrome, Wilson disease, PCR

GİRİŞ

Viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, nörolojik hastalıkların önemli nedenlerindedir ve çeşitli şiddette menenjit, ensefalit ve miyelit ile sonuçlanabilmektedir. Bu klinikle ilgili en sık tanımlanan virüsler; enterovirüsler, herpesvirüsler ve arbovirüslerdir (1). Herpes simpleks virüs (HSV), çift zincirli bir DNA'ya sahip, büyük ve zarflı virüsler olan Herpesviridae ailesindedir ve HSV enfeksiyonlarının

büyük çoğunluğu çocukluk çağına meydana gelmekte ve latent kalmaktadır. Yaşam boyu, immün sistemin baskılanması ve reaktivasyon gibi nedenlerden dolayı nöksler ile seyretmektedir. Enfeksiyon nadiren ensefalit gibi daha ciddi komplikasyonlara ilerleyebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde HSV-1, çocuklarda ve yetişkinlerdeki sporadik ensefalitlerin tanımlanmış en yaygın sebebidir (2,3). Bazı benzer

nörolojik semptomları olan birtakım nörolojik hastalıklarda ise HSV enfeksiyonu fark edilememekte ve hastalığın klinik tablosunda HSV atlanabilmektedir. Bu gibi durumlarda hastalığın seyrindeki değişikliklerde viral etkenler de düşünülmesi ve tedavi ona göre düzenlenmelidir.

HSV ile ilişkili enfeksiyonlarda, virolojik tanı için hücre kültürü ve viral antijen ve antikorların immünolojik olarak saptanmasının yerini, günümüzde artık moleküler yöntemler almaktadır. Bu durum nükleik asit testlerinin; hızlı sonuç alınması, geniş çeşitlilikte klinik örnek kullanılabilmesi, otomasyon kapasitesi, kontaminasyon riskinin azalması ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün olması gibi birçok avantajına bağlıdır (4).

Yüksek morbidite ve mortaliteye bağlı olarak, MSS enfeksiyonlarında HSV tanısını koymak ve en kısa sürede tedaviyi başlatmak çok önemlidir. Özellikle 18 yaş altı ve immün sistemi baskılanmış bireylerde reaktivasyon sonucu nöronal yayılım ile ensefalit gibi komplikasyonlara yol açması, HSV tanısının en hızlı şekilde konmasını gerektirmektedir. Çalışmamızın amacı, nörolojik şikayetleri nedeniyle hastanemizin çeşitli kliniklerine başvuran hastalarda HSV-1 DNA varlığının real time PCR yöntemiyle saptanması ve pozitif bulunan hastalarda klinik tablonun gözden geçirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Hastanemiz Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Nisan 2014-31 Ocak 2016 tarihleri arasında Nöroloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve diğer kliniklerden (Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım, Baş Ağrısı Araş. ve Uygulama Merkezi, Beyin Cerrahisi, Hematoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İç Hastalıkları, Psikiyatri) başvuran 5 aylık ile 82 yaşları (kan örneği çalışılan hastalar için SD=25,25±24,56; BOS örneği çalışılan hastalar için SD=34,57±22,59) arasında 77 (%51.3)'si kadın, 73 (%48.7)'ü erkek olmak üzere toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan; 136 (%82.9) BOS, 28 (%17.1) kan olmak üzere toplam 164 örnek gönderilmiştir. Hastaların

%5.3 (8/150)'ünün kan ve BOS örnekleri birlikte yollanmıştır. Laboratuvarımıza gönderilen kan ve BOS örneklerinden, kan örnekleri 3000 devirde 5 dk santrifüj edilip serum kısmı ayrılarak, BOS örnekleri ise direkt olarak, çalışma zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır.

Seroloji

Hastaların HSV-1 IgM ve HSV-1 IgG antikorları ELISA yöntemi ile (DIA. PRO, Milano, İtalya) çalışılarak üreticinin talimatları doğrultusunda uygulandı. Çalışmanın sonunda mikroplak, spektrofotometrede (TECAN, İsviçre) 450 nm dalga boyunda okutularak elde edilen optik dansite (OD) sonuçları değerlendirildi. Üreticinin talimatlarına göre, HSV-1 IgM testi için negatif kontrol OD < 0.200, pozitif kontrol OD > 1.000 ise testin doğru çalıştığı kabul edildi. HSV-1 IgG testi için ise, kalibratör 1 (CAL 1) < 0.150, kalibratör 2 (CAL 2) > CAL1+0.100, kalibratör 6 (CAL 6) > 1.000 ise testin doğru çalıştığı kabul edildi. HSV-1 IgM testinin eşik değeri (cut-off) negatif kontrolün optik dansitesine 0.250 eklenerek hesaplandı ve hasta sonucu 1.0'dan küçük ise negatif, 1.2'den büyük ise pozitif, 1.0-1.2 arasında ise şüpheli olarak kabul edildi. HSV-1 IgG testinin eşik değeri (cut-off) ise 5 arbU/ml'dir. Kitlerin kullanım kılavuzunda, kullanılan yöntemin çapraz reaksiyon göstermediği ve duyarlılığının ve özgüllüğünün >%98 olduğu belirtilmektedir.

Nükleik Asit İzolasyonu ve Real Time PCR Yöntemi ile amplifikasyon (DNA çoğaltılması)

Klinik örneklerden DNA izolasyonu "Spin-Kolon" yöntemi ile "High Pure Viral Nucleic Acid Kit" (Roche, Almanya) kullanılarak yapılmıştır. Viral DNA eldesi üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA'lar amplifikasyon yapılarına kadar -20°C'de saklanmıştır. Kapiller tüplerin her birine 10 µl master mix ve 10'ar µl izole edilmiş DNA örneklerinden koyularak toplam 20 µl reaksiyon hacmi elde edilmiştir. Kapiller tüpler 2000 devirde 10 sn santrifüj edilerek Light Cycler® 2.0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazına yüklenmiştir. İzole edilen viral DNA'ların amplifikasyonu Real Time PCR yöntemi (LightCycler® HSV1/2 Qual Kit, Roche, Almanya) ile Light Cycler® 2.0 (Roche Applied Science, Almanya)

cihazında çalışılmış ve sonuçlar kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

HSV-1 sonuçları 530, HSV-2 sonuçları 560 kanalında 'absolute quantification' analizi ile değerlendirilmiştir. Saptama limiti 200 µl BOS için %95 güven aralığında 80 kopya/ml'dir. Kitin HSV-1 ve HSV-2 analizleri arasında çapraz reaksiyon bulunmamaktadır.

Analizlerde kullanılan negatif kontrollere ait eğrilerde pik görülmemiştir. Negatif sonuçların değerlendirilmesi ve analizlerin doğruluğunun kontrolü LightCycler® 2.0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazının 610 kanalında 'absolute quantification' analizinde internal kontrol ile sağlanmıştır.

İstatistiksel analiz olarak 'Fisher's Exact Test' yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 150 hastadan alınan 164 örneğin %82.9 (136/164)'u BOS, %17.1 (28/164)'i kandır. Bu örneklerin real time PCR ile %4.8 (8/164)'i

HSV1 pozitif bulunmuştur. Pozitif örneklerin %62.5 (5/8)'i BOS, %37.5 (3/8)'i kan örneğidir. Hastaların %5.3 (8/150)'ünün hem kan hem de BOS örnekleri çalışılmış ve bu hastalardan sadece birinde, her ikisi de pozitif saptanmıştır. Örneklerin %4.8 (8/164)'inde HSV-1 DNA pozitif bulunurken, aynı anda çalışılan HSV-2 DNA ise tüm örneklerde negatif bulunmuştur. Pozitif bulunan 5 BOS örneğinin ikisi aynı hastanın iki hafta ara ile gönderilmiş örnekleridir ve eş zamanlı olarak kan örneği de gönderilmiş ve pozitif bulunmuştur, dolayısıyla hastaların %4 (6/150)'ü HSV-1 DNA pozitifdir (Tablo 1).

Hastaların %21.3 (32/150)'ünün HSV-1 IgM, %12.6 (19/150)'ünün ise HSV-1 IgG sonuçları mevcuttur. Seroloji bakılan hastaların %6.2 (2/32)'sinde HSV-1 IgM pozitif bulunmuştur. HSV-1 IgG ise hastaların %57.9 (11/19)'unda pozitif bulunmuştur. PCR pozitif hastaların seroloji (IgM, IgG) sonuçları incelendiğinde; bir hastada IgM, iki hastada IgG pozitifliği görülmüştür. IgM'i pozitif olan hastanın IgG testi çalışılmamıştır. IgG'si pozitif olan hastaların ise IgM sonuçları negatiftir (Tablo 1).

Tablo 4. BOS ve serumda Real Time PCR ile HSV-1 pozitifliği ve pozitif hastaların seroloji sonuçları

	Real Time PCR Pozitif				Seroloji Pozitifliği	
	Kadın (n/Yaş) (n=4)	Erkek (n/Yaş) (n=2)	BOS (n=4)	Serum (n=2)	HSV IgM Pozitif (n=1)	HSV IgG Pozitif(n=2)
<i>Klinik</i>						
<i>Ensefalit (n=3)</i>	2/(1,4)	1/(65)	2	1	1	-
<i>Multiple Skleroz (n=1)</i>	1/(49)	-	1	-	-	-
<i>Guillain Barre Sendromu (n=1)</i>	1/(5)	-	1	-	Negatif	1
<i>Wilson Hastalığı, Karaciğer transplantasyonu (n=1)</i>	-	1/(24)	-	1	Negatif	1

BOS p=0.631, Serum p=0.596 (Fisher's Exact Test)

Çalışmamızın sonuçlarını cinsiyete göre incelediğimizde; kadın hastaların %5 (4/77)'i, erkek hastaların da %2.7 (2/73)'si pozitif bulunmuştur. Cinsiyet ile BOS ve kan örneklerindeki HSV1 DNA pozitifliği arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Fisher's exact test). Pozitif hastaları yaşlarına göre değerlendirdiğimizde ise %50 (3/6)'sinin 18 yaş altı, %50 (3/6)'sinin ise 18 yaş üstü olduğunu görmekteyiz. BOS ve kan örnekleri çalışılan hastalardaki HSV1 DNA pozitifliği ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fisher's exact test).

Geldikleri kliniklere göre incelendiğinde ise örneklerin %65 (108/164)'i nöroloji kliniklerinden (erişkin ve çocuk), %13 (21/164)'ü çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinden, %10 (16/164)'ü enfeksiyon hastalıkları kliniklerinden (erişkin ve çocuk), %8 (13/164)'i çeşitli yoğun bakım servislerinden ve kalan %4 (6/164)'ü diğer kliniklerden (Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım, Baş Ağrısı Araş. ve Uygulama Merkezi, Beyin Cerrahisi, Hematoloji, İç Hastalıkları, Psikiyatri) gönderilmiştir.

Pozitif hastaların 2 (%33.3)'si çeşitli yoğun bakım servislerinde, 3 (%50)'ü nöroloji servisinde, biri (%16.7) ise çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde tedavi almıştır. Pozitif hastaların 3 (%50)'ü *Herpes simplex* ensefaliti ile ilişkilendirilmiş, diğer hastaların multiple skleroz, Guillain Barre Sendromu ve Wilson hastalığı gibi tanıları mevcuttur.

HSV1 DNA pozitif bulunan hastaların klinik tabloları incelediğinde; herpes ensefaliti tanısı almış üç hasta bulunmaktadır. Hastaneye başvurusundan bir hafta önce kaplıcaya gitme öyküsü bulunan, baş ağrısı, emmede azalma, göz kayması, çene ve dilinde atma şikayetleri bulunan, bir yaşında kız hasta herpes ensefaliti ön tanısıyla hastanemize kabul edilmiştir. Bilinci kapalı olduğu için lomber ponksiyon yapılamayan hastanın kan örneğinde HSV PCR çalışılmış ve HSV-1 DNA pozitif olarak saptanmıştır. İkinci hasta, konuşmada peltekleşme, uyku hali ve ateş şikayetleri olan dört yaşında kız hastadır. Ensefalit ön tanısı ile hastanemize yatışı yapılmıştır.

Epstein-Barr virus (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) PCR sonuçları negatiftir. Üçüncü hasta ise 30 yıldır depresyon ve şizofreni tedavisi olan 65 yaşında erkek hastadır. Hastaneye başvurusundan üç gün önce halsizlik, iştahsızlık, bilinç bulanıklığı, yürüyememe ve ateş gibi şikayetleri olmuştur. Ensefalit ön tanısı ile yoğun bakım servisine yatırılmıştır.

Multiple skleroz (MS) tanısı almış olan hasta 49 yaşında kadın hastadır. Hastanın uzun yıllardır devam eden ancak son bir ayda sürekli hale gelen şiddetli baş ağrısı ve buna eşlik eden bulantı-kusma, konuşma bozukluğu şikayetleri bulunmaktadır. Hastanın CMV PCR testi negatif çıkmıştır. Hastamızdaki klinik bulgular HSV ile uyumlu bulunmuştur.

Guillain Barre sendromu (GBS) tanısı almış olan hasta beş yaşındaki çocuk hastadır. Hastaneye başvurusundan yaklaşık üç hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunan hasta tükürüğünü yutamama nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurmuştur. Hastanın sağ dudağında çekilme olması nedeniyle grade 1/2 fascial paralizi olarak değerlendirilmiştir. Elektroensefalografisinde sözel bilateral fokal bozukluk, manyetik rezonans görüntülemeye heptomeningeal tutulum saptanmış, kitle saptanmamıştır. Ancak konuşması giderek bozulmuş ve bilinci progresif olarak kötüleşmiştir. Hastanın EBV ve CMV PCR sonuçları negatif çıkmıştır.

Kan örneğinde HSV-1 DNA pozitif saptanan hasta; Wilson'a bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış 24 yaşında erkektir. Transplantasyon sonrası solunum yetmezliği şikayeti ile yoğun bakım servisinde izlenmesi devam ederken konvülsiyon geçirmiştir. Wilson hastalığı sebebiyle hastanın nörolojik semptomları bulunmaktadır.

TARTIŞMA

Herpesvirüslerin toplumda yaygın olarak görülmesinden dolayı erişkinlerde her zaman ölçülebilen antikor düzeyleri bulunması ve IgM pozitifliğinin primer enfeksiyon ile tekrarlayan

enfeksiyonu ayıramaması gibi sebeplerden dolayı HSV'ye özgü IgM ve IgG antikorlarını araştıran serolojik yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Dolayısıyla bu testlerin tanı açısından bir yarar olmayıp daha çok epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır (5, 6). Herpes simpleks virüs enfeksiyonu tanısında, PCR yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Real time PCR yöntemi ise daha hızlı ve duyarlı olma avantajlarına sahiptir. Real time PCR yöntemi kullanılarak BOS'ta HSV-1 ve HSV-2 DNA saptanması, HSV ensefaliti ve herpes menenjitisi tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. HSV-1/2'nin saptanması ve ayrımı için geliştirilmiş real time PCR yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri %95'in üzerindedir (7). İnsan herpesvirüsleri, hem sağlıklı hem de immün sistemi baskılanmış kişilerde önemli morbidite ve hatta mortalite ile ilişkili çeşitli akut, subakut ve kronik nörolojik hastalıklara yol açmaktadırlar (8).

Herpes simpleks ensefaliti, eksik antiviral tedavi alan veya tedavi almayan hastalarda önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Tedavi alınmadığında, mortalite oranı %70'i aşmakta ve kurtulanların sadece %20'si normal beyin fonksiyonlarını tamamen geri kazanabilmektedir. Primer tanı ve asiklovir tedavisi, mortaliteyi ve iyileşenlerde de nörolojik sekel kalma riskini azaltmada temel oluşturmaktadır (9).

Akut sporadik viral ensefalitlerin en sık nedeni herpesvirüsler olup, nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması ve kalıcı nörolojik sekel olasılığının yüksek olması açısından önemlidir (10). İran'da 2015'te yapılan bir çalışmada, Herpes simpleks ensefaliti şüpheli 791 hastanın 44 (%5.6)'ünde real time PCR yöntemiyle HSV-1 pozitifliği saptanmıştır (9). 2015'te 239 yeni doğandan alınan BOS örnekleri ile yapılan bir başka çalışmada ise %2.1 oranında HSV DNA pozitifliği saptanmıştır (11). 1999-2013 yılları arasında, BOS örneklerinde HSV-1 PCR pozitif bulunan 21 hastanın incelendiği bir çalışmada, bu hastaların %62'sinin

(13/21) ensefalit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Sili ve ark.ları ise, 17 hastanedeki son 10 yılın herpes ensefaliti tanısı almış hastalarını taramışlar ve toplam 106 hastayı incelemişlerdir. Hastaların %69'unun HSV-PCR pozitif olduğu bulunmuştur. HSV-PCR pozitif bulunan vakaların %91'inde HSV-1 tespit edilmiştir. Toplam 97 hastanın prognostik faktörleri analiz edilebilmiştir. Hastaların %8'inin kaybedildiği, %23'ünde tam iyileşme sağlandığı ve %69'unda ise sekel kaldığı gözlenmiştir (13). Çalışmamızda da tüm örneklerdeki pozitiflik oranı %4.8 olarak bulunmuştur ve genel literatür ile uyumludur. Pozitif bulunan hastaların üçü ensefalit tanısı almıştır.

MS'in etiyolojisi bilinmemektedir, ancak MSS'de otoimmün inflamatuvar bir reaksiyon olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Hem genetik hem de çevresel faktörler hastalığın başlamasına katkı sağlayabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, MS ile enfeksiyöz bir ajanın ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (14). Ancak, herpesvirüsler ile MS gelişimi arasındaki ilişki tam olarak belirlenememiştir (8). Herpesviridae ailesi üyesi olan çoğu virüsün MS patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çünkü bu virüs ailesinin çoğu nörotropik olup, latensi geliştirirler ve periyodik olarak reaktivasyon gösterirler. Ayrıca demiyelinizasyonu indüklemeye kapasitesine de sahiptirler (15). Yapılan çalışmalar MSS'deki aktif viral enfeksiyonun MS'i tetikleyebileceği ve demiyelinizasyonu artırarak hastalığın ilerlemesinde etkili olabileceği hipotezini desteklemektedir (8, 16). Çalışmamızda da MS tanısı almış bir hastaya ait BOS örneğinde HSV1 DNA pozitif bulunmuştur.

GBS, istisnai bir organ-spesifik immün yanıt sonucu olduğu düşünülen akut flaksid paralizin en sık nedenidir. Ancak GBS'ye neden olan mekanizmaların anlaşılmasıyla ilgili bilgiler hala sınırlıdır. Özellikle, enfeksiyöz ajanlar GBS'nin olası tetikleyicileri olarak tartışılmaktadır. CMV, GBS ile ilişkili en yaygın viral enfeksiyondur ve CMV-spesifik IgM, GBS hastalarının %10-15'inde tanımlanmaktadır

(17). Bunun yanında; Varicella zoster virüsün neden olduğu herpes zoster enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan, EBV reaktivasyonu ile ilişkili ve nadiren de HSV enfeksiyonunu takiben meydana gelen GBS'ler ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır (18-22). Çalışmamızda GBS tanısı almış hastada HSV1 DNA'nın pozitif bulunması, HSV-1'in GBS'yi tetiklemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Wilson hastalığı, bakır metabolizmasının bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir rahatsızlıktır. Hastalardaki metabolizma bozukluğu adozin trifosfat 7B (ATP7B) genindeki mutasyonların sonucu olarak gelişir. Beyin tutulumunun bir sonucu olarak meydana gelen bulgular neredeyse her zaman motor sistemle sınırlıdır ve tipik olarak hareket bozukluklarını kapsamaktadır. Ana hareket bozuklukları; distoni, tremor, ataksi ve motor kontrol kaybıdır (23). Çalışmamızda Wilson'a bağlı karaciğer hastalığı bulunan bir hastanın kan örneğinde HSV-1 DNA pozitif saptanmıştır. Wilson hastalığı sebebiyle nörolojik semptomları bulunan bu hastada, hastalığın seyrindeki ufak bir değişiklikte viral etkenler de akla getirilmelidir. Bu hastada, klinik tabloyu HSV-1

enfeksiyonunun da etkilemiş olabileceğini ve klinik bulguları tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak HSV-1 ve 2 virüslerinin ikisi de nörotropiktir ve ensefalit ile menenjitin önemli sebepleridir (24). Herpesvirüslerin ensefalitteki rolü net olarak bilinmesine rağmen, MS ve GBS gibi nörolojik hastalıklardaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalığın tetiklenmesinde ve ilerlemesinde etkili olabilecekleri düşünüldüğünden bu virüslerin tespiti oldukça önemlidir. Wilson hastalığı ile HSV arasındaki ilişkiye ait bir kanıt bulunmamakla birlikte virüsün, hastalığı tetikleyebileceği göz ardı edilmemelidir. Aynı zamanda insan herpesvirüslerinin çeşitli ve sıklıkla spesifik olmayan semptomlara yol açtığı da düşünülürse, kesin tanının konması gereklidir. Günümüzde BOS analizi için PCR yöntemi tercih edilmektedir. Real time PCR yöntemi kullanılarak BOS örneklerinde HSV-1 ve HSV-2 DNA saptanması, HSV ensefaliti ve herpes menenjiti tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. HSV-1/2'nin saptanması ve ayırımı için geliştirilmiş real time PCR yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri %95'in üzerindedir.

KAYNAKLAR

1. Akhvlediani T, Bautista CT, Shakarishvili R, Tsertsvadze T, Imnadze P, Tatishvili T, et al. Etiologic agents of central nervous system infections among febrile hospitalized patients in the country of Georgia. *PLoS ONE*, 2014; 9(11): e111393. DOI:10.1371/journal.pone.0111393.
2. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS ONE*, 2015; 10(10): e0140765. DOI:10.1371/journal.pone.0140765.
3. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing HSV in the newborn. *Clin Perinatol*, 2014; 41 (4): 945-55.
4. Pilet S, Verhoeven PO, Epercieux A, Bourlet T, Pozzetto B. Development and validation of a laboratory-developed multiplex real-time PCR assay on the BD max system for detection of herpes simplex virus and varicella zoster virus DNA in various clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2015; 53 (6): 1921-6.
5. Durmaz Çetin B, Hasman H. Herpes ensefalitleri. *Klinik Dergisi*, 2004; 17 (2): 68-71.
6. Yağmur G, Özbal Y, Gökahmetoğlu S. Herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonu şüphesi olan hastaların klinik örneklerinde üç farklı yöntemle HSV varlığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 47-56.

7. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL. Rapid and direct detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*, 2014; 52 (12): 4361-2.
8. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiologica*, 2009; 32: 333-40.
9. Aliabadi N, Jamalidoust M, Asaei S, Namayandeh M, Ziyaeyan M. Diagnosing of herpes simplex virus infections in suspected patients using real-time PCR. *Jundishapur J Microbiol*, 2015; 8 (2): e16727. DOI:10.5812/jjm.16727.
10. Kabakuş N, Aydın M., Herpes simpleks virüs tip-1'in neden olduğu sinir sisteminin farklı enfeksiyöz ve postenfeksiyöz bozuklukları: Klinik seri. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, 2005; 19 (3): 213-20.
11. Messacar K, Breazeale G, Wei Q, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical characteristics of infants with human parechovirus or human herpes virus-6 detected in cerebrospinal fluid tested for enterovirus or herpes simplex virus. *J Med Virol*, 2015; 87: 829-35.
12. Moon SM, Kim T, Lee EM, Kang JK, Lee SA, Choi SH. Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults. *J Med Virol*, 2014; 86:1766-71.
13. Sili U, Kaya A, Mert A, HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*, 2014; 60:112-8.
14. Mirza M. Multipl sklerozun etiyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2002; 24 (1): 40-7.
15. Martin C, Enbom M, Soderstrom M, Fredrikson S, Dahl H, Lycke L, et al. Absence of seven human herpesviruses, including HHV-6, by polymerase chain reaction in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Acta Neurol Scand*, 1997; 95: 280-3.
16. Ferro MT, Franciotta D, Prella A, Bestetti A, Cinque P. Active intrathecal herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and human herpesvirus-6 (HHV-6) infection at onset of multiple sclerosis. *J Neurovirol*, 2012; 18:437-40.
17. Steininger C, Popow-Kraupp T, Seiser A, Gueler N, Stanek G, Puchhammer E. Presence of cytomegalovirus in cerebrospinal fluid of patients with guillain-barre syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004; 189: 984-9.
18. Bitan M, Or R, Shapira MY, Mador N, Resnick IB, Saleh N, et al. Early-onset guillain-barre ´ syndrome associated with reactivation of epstein-barr virus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2004; 39:1076-8.
19. Wakasugi K, Imaizumi T, Nishimura Y, Fujimoto H, Ayabe M, Shoji H, et al. Guillain-barre syndrome associated with herpes zoster. *Internal Medicine*, 2001; 40 (6): 552.
20. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC. Increased risk of guillain-barre syndrome following recent herpes zoster: A population-based study across Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (5):525-30.
21. Hart IK, Kennedy PGE. Guillain-Barre syndrome associated with herpes zoster. *Postgraduate Medical Journal*, 1987; 63: 1087-8.
22. Bernsen HJJA, Van Loon AM, Poels RFJ, Verhagen WIM, Frenken CWGM. Herpes simplex virus specific antibody determined by immunoblotting in cerebrospinal fluid of a patient with the guillain-barre syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1989; 52:788-91.
23. Kaçar Bayram A, Gümüş H, Arslan D, Kaya Özçora G, Kumandaş S, Karacabey N, et al. Neurological features and management of wilson disease in children: an evaluation of 12 cases. *Türk Pediatri Ars*, 2016; 51: 15-21.
24. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis*, 2015; 60 (2): 237-42.

Gıda çalışanlarından saptanan bağırsak parazitleri, izole edilen potansiyel patojenler ve patojenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları

Detection of intestinal parasites and isolation of potential pathogens and their susceptibility to antibiotics from food handlers

Nebiye YENTÜR-DONİ¹, Gülcan GÜRSES¹, Mehmet BAYRAKTAR², Fadile Yıldız ZEYREK², Zeynep ŞİMŞEK³

ÖZET

Amaç: Gıda ve su kaynaklı enfeksiyon hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gıda sektöründe görev yapan gıda çalışanları, kişisel hijyen eksikliği durumunda, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enteropatojen bakterilerin ve bağırsak parazitlerinin sağlıklı insanlara bulaştırılmasında potansiyel enfeksiyon kaynağı olabilirler. Bu çalışmada, gıda çalışanlarında, bağırsak parazitlerinin saptanması; boğaz, burun, dışkıda bulunan patojen mikroorganizmaların ve bu mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya, 2011 yılının Ekim ve Kasım aylarında, Harran Üniversitesi yemekhanesinde tam ve kısmi zamanlı çalışan toplam 62 kişi dahil edilmiştir. Potansiyel *S. aureus* ve *S. pyogenes* taşıyıcılığını araştırmak amacıyla burun ve boğaz sürüntü örnekleri alınmış ve incelenmiştir. Bakteri suşları, geleneksel biyokimyasal tekniklerle tanımlanmıştır. *S. aureus* olarak tanımlanan bakteri, Mueller-Hinton Agar besiyerine ekilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. *Staphylococcus aureus* antimikrobiyal duyarlılık testi, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün

ABSTRACT

Objective: Foodborne and waterborne infection diseases are an important public health problem that leads morbidity and mortality in developed and developing countries. Food handlers with poor personal hygiene, working in food industries could be potential carrier sources of infections of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enteropathogenic bacteria and intestinal parasites regarding the transmission to healthy individuals. In this study it was aimed to determine the intestinal parasites, and to investigate pathogenic microorganisms in nose, throat, stool and their susceptibility to antibiotics among foodhandlers.

Methods: Foodborne and waterborne infection diseases are leading causes of mortality and morbidity is a major health problem in both developed and developing countries. Food handlers with poor personal hygiene, working in food industries could be potential carrier sources of infections of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enteropathogenic bacteria and intestinal parasites regarding the transmission to healthy individuals. This study was undertaken to determine the intestinal parasites; pathogen microorganisms in nose, throat, stool and their susceptibility to antibiotics

¹Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

³Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa



İletişim / Corresponding Author : Nebiye YENTÜR-DONİ

Harran Üni. Sağlık Hiz. Meslek Yüksekokulu Yenişehir Kampüsü Haliliye / Şanlıurfa - Türkiye

Tel : +90 533 661 74 44

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

Geliş Tarihi / Received : 30.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 18.06.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.25349

Yentür-Doni N, Gürses G, Bayraktar M, Zeyrek FY, Şimşek Z. Gıda çalışanlarından saptanan bağırsak parazitleri, izole edilen potansiyel patojenler ve patojenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 31-40

tanımladığı disk difüzyon yöntemiyle tespit edilmiştir. Bağırsak parazitlerini saptamak amacıyla dışkı örnekleri alınmıştır. *Salmonella* ve *Shigella* pozitifliğini saptamak amacıyla gaita kültürü yapılmış ve incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 62 bireyin yaşları 19-51 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $28,0 \pm 1,3$ ve %25,8'i kadın, %74,2'si erkektir. Çalışmamızda, 62 boğaz sürüntüsünün %35,5'inde A grubu beta hemolitik streptokok (*Streptococcus pyogenes*) izole edilmiştir. Altmış iki burun sürüntüsünün %32,3 (20)'ünde *Staphylococcus* spp. izole edilmiştir. İzole edilen 20 *Staphylococcus* izolatının %8,1'i metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), %4,8'i metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), %19,4'ü metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS) olarak tanımlanmıştır. İzole edilen 15 metisilin duyarlı *Staphylococcus* spp. izolatının %40'ında penisilin ve eritromisin direnci, %13,3'ünde trimetoprim+sulfamethoksazol, sadece %6,7'sinde klindamisin direnci gelişmiştir. On beş izolatın hepsi vankomisine, ampisilin/sulbaktama, sefazoline, sefoksitine ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur. Alınan 62 dışkı örneğinin %95,1'inde direk mikroskopik bakıyla herhangi bir parazit saptanmazken, %3,2'sinde *Giardia intestinalis* saptanmıştır. Bir örnekte (%1,6'sında) *Entamoeba* kisti görülmüş, antijen testi ile *E. histolytica* olduğu doğrulanmıştır. Örneklerin hiçbirinde *Salmonella* ve *Shigella* ürememiştir.

Sonuç: Nazal *S. aureus* taşıyıcılığını ve *S. pyogenes* boğaz taşıyıcılığını saptamak için gıda çalışanlarının düzenli periyotlarla muayene ve kontrolleri yapılmalıdır. Gıda güvenliğini ve halk sağlığını tehdit eden olası MRSA ve *S. pyogenes* pozitifliğine sahip gıda çalışanlarının zorunlu izine ayrılmaları ve tedavi olmaları derhal sağlanmalıdır. Hastalık semptomları tamamen geçtikten ve laboratuvar sonuçları negatif çıktıktan sonra işe dönmelerine izin verilmelidir. Gıda çalışanları, kişisel hijyen, gıda hijyeni ve güvenliği gibi konularda gıda sektörü işletmecisi tarafından bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gıda çalışanı, bağırsak parazitleri, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus pyogenes*, antibiyotik duyarlılık testi

among foodhandlers.

Results: The mean age of the participants was 28.0 ± 1.3 (range = 19-51 years), 25.8% female and 74.2% were male. Among 62 throat swab samples, 35.5% yielded *Streptococcus pyogenes*. of the 62 nasal swabs, 32.3% (20) were identified as *Staphylococcus* spp. Of the *Staphylococcus* spp. isolates, 8.1%, 4.8% and 19.4% of them were identified as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), methicillin-susceptible *S. aureus* and methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci, respectively. All of the 15 methicillin-susceptible staphylococci were susceptible to vancomycin, ampicillin/sulbactam, cefazolin, cefoxitin and cefotaxime; of the 15 methicillin-sensitive *Staphylococcus* spp. 40.0% of them were resistant to penicillin, 13.3% were resistant to erythromycin, 6.7% were resistant to clindamycin. Out of 62 stool specimens 95.1% were negative in terms of intestinal parasites, 3.2% were determined to have *G. intestinalis*. In one specimen (1.6%) *Entamoeba* cyst was determined and confirmed as *E. histolytica* by using antigen test. None of the specimens were positive for *Salmonella* and *Shigella* spp.

Conclusion: Regular periodic health examinations and controls should be performed to determine nasal carriage of *S. aureus* and throat carriage of *S. pyogenes*. Foodhandlers infected with *S. aureus* and *S. pyogenes* threatening food safety and public health, should be compulsorily allocated or excluded from the work and be treated immediately. They should be allowed to return to work only after having negative clinical laboratory examination and symptoms of the food borne disease have entirely resolved. Foodhandlers should be educated and trained about the personal hygiene, food hygiene and safety by the manager of food establishment.

Key Words: Food handler, intestinal parasites, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus pyogenes*, antimicrobial susceptibility test

GİRİŞ

Gıda ve su kaynaklı enfeksiyon hastalıkları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) verilerine göre gıda kaynaklı enfeksiyon hastalıklarına neden olan beş etkenden biri *Staphylococcus aureus*'tur (2). *Staphylococcus aureus*, insan deri ve mukoza florasında yaygın olarak bulunan bir bakteridir (3-6). Burun, havalanmanın ve nemin fazla olmasından dolayı *S. aureus*'un en sık yerleştiği organdır. Burnun dışında, boğaz boşluğu, insan dışkısı, apseli yara ve aknelerden *S. aureus* izole edilebileceği bildirilmektedir (3, 7). Gıda kaynaklı enfeksiyon hastalıklarına, ya *S. aureus*'un kendisi ya da salgıladığı ısıya dayanıklı enterotoksinleri (A, B, C, D ve E) neden olmaktadır (8). Enterotoksin üreten *S. aureus* burun taşıyıcılığı gıda kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının ve salgınların oluşmasında önemli bir risk faktörüdür (9, 10).

Gıdanın hazırlanmasından sunum aşamasına kadar her aşamada görev alan gıda sektörü çalışanları ağız, burun, saç, deri ve elleri aracılığıyla patojen mikroorganizmaların gıdalara bulaştırılmasında çok önemli rol oynamaktadırlar (3, 11, 12). Gıda çalışanları, dışkıda bulunan birçok bağırsak helmint yumurtaları, protozoon kistleri ve bakteriler ile kontamine olan elleriyle yiyecekleri ve yiyecekler aracılığıyla da sağlıklı kişileri enfekte etmektedirler (13, 14).

Sağlık Bakanlığı'nın 2005/1059 sayılı Genelgesi, gıdayla uğraşanlarda ve sıhhi müesseselerde çalışanlarda en az yılda bir kez burun ve boğaz kültürü ile *S. aureus*, gaita kültürü ile *Salmonella* spp. *Shigella* spp. araştırılmasını; en az altı ayda bir kez ise dışkının mikroskopik incelenmesini (*Entamoeba histolytica* kistleri, *Giardia intestinalis* kistleri ve helmint yumurtaları yönünden) zorunlu kılmıştır (15). 17.12.2011 tarihli Resmi Gazetede yayımlanan Gıda Hijyeni Yönetmeliği'nin 21. maddesi gıda işkolunda

çalışanlar için kaldırılmış olan portör muayenesinin yerini alacak eğitim hususuna açıklık getirmiştir (16). 13 Temmuz 2013 tarihli 28698 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Gıda Hijyeni Yönetmeliği'nin ikinci bölüm, 8 maddesi eğitimlerin içerikleri, hijyen ilkelerine uyulmaması sebebiyle halk sağlığı açısından risk oluşturduğu bilinen virüslerin, bakterilerin, parazitlerin, mantarların ve diğer enfeksiyon etkenlerinin genel özelliklerini, bulaşma yollarını, hangi iş kolunda nasıl bulaşmalar olabileceğini veya halk sağlığının nasıl tehdit göreceğini, hastalık belirtilerini ve korunma yollarını ihtiva edecek şekilde komisyonca belirleneceği konusunu vurgulamıştır. Üçüncü bölüm 9. maddesi, "Gıda ile taşınabilen bir hastalığı olan veya bu hastalığın taşıyıcısı durumundaki kişiler ile ishali bulunanlar ve vücudun görünür kısımlarında açık/enfekte yara, deri enfeksiyonu ve benzeri halkta tiksintiye yol açabilecek deri lezyonları bulunanlar; cüzzam, frengi ve verem hastalığına yakalananlar iyileşme hâlini/ bulaştırıcılığın olmadığını raporla belgeleyene kadar bu Yönetmelik kapsamındaki iş yerlerinde çalışamaz ve çalıştırılmazlar." (17) konusuna açıklık getirmiştir.

Bu çalışmamızda, Harran Üniversitesi yemekhanesinde, gıdanın hazırlanması, pişirilmesi, taşınması ve sunulması süreçlerinde görev alan gıda çalışanlarında, bağırsak parazitlerinin saptanması; boğaz, burun, dışkıda bulunan patojen mikroorganizmaların ve bu mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması ve hasta olarak tespit edilen bireylerin tedavi edilmeleri amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 2011 yılı Ekim-Kasım aylarında Harran Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Harran Üniversitesi Rektörlüğü'nce gıda ile taşınabilen bir hastalığı olan veya bu hastalığın taşıyıcısı durumundaki kişileri belirlemek ve tespit edilen hastaların tedavi

edilmelerini sağlamak amacıyla, Gıda Hijyeni ve Kontrolü Komisyonu oluşturulmuştur. Gıda Hijyeni ve Kontrolü Komisyonu, Harran Üniversitesi yemekhanesinde kısmi ve tam zamanlı çalışan toplam 62 kişinin portör muayenesi kapsamında, burun, boğaz, dışkı incelemeleri yaptırmalarını istemiştir. Çalışmanın amacı ve yapılan işlemler hakkında yemekhanede çalışan bireylere bilgi verilmiştir ve muayenelerini yaptırmak üzere Harran Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na randevu alarak gönderilmişlerdir. Yemekhanede çalışanlardan burun, boğaz ve gaita kültürü için örnekler alınmıştır. Burun ve boğaz kültüründe *S. aureus*, A grubu Beta Hemolitik Streptokok (*Streptococcus pyogenes*), gaita kültüründe *Salmonella* ve *Shigella* spp. ve dışkının mikroskopik incelenmesinde ise protozoon kistleri-trofozoitleri ve helmint yumurtaları araştırılmıştır. Potansiyel nazal patojen taşıyıcılığını belirlemek için steril serum fizyolojik su ile ıslatılmış steril eküvyonun her iki burun ön deliğine 1-2 cm içerisinden 3-5 kez çevrilerek nazal mukozadan alınan burun sürüntüsü örneği %5'lik Koyun Kanlı (Oxoid) Agar besiyerine ekim yapılmış ve 37°C'de, 24 saat inkübe edilmiştir. Boğaz kültürü için steril eküvyon ile tonsiller ve farinks arka duvarından alınan boğaz sürüntüsü örneği de %5'lik Koyun Kanlı Agar (Oxoid) besiyerine ekim yapılmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında şüpheli koloniler, geleneksel biyokimyasal özelliklerine göre tanımlanmıştır. Gram pozitif kok kümeleri, katalaz pozitif, koagülaz pozitif bakteriler *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif, katalaz negatif, Basitrasine duyarlı, PYR pozitif bakteriler A grubu beta hemolitik streptokok (*S. pyogenes*) olarak tanımlanmıştır. İnkübasyon sonrası *Staphylococcus aureus*'un antibiyotiklere duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)'nün belirttiği disk difüzyon yöntemiyle tespit edilmiştir (13). Antibiyotiklere duyarlılık testi için bakterilerin saf kolonilerinden 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanmış ve Mueller-Hinton (Oxoid) Agar besiyerine ekim yapılmıştır. Besiyeri

üzerine sefazolin (30 µg, Oxoid CT0011B), penisilin (10 Units, Oxoid CT1900B), eritromisin (15 µg, Oxoid CT020B), ampisilin/sulbaktam (10 µg, Oxoid CT520B), trimetoprim+sulphamethoksazol (25 µg, Oxoid CT0052B), sefoksitin (30 µg, Oxoid CT0119B), sefotaksim (30 µg, Oxoid CT0166B), vankomisin (30 µg, Oxoid CT0058B), klindamisin (2 µg, Oxoid CT0064B) antibiyotik diskleri yerleştirilmiş ve 35 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda diskler etrafındaki inhibisyon zonları ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarına göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olma durumları belirlenmiştir.

Çalışmamızda dışkı örneklerinden native lugol, formol etil-asetat konsantrasyon yöntemleriyle hazırlanan preparatlar 10x, 40x objektifte ışık mikroskopunda helmint yumurtalarını, protozoon trofozoit ve kistlerini saptamak amacıyla incelenmiştir. *E. histolytica* şüphesinde *E. histolytica* Celisa antijen kiti (Entamoeba Celisa, Australia) kullanılarak *E. histolytica* adezin antijeni araştırılmıştır. Dışkı örnekleri, dışkı kültürü için *Salmonella-Shigella* agar (Oxoid), MacConkey agar (Difco) besiyerlerine ekim yapılmış 37 °C'de, 16-24 saat inkübe edilmiştir.

Parazit saptanan ve *S. aureus*, MRSA, *S. pyogenes* izole edilen bireyler, Harran Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan doktorlar tarafından tedavi edilmişlerdir.

Veri girişi ve analizlerde SPSS (11.5) istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden yüzde dağılımı, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, belirtilen gıda sektöründe çalışan 62 kişiden 16 (%25,8)'sı kadın, 46 (%74,2)'sı erkektir. Gıda sektörü çalışanlarının yaşları 19-51 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 28,0±1,3'tür. Çalışmamızda, 62 boğaz sürüntüsünün 22 (%35,5)'sinde *S. pyogenes* izole edilmiştir. Burun sürüntüsünde elde

edilen 20 (%32,3) *Staphylococcus* spp. türlerinden beşi (%8,1) metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), üçü (%4,8) metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA), 12 (%19,4)'si metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Yirmi *Staphylococcus* spp.'nin kendi içinde dağılımı Tablo 2'te verilmiştir. 20 örneğin 11 (%55)'inde penisilin, eritromisin direnci; sekizinde (%40) trimetoprim+sulfamethoksazol direnci gelişmiştir (Tablo 3).

Alınan 62 dışkı örneğinin 59 (%95,1)'unda direkt mikroskopik bakıyla herhangi bir parazit saptanmazken, ikisinde (%3,2) *G. intestinalis*

saptanmıştır. Bir örnekte (%1,6) *Entamoeba* kisti görülmüş, *E. histolytica*'dan şüphelenilmiştir. *Entamoeba histolytica* şüphesini gidermek amacıyla antijen testi kullanılmış ve *E. histolytica* olduğu doğrulanmıştır. Örneklerin hiçbirinde *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda elde edilen izolatların hepsi vankomisine, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, sefoksitin, sefotaksim duyarlı bulunmuştur (Tablo 3). Elde edilen izolatların %25 (beş)'inin metisiline dirençli, %55 (11)'ini penisiline dirençli (Tablo 3) olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Burun sürüntüsü kültür sonuçları, Urfa, 2011

	Sayı	%
Metsilin dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA)	5	8,1
Metsilin duyarlı KNS	12	19,4
Metsilin duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	3	4,8
<i>Micrococcus</i> spp.	28	45,2
Üreme yok	14	22,6
Toplam	62	100,0

Tablo 2. Burun sürüntüsünden izole edilen potansiyel patojenlerin kendi içinde dağılımı, Urfa, 2011

	Sayı	%
Metisilin duyarlı KNS (MSKNS)	12	60,0
Metisilin dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA)	5	25,0
Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	3	15,0
Toplam	20	100,0

Tablo 3. Antibiyotik duyarlılık sonuçları (Metisilin duyarlı *Staphylococcus* spp.), Urfa, 2011

Antibiyotikler	Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus</i> spp. izolatları														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sefazolin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S	S
Penisilin	R	S	R	S	R	S	S	S	R	R	I	R	I	S	-
Eritromisin	R	S	R	-	R	-	-	S	R	R	-	R	-	S	-
Ampisilin/Sulbaktam	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Trimethoprim/Sulfamethoksazol	S	-	S	R	-	R	S	-	S	S	S	S	S	S	S
Sefoksitin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sefotaksim	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Vankomisin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Klindamisin	S	S	S	S	S	S	-	S	R	S	S	-	S	S	S
R: Dirençli	S: Duyarlı:		Orta duyarlı												

TARTIŞMA

Çalışmamızda; 62 gıda çalışanının 22 (%35,5)'sinin boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok (*S. pyogenes*) izole edilmiş fakat *S. aureus* izole edilmemiştir. Gölbaşı'nda gıda sektöründe çalışanları kapsayan bir çalışmada (18), üreme olan 177 boğaz kültür örneğinin %9,7'sinde; başka bir çalışmada ise (19), bir tıp fakültesi hastanesinde gıda çalışanlarının sadece birinde (%1) A grubu beta hemolitik streptokok saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda saptanan A grubu beta hemolitik streptokok sonucu bu çalışmaların sonuçlarından oldukça yüksektir. Bunun nedeni, gıda çalışanlarının birbirine bulaştırması olabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sunduğu raporda A grubu beta hemolitik streptokokların klinik semptom vermeden boğazda bulunabileceği ve bulaştırılabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok pozitifliğine dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (18, 20).

Çalışmamızda, 62 gıda çalışanının 20 (%32,3)'sinde *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı saptanmıştır. İzole edilen 20 stafilokok izolatının %25'inde MRSA, %15'inde MSSA ve %60'ında MSKNS taşıyıcılığı saptanmıştır. Finlandiya'da, havaalanı yemek şirketlerinde çalışan gıda çalışanlarından alınan burun örneklerinin %29'unda *S. aureus* tespit edilmiştir (21). Arjantin'de yapılan başka bir çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı %37,5 bulunmuştur (22). Kuveyt'te yapılan bir çalışmada (23), lokantalarda çalışanların %26,6'sında, Brezilya'da (24) gıda işi ile uğraşanların %30'unda, Malezya'da yapılan bir çalışmada (25) ise gıda çalışanlarının %23,4'ünde *S. aureus* burun taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı %0,77 ile %23,1 arasında değişmektedir (4, 26-28). Ankara Garnizonu'nda gıdyla ilgili bölümlerde çalışan 450 kişinin %12'sinde *S. aureus* taşıyıcılığı bulunmuştur (4). Otel çalışanlarının dahil edildiği bir çalışmada; *S. aureus* taşıyıcılığı %10,2, MRSA taşıyıcılığı %0,4

saptanmıştır (26). Gölbaşı'nda burun kültüründen üreme olan 166 örneğin %13,3'ünde koagülaz pozitif *S. aureus* saptanmıştır (18). Farklı restoranlarda çalışan 125 kişinin burun sürüntüsünden %10,4'ünde koagülaz pozitif stafilokok ve %76,8'inde koagülaz negatif stafilokok izole edilmiştir (6). Aynı çalışmada, *S. aureus*'un yanı sıra koagülaz negatif stafilokokların da gıda zehirlenmesine yol açabileceği belirtilmiştir (6). Ören ve arkadaşlarının (14) yapmış olduğu çalışmada, burun kültür sonuçlarının %12'sinde metisilin duyarlı *S. aureus*, %3,7'sinde MRSA saptanmıştır (19). Bursa'da yapılan çalışmada; *S. aureus* burun taşıyıcılığı %15,2, MRSA oranı %2,6 bulunmuştur (29). Antalya'da gıda çalışanlarında saptanan stafilokok suşlarından %5,3'ü MRSA olarak tanımlanmıştır (30). Şanlıurfa'da farklı lokantalarda çalışanların dahil edildiği bir çalışmada *S. aureus* burun taşıyıcılığı %23,1 olarak belirlenmiştir (28). Sezer ve arkadaşlarının (3) yapmış olduğu çalışmada; izole edilen enterotoksijen *S. aureus* izolatlarının %28,9'unun MRSA olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın ikinci kısmında, stafilokok izolatlarının antimikrobiyal direnç profilleri araştırılmıştır. Bu çalışmada CLSI'nin (31); A, B, C, O, U grup ayrımı dikkate alınmıştır. A grubundan penisilin, sefoksitin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim/sulfamethoksazol; B grubundan vankomisin; beta laktam inhibitör kombinasyonlarından ampicillin/sulbaktam, I. kuşak sefalosporinlerden sefazolin ve III. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim kullanılmıştır. İzolatların hepsi vankomisine, ampicillin/sulbaktam kombinasyonuna, sefazoline, sefoksitine ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur.

Çalışmamızdaki; gıda çalışanlarının %4,8'inde bağırsak parazitlerinden *G. intestinalis* ve *E. histolytica* kistleri saptanmıştır. Dışkı örneklerinde herhangi bir helmint yumurtasına rastlanmamıştır. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki gıda çalışanlarının periyodik muayenelerinin yapıldığı çalışmada; %3,7 parazit bulunmuştur (19). Çalışmamızda; gıda çalışanlarına ait bağırsak parazit oranı Şanlıurfa'da (28) ve ülkemizin değişik

illerinde yapılan ve gıda çalışanlarının dahil edildiği çalışmaların sonuçlarından düşük bulunmuştur (32-34). Parazit oranının düşük olmasının nedeni, üç aylık periyotlarla portör muayenesine gelen gıda çalışanlarının antiparaziter ilaç kullanımı, dışkı incelenmesinin 3 gün ard arda değil de sadece bir kez yapılması şeklinde açıklanabilir. Saptanan parazit oranı düşük gibi gözükse de *G. intestinalis* ve *E. histolytica* ile enfekte olan gıda çalışanlarının bu protozoonların kistlerini suya ve yiyeceklere bulaştırmaları sonucu hizmet sundukları kişilere de bulaştırabilirler. Verilen ilaç tedavisi neticesinde *G. intestinalis* ve *E. histolytica*'nın neden olduğu hastalık belirtileri ortadan kalkana kadar gıda çalışanlarının işten uzaklaştırılmaları ve istirahat etmeleri sağlanmalıdır.

SONUÇ

Gıdanın hazırlama aşamasından sunum aşamasına kadar olan gıda zincirindeki *S. aureus* varlığının gıdayı tüketenler için potansiyel bir sağlık tehlikesi olabileceği düşünülmektedir. *S. aureus* ve A grubu beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı, *G. intestinalis* ve *E. histolytica* pozitifliği saptanan gıda çalışanlarının geçici olarak işten uzaklaştırılmaları ya da geçici olarak iş değiştirmeleri kaydıyla hastalık yayılımını önleyecek tedbirlerin alınması gerekmektedir. İyileşme halinin/bulaştırıcılığın olmadığını raporla belgeleyene kadar gıdayla ilgili bir alanda çalıştırılmamalıdır. Gıda sektöründe çalışanlarda hijyen eğitimlerine ilişkin hususları düzenleyen 05.07.2013 tarihli ve 28698 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Hijyen Eğitimi Yönetmeliği'ne (17) göre gıda çalışanlarına kişisel hijyen, gıda hijyeni ve güvenliği ve işyeri hijyeni konularında eğitimler verilmelidir. Gıda ile uğraşırken gıda çalışanlarının öksürme, hapşırma, sigara içme, parayla uğraşma gibi gıdaları kontamine edecek davranış ve faaliyetlerde bulunmamaları konusunda da yazılı uyarılar yapılmalı, farkındalık artırılmalı ve broşürler dağıtılmalıdır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasına fırsat tanıyan Harran Üniversitesi Gıda Hijyeni ve Kontrolü Komisyonu'na ve Harran Üniversitesi yemekhanesinde çalışan görevlilere teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. WHO. Five keys to safer food manual. World Health Organization, Geneva/Switzerland. 2006. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43546/1/9789241594639_eng.pdf.
2. CDC. Foodborne Illnesses and Germs. Atlanta/USA. 2017. <https://www.cdc.gov/foodsafety/foodborne-germs.html>.
3. Sezer Ç, Özgür Ç, Aksem A, Leyla V. Food handlers: a bridge in the journey of enterotoxigenic MRSA in food. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2015; 10(2):123-9. doi:10.1007/s00003-015-0939-7.
4. Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy MF. Gıda elleyicilerinde burun ve boğaz portörlüğü. Mikrobiyol Bul. 1993; 27:62-70.
5. Castro A, Santos C, Meireles H, Silva J, Teixeira P. Food handlers as potential sources of dissemination of virulent strains of *Staphylococcus aureus* in the community. J Infect Public Health. 2016; 9(2):153-60. doi:10.1016/j.jiph.2015.08.001.
6. Çepoğlu H, Vatansever L, Bilge Oral N. Gıda çalışanlarından izole edilen stafilocokların enterotoksijenitelerinin ve bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2009; 16 (Suppl-A): S1-S5. doi:10.9775/kvfd.2009.744.
7. Bannerman TL, Peacock SJ. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press; 2007. p. 390-411.
8. Shimizu A, Fujita M, Igarashi H, Takagi M, Nagase N, Sasaki A, Kawano J. Characterization of *Staphylococcus*, *Micrococcus* coagulase type VII isolates from staphylococcal food poisoning outbreaks (1980-1995) in Tokyo, Japan, by pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol. 2000; 38(10):3746-9.
9. Bennett SD, Walsh KA, Gould LH. Foodborne disease outbreaks caused by *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus* in United States, 1998-2008. Clin Infect Dis. 2013; 57(3):425-33. doi:10.1093/cid/cit244.
10. Wei HL, Chiou CS. Molecular subtyping of *Staphylococcus aureus* from an outbreak associated with a food handler. Epidemiol Infect. 2002; 128(1):15-20. doi:10.1017/S0950268801006355.
11. Ho J, O'Donoghue MM, Boost MV. Occupational exposure to raw meat: A newly-recognized risk factor for *Staphylococcus aureus* nasal colonization amongst food handlers. Int J Hyg Environ Health. 2014; 217(2-3):347-53. doi:10.1016/j.ijheh.2013.07.009.
12. El-Shenawy M, El-Hosseiny L, Tawfeek M, El-Shenawy M, Baghdadi H, Saleh O, Manes J, Soriano JM. Nasal carriage of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* and risk factors among food handlers - Egypt. Food Public Health. 2013; 3:284-8.

13. Andargie G, Kassu A, Moges F, Tiruneh M, Huruy K. Prevalence of Bacteria and Intestinal Parasites among Food-handlers in Gondar Town, Northwest Ethiopia. *J Health Popul Nutr.* 2008; 26(4):451-5.
14. Assefa T, Tasew H, Wondafrash B, Beker J. Contamination of Bacteria and Associated Factors among Food Handlers Working in the Student Cafeterias of Jimma University Main Campus, Jimma, South West Ethiopia. *Altern Integr Med.* 2015; 4(185). doi:10.4172/2327-5162.1000185.
15. TSHGM. Portör Muayenelerine Esas Laboratuvar Tetkikleri Sayı:1059. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara. 2005. http://www.isguvenligi.net/wp-content/uploads/mevzuat/portor_muayenelerine_esas_laboratuvar_tetkikleri.pdf.
16. Resmi Gazete, 17 Aralık 2011, Sayı: 28145. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111217-5.htm>.
17. Resmi Gazete, Hiyen Eğitimi Yönetmeliği, 5 Temmuz 2013, Sayı: 28698. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130705-3.htm>.
18. Özkan S, Aycan S, Altan N, Maral I. Gölbaşı'nda gıda sektöründe çalışanların periyodik esnaf muayenelerinin ve burun-boğaz taşıyıcılarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 1999; 56(1):13-7.
19. Ören MM, Evciman A, Duman A, Önal AE, Özyıldırım, Öngen B, Boral Ö. Bir tıp fakültesi hastanesinde gıda çalışanlarının periyodik sağlık taramalarının değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 2014; 77 (4):51-4.
20. WHO. Health surveillance and management procedures for food-handling personnel : report of a WHO consultation World Health Organization, Geneva/Switzerland. 1989. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39610/1/WHO_TRS_785.pdf.
21. Hatakka M, Bjorkroth KJ, Asplund K, Maki-Petays N, Korkeala HJ. Genotypes and enterotoxicity of *Staphylococcus aureus* isolated from the hands and nasal cavities of flight-catering employees. *J Food Prot.* 2000; 63(11):1487-91.
22. Jorda GB, Marucci RS, Guida AM, Pires PS, Manfredi EA. [Carriage and characterization of *Staphylococcus aureus* in food handlers]. *Rev Argent Microbiol.* 2012; 44(2):101-4.
23. Al Bustan MA, Udo EE, Chugh TD. Nasal carriage of enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus* among restaurant workers in Kuwait City. *Epidemiol Infect.* 1996; 116(3):319-22.
24. Acco M, Ferreira FS, Henriques JAP, Tondo EC. Identification of multiple strains of *SStaphylococcus aureus* colonizing nasal mucosa of food handlers. *Food Microbiol.* 2003; 20:489-93.
25. Noor-Azira AM, Mohammad-Faid AR, Shuhaimi M, Syafinaz AN, Hamat RA, Malina. *Staphylococcus aureus* in food and nares of food handlers in Kuala Pilah, Malaysia. *Pertanika J Trop Agric Sci.* 2012; 35(4):853-62.
26. Erdogan H, Arslan H. Nasal and Pharyngeal Carriage of *Staphylococcus aureus* among Hotel Staff and Risk Assessment. *Klimik Dergisi/Klimik Journal.* 2011; 24(2):90-3. doi:10.5152/kd.2011.21.
27. Gunduz T, Limoncu ME, Cumen S, Ari A, Etiz S, Tay Z. The prevalence of intestinal parasites and nasal *Staphylococcus aureus* carriage among food handlers. *J Environ Health.* 2008; 70(10):64-5.
28. Simsek Z, Koruk I, Copur AC, Gurses G. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and intestinal parasites among food handlers in Sanliurfa, Southeastern Anatolia. *J Public Health Manag Pract.* 2009; 15(6):518-23.

29. Pala K, Özakin C, Akış N, Sınırtaş M, Gedikoğlu S, Aytekin H. Asymptomatic carriage of bacteria in food workers in Nilüfer district, Bursa, Turkey. *Türk J Med Sci.* 2010; 40(1):133-9. doi:10.3906/sag-0811-12.
30. Sepin Ozen N, Tuğlu Ataman S, Seyman D, Aldag H, Emek M. Investigation of nasal *Staphylococcus aureus* carriage and methicilin resistance rates with three different methods in food handlers working at Antalya. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2013; 70(2):51-8. doi:10.5505/TürkHijyen.2013.83702.
31. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2014. <http://www.gxccl.com/download/upload/CLSIM100S24%E8%8B%B1%E6%96%87%E7%89%88.pdf>.
32. Daldal N, Aycan Ö, Atambay M, Pala M, Miman Ö. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi mutfak personeline bağırsak parazitlerinin görülme sıklığı. *İNönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 11(2).
33. Kurtoğlu MG, Körkoca H, Çiçek M, Taş Cengiz Z. Van yöresinde gıda sektörü çalışanlarında bağırsak parazitlerinin yaygınlığı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007; 31(4).
34. Yazıcı V, Sırınken F, Ertuğ S. Aydın il merkezindeki hastanelerde çalışan mutfak personeline bağırsak parazitlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007; 31(2):136-8.

The investigation of the interaction of armodafinil with membrane lipids by using DPPC model membrane system

Armodafinil'in membran lipidleri etkileşiminin DPPC model membran sistemi ile araştırılması

Handan KIRKOÇOĞLU¹, Sevgi TÜRKER-KAYA¹

ABSTRACT

Objective: Armodafinil (ARM), the R-enantiomer of the racemic compound of modafinil, is a central nervous system (CNS) stimulant and wakefulness-promoting used in sleep disorders with unknown exact cellular mechanism. Although it was shown that it does not binds to enzymes and receptors that regulate sleep/wake regulation as well as it is very-well distributed in the body, there is no report evaluating its CNS availability to the best of our knowledge. Considering that lipid solubility of a drug directly affects CNS accessibility, the investigation of ARM how to penetrate into and to interact with lipids would be beneficial to contribute to such issue. Related with this, the interaction of ARM with simplified model membrane system named dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) multilamellar vesicles (MLVs) depending on concentrations was investigated in the present study.

Methods: The effects of ARM as a function of concentration (1-10-20 mol %) on main transition temperature (T_m), enthalpy (ΔH), cooperativity unit (CU) and frequency values of CH₂ asymmetric, C=O symmetric and PO₂⁻ asymmetric stretching of DPPC MLVs were studied by utilizing differential scanning calorimetry (DSC) and fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy.

ÖZET

Amaç: Modafinilin rasemik bileşiğinin R-enantiyomeri olan Armodafinil (ARM) tam olarak bilinmeyen hücresel etki mekanizması ile uyku bozukluklarında kullanılan merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcı ve uyanıklığı arttırıcı bir ajandır. Her ne kadar ARM'nin uyku/uyanıklık düzenini etkileyen enzimlere ve reseptörlere bağlanmadığı ve vücutta çok iyi dağıldığı gösterilse de, bildiğimiz kadarıyla onun MSS'deki etkinliğini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bir ilacın lipid çözünürlüğünün onun MSS erişilebilirliğini direkt olarak etkilediği göz önünde bulundurulduğunda ARM'nin lipidlerin içine nasıl nüfuz ettiği ve onlarla ne tarz etkileşmelere girdiğinin araştırılması bu konuya faydalı katkılar sağlayabilir. Bu bağlamda, bu çalışmada dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) multilamellar veziküler (MLVs) adlı basitleştirilmiş model membran sistemi ile ARM'in konsantrasyona bağlı etkileşimleri araştırıldı.

Yöntem: ARM'nin DPPC MLV'lerinin ana geçiş sıcaklığı (T_m), entalpi (ΔH), kooperatiflik birimi (CU) ve CH₂ asimetrik, C = O simetrik ve PO₂⁻ asimetrik frekans değerleri üzerine etkileri konsantrasyona bağlı (% 1-10-20 mol) olarak diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) ve fourier dönüşümü infrared (FT-IR) spektroskopisi kullanılarak incelendi.

¹Kocaeli University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Kocaeli



İletişim / Corresponding Author : Sevgi TÜRKER-KAYA

Kocaeli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 41380 Kocaeli - Türkiye
Tel : +90 533 720 45 80 E-posta / E-mail : sevgitrkr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.09.2017
Kabul Tarihi / Accepted : 19.07.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.68094

Kırkoçoğlu H, Türker-Kaya S. The investigation of the interaction of armodafinil with membrane lipids by using DPPC model membrane system. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 41-52

Results: All data showed that with the addition of ARM at all concentrations into pure DPPC MLVs, decreased lipid order (acyl chain flexibility), but increased lipid dynamics (fluidity), glycerol backbone and hydrogen bonding capacity head groups of lipids in the gel and liquid crystalline phases. Moreover, it also caused to shift T_m , ΔH and CU to lower values.

Conclusion: The corresponding findings revealed that ARM has high affinity for binding to acyl chains and hydrophilic parts of phosphatidylcholine lipids. This was also supported by the obtained differences in the thermotropic properties of lipids caused by ARM. The high tendency of ARM to interact with lipids may also mean that it may also lead to perturb the packing of membrane lipids. The results provides incorporation profile of ARM into biological membranes depending on concentration, which may further contribute to new drug development against sleep disorders and related diseases.

Key Words: Darmodafinil, FT-IR spectroscopy, DSC, drug-lipid interaction, dipalmitoylphosphatidylcholines

Bulgular: Elde edilen tüm verilere göre saf DPPC MLV'lerine ARM eklenmesiyle, lipid düzeninde (açıl zincir esnekliği) azalmaya karşılık lipid dinamiği (akışkanlık), gliserol omurgası ve lipid kafa gruplarının hidrojen bağlama kapasitelerinde sıvı ve kristal fazda artma olduğu tespit edildi. Ayrıca, T_m , ΔH ve CU parametrelerinin de daha düşük değerlere kaydığı bulundu.

Sonuç: Tüm bulgular, ARM'nin, fosfatidilkolin lipidlerinin açıl zincirlerine ve hidrofilik kısımlarına bağlanmak üzere yüksek afinite gösterdiğini ortaya koydu. Bu durum ARM'nin lipidlerin termotrofik parametrelerinde neden olduğu farklılıklarla da desteklendi. ARM'nin lipidlerle yüksek oranda etkileşime girme eğilimi onun membran lipidlerinin paketlenmesini bozmasına da neden olabileceği anlamına gelebilir. Elde edilen tüm sonuçlar ARM'nin biyolojik membranlar ile ne tarz etkileşmelere girdiği ile ilgili bilgiler sunmakla birlikte uyku düzensizlikleri ve ilgili hastalıklara karşı yeni ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Darmodafinil, FT-IR, DSC, ilaç-lipid etkileşmeleri, dipalmitoilfosfatidilkolin

INTRODUCTION

Sleep disorders are one of the common and serious diseases affecting the quality of life and activities of the individual during the day. Several drugs for the treatment were used and are still being developed (1-2). Armodafinil (ARM) (Figure 1), marketed under brand name Nuvigil, is one of the most commonly used medications for the treatment of these disorders. It is R-enantiomer of racemic compound of modafinil, and is a central nervous system (CNS) stimulant and wakefulness-promoting used in sleep disorders, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythm disorders (3-4). There are limited reports in the literature related with its action. It was reported to inhibit the reuptake of dopamine to increase its level in some

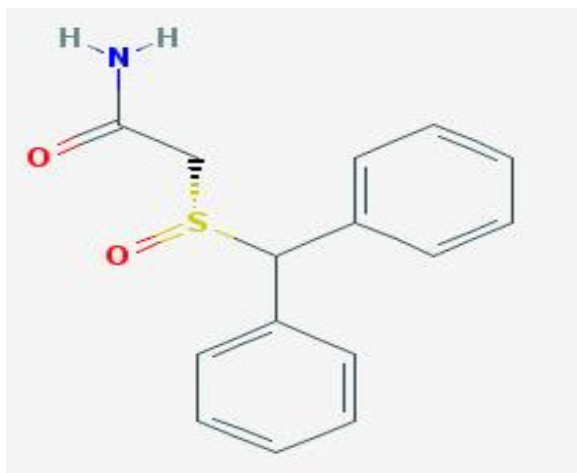


Figure 1. Chemical structure of ARM

brain regions. Moreover, ARM does not act directly or indirectly as a dopamine receptor agonist.

ARM must cross phospholipid bilayers to reach their site of action and to act in brain. Related with this, molecular interactions of ARM with membrane lipids play an important role in its transport, distribution, accumulation, efficacy and eventually CNS availability (5-6). Thus, the affinity of the drug to lipids can provide useful information for the understanding of its partition profile into membranes, and relatively effectiveness. This may further develop potent drugs for the treatment of sleep disorders as also suggested for different diseases (7-11). According to the literature ARM neither binds to nor inhibits enzymes and receptors that regulate sleep/wake regulation. Furthermore, unlike drugs that act by binding proteins, it was shown to be very well distributed in the body and not to show high affinity in tissues (12-13). Considering all these ARM may have higher propensity to interact with membrane lipids. This may further facilitate its longer half-life than modafinil (13). However, related with this issue, there is no study available of ARM-membrane interactions in the literature at molecular level to the best of our knowledge. For such research the utilization of artificial membrane systems is a general approach since it is difficult to interpret interactions of drug with certain types of lipids with studies using whole biological membrane fractions containing many different types of lipids (7-9,14). Particularly, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) bilayers are known as suitable models to mimic membranes since phosphatidylcholines (PCs) are major lipid components of eukaryotic membrane systems (7-9).

In the current study, we aimed to investigate interaction of ARM at different concentrations with DPPC MLVs in terms of the changes in lipid thermotropic parameters, order and dynamics and hydration state of the polar part of lipids. To achieve this, we used differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy

both of which are widely performed for these kinds of studies (7-9, 15-21).

MATERIAL and METHOD

Chemicals

ARM[2-[(R)-(diphenylmethyl)sulphonyl]acetamid], DPPC and phosphate buffered saline (PBS) tablets were purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA). All chemicals were obtained from commercial sources at the highest grade of purity available.

MLVs Preparation

DPPC MLVs in the absence and presence of ARM (1-10-20 mol %) were prepared by following the previous reports (7,9,19-21). Shortly, 5 mg DPPC lipids were dissolved in round bottom glass tubes in chloroform, under nitrogen flow and vacuum overnight the solvent were evaporated. Then, thin films of lipids were obtained and re-suspended in 25 µL PBS buffer, pH 7.4. MLVs were formed by vigorous and low frequency vortexing the mixture for 30 min at least 15°C above T_m of DPPC lipids. On the other hand, the required amount of drug was initially placed in tube to produce drug containing MLVs. The excess of chloroform was removed by a stream of nitrogen, DPPC in chloroform was added and MLVs was prepared as described above. (The light microscopy photograph of MLVs sample is illustrated in Supplementary Information).

FT-IR Studies and Analysis

All samples placed between calcium fluor windows with 12 µm sample thickness were scanned by a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer (Perkin Elmer, Inc., Norwalk, CT, USA) equipped with a deuterated triglycine sulfate detector. The interferograms were averaged for 100 scans at 2 cm⁻¹ resolution. Spectral acquisition were performed at 25-60°C and, before each scan the samples were incubated for 5 min. All experiments were three times performed. The sample compartment in the FT-IR spectrometer was continuously purged with dry

air to prevent water vapor. The spectrum of air was automatically subtracted by Perkin Elmer Spectrum One software.

In order to eliminate overlapping effect of the OH stretching modes ($3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ and $1800\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$) from water molecules in buffer spectrum at each corresponding temperature was subtracted by using same program.

For spectral analysis, Perkin Elmer Spectrum One software was used. Data analysis was performed on water subtracted sample spectra. The band positions were measured from the center of weight ($0.80 \times$ peak height positions) and bandwidth value were calculated as the width at $0.75 \times$ height of the signal in terms of cm^{-1} .

DSC Studies

MLVs were similarly prepared by following the procedure in FT-IR sample preparation mentioned above for DSC studies. MLVs suspensions were encapsulated in hermetically sealed standard aluminum DSC pans. Measurements were performed using a Shimadzu DSC-60 Calorimeter (Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan). Scans were made at $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$. Samples were scanned three times to ensure the reproducibility of the endotherms. Data were analyzed using TA 60 software provided by Shimadzu. The temperature at the peak maximum was defined as the main transition temperature (T_m). The enthalpy (ΔH) and cooperativity unit values were calculated as performed in Turker et al., (2011) (7).

Statistical analysis

The mean of at least three experiments was plotted and calculated together with the standard error of mean in the figures and tables. Statistical significance was assessed using Mann-Whitney U test. Significant differences were statistically considered at the level of $p \leq 0.05$.

RESULTS

Within the scope of the study, the effects of different concentrations of ARM on hydration state of head groups and glycerol backbones, lipid dynamics (fluidity), lipid acyl chain flexibility (ordering) and phase behavior properties of DPPC MLVs were studied by DSC and FT-IR spectroscopy.

In DSC studies, two transitions were exhibited in $30\text{-}50^\circ\text{C}$ range for pure DPPC MLVs as illustrated in Figure 2. Two peaks were observed. The first one is the pre-transition peak representing the mobility of choline and polar head groups of lipids. As demonstrated in the figure, addition of ARM caused abolishment of pre-transition peak. On the other hand, the second peak attributed to the main transition of the lipids is relating to the mobility of the alkyl chains (7,15,16). Detail analysis of DSC main transition curve is shown in Table 1 representing the values of T_m , ΔH and CU values of DPPC MLVs without and with ARM. Upon analysis, T_m value of pure DPPC MLVs was obtained as 41.20°C , which is accordance with the literature (7,9,15). In addition to visual observation of DSC curves, as represented in Table 1, the presence of ARM was found to alter the main phase transition parameters, particularly, a reduction in T_m , ΔH and CU values.

For FT-IR spectral interpretation, the effects of ARM on frequency values of the CH₂ asymmetric ($\sim 2925\text{ cm}^{-1}$), C=O ($\sim 1740\text{ cm}^{-1}$) and the PO₂- ($\sim 1222\text{ cm}^{-1}$) symmetric stretching modes were evaluated in the range of $25\text{-}60^\circ\text{C}$. Additionally, the bandwidth values of the CH₂ asymmetric stretching values were calculated. Figure 3 shows representative FT-IR spectra of DPPC MLVs in the absence and presence of ARM at 20 mol% in the liquid crystalline phase (50°C), in the region of $3050\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$. As represented in the figure, the modes in such region was sufficiently separated after water subtraction. For this reason, any additional pre-spectral analysis such as deconvolution

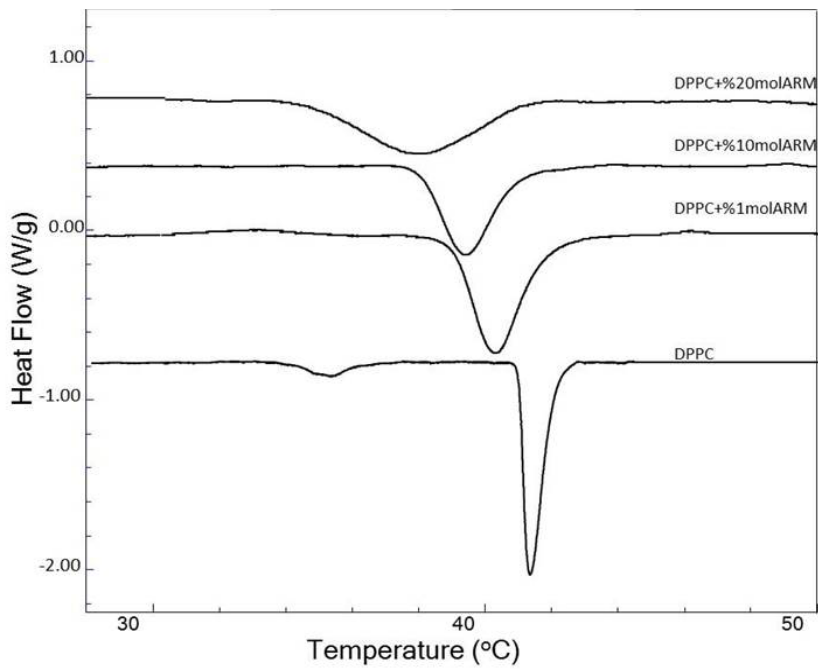


Figure 2. DSC thermograms of DPPC MLVs in the absence and presence of different concentrations of ARM

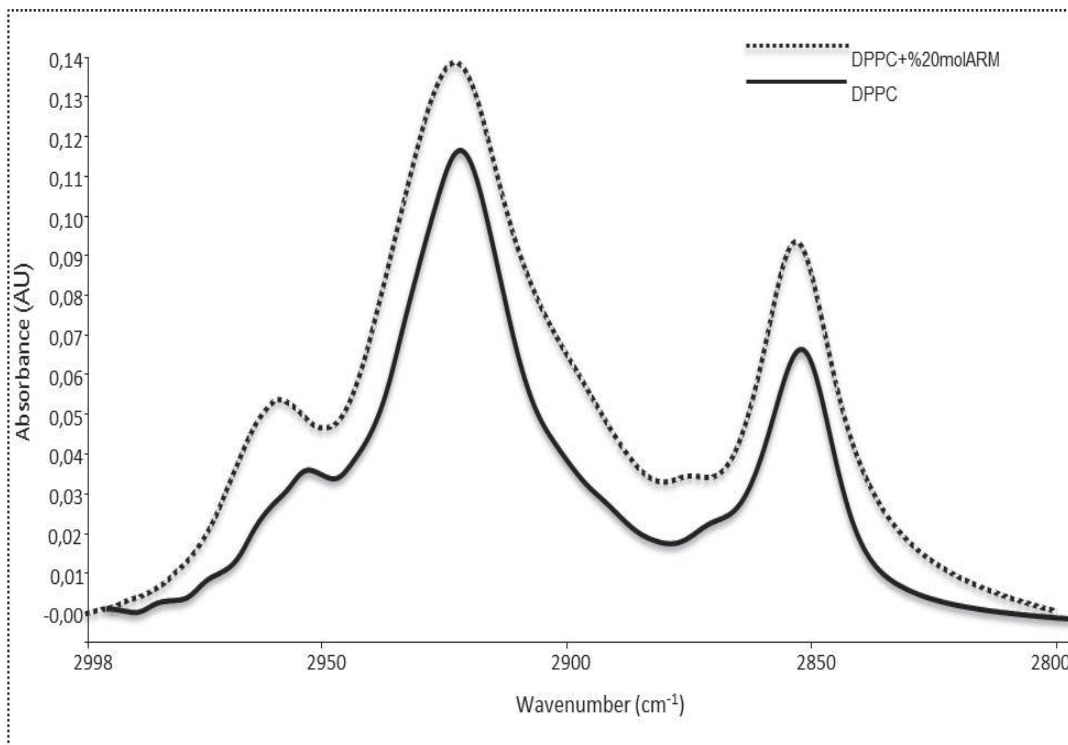


Figure 3. Infrared spectra of DPPC MLVs in the absence and the presence of ARM at 55 °C in the 3050-2800 cm^{-1} region. (The spectra were normalized with respect to the CH₂ asymmetric stretching mode at 2925 cm^{-1}).

was not performed. The frequency alterations in the CH₂ asymmetric stretching in addition to pure DPPC MLVs was represented in Figure 4. As observed from the figure, ARM caused shifting of the frequency values of the CH₂ asymmetric stretching to higher values in both gel and liquid crystalline phases at all concentrations. The effects of ARM on dynamics (fluidity) of DPPC MLVs were studied by measuring the bandwidth values of the same mode (8-9). Table 1 also demonstrates the changes in the bandwidth values of all samples at two different temperatures corresponding to gel and liquid crystalline phases of DPPC MLVs. According to the table, ARM at all concentrations (1-10-20 mol %) increased, particularly significant at high concentrations, bandwidth values of the mode.

The temperature dependent frequency variations of C=O and PO-2 symmetric stretching in the absence

and presence of ARM are shown in Figures 5 and 6, respectively. As illustrated in the figures, ARM was found to result in a decrease in the frequency both modes, which may mean that a higher hydrogen bonding capacity of glycerol backbone and head groups of DPPC lipids (7,9, 22-23).

DISCUSSION

TARM is expected to interact with membrane lipids and partition into membrane due to having low molecular weight, not binding to protein and not showing affinity in tissues (13). In particular, the partition coefficient values, measured octanol-water system, log P at pH 7.4, which is 1.7 (24) assume its affinity to membrane lipids. But, here, it is worth mentioning that due to lack of ester and amide

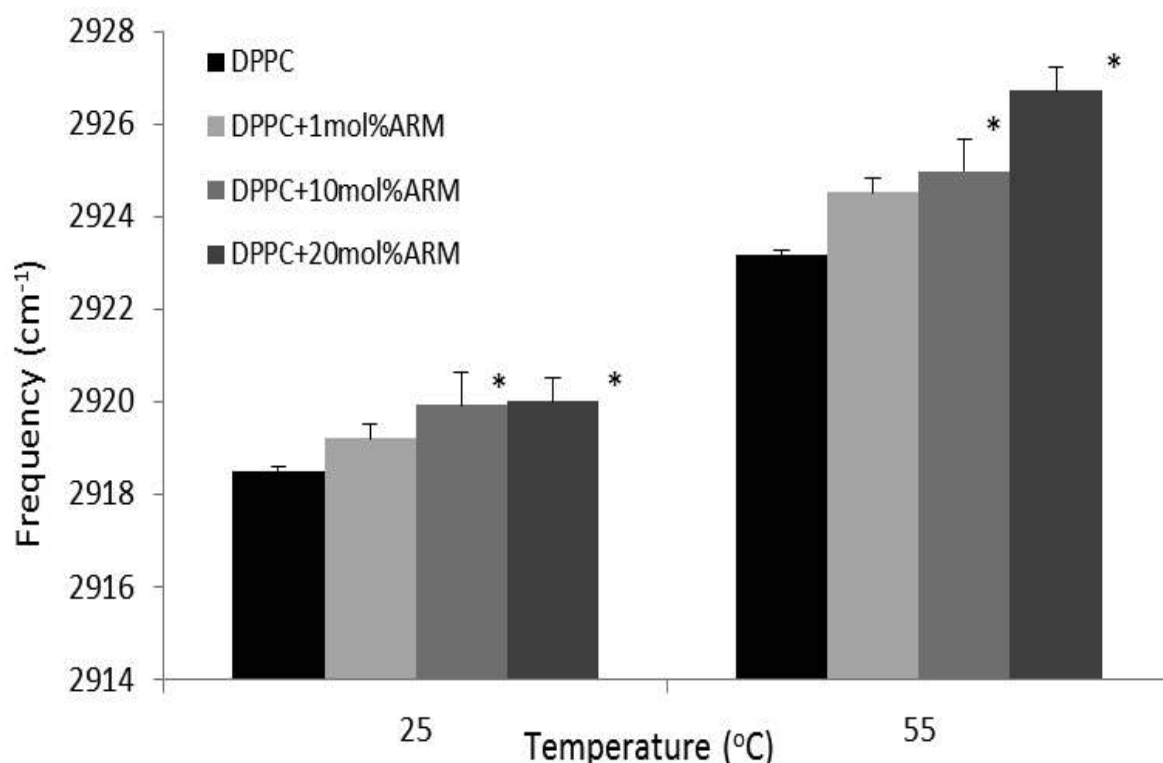


Figure 4. The frequency values of the CH₂ asymmetric stretching modes of DPPC MLVs in the absence and presence of PTZ in varying concentrations at 25 and 55°C.

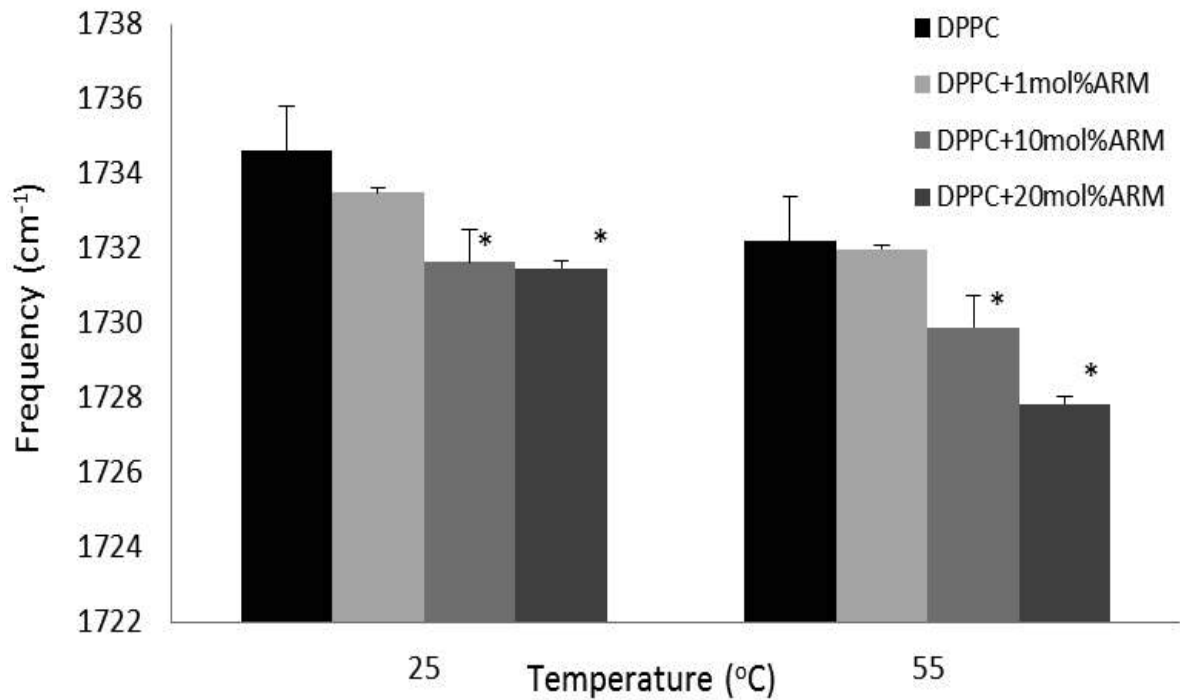


Figure 5. The frequency values of the C=O stretching modes of DPPC MLVs in the absence and presence of PTZ in varying concentrations at 25 and 55 °C.

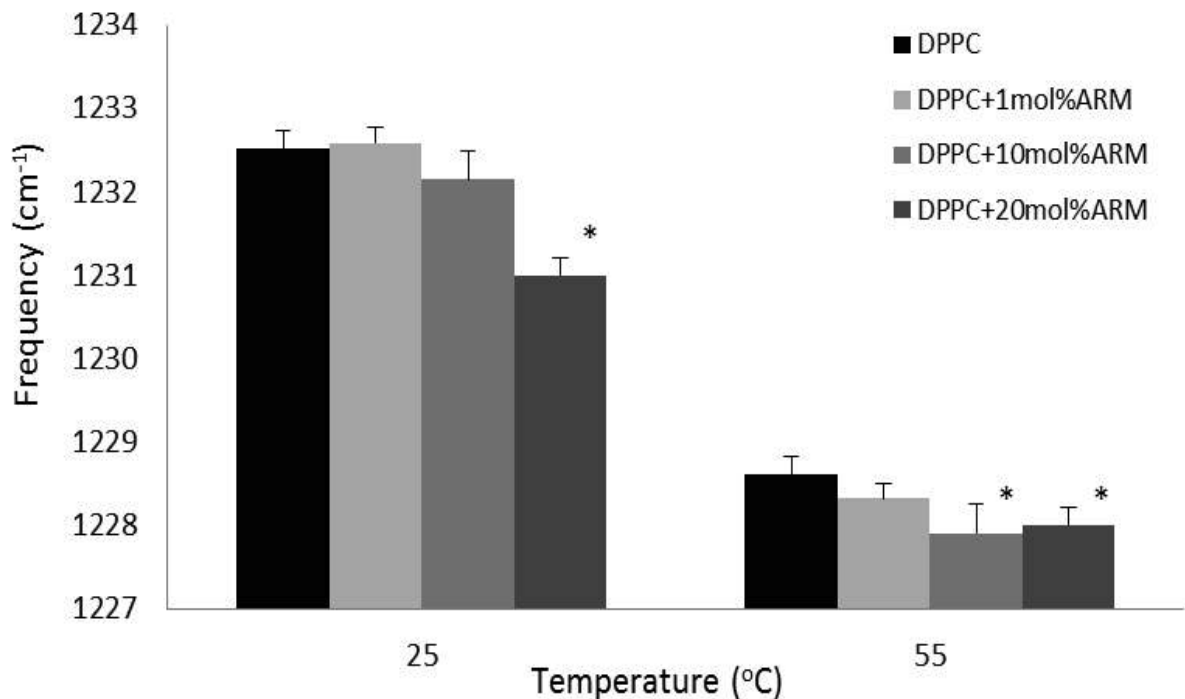


Figure 6. The frequency values of the PO₂ asymmetric stretching modes of DPPC MLVs in the absence and presence of PTZ in varying concentrations at 25 and 55 °C.

groups naturally present in phospholipids octanol-water system may not represent behavior of the drugs in biological membranes. Therefore, the study of interaction of ARM with membrane lipids obviously provides contribution for clarification of cooperation potency of ARM with membranes. Taking this into consideration, in the current study, the interaction of ARM at different concentrations with DPPC MLVs were examined by DSC and FT-IR spectroscopy. DSC is a tool to study the thermal behavior of lipid bilayers by measuring thermodynamic parameters (i.e. ΔH and T_m) associated with the phase transitions of lipids. It gives useful information about incorporation degree of drug into lipids. On the other hand, FT-IR spectroscopy provides evidences about the effects of the drugs on lipid dynamics (fluidity), lipid acyl chain flexibility (ordering), hydration state and phase behavior properties of lipids. So, both techniques have been widely used for the investigation of drug-lipid interactions (15-21, 25-26).

DPPC lipids utilized in the present study represent spontaneous self-assembly into bilayers when dispersed in water, which render biological membranes their basic lamellar structure. Thus, they structurally mimic biological membranes (7-9,22,27). However, it is worthy mentioning that model membrane preparation procedures have different critical points that determine membrane features such as type, shape and behavior. Therefore, the parameters like lipid amount, hydration, temperature, osmolarities and cations should be taken specific attention for membrane preparation (28). Among such affects hydration is very important because the specific interactions in which water is involved are very crucial for model-membrane stability (20). Buffer solution provides a highly polar environment that drives the hydrophobic acyl chains to form vesicles that are spontaneously formed in multilamellar arrangement (29). This is energetically most-favorable arrangement. In particular, MLVs like in our case, the product of hydration is a large, MLVs analogous in structure to an onion, with each

lipid bilayer separated by a water layer. The spacing between lipid layers is dictated by composition with poly-hydrating layers being closer together than highly charged layers which separate based on electrostatic repulsion. Given significance of water, if excess water and/or fewer lipids are applied, lipid molecules cannot be close enough to construct layer form and the system cannot be settled. This may result in membrane leakage. If less water and/or higher lipids is applied, lipids aggregate and hydration cannot be fulfilled efficiently (30). In sum, in both cases MLVs are not formed properly. Taking all these into consideration, for MLVs preparation, we followed the previous studies that performed optimized experimental conditions (20-21).

As obtained from DSC results, abolishment of the pre-transition peak with addition of ARM may reveal perturbation or extreme broadening of ripple phase. It is very well known that head group hydration of lipids plays crucial role in pre-transition linked to periodic ripples on the membrane surface (31). Considering this, ARM itself has 1 hydrogen bond donor and 3 acceptor counts (24). Thus, it is expected to interact with hydrophilic part of DPPC lipids. In order to detail whether ARM interacts with glycerol and head groups of lipids, the frequency values C=O and PO-2 symmetric stretching bands in the scope of FT-IR study were monitored. The decreased frequency values of both C=O and PO-2 symmetric stretching with the addition of ARM (1-10-20 mol%) may imply that the carbonyl groups of the glycerol backbone and head groups of phospholipids are favored hydrogen bonding sites for this compound (7-9,19,23). This may also show that new H bonds are formed. Such bonding can occur in between the C=O and the PO-2 groups of DPPC lipids and either with N-H and O groups of ARM or water molecules rather than lipids each other. However, it is high probable that ARM locates along with carbonyl groups and first C atoms of the acyl chains of PCs, forming bonds with carbonyl esters and phosphate groups (32). This kind of interaction of ARM with these groups of lipids may

cause ARM to accumulate surface of the bilayer and to remain a shield around membrane lipids. With its impact, the increase in hydrogen bonding capacity in C=O and PO-2 groups of DPPC lipids may cause an increment in the head group volume (33). Thus, a protective effect on membrane surface can be created. As reported in the literature, modafinil that is enantiomer of ARM has neuroprotective effects, which may be related to its alerting actions (34). To the best of our knowledge, similar effect has not been shown for ARM, however; tendency of ARM to cover surface of the bilayer structure might be one of such actions same with modafinil's. On the other hand, as one of the side effects of ARM, it leads to thirst and diarrhea (35). This effect may be resulted from the removal of water from the medium. Instead, ARM may compete with water to interact with hydrophilic portion of lipids as also found in the current study.

Such observed changes in hydrophilic parts of the lipids induced by ARM may further cause some alterations in main transition parameters such as broadening of the transition curve, a decrement in T_m , CU and ΔH as also found in DSC data (Figure 2 and Table 1) (7-9,15-17). These observations can be referred partition of ARM molecule into lipids (7-9,15-17,36-37). As also illustrated in Figure 2, broaden main transition of DPPC MLVs can be also related with the lower degree of cooperativity of lipids that shows a decrement in the number of molecules undergoing transition simultaneously (7,15-17,36). On the other hand, decreased T_m value might be indicative of the strength of the interactions of adjacent lipid molecules in the bilayer, primarily by the disruption of polar head group-head group interactions with the presence of ARM. Moreover, a decrement in ΔH together with broadening of transition may imply perturbation of normal phase transition of DPPC (21,36-37). It may mean that in such system, the total energy involved in the transition is lowered because the number of lipid molecules involved in the temperature-induced transition is reduced (7,8,15,21,36-37). This may be resulted from preferentially localization ARM in

outer hydrophobic cooperative zone of the bilayer, i.e. the region of C_1 - C_8 atoms of the acyl chains. Such localization can be achieved by disturbing van der Waals interactions between acyl chains, and thereby a loss of bilayer packing (7,9,36).

By analyzing the frequency changes of the CH_2 asymmetric stretching modes we brought more clarification for whether ARM can localize within the bilayer or not. And, FT-IR parameters related with such band revealed that ARM at all concentrations decreased trans and/or increased gauche conformers within the system indicating an disordered state (7-9,19, 23). This data also confirm that in disordered membrane state lowered T_m and enthalpy values are expected (36). The destabilizing effect of ARM reported in the present study may be accepted as its one of mechanisms in wakefulness promoting. However, it should be taken into consideration that the present study was performed on artificial membrane system. More research on purified brain cell membranes is needed to further elucidate such effects.

As mentioned above, precise action mechanisms of ARM to promote alerting has not been fully elucidated. One of the possibilities may be that ARM can act on these proteins. Since membrane proteins are in highly contact with membrane lipids. Any alteration in their physical properties and hydrogen states may further affect their structure and relatively functions. Obtained corresponding results from the current study ARM induced variations in acyl chains, glycerol and head group regions of DPPC lipids. From this, the interaction of ARM with glycerol backbone and head groups of lipids may potentially change structure; relatively function, of peripheral proteins. Similarly, the localization of ARM within hydrophobic core of bilayer may also suggest that it may alter transmembrane segments of integral proteins (38).

As a conclusion, in the current study, with the aiming to test whether ARM interacts with membrane lipids, the concentration dependent effects of

the drug on structure and dynamics of DPPC MLVs were investigated. The results indicated that with increasing concentration ARM incorporates into DPPC MLVs, particularly, localizing within acyl chains of lipids and affecting their thermotropic properties. Its binding affinity to hydrophilic parts of lipids was found to highly correlate with lipid-water partition and their solubility degree in water. These results are

likely contribute to better understanding of behavior of ARM within real membrane systems, especially mostly containing PCs widely found in brain cell membrane. As a perspective, in order to bring more clarification about molecular action mechanisms of ARM in biological membrane systems with various lipid compositions more studies should be performed on isolated lipids from brain tissues.

REFERENCES

1. Ballas C, Dinges DF. Stimulant and wake-promoting substances. *Encyclop Neurosci*, 2009; 1: 419-24.
2. Wang Z, Liu JF. The molecular basis of imsonia: implication for therapeutic approaches. *Drug Dev Res*, 2016; 77: 427-36.
3. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22: 761-74.
4. Czeisler CA, Walsh JK, Wesnes KA. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84: 958-72.
5. Peetla C, Stine A, Labhasetwar V. Biophysical interactions with model lipid membranes: applications in drug discovery and drug delivery. *Mol Pharmaceutics*, 2009; 6: 1264-76.
6. Shrestha H, Bala R, Arora S. Lipid-based drug delivery systems. *J Pharmaceutics*, 2014; 801820: 1-10.
7. Turker S, Wassall S, Stillwell W, Severcan F. Convulsant agent pentylenetetrazol does not alter the structural and dynamical properties of dipalmitoylphosphatidylcholine model membranes. *J Pharma Biomed Anal*, 2011; 54: 379-386.
8. Ezer N, Sahin I, Kazanci N. Alliin interacts with DMPC model membranes to modify the membrane dynamics: FTIR and DSC Studies. *Vib Spect*, 2017; 89: 1-8.
9. Sahin I, Bilge D, Kazanci N, Severcan F. Concentration dependent effect of melatonin on DSPC membrane. *J Mol Struc*, 2013; 1052: 183-8.
10. Shrestha H, Bala R, Arora S. Lipid-based drug delivery systems. *J Pharmaceutu*, 2014; 801820: 1-10.
11. Barroso R, Basso G, Costa-Filho A. Interactions of the antimalarial amodiaquine with lipid model membranes. *Chem Phys Lipid*, 2015; 186: 68-78.
12. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies. *Clin Drug Investig*, 2009; 29: 613-23.
13. Nuvigil. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; 2013.
14. Boltz JR, Feigenson GW. A novel strategy for the preparation of liposomes: rapid solvent exchange. *BBA*, 1999; 1417: 232-45.

15. Liossi A, Ntountaniotis D, Becker-Baldus J. Exploring the interactions of irbesartan and irbesartan-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex with model membranes. *BBA-Biomemb*, 2017; 1862: 1089-98.
16. Jagalski V, Barker R, Topgaard D, Cardenas M. Biophysical study of resin acid effects on phospholipid membrane structure and properties. *BBA-Biomemb*, 2016; 1858: 2827-38.
17. Augustynska D, Burda K, Jemiola-Rzeminska M. Temperature-dependent bifurcation of cooperative interactions in pure and enriched in beta-carotene DPPC liposomes. *Chemico-Biol Int*, 2016; 256: 236-48.
18. Sekowski S, Ionov M, Dubis A, Mavlyanov S, Bryszewska M. Biomolecular interactions of tannins isolated from *Oenothera gigas* with liposomes. *J Memb Biol*, 2016; 249: 171-9.
19. Altunuyar C, Sahin I, Kazanci N. A comparative study of the effects of cholesterol and desmosterol on DPPC model membranes. *Chem Phys Lipid*, 2015; 188: 37-45.
20. Korkmaz F, Severcan F. Effect of progesterone on DPPC membrane: evidence for lateral phase separation and inverse action in lipid dynamics. *Arch Biochem Biophys*. 2005;440(2):141-7.
21. Türker-Kaya S, Kına A, Alın S. Divergent interaction profiles of gabapentin and levetiracetam with dipalmitoylphosphatidylcholine lipids. *Int J Epi*, 2017; 4: 150-8.
22. Engelke M, Jessel R, Wiechmann A, Diehl H. Effect of inhalation anesthetic on the phase behavior, permeability and order of phosphatidylcholine bilayers. *Biophys Chem*, 1997; 67: 127-38.
23. Brandenburg K, Seydel U. Investigation into the fluidity of lipopolysaccharide and free lipid A membrane systems by Fourier-transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry. *European J Biochem*, 1990; 191: 229-36.
24. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Armodafinil#section=Top> (accessed on 20.06.2017).
25. Nogueira AOD, de Sousa RS, Pereira LS, Mallmann C, Ferreira AD, Clementin RM, de Lima VR. Physicochemical interactions among alpha-eleostearic acid-loaded liposomes applied to the development of drug delivery systems. *J Mol Str*, 2018;1154:248-255.
26. Silva LAD, Cintra ER, Alonso ECP, Alves GL, Lima EM, Taveira SF, da Cunha MSS, Marreto RN, Selection of excipients for the development of carvedilol loaded lipid-based drug delivery systems. *J Therm Anal Cal*, 2017; 130 :1593-1604.
27. Potamitis C, Chatzigeorgiou P, Siapi E, Viras K, Mavromoustakos T, Hodzic A, et al. Interactions of the AT1 antagonist valsartan with dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers. *BBA-Biomemb*, 2011; 1808: 1753-63.
28. Kato N, Ishijima A, Inaba T, Nomura F, Takeda S. Effects of lipid composition and solution conditions on the mechanical properties of membrane vesicles. *Memb. (Basel)*, 2015; 5: 22-47.
29. Tresset G, The multiple faces of self-assembled lipidic systems, *PMC Biophys*, 2009; 2(3):1-6.
30. S. Tristram-Nagle. Use of X-ray and neutron scattering methods with volume measurements to determine lipid bilayer structure and number of water molecules/lipid. In E. A. Disalvo Ed. *Membrane hydration: The role of water in the structure and function of biological membranes (Subcellular biochemistry)* (Springer, 2015) pp 17-43.
31. Heimburg T. A model for the lipid pretransition: coupling of ripple formation with the chain-melting transition. *Biophys J*, 2000; 78: 1154-65.
32. Lombardi D, Cuenoud B, Kramer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *European J Pharmaceu Sci*, 2009; 38: 533-47.

33. Nicolle LE, Zhanel GG, Harding GK. Microbiological outcomes in women with diabetes and untreated asymptomatic bacteriuria. *World J Urol*, 2006; 24(1): 61-5.
34. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*, 2002; 347(20):1576-83.
35. Schwartz J, Thomas R, Drake C. Armodafinil in the treatment of sleep/wake disorders. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2010; 6: 417-27.
36. Yeagle PL. *The structure of Biological Membrane*, 3rd. ed. New York: CRC Press; 2011.
37. Moore DJ, Sills RH, Mendelsohn R. Peroxidation of erythrocytes: FTIR spectroscopy studies of extracted lipids, isolated membranes, and intact cells. *Biospectra J*, 1995; 1: 133-40.
38. Turker S, Severcan M, Ilbay G, Severcan F. Epileptic seizures induce structural and functional alterations on brain tissue membranes. *BBA-Biomemb*, 2014; 1838: 3088-96.

Increased mean platelet volume, red blood cell distribution width and platelet / red blood cell distribution width in patients with Hepatitis B

Hepatit B'li hastalarda artmış ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve trombosit / eritrosit dağılım genişliği oranı

Fazıla ATAKAN-ERKAL¹, Nevgün SEPİN-ÖZEN¹, Mestan EMEK¹, Şenay TUĞLU-ATAMAN¹, Melek YALÇINKAYA¹, Nihal AKSOY¹, Murat ÖZDEMİR²

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B virus is a major cause of morbidity and mortality worldwide. In chronic hepatitis B patients, routine hematological parameters such as Mean Platelet Volume (MPV), Red Cell Distribution Width (RDW) levels were found significantly higher than healthy persons in recent reports. The present study aimed to investigate the relationship of MPV, RDW and RDW / platelet (PLT) (RPR) in Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive cases.

Methods: Patients were evaluated retrospectively between 2011-2012 years in Public Health Laboratory, Antalya. 562 cases of HBsAg positive patients of which were 349 women and 213 men aged between 17-82 years old enrolled the study. During the same period control group were recruited from healthy persons at patient/control ratio of approximately 3:1 with matching age and sex. Control group was consisted of 121 women and 80 men aged between 18-76 years old . At the same time alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), PLT, MPV, RDW and RPR levels of patients were investigated.

ÖZET

Amaç: Hepatit B virüsü tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllardaki çalışmalarda kronik hepatit B'li hastalarda rutin hematolojik parametrelerden olan ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) seviyeleri sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olgularda MPV, RDW ve RDW/Trombosit (PLT) eritrosit dağılım genişliği/trombosit oranı (RPR) ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2011-2012 yılları arasında Antalya Halk Sağlığı Laboratuvarı'na başvuran hastalar retrospektif olarak incelemeye alındı. HBsAg pozitif olarak saptanan ve yaşları 17-82 arasında değişen 349'u kadın ve 213'ü erkek olmak üzere toplam 562 hasta çalışmaya alındı. Aynı dönemde yaklaşık 3:1 hasta/kontrol oranında sağlıklı kişilerin yaş ve cinsiyet ile eşleşen kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu, yaşları 18-76 arasında değişen 121 kadın ve 80 erkekten oluşturuldu. Hastaların eş zamanlı olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), PLT, MPV, RDW ve RPR düzeyleri incelendi.

¹Public Health Laboratory, Antalya
²Public Health Directorate, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Nevgün SEPİN-ÖZEN

Antalya Halk Sağlığı Müdürlüğü, Soğuksu Mah. Defterdarlık Yanı, Antalya - Türkiye
Tel : +90 505 355 12 12 E-posta / E-mail : nevgun@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.12.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 19.07.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.68094

Atakan-Erkak F, Sepin-Özen N, Emek M, Tuğlu-Ataman Ş, Yalçinkaya M, Aksoy N, Özdemir M. Increased mean platelet volume, red blood cell distribution width and platelet / red blood cell distribution width in patients with Hepatitis B. *Türk Hij Den Biol Derg*, 2019; 76(1): 53-58

Results: Average age in the HBsAg positive group was found to be 42.07 ± 12.71 years. HbsAg negative control group had mean age of 41.21 ± 13.15 years. There was no statistically difference of age among patient and control groups ($p=0.367$). AST and ALT values in HBsAg positive patients were significantly higher than the control group ($p<0.05$). PLT, MPV, RDW and RPR levels in patient and control groups were significantly different ($p<0.05$).

Conclusion: MPV and RDW levels, were significantly higher in the HBsAg-positive group compared to the control group in our study of which was in accordance with the studies in the literature with Hepatitis B patients. RPR elevation in HBsAg positive patients is also noteworthy and it's possible relationship to inflammation may lead to new research.

Key Words: HbsAg, MPV, RDW, RPR ratio, Hepatitis B

Bulgular: HBsAg pozitif grupta yaş ortalaması 42.07 ± 12.71 olarak bulundu. HBsAg negatif olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41.21 ± 13.15 olarak saptandı. Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,367$). AST ve ALT değerleri HBsAg pozitif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubunda PLT, MPV, RDW ve RPR düzeylerinde tüm parametreler açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: MPV ve RDW düzeyleri, literatürdeki Hepatit B'li hastalarla yapılan çalışmalarla uyumlu şekilde çalışmamızdaki HBsAg pozitif hasta grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca RPR'nin de HBsAg pozitif hastalarda yüksek olması dikkat çekicidir ve inflamasyonla muhtemel ilişkisi yeni araştırmalara yön verebilir.

Anahtar Kelimeler: HBsAg, MPV, RDW, RPR oranı, Hepatit B

INTRODUCTION

Hepatitis B infections remains one of the most common infectious diseases worldwide responsible for considerable morbidity and mortality, and in Asia and Africa in particular (1). Approximately more than 2 billion people in the world have been infected with hepatitis B virus (HBV). Turkey is classified as a country of intermediate endemicity with approximately 4% of the population being HBV surface antigen (HBsAg) positive (2,3). HBsAg is not only a serological test for HBV infections but also frequently used for screening of HBV positivity in the clinical setting (4). Several previous studies have suggested that there is a link between human coronary artery disease and HBsAg positivity (5,6). In atherosclerosis pathophysiology, the principal processes are platelet activation and aggregation. Previous studies reported that vascular inflammation and atherosclerosis can be explained

with infectious agents (7). The possible mechanism of atherogenesis associated with certain infectious agents has been suggested from the presence of viable microorganisms or their remnants in atherosclerotic plaque with host dependent immunity-related injury (8,9).

Hematological CBC parameters like as mean platelet volume (MPV) and red cell distribution width (RDW) have been evaluated in atherosclerosis to predict disease severity and mortality risk. Platelet activation and function marker MPV; is recently associated with atherothrombosis (10,11). RDW is routinely used to diagnose different types of anemia, but also has been reported as a screening marker for colon cancer and Celiac disease (12,13). In recent years it has been reported that higher RDW rates are associated with high mortality risks

in patients with cardiovascular diseases (14,15). Elevated MPV and RDW values have been reported to be associated with mortality and other recurrent severe vascular events resulting in cardiac, renal and infectious diseases (16,17). A novel noninvasive index has been developed for determining hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients. The ratio of RDW/Platelet (RPR) was shown to be a highly accurate marker and application of this index may reduce the need for liver biopsy in patients with chronic hepatitis B patients (18).

In this study we aimed to investigate the association between RDW, MPV and RPR values with HBsAg positivity.

MATERIAL and METHOD

Subjects

In our study we evaluated HBsAg results from computerized patient registry database retrospectively between January 1, 2011 and December 31, 2012 who had admitted Antalya Public Health Care Laboratory which works as a component of Primary Health Care system. 562 HBsAg positive patients 349 women and 213 men aged between 17-82 years old (Mean 42.07 ± 12.71) enrolled the study. During the same period control group were recruited from healthy persons at patient/control ratio of approximately 3:1 with matching age and sex. Control group was consisted of 121 women and 80 men aged between 18-76 years old (Mean 41.21 ± 13.15). According to laboratory results exclusion criterion defined for patients were diabetes mellitus, hypercholesterolemia, dislipidemia, anemia, trombocytopenia or trombositosis. In addition healthy persons who administered their family practitioner as routine control, didn't diagnosed any disease and have normal biochemical and hematologic parameters were chosen as control group. HBsAg, alanine aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), MPV, PLT, RDW levels were recorded.

Laboratory Assessment

HBsAg was analyzed by chemiluminescence method with Unicel DXI800 (Beckman Coulter, USA) and ALT and AST activities were measured using AU 2700 Analyzer (Beckman Coulter, USA). Platelet, MPV and RDW levels were measured by LH 780 automated hematology analyzer (Beckman Coulter, USA).

Statistical analysis

For statistical assessment, SPSS 20.0 version was used. Distribution normality was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Since data were not normally distributed Mann-Whitney U test was performed. The results are given as median (min -max) and $p < 0.05$ considered as statistically significant.

RESULTS

Demographic data and laboratory findings of patient and control groups are reported in Table 1. Age and sex were similar among groups. There was no statistically difference of age among patient and control groups ($p = 0.367$). AST and ALT values were higher in HBsAg positive patients than in the control group. (Median 23 IU/L and 21 IU/L - Median 20 IU/L and 16 IU/L $p < 0.05$). Platelet values (Median $217 \times 10^3 / \mu\text{L}$ - $252 \times 10^3 / \mu\text{L}$) and MPV values (Median 9.20 fL - 8.70 fL) were detected respectively among patient group and control group, suggesting a significant difference between two groups ($p < 0.05$).

RDW and RPR (Median 14.0% - 0.0641 and Median 13.0% - 0.0538) were statistically different in patient group than in control group ($p < 0.05$).

DISCUSSION

This is the first study, to our knowledge to evaluate MPV, RDW, RPR for hepatitis B seropositive patients. We have found a higher MPV, RDW and RPR levels in the HBsAg positive patients than in the control group.

Table 1. Demographic and laboratory findings of groups

Parameters	HbsAg positive group	Control group	p
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
N (women/men)	562 (349/213)	201 (121/80)	NS
Age (mean±SD)	42.07±12.71	41.21±13.15	NS
ALT (U/L)	21 (2-293)	16 (5-29)	<0.05
AST (U/L)	23 (10-209)	20 (12-29)	<0.05
PLT (x10 ³ /μL)	217 (102-411)	252 (201-411)	<0.05
MPV (fL)	9.2 (7.0-13.0)	8.7 (7.0-11.0)	<0.05
RDW (%)	14.0 (11.0-21.0)	13.0 (12.0-15.0)	<0.05
RPR Score	0.0641 (0.0316-0.1553)	0.0538 (0.0339-0.0746)	<0.05

The link between atherosclerosis, thrombotic process and infection remains the most interesting researches in recent years (9). Based on several reports it seems that MPV, RDW and RPR have diagnostic and prognostic values for different inflammatory conditions (19-21). The relationship between HBsAg seropositivity and atherosclerosis can be explained by various possible mechanisms. HBV colonization in vascular tissue may cause vascular damage and acute or chronic infection may be associated with vasculitis which may accelerate atherogenesis (22,23). A study in Japanese population reported a positive association between HBsAg positivity and carotid plaque, HBsAg is an independent factor of other risk factors for atherosclerosis identified by high-resolution B-mode carotid ultrasound (23). However there were contradiction in some reports. Ghotaslou et al examined patients who underwent coronary angiography and couldn't find an association between hepatitis B infection and coronary atherosclerosis in their study population (24). Sung et al reported that HBsAg seropositivity was associated with a decreased risk of ischemic stroke and MI and an increased risk of hemorrhagic stroke. However, they concluded that;

these results seemed to be secondary to decreased coagulation status in HBV-associated liver dysfunction (25).

Larger platelets demonstrate increased hemostatic capacity in a number of in vitro functional assays. Monitoring of MPV levels in HBsAg positive patients group may provide useful information for assessing the efficacy of antithrombotic treatment for regulating platelet activation. Tarhan et al have found a larger mean platelet volume, a marker of platelet activation, in the chronic hepatitis B patients with inactive disease than controls (1). Ekiz et al reported that MPV was increased significantly in patients with chronic hepatitis B compared with healthy controls which might help in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis B (26). In our study MPV was found significantly higher in HBsAg positive patients than control group which confirms these studies.

Increased RDW has been potentially associated with inflammatory conditions such as chronic hepatitis B, diabetes mellitus, myocardial infarction, stroke, ulcerative colitis, tuberculosis, acute appendicitis, celiac disease, rheumatoid arthritis in many recent

reports (12-16,20,21). RDW and platelets were unrelated markers of the liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B. Yuan Cao et al found that RDW was increased with the worsening of HBV-related liver disease (27). Similar work from Lou et al. was also reported RDW values are significantly increased in patients with hepatitis B and associated with its severity (28). In our study RDW was significantly higher in HBsAg positive patients than control group.

There are limited number of studies about RPR. Baode Chen et al reported that the RDW and the RPR in particular could predict the risk of significant liver fibrosis and cirrhosis (18). In a study conducted by Cetinkaya et al identified RPR as a valuable laboratory test for predicting mortality in acute pancreatitis (21). We found RPR was significantly higher in HBsAg positive patients than control group.

The real mechanisms underlying the increased MPV, RDW, RPR in hepatitis are not clear. MPV, RDW values and RPR in whole blood counts, which is

routinely performed for almost all patients admitted to health facilities, may help to solve the problems for trombotic process in HBsAg positive patients.

Finally this study has some limitations. First the study design was sectional and the patients were retrospectively enrolled which cannot establish causality of increased MPV, RDW and RPR in HBsAg positive patients. So this study can only establish an association. Second, this was a single-center study and thus our knowledge about the severity of disease as carrier or chronic/active hepatitis in patients may have posed a limitation in this study.

In conclusion three common hematological parameters which are inexpensive, easily calculated index and no additional cost to the routine complete blood cell counts may serve as an important biomarker for HBsAg positive patients with relatively high accuracy. Further investigations must be provided for the causality of increased MPV, RDW and RPR and their effects in HBsAg positive patients.

REFERENCES

1. Turhan O, Coban E, Inan D, Nevzat Y.A. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit*, 2010; 16(4): CR202-5.
2. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Cipil Z, Mollahaliloglu S et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill*. 2013; 18(47): pii20636.
3. Ocama P, Opio CK, Lee WM: Hepatitis B virus infection: current status. *Am J Med*, 2005; 118(1413): 15-22.
4. Alizadeh Z, Milani S, Sharifi Z. Occult hepatitis B virus infection among Iranian Blood Donors: A preliminary study. *Arach Iran Med*, 2014; 17(2): 106-7.
5. Tong DY, Wang XH, Xu CF, Yang YZ, Xiong SD. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: Results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2005; 11(9): 1292-6.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*, 2007; (46): 1126-32.
7. Joseph B. Chronic Infection and coronary atherosclerosis will the hypothesis ever really pan out?. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58(19): 2007-2009.
8. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*, 1999; 100:20-28.
9. Chatzidimitriou D, Kirmizis D, Gavriilaki E, Chatzidimitriou M, Malisiovas N. Atherosclerosis and infection is the jury still not in? *Future Microbiol*, 2012; 7(10): 1217-30.
10. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology*, 2013; 64(2): 131-6.

11. Arevalo-Lorido JC, Caretro-Gomez J, Villar-Vaca P. Mean platelet volume predicting carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *Ir J Med Sci*, 2012; 181(2): 179-83.
12. Spell DW, Jones DV Jr, Harper Wf, David Bassman J. The value of a complete blood counting in predicting cancer of colon. *Cancer Detect Prev*, 2004; 28(1): 37-42.
13. Sategna Guidetti C, Scaglione N, Martini S. Red cell distribution width as a marker of coeliac disease: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002 Feb; 14(2): 177-81.
14. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol*, 2010; 15(3): 37-40.
15. Çetin M, Kocaman SA, Bostan M, Canga A, Cicek Y, Erdoğan T, et al. Red blood cell distribution width (RDW) and its association with coronary atherosclerotic burden in patients with stable angina pectoris. *Eur J Gen Med*, 2012; 9(1): 7-13.
16. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red blood cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010; 65A(3): 258-65.
17. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, Heraldo PS, Hermes B, Neto LMC et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, 2014; 4: 20.
18. Baode C, Bo Y, Jian Z, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2013 17; 8(7): e68780.
19. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Caohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal*, 2014; 28(3): 245-8.
20. Agarwal S, Kumar P, Kapadia S. Association between red cell distribution width (RDW) inflammatory markers and cardiovascular fitness in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59(13s1): E1179.
21. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: New and promising prognostic marker in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(39): 14450-4.
22. Chatzidimitriou D, Kirmizis D, Gavriilaki E, Chatzidimitriou M, Malisiovas N. Atherosclerosis and infection is the jury still not in? *Future Microbiol*, 2012; 7(10): 1217-30.
23. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda E, Hashimoto H, Ohno M et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation*, 2002; 105: 1028-30.
24. Ghotaslou R, Aslanabadi N, Ghojzadeh M. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis. *Ann Acad Med Singapore*, 2008; 37: 913-5.
25. Sung j, Song YM, Choi YH, Ebrahim S, Davey S.G. Hepatitis B seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke*, 2007; 38: 1436-41.
26. Ekiz F, Yüksel O, Kocak E, Yılmaz B, Altınbaş A, Şentürk ÇS et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal*, 2011; 25(3): 162-5.
27. Cao Y, Hu Z-D, Hu C-J. An MLP Classifier for Prediction of HBV-Induced Liver Cirrhosis Using Routinely Available Clinical Parameters. *Dis Markers*, 2013; 35(6): 653-60.
28. Lou YF, Wang MY, Mao WL. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. *PLoS One*, 2012; 7 (5): e37644.

Yetişkin kadınların diyet posası alım miktarı ve bilgi düzeyi: Kesitsel bir çalışma

Dietary fiber intake amount and knowledge level of adult women: a cross-sectional study

Ceren GEZER¹, Zeynep DEMİR¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Afyonkarahisar şehir merkezinde yaşayan kadın bireylerin diyet posası alım miktarları ile diyet posası bilgi düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Araştırma örneklemini Afyonkarahisar şehir merkezinde yaşayan 385 yetişkin kadın oluşturmuştur. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapılmıştır. Günlük diyet posası alım miktarını saptamak için 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıt tekniği, diyet posası bilgi düzeyinin belirlenmesi için Diyet Posası Bilgi Ölçeği kullanılmıştır. Gerekli istatistik uygulamalar Statistical Package for the Social Sciences 18.0 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Bireylerin günlük diyet posası alım miktarı ortalaması 17.2±4.17 g, diyet posası bilgi ölçeği toplam puan ortalaması 5.2±1.65 olarak saptanmıştır. Bireylerin günlük diyet posası alım miktarı ve diyet posası bilgi ölçeği puanlarında yaş, eğitim durumu ve mesleğe göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Ancak yaş grubu yükseldikçe diyet posası bilgi ölçeği puanları artış göstermiştir (p>0.05). Ayrıca serbest meslekle uğraşanların diyet posası alım

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is evaluating the relation between dietary fiber intake amount and dietary fiber knowledge level of adult women lived in Afyonkarahisar city center.

Methods: The sample of the research was composed of 385 adult women live in Afyonkarahisar city center. Body weight, height, waist circumference, hip circumference measurements were measured. The 24-hour retrospective food consumption record technique was used to determine the amount of daily fiber intake, and Dietary Fiber Knowledge Scale was used to determine fiber knowledge level. Required statistical applications were carried out with Statistical Package for the Social Sciences 18.0 statistical program.

Results: The mean value of daily dietary fiber intake and mean value of total dietary fiber knowledge score of the individuals were determined as 17.2±4.17 g and 5.2±1.65, respectively. No statistically significant difference were found between individuals' daily intake of dietary fiber and dietary fiber knowledge scale score according to age, education level and occupation. However, as the age group increased, dietary fiber knowledge scores increased (p>0.05). In addition, it

¹Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC



İletişim / Corresponding Author : Ceren GEZER

Beslenme ve Diyetetik Böl., Sağlık Bilimleri Fak., Doğu Akdeniz Üni. 99628 Gazimağusa - K.K.T.C

Tel : +90 392 630 30 03

E-posta / E-mail : ceren.gezer@emu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.02.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 26.06.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.58671

Gezer C, Demir Z. Yetişkin kadınların diyet posası alım miktarı ve bilgi düzeyi: Kesitsel bir çalışma. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 59-66

miktarı ve diyet posası bilgi ölçeği toplam puanı en düşük, memurların ise en yüksektir ($p>0.05$). Bireylerin günlük diyet posası alım miktarı ve diyet posası bilgi ölçeği puanlarında beden kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı sınıflamalarına göre istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir. Bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi düzeyi ölçeği puanları arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak Afyonkarahisar merkezinde yaşayan yetişkin kadınların diyet posası alım miktarı önerilerin altında ve diyet posası bilgi düzeyi düşüktür. Kadınların diyet posası ile ilgili bilgi düzeyinin yükseltilmesi için halk eğitim merkezlerinde uygulamalı ve etkileşimli eğitim programları oluşturulması yararlı olabilir. Daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli, diyet posası alımı ile diyet posası bilgi düzeyini etkileyen faktörlerin daha detaylı irdeleneceği tanımlayıcı ve deneysel çalışmalar planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: diyet posası, beslenme, kadın sağlığı, bilgi

was determined that the self-employed occupations had the lowest daily fiber intake and total score of the dietary fiber knowledge scale, whereas those of the civil servants were the highest. No statistically significant difference was found between daily dietary fiber intake and dietary fiber knowledge scale score of individuals according to body mass index, waist circumference, waist/hip ratio and waist/height ratios. No correlation was determined between daily fiber intake and dietary fiber knowledge scale score ($p> 0.05$).

Conclusion: In conclusion, dietary fiber knowledge level and the amount of fiber intake of adult women living in the Afyonkarahisar city center were low. In order to raise the knowledge level of women about fiber, it may be useful to create practical, interactive training programs in public education centers. Multicentre descriptive and experimental studies with wider sample size may be planned to investigate the factors that affect the fiber intake and fiber knowledge level of individuals in detail.

Key Words: dietary fiber, nutrition, women's health, knowledge

GİRİŞ

Besin ve sağlıkla ilgili olarak Kodeks Alimentarius Komisyonu (Codex Alimentarius Commission), Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (European Food Safety Agency), Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration), Amerikan Tahıl Kimyacıları Birliği (American Cereal Chemists Association) gibi önemli resmi kuruluşların yapmış olduğu çeşitli posa tanımları bulunmaktadır. Evrensel olarak kabul görmüş ortak bir tanım olmamakla birlikte tümü diyet posasını, sindirilmeyip kalın bağırsakta fermente olabilen karbonhidrat polimerleri ve lignin olarak tanımlamaktadır. Tanımlar polimer düzeyleri, besin ve besin işleme ile fizyolojik etki sınıflamalarına göre farklılık göstermektedir.

Diyet posası içeren başlıca besinler ise sebze, meyve, tahıl, kurubaklagil ve sert kabuklu meyvelerdir (1, 2). Diyet posası, fekal hacmi artırıcı ve laksatif etki, düşük dansiteli lipoprotein, kolesterol ve kan basıncını düşürme, postprandial glisemiye azaltma, bağırsaktan geçiş süresini kısaltma, kolonik fermentasyon ve kısa zincirli yağ asidi oluşumunda artış, kolonik mikrobiyotanın pozitif modülasyonu, vücut ağırlığı denetimi ve iştah kontrolü, mineral emiliminde olumlu etki ve kolon kanserine karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (1).

Yetişkin bireyler için Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-DSÖ) tarafından günde >25 g/gün, birçok Avrupa ülkesi ve Amerika

Birleşik Devletleri'nde 25-35 g/gün posa alım miktarı önerilmektedir (2). Beslenme bilgisi, beslenme davranışını etkileyen faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalar beslenme bilgisindeki artışın sağlıklı beslenme davranışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3-5). Beslenme bilgi düzeyindeki artış kadın olma, genç yaş grubunda olma ve eğitim düzeyindeki yükseklik ile ilişkilendirilmektedir (6). Kadının beslenme bilgi düzeyi başta kendi beslenme davranışı ve sağlığı olmak üzere tüm ailenin beslenme davranışı ve sağlığını etkilemektedir. Diyet posası alım miktarı ve bilgisinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada kadın bireylerin diyet posası alım miktarları ile diyet posası bilgi düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Planı

Araştırma, Kasım 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Afyonkarahisar şehir merkezinde yaşayan kadınlarla yürütülmüştür. Örneklem büyüklüğü %95 güven aralığı ve %5 örnekleme hatası ile belirlenen 18-64 (yıl) yaş grubu 385 kadın olarak belirlenmiş olup mahallelerdeki kadın sayısına göre seçim yapılmıştır.

Diyet Posası Alım Miktarı

Günlük diyet posası alım miktarını saptamak için Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu'ndan yararlanılarak 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıt tekniği kullanılmıştır (7, 8). Bu kayıtlardan günlük diyet posası alım miktarı bilgisayar destekli beslenme programı olan Beslenme Bilgi Sistemleri (BEBİS) programı ile elde edilmiştir.

Diyet Posası Bilgi Ölçeği

Diyet posası bilgi ölçeği 2013 yılında Deniz ve Alsaffar tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, A Bölümü: Diyet Posası ve Sağlık, B Bölümü: Diyet Posası ve Besin şeklinde iki bölümden oluşmaktadır. Her iki

bölümde dokuz soru olmak üzere toplam 18 sorudan oluşmaktadır. Ölçek puanı; doğru yanıt bir puan, yanlış ve emin değilim yanıtları da sıfır olacak şekilde hesaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan sıfır, en yüksek puan ise 18'dir. Puan artışı diyet posası bilgi düzeyindeki artışı ifade etmektedir. Ölçeğin, cronbach alfa katsayısı 0.90 ve test-tekrar test güvenilirlik katsayısı 0.90 olarak belirlenmiştir (9).

Antropometrik Ölçümler

Bu çalışmada vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapılmıştır. Vücut ağırlığı, 0.1 g'a duyarlı dijital tartı kullanılarak; boy uzunluğu, frontal düzlemde baş, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde durarak esnemeyen mezura ile ölçülmüştür. Bel çevresi, en alt kaburga kemiği ile iliak çıkıntı ortasındaki en düşük çevre ölçümü alınarak ve kalça çevresi, kalça üzerindeki en geniş çevre ölçümü esnemeyen mezura ile ölçülmüştür (10). Bel çevresi ve bel/kalça oranı kronik hastalıklar için risk değerlendirmesi amacıyla kullanılmaktadır. Buna göre yetişkin bireylerin bel çevresi kesim noktaları kadınlar için ≥ 80 cm riskli, > 88 cm yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bel/kalça çevresi risk kesim noktası ise kadınlar için ≥ 0.85 olarak bildirilmiştir (11). Türk yetişkinlerde kardiyometabolik risk için kesim noktası 2009 yılında yapılan çalışmada 0.59, 2013 yılında yapılan çalışmada ise 0.5 olarak belirlenmiştir (12, 13). Buna göre 0.5 ve üzeri artmış kardiyovasküler riskle ilgilidir ve bu çalışmada kesim noktası olarak bu değer kabul edilmiştir. Yetişkin bireyler için beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile elde edilmektedir. BKİ değerleri DSÖ sınıflamasına göre zayıf (< 18.5 kg/m^2), normal (18.5-24.9 kg/m^2), kilolu (25.0-29.9 kg/m^2) ve obez (≥ 30.0 kg/m^2) olarak değerlendirilmiştir (11).

İstatistiksel Değerlendirme

Nicel verilerin; aritmetik ortalama (\bar{x}), standart sapma (SS) ve alt-üst değerleri saptanmıştır. Bel/kalça ve bel/boy sınıflamalarına göre niceliksel

karşılaştırmalarda t-testi, yaş, eğitim durumu, meslek, BKİ sınıflama ve bel çevresi sınıflamasına göre niceliksel karşılaştırmalarda One-way Anova testi kullanılmıştır. Diyet posası alım miktarı ile diyet posası bilgi ölçeği puanı arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Hata payı (p değeri) 0.05 olarak kabul edilmiştir. Gerekli istatistik uygulamalar Statistical Package for the Social Sciences 18.0 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Diyet posası bilgi ölçeği toplam puan ortalaması 5.2 ± 1.65 olarak saptanmıştır. Bireylerin diyet posası alım miktarı ise 19-30 yıl, 31-50 yıl, 51-64 yıl yaş grupları için sırasıyla 17.8 ± 3.72 g, 17.0 ± 4.30

g, 17.6 ± 4.24 g olarak belirlenmiştir. Bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi ölçeği puanlarında yaş, eğitim durumu ve mesleğe göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Ancak yaş grubu yükseldikçe diyet posası bilgi ölçeği puanları artış göstermiştir ($p > 0.05$). Ayrıca serbest meslekle uğraşanların diyet posası bilgi ölçeği toplam puanı ve diyet posası alım miktarı en düşük, memurların ise en yüksektir ($p > 0.05$) (Tablo 1). Bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi ölçeği puanlarında BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı sınıflamalarına göre istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 2). Bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi düzeyi ölçeği puanları arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Bireylerin yaşa, eğitim durumuna ve mesleğe göre günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi ölçeği puanları

	Diyet Posası Alım Miktarı		Diyet Posası Bilgi Ölçeği Puanları		
	(g/gün) $\bar{x} \pm SS$		A Bölümü $\bar{x} \pm SS$	B Bölümü $\bar{x} \pm SS$	Toplam $\bar{x} \pm SS$
Yaş (yıl)					
19-30	17.8 ± 3.72		2.4 ± 0.82	2.9 ± 1.33	5.4 ± 1.60
31-50	17.0 ± 4.30		2.6 ± 0.81	2.7 ± 1.37	5.3 ± 1.61
51-64	17.6 ± 4.24		2.4 ± 0.85	2.4 ± 1.54	4.8 ± 1.89
p	0.22		0.15	0.09	0.19
Eğitim durumu					
İlköğretim	17.6 ± 4.17		2.4 ± 0.82	2.8 ± 1.35	5.2 ± 1.67
Lise	16.6 ± 4.10		2.6 ± 0.89	2.7 ± 1.54	5.4 ± 1.70
Üniversite	17.4 ± 4.18		2.5 ± 0.74	2.6 ± 1.30	5.2 ± 1.57
p	0.19		0.30	0.60	0.69
Meslek					
Ev hanımı	17.3 ± 4.10		2.5 ± 0.86	2.8 ± 1.44	5.3 ± 1.69
Memur	17.9 ± 4.48		3.1 ± 0.75	2.9 ± 1.44	6.0 ± 1.44
Serbest meslek	16.3 ± 4.47		2.4 ± 0.72	2.3 ± 1.30	4.8 ± 1.69
İşçi	16.6 ± 4.58		2.5 ± 0.67	2.7 ± 1.15	5.2 ± 1.38
Öğrenci	17.9 ± 3.76		2.5 ± 0.77	2.7 ± 1.33	5.2 ± 1.58
p	0.34		0.13	0.39	0.19
Toplam	17.2 ± 4.17		2.5 ± 0.82	2.7 ± 1.39	5.2 ± 1.65

Tablo 2. Bireylerin antropometrik ölçümlerine göre diyet posası alım miktarı ve diyet posasıyla ilgili bilgi ölçeği puanları

	Diyet Posası Alım Miktarı	Diyet Posası Bilgi Ölçeği Puanları		
	(g/gün) $\bar{x} \pm SS$	A Bölümü $\bar{x} \pm SS$	B Bölümü $\bar{x} \pm SS$	Toplam $\bar{x} \pm SS$
BKİ sınıflama (kg/m²)				
18.5-24.9	17.1±3.9	2.5±0.75	2.8±1.38	5.3±1.59
25.0-29.9	17.4±4.6	2.5±0.82	2.7±1.43	5.3±1.70
≥30.0	17.5±3.9	2.5±1.02	2.4±1.30	5.0±1.74
p	0.76	0.95	0.28	0.50
Bel çevresi (cm)				
<80	17.4±3.9	2.5±0.85	2.7±1.38	5.2±1.64
80-88	17.3±4.3	2.5±0.70	2.8±1.24	5.3±1.50
>88	17.1±4.2	2.5±0.84	2.7±1.45	5.2±1.71
p	0.85	0.89	0.80	0.93
Bel/Kalça				
≤0.85	17.8±4.0	2.4±0.89	2.7±1.35	5.2±1.62
>0.85	17.1±4.1	2.5±0.77	2.7±1.41	5.3±1.66
p	0.30	0.05	0.45	0.99
Bel/Boy				
<0.5	17.3±4.1	2.5±0.82	2.7±1.31	5.2±1.57
≥0.5	17.2±4.1	2.5±0.82	2.7±1.44	5.2±1.70
p	0.81	0.69	0.06	0.35
Toplam	17.2±4.17	2.5±0.82	2.7±1.39	5.2±1.65

Tablo 3. Bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ile diyet posası bilgi ölçeği puanları arasındaki ilişki

		Diyet Posası Bilgi Ölçeği		
		A Bölümü	B Bölümü	Toplam
Posa alım miktarı	r	-0.076	0.012	-0.028
(g/gün)	p	0.136	0.820	0.582

r: korelasyon katsayısı

TARTIŞMA

Bu çalışmada diyet posası bilgi ölçeğinden alınabilecek en yüksek puan 18 iken bireylerin diyet posası bilgi ölçeği toplam puanının düşük olduğu (5.2±1.65) saptanmıştır (Tablo 1). Macaristan, Romanya ve Portekiz'de yapılan çalışmalarda da yetişkin bireylerin diyet posasıyla ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir (14-16). Ülkelere göre diyet posası bilgi düzeyinin incelendiği bir çalışmada diyet posası bilgi düzeyinin çalışmaya dahil olan tüm ülkelerde düşük olduğu ancak bir sıralama yapıldığında en yüksek puanların sırasıyla Romanya, Türkiye, Portekiz, Mısır olduğu bildirilmiştir (17). Türkiye 2010 Yılı Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre ise kadınlarda 19-30 yıl, 31-50 yıl, 51-64 yıl yaş gruplarının günlük ortalama diyet posası alım miktarları sırasıyla 19.0 g, 20.2 g, 20.9 g'dır (18). Bu çalışmada ise 19-30 yıl, 31-50 yıl, 51-64 yıl yaş grupları için sırasıyla 17.8±3.72 g, 17.0±4.30 g, 17.6±4.24 g olarak Türkiye 2010 Yılı Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Yapılan çeşitli çalışmalarda diyet posası bilgi düzeyinin cinsiyet, eğitim düzeyi ve şehir-kırsal bölgede yaşama durumuna göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir (17-19, 20). Bu çalışmada ise şehir merkezinde yaşayan kadınların diyet posası bilgi düzeyi yaşa, eğitim durumuna ve mesleğe göre istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 1). Portekiz'de yapılan bir çalışmada bu çalışma sonucuna benzer şekilde cinsiyet dışında yaş, eğitim ve yaşanılan bölge gibi sosyodemografik özelliklere göre farklılık göstermediği belirlenmiştir (16). Diğer taraftan bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte yaş grubu yükseldikçe diyet posası bilgi ölçeği puanları artış göstermiştir. Beslenme bilgisi sağlık okuryazarlığının önemli bir bileşeni olup düşük sağlık okuryazarlığı sağlık sorunlarındaki artışla ilgilidir (21). Dolayısıyla bu çalışmada yaşla birlikte sağlık sorunlarındaki artış bireylerin beslenme konusuna ilgilerini artırmış

olabilir.

Türkiye'de yapılan sosyoekonomik statü ölçüm aracı geliştirme çalışmasında eğitim düzeyi ve gelire göre meslek statü puanları belirlenmiştir. Buna göre meslek statü puanı artışı sosyoekonomik düzey artışıyla ilgili olup memurun puanı serbest mesleklere göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (22). Sosyoekonomik düzey, bireylerin besin seçimlerini ve beslenme alışkanlıklarını etkilemektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerin düşük olan bireylere göre daha fazla meyve, sebze, tam tahıl ürünleri tükettikleri ve diyet posası aldıkları gözlenmiştir (23, 24). Bunun yanında düşük sosyoekonomik düzeyin beslenme alışkanlıklarını olumsuz etkileyip bununla ilgili olarak obezite ve komorbiditelerindeki artışla açıklanabileceği de bildirilmektedir (25). Bu çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte serbest meslekle uğraşanların diyet posası bilgi düzeyi toplam puanı ve diyet posası alım miktarının en düşük, memurların ise en yüksek olduğu saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 1). Dolayısıyla bireylerin özellikle meslek ve eğitimle ilgili olarak sosyoekonomik düzeyi, diyet posası alım miktarı ile diyet posası bilgi düzeyi ilişkisinin irdeleneceği çalışmalar planlanması daha etkili ve faydalı toplum sağlığı politikalarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet gibi kronik hastalık riskleriyle ilişkilidir (26-28). Diyet posası ve tip 2 diyabet riskiyle ilgili prospektif kohort çalışmalarının meta-analiz sonucuna göre diyet posası alım miktarı arttıkça tip 2 diyabet riski azalmaktadır (29). Bu çalışmada bireylerin günlük diyet posası alım miktarı ve diyet posası bilgi ölçeği puanlarında BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı sınıflamalarına göre istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 2). Yetişkin bireyleri kapsayan 1999-2010 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması sonuçlarına göre

diyet posası alım miktarı ile inflamasyon, obezite, metabolik sendrom riski arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuştur (30). Yetişkin bireyler ile yürütülen başka bir çalışmada ise beslenme bilgi düzeyi yüksek olmakla birlikte beslenme bilgisi ile BKİ arasında bir ilişki bulunmamıştır. Dolayısıyla beslenme bilgi düzeyi dışında beslenme alışkanlıklarını etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (31).

Bu çalışmada bireylerin günlük diyet posası alım miktarları ve diyet posası bilgi düzeyi ölçeği puanları arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Yapılan çalışmalar beslenme bilgisinin besin seçimi ve tüketiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (4, 5). Besin seçimi ve beslenme alışkanlıklarında bireyin duygu ve düşünceleri, tecrübeleri, aile, arkadaş çevresi, çeşitli inanışlar, sosyal ve görsel medya gibi bireysel ve çevresel birçok

faktör etkili olmaktadır (32). Bu noktada bireylerin algısı ile bunu etkileyen faktörlerin kontrol ve düzeninin sağlanması önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak Afyokarahisar merkezinde yaşayan yetişkin kadınların diyet posası alım miktarı önerilerin altında ve diyet posası bilgi düzeyi düşüktür. Kadınların diyet posası ile ilgili bilgi düzeyinin yükseltilmesi için halk eğitim merkezlerinde uygulamalı ve etkileşimli eğitim programları oluşturulması yararlı olabilir. Daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli, erkeklerin de çalışma örneğine dahil edileceği ve diyet posası bilgi düzeyi ile diyet posası alımını etkileyecek faktörlerin daha detaylı irdeleneceği çalışmalar planlanabilir. Ayrıca durum saptama çalışmaları dışında deneysel çalışmalar planlanıp eğitimler verilip eğitim etkinliklerinin değerlendirilmesi de önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New horizons for the study of dietary fiber and health: A review. *Plant Foods Hum Nutr*, 2016;71(1):1-12. doi: 10.1007/s11130-016-0529-6.
2. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejbourn H et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*, 2017;30:149-90. doi: 10.1017/S095442241700004X.
3. Dallongeville J, MareÂcaux N, Cotel D, Bingham A, Amouyel P. Association between nutrition knowledge and nutritional intake in middle-aged men from Northern France. *Public Health Nutr*, 2000;4(1):27-33. doi: 10.1079/PHN200052.
4. Wardle J, Parmenter K, Waller J. Nutrition knowledge and food intake. *Appetite*, 2000;34:269-75. doi: 10.1006/appe.1999.0311.
5. Worsley A. Nutrition knowledge and food consumption: Can nutrition knowledge change food behaviour? *Asia Pac J Clin Nutr*, 2002;(Suppl 11):S579-S585.
6. Dickson-Spillmann M, Siegrist M. Consumers' knowledge of healthy diets and its correlation with dietary behaviour. *J Hum Nutr Diet*, 2011;24:54-60. doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01124.x.
7. Rakıcıoğlu N, Tek NA, Ayaz A, Pekcan G. *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu*. 3. Baskı. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 2012. (ISBN: 978-9944-5508-0-2).
8. Castell GS, Majem-Serra L, Barba-Ribas L. What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method. *Nutr Hosp*, 2015;31(Supl 3):46-48. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8750.
9. Deniz MS, Alsaffar AA. Assessing the validity and reliability of a questionnaire on dietary fibre-related knowledge in a Turkish student population. *J Health Popul Nutr*, 2013;31(4):497-503.
10. Heyward VH, Wagner RR. *Applied body composition assesment*. Champaign: Human Kinetics, 2004. (ISBN 13: 9780736046305).
11. World Health Organisation. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World Health Organisation, 2000. (ISBN 9241208945).

12. Can AS, Yıldız EA, Samur G, Rakıcıoğlu N, Pekcan G, Özbayrakçı S ve ark. Optimal waist:height ration cut-off point for cardiometabolic risk factors in Turkish adults. *Public Health Nutr*, 2009;13(4):488-95. doi: 10.1017/S1368980009991637.
13. Meseri R, Ucku R, Unal B. Waist:height ratio: a superior index in estimating cardiovascular risks in Turkish adults. *Public Health Nutr*, 2013;17(10):2246-52. doi: 10.1017/S136898001300267X.
14. Szűcs V, Fazakas Z, Tarcea M, Guiné R. Consumers knowledge about dietary fiber-results of a survey questionnaire in Hungary and Romania. *Acta Aliment Hung*, 2016;45(4):469-76. doi: 10.1556/066.2016.45.4.2.
15. Victoria S, Monica T, Florina R. Assesing the knowledge, attitudes nd eating habits dietary fibers in Țirgu-Mureș population. *Acta Medica Marisiensis*, 2015;61(2):128-31. doi: 10.1515/amma-2015-0037.
16. Guiné RPF, Martinho CAC, Barroca MJ, Viseu CM. Knowledge and attitudes regarding dietary fibers: A consumer survey in Portuguese population. *J Basic Appl Res Int*, 2014;1(1):1-12.
17. Guiné RPF, Ferreira M, Correia P, Duarte J, Leal M, Rumbak I ve ark. Knowledge about dietary fiber: A fiber study framework. *Int J Food Sci Nutr*, 2016;67(6):707-14. doi: 10.1080/09637486.2016.1191443.
18. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, 2014. (ISBN : 978-975-590-483-2).
19. Ljubicic M, Saric MM, Rumbak I, Baric IC, Komes D, Satalic Z ve ark. Knowledge about dietary fiber and its health benefits: A cross-sectional survey of 2536 residents from across Croatia. *Med Hypotheses*, 2017;105:25-31. doi: 10.1016/j.mehy.2017.06.019.
20. Tarcea M, Fazakas Z, Ruta F, Rus V, Zugravu C, Guiné R. Romanian knowledge and attitudes regarding dietary fibers. *Bulletin UASVM Food Science and Technology*, 2016;73(2):123-28. doi: 10.15835/buasvmcn-fst:12329.
21. Spronk I, Kullen C, Burdon C, O'Connor H. Relationship between nutrition knowledge and dietary intake. *Br J Nutr* 2014;111:1713-26. doi: 10.1017/S0007114514000087.
22. Kalaycıoğlu S, Çelik K, Çelen Ü, Türkyılmaz S. Temsili bir örneklemede sosyo-ekonomik statü (SES) ölçüm aracı geliştirilmesi: Ankara kent merkezi örneği. *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi* 2010;13(1):183-220.
23. Storey M, Anderson P. Income and race/ethnicity influence dietary fiber intake and vegetable consumption. *Nutr Res* 2014;34:844-50. doi: 10.1016/j.nutres.2014.08.016.
24. Malliot M, Vieux F, Delaere F, Lulch A, Darmon N. Dietary changes needed to reach nutritional adequacy without increasing diet cost according to income: An analysis among French adults. *PLoS ONE* 2017;12(3):1-20. doi: 10.1371/journal.pone.0174679.
25. Marija S, Dragan V, Svetlana R, Nela D. Socioeconomic Inequalities in Overweight and Obesity in Serbia: Data from 2013 National Health Survey. *Front Pharmacol* 2018;8:967. doi: 10.3389/fphar.2017.00967
26. Savva CS, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:403-19. doi: 10.2147/DMSO.S34220
27. Ashwell M, Gibson S. A proposal for primary screening tool: 'Keep your waist circumference to less than half your height'. *BMC Med* 2014;12:207-12. doi: 10.1186/s12916-014-0207-1
28. Gezer C. Hemşirelik bölümü öğrencilerinde bel/boy oranı ve tip 2 diyabet riski ilişkisinin değerlendirilmesi. *J Food Health Sci*, 2017;3(4):141-9. doi: 10.3153/JFHS17017
29. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y ve ark. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: A dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*, 2014;29:79-88. doi: 10.1007/s10654-013-9876-x
30. Grooms KN, Ommerborn MJ, Pham DQ, Djoussé L, Clark CL. Dietary fiber intake and cardiometabolic risks among US adults, NHANES 1999-2010. *Am J Med*, 2013;126:1059-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.023
31. O'Brien G, Davies M. Nutrition knowledge and body mass index. *Health Educ Res* 2007;22(4):571-5. doi: 10.1093/her/cyl119
32. Sobal J, Bisogni CA. Constructing food choice decisions. *Ann Behav Med*, 2009;38(Suppl 1):S37-S46. doi: 10.1007/s12160-009-9124-5

Kadın sağlığı hastanesinde sigara bırakma poliklinik hizmetleri ve gebelikte sigara içen kadınların gebelik sonuçları

Smoking cessation unit services and pregnancy outcomes of smoking women during pregnancy in a maternal health hospital

Şule ÖZEL¹, Nesrin ÜNAL-KARAGÖZOĞLU¹, Sabriye KORKUT¹, Ayşegül ÖKSÜZOĞLU¹, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN¹

ÖZET

Amaç: Gebelikte tütün ürünleri kullanımı hem anneyi hem de bebeğini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu çalışmada sigara kullanan gebelerde saptanan medikal komplikasyonları, gebelerin doğum özelliklerini ve yenidoğan bulgularını tanımlamayı ve ikincil olarak, hastanemize başvuran gebelerdeki sigara kullanma oranını saptamayı amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 1 Ocak - 30 Mayıs 2018 tarihleri arasında Sigara Bırakma Birimine (SBB) gönüllü olarak başvuran postpartum hastalar sigaranın etkilerini değerlendirmek için, hastanemiz antenatal kliniklerine başvuran tüm gebe kadınlar ise sigara içme oranını saptamak için çalışmaya dahil edildi. Verilerin analizi SPSS 17 istatistik programı ile yapıldı. İçilen günlük sigara miktarının doğum haftası, bebeğin Apgar skoru, doğum ağırlığı ve boyu üzerine etkili parametrik veriler için Pearson, nonparametrik değerler için Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Antenatal polikliniğine başvuran 50.140 gebenin 3181 (%6,34)'i sigara kullandığını beyan etti. Bu kadınların 41 (%1,29) tanesi sigarayı bırakmak için gönüllü olarak SBB'ye başvurdu. Doğum sonrası SBB'den gönüllü olarak tedavi almayı kabul eden toplam 103 kadın vardı.

ABSTRACT

Objective: The use of tobacco products during pregnancy has negative effects both on the mother and newborn. It is aimed to determine the ratios of medical complications, birth characteristics and newborn findings in smoking pregnant women. Our second purpose was to detect the ratio of smoking in pregnant women who apply to our hospital.

Methods: Between January 2018 and May 2018, smoking postpartum women who applied to Smoking Cessation Unit (SCU) of our hospital voluntarily were included into this retrospective cross sectional study to examine adverse effects of smoking on both mother and newborn. All pregnant women who applied to antenatal clinics of our hospital were included into study for determination of smoking ratio. In postpartum cases we searched for daily smoked cigarette number, pregnancy complications, birth characteristics and newborn characteristics. It was searched for any possible correlation between daily cigarette number and birth week, birth weight and newborn length and Apgar score of the baby. Data analysis was performed by SPSS 17. It was used for parametric values Pearson correlation analysis and for parametric values Spearman correlation analysis was used.

¹Sağlık Bil. Üni., Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Şule ÖZEL

Samanpazarı, 06200 Ankara - Türkiye

Tel : +90 505 517 37 93

E-posta / E-mail : sule.ozel71@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 14.02.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.08068

Özel Ş, Ünal-Karagözoğlu N, Korkut S, Öksüzöğlü A, Engin-Üstün Y. Kadın sağlığı hastanesinde sigara bırakma poliklinik hizmetleri ve gebelikte sigara içen kadınların gebelik sonuçları. Türk Hij Den Biol Derg, 2019; 76(1): 67-74

Hastaların son gebeliklerinde intrauterin fetal ölüm 9 (%8,70), düşük tehdidi 11 (%9,67), anemi yedi (%6,79), preeklampsi iki (%1,94), gestasyonel diabetes iki (%1,94), plasenta previa iki (%1,94), hiperemesis gravidarum iki (%1,94), oligohidramnios bir (%0,97) oranında izlendi. Çalışmamızda yer alan birden çok gebeliği olan kadınların % 95'inin (76/80) daha önceki gebeliklerinde de sigara içtiği öğrenildi. Hastanemize başvurduğunda fetal viabilitesi olan kadınların 28/94 (%29,8)'ü normal doğum, 66/94 (%70,2)'ü sezaryen doğum yaptı. SBB tarafından konsulte edilen hastalarımızdaki primer sezaryen oranı 26/54 (%48) olarak bulundu. Sigara içen annelerden canlı doğan bebeklerin 11 (%11,8)'inin ağırlığı 2500 gr altında idi. 9 kadın (%9,96) 37 haftadan önce doğum yaptı. Günde içilen sigara miktarı ile doğum haftası ($p = 0,39$, $\rho = 0,09$), bebeğin 5. dakika Apgar skoru ($p = 0,49$, $\rho = 0,07$), doğum ağırlığı ($p = 0,96$, $r = 0,04$) ve doğum boyu ($p = 0,97$, $\rho = 0,01$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda intrauterin ölü doğum oranını literatürde belirtilen oranlardan yüksek bulduk. Bunun dışında saptadığımız gebelik komplikasyonu oranları literatür ile uyumludur. Hastanemize başvuran kadınlarda gebelikte sigara içme oranı dünya ortalamasının üzerindedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, tütün, gebelik, düşük doğum ağırlığı, sezaryen doğum

Results: In total 50,140 pregnant women applied to our antenatal clinics. 3181 (6.3%) of them were cigarette smoker. 41 (1.9%) of smoker women applied to SCU voluntarily. Among postpartum cases, 103 women accepted smoking cessation therapy and voluntarily applied to SCU. In these 103 cases we observed 9 (8.70%) intrauterine-ex, 11 (9.67%) abortus imminens, 7 (6.79%) anemia, 2 (1.94%) preeclampsia, 2 (1.94%) gestational diabetes, 2 (1.94%) placenta previa, 2 (1.94%) hyperemesis gravidarum, 1 (0.97%) oligohydramnios. In multigravid cases, 95% (76/80) of cases declared that they smoked during previous pregnancies. In 94 livebirths, birth method was vaginal delivery in 28 (29.8%) cases and cesarean section in 66 (70%) of which 48% was primary. Preterm birth ratio was 9.96% (n: 9), low birth weight ratio was 11.8% (n: 11). We didn't find any statistically significant correlation between number of cigarette smoked per day and birth week ($p = 0.39$, $\rho = 0.09$), birth weight ($p = 0.96$, $r = 0.04$), 5th minute Apgar score ($p = 0.49$, $\rho = 0.07$) and length of baby ($p = 0.97$, $\rho = 0.01$).

Conclusion: Intrauterine-ex ratio in our study was higher than the reported ratios in literature. Other pregnancy complication ratios detected in our study is compatible with the results of the reported studies in the literature. Smoking during pregnancy ratio in our hospital is higher than world average.

Key Words: smoking, tobacco, pregnancy, low birth weight, cesarean birth

GİRİŞ

Gebelikte sigara kullanımının plasenta previa, abruptio placenta, ölü doğum gibi gebelik komplikasyon oranlarında artışa yol açtığı, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, spontan abortus, yenidoğanın boy kısalığı ve konjenital anomaliler gibi komplikasyonlar için önemli bir risk faktörü olduğu araştırmalarda öne sürülmüştür (1-5). Yenidoğan döneminde otitismedia, bronşit, pnömoni gibi solunum yolu hastalıkları, infantlarda artmış

huzursuzluk, çocukluk çağında dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu, düşük IQ ve kronik hava yolu hastalıkları da daha yüksek oranlarda izlenmektedir (6-8). Sigaranın fetüs üzerindeki etkilerinin içerdiği kimyasal maddelere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunların başında nikotin, karbon monoksit ve siyanid gelir. Nikotin, vazokonstriksiyon yaparak uterin arter kan akımını, karbonmonoksit fetal dokulara oksijen ulaşımını azaltmaktadır (9). Ayrıca nikotinin anne

sütüne geçtiği ve postpartum dönemde ve erken çocukluk çağında sigara kullanımının anne sütü miktarını ve içindeki C vitamini miktarını azalttığı da bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (10, 11). Jauinaux E ve Burton GJ. yaptıkları derlemede bütün toksinlerinin fetal hücrelerin protein metabolizması ve enzim aktivitelerini regüle eden trofoblastik ve biyolojik fonksiyonlarını bozarak fetal büyüme ve bir çok antropometrik ölçümün azalmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (12). Gebe kalmak isteyen tüm kadınların sigara kullanımı açısından sorgulanması ve gebelik öncesinde bırakmalarının sağlanması sigaranın gebelikteki olumsuz etkilerinden kaçınmak için önemlidir.

Sigara bırakma danışmanlık hizmetleri basit öneriden bilişsel davranış stratejilerine kadar uzanan geniş bir yelpazeyi içerir. Hastanemizde sigara içen gebe kadınların takip edildikleri klinik birimlerce Sigara Bırakma Birimi (SBB)'ne gitmeleri önerilmektedir. SBB'ye başvuruya karar veren kadınlara sigaranın zararları konusunda bilgilendirme, psikoterapi ve davranışçıl tedaviden oluşan 30 dakikalık bir program, sertifikalı sorumlu doktor tarafından uygulanmaktadır. Gönüllü olarak sigarayı bırakmak isteyen ve SBB'ye başvuran hastalar dışında, talebi olan doğum yapan kadınlara taburcu olmadan sigara bırakma danışmanlık hizmeti verilmektedir. Çalışmamızda, sigara kullanan gebelerde saptanan medikal komplikasyonları, gebelerin doğum özelliklerini ve yenidoğan bulgularını tanımlamayı ve ikincil olarak, hastanemize başvuran gebelerdeki sigara kullanma oranını saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 1 Ocak-30 Mayıs 2018 arasında hastanemiz antenatal polikliniğine başvuran tüm gebe kadınlar sigara içme oranını saptamak için çalışmaya dahil edildi. Bu tarihler arasında Antenatal polikliniğe başvuran gebe kadınlar ve postpartum servislerde yatan kadınların sorumlu doktor tarafından sigara kullanıp kullanmadığı

sorgulanarak otomasyon sisteminde yer alan sigara bölümüne 'evet' veya 'hayır' olarak kaydedildi. Sigara kullandığını beyan eden antenatal poliklinik kontrolüne gelen kadınlara sorumlu doktor tarafından sigaranın gebelik ve yenidoğan üzerine olumsuz etkileri anlatılarak SBB'ye başvurmaları konusunda öneride bulunuldu. Sigara bırakmak için gönüllü olan kadınlara poliklinikte veya postpartum hasta başında SBB doktoru tarafından sigaranın zararları konusunda bilgilendirme, psikoterapi ve davranışçıl tedaviden oluşan 30 dakikalık bir sigara bırakma terapisi uygulandı. Gebelik süresince sigara içen postpartum kliğinde yatan, sigara bırakma terapisi uygulanan kadınlar, kendilerinden yazılı onam aldıktan sonra, sigaranın gebelik üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışmaya dahil edildi. Bu kadınların yaş, gravida, parite, spontan düşük ve intrauterin fetal ölüm sayıları, daha önceki gebeliklerinde sigara içip içmedikleri, günde içtikleri sigara sayısı sorgulandı. Ayrıca hastane kayıtlarından, gebelikte yaşanan medikal komplikasyonlar, doğum haftaları, doğum tekniği ve endikasyonu, bebeğin doğumdaki Apgar skoru, bebeğin ağırlığı, boyu ve baş çevresi bakılarak kaydedildi. 37 haftadan önce doğum gerçekleşmesi erken doğum olarak, 2.500 gr altındaki doğum ağırlığı düşük doğum ağırlığı olarak kabul edildi. Anemi için hemoglobin alt sınırı 11g/dl olarak alındı (9). Çalışma için onay hastanemiz yerel etik kurulundan alındı.

Verilerin analizi Windows SPSS 17 istatistik programı ile yapıldı. Günde içilen sigara miktarının doğum haftası, bebeğin Apgar skoru, doğum ağırlığı, boyu üzerine etkisi parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı=r), nonparametrik değerler için Spearman korelasyon analizi (korelasyon katsayısı=Rho) ile değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemizde 1 Ocak- 30 Mayıs 2018 tarihleri arasında Antenatal polikliniğine başvuran 5040 gebenin 3181 (% 6,34)'i sigara kullandığını beyan etti.

Bu kadınların 41 (% 1,29) tanesi sigarayı bırakmak için gönüllü olarak SBB'ye başvurdu. Doğum sonrası SBB'den gönüllü olarak tedavi almayı kabul eden toplam 103 kadın vardı. Bu kadınların tanımlayıcı bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Kadınların yaş ortalaması 29,03±5,74 (minimum 18 - maksimum 41) idi. Kadınların gravida ortalaması 2,96±1,64, parite ortalaması 2,23±1,39 olarak bulundu. Hastaların 17 (%16,5)'sinin önceki gebeliklerinde spontan düşük gerçekleşmişti. Hastaların son gebeliklerinde intrauterin fetal ölüm dokuz (% 8.70), düşük tehdidi 11 (% 9,67), anemi yedi (% 6,79), preeklampsi+oligohidramnios iki (%1,94), gestasyonel diabetes iki (%1,94), plasenta previa iki (%1,94), hiperemesis gravidarum iki (%1,94), oligohidramnios bir (%0,97) oranında izlendi. Hastaneye başvuruda fetal viabilitesi olan gebeliklerin 1/94'ünde (%0,97) konjenital anomali izlendi (Tablo 2). İntrauterin (İÜ) fetal ölüm saptanan kadınların 8'inin daha önceki gebeliklerinde de İÜ ölüm öyküleri olduğunu ve önceki

gebeliklerinde de sigara içmiş olduklarını gözledik. Çalışmamızdaki birden çok gebeliği olan kadınların % 95'inin (76/80) daha önceki gebeliklerinde de sigara içtiği öğrenildi. Dokuz (%9,96) kadın 37 haftadan önce doğum yaptı. Sigara içen annelerden canlı doğan bebeklerin 11 (%11,8)'inin ağırlığı 2500 gr altında idi. Bebeklerin tanımlayıcı bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir. Hastanemize başvurduğunda fetal viabilitesi olan kadınların 28/94 (%29,8) normal doğum, 66/94'i (%70,2) sezaryen doğum yaptı. SBB tarafından konsulte edilen hastalarımızdaki primer sezaryen oranı 26/54 (%48) olarak bulundu. Multigravidalı kadınların %95'inin (76/80) daha önceki gebeliklerinde de sigara içtiği öğrenildi. Günde içilen sigara sayısı ortalama 5,71±3,99 olarak bulundu. Günde içilen sigara miktarı ile doğum haftası (p = 0,39, rho = 0,09), bebeğin 5. dakika Apgar skoru (p =0,49, rho = 0,07), doğum ağırlığı (p = 0,96, r = 0,04) ve doğum boyu (p = 0,97, rho = 0,01) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 1. Postpartum hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri, Ankara, 2018

Değişken	
Yaş (Ortalama hafta ± SD)	29,03 ± 5,74 (18-41)
Gravida (Ortalama ± SD)	2,96 ± 1,64 (1-8)
Parite (Ortalama ± SD)	2,23 ± 1,39 (0-10)
Spontan Düşük öyküsü olan olgu sayısı (n) (min-max)**	17 (1-4)
İÜ fetal ölüm öyküsü olan olgu (n) (min-max)	18 (1-3)
Günde içilen sigara sayısı-adet	5,71 ± 3,99

*Standart deviasyon, **minimum-maksimum

Tablo 2. Son gebelikte yaşanan medikal sorunlar, Ankara, 2018

Medikal sorunlar	Sayı (%)
Abortus imminens	11 (10,67)
İU ex	9 (8,7)
Sebebi bilinmeyen uterin kanama	11 (10,67)
Anemi	7 (6,79)
Gestasyonel diabetes	2 (1,94)
Hiperemesis	2 (1,94)
Sürmaturasyon	2 (1,94)
Plasenta previa	2 (1,94)
Preeklampsi+oligohidramnios	2 (1,94)
Oligohidramnios	1 (0,97)
Toplam	50 (48,54)

Tablo 3. Canlı doğan bebeklerin klinik özellikleri (n=94), Ankara, 2018

Değişken	Ortalama/Median (min-max) / N (%)
Gestasyonel yaş - hafta, Median (min-max)	38 ± 2, 07 (29-41)
Preterm doğum (<37 hafta)-sayı (%)	9 (% 9,57)
Doğum ağırlıkları-g Ortalama ± SD (min-max)	3084 ± 587 (1400-4570)
Düşük doğum ağırlığı-sayı (%)	11 (% 11,7)
Apgar 1. Dak - Median ± SD (min-max)	8 ± 1,04 (1-8)
Apgar 5. Dak - Median ± SD (min-max)	10 ± 1,14 (2 -10)
Bebek boyu-cm - Ortalama ± SD (min-max)	49,17± 3,18 (38-55)
Baş çevresi-cm - Ortalama ± SD (min-max)	34,80 ± 2,07 (28-39)
Konjenital anomali- sayı (%)	1(% 0,97)

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda hastanemize başvuran gebe kadınlarda sigara kullanma oranını %6,34 olarak saptadık. Lange S ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında global ölçekte gebelikte sigara kullanma oranının tahminen %1,7 (95% CI 0-0-4.5) olduğu belirtilmiştir (13). Bu oran farklı ülkelerde %38,4 ile %0,8 arasında değişmektedir. Türkiye’de 2014 yılına kadar yapılan bazı çalışmalarda gebelerde sigara içme oranının %8 - %22,7 aralığında olduğu görülmektedir (14, 15). Bizim çalışmamızda bulduğumuz gebelikte sigara kullanma oranı dünya ortalamasından yüksek ancak Türkiye’de 2014’e kadar yapılan çalışmalardan düşüktür.

Postpartum kliniğinde sigara bırakma terapisi almayı talep eden kadınların %70’i sezaryen ile doğum yapmıştır. Gruptaki daha önceki gebeliğinde sezaryen ile doğum yapan kadın sayısının fazla oluşunun nedeni gruptaki multigravidali gebelerin %95’inin bir önceki gebeliğinde fetüs için risk faktörü olan sigarayı içmiş olmaları olduğu düşünülmüştür. Bu gruptaki primer sezaryen oranını (%48), hastanemizde doğum yapan tüm hastaların primer sezaryen oranından (%19) daha yüksek bulunmuştur.

Meid-Dan ve ark. intrauterin fetal ölüm (İU-ex) oranlarını sigara içen gebelerde %1,4, sigara içmeyen gebelerde %0,3 olarak bildirmişlerdir (16). Bizim çalışma grubumuzda bu oran %8,7 olup çok daha yüksektir. Bunun nedeni çalışma grubumuzun postpartum gönüllü hastalardan oluşması ve İU-ex saptanan kadınların bebek ölümünün sigaraya bağlı olduğunu düşünmeleri nedeniyle sigara bırakma konusunda daha istekli olmaları ile açıklanabilir. Olgularımızda yüksek oranda spontan düşük ve ölü doğum öyküsü bulunmaktadır. Hyland ve ark.’da sigara içenlerde daha önceki gebeliklerinde spontan düşük ve ölü doğum öyküsü bulunması riskinin içmeyenlere oranla yüksek olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla OR, 1,16 (95% CI 1.08 to 1.26) ve 1.44 (95% CI 1.20-1.73)) (17).

Bizim çalışmamızda sigara içen annelerin bebeklerindeki düşük doğum ağırlığı oranını %11,8 olarak saptadık. Benzer şekilde Marakoğlu ve Sezer yaptıkları çalışmada gebeliğinde sigara içen kadınların düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma oranını %12 olarak bulmuşlar ve gebelikte sigara içenlerde sigara içmemiş olanlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir (%12’ye karşı %4) (18). Bu çalışmada erken doğum oranını %9,9 olarak bulduk. Moore ve ark. sigara içmeyen 53.355 kadında erken doğum oranını %10,01, gebeliği boyunca sigara içen 132.536 kadında ise bu oranı %13,62 olarak bildirmişlerdir (19). Horta BL. ve ark ise sigara içenlerde erken doğum oranını %8, düşük doğum ağırlığı oranını %9,1 olarak belirtmişlerdir (20).

Biz çalışmamızda gebelik komplikasyonlarından plasenta previa oranını %1,9 olarak saptadık. Ananth JV ve ark. yaptıkları çalışmada plasenta dekolmanı, plasenta previa ve nedeni bilinmeyen uterin kanama oranlarını sırasıyla binde 9,9, 3,6, ve 58,9; sigaraya bağlı relatif risk oranını ise 2,05 (95% confidence interval (CI) 1,75-2,40), 1,36 (95% CI 1,04-1,79) ve 1,01, (95% CI 0,94-1,08) olarak saptamışlardır (21). Zang J ve Fried DB. yaptıkları çalışmada plasenta previa oranının günde içilen sigara sayısı ile orantılı olarak arttığını (günde 0,1-9, 10-19 ve \geq 20 sigara içen kadınlarda sırasıyla 1000 canlı tekli gebelikte 3,8, 5,7, 6, 3 ve 6,7), ancak potansiyel kofaktörlerin (anne yaşı, gravida, parite, önceki gebelik sonlandırılması, önceki sezaryen gibi) etkilerinden arındırarak incelediklerinde bu ilişkinin daha düşük doz-cevap eğrisi gösterdiğini belirtmişlerdir (22).

Smedberg ve ark. ile Cesur B.’un çalışmasında multipar gebe kadınlarda sigara içme oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (23,24). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak yaşayan çocuğu olan kadınların %94’ünün önceki gebeliklerinde de sigara içtiği saptanmıştır. Bu durum “Önceki çocukta sorun olmadı, bunda da olmaz” gibi yanlış

bir düşüncenin yaygın olduğunun göstergesi olabilir. Bu nedenlerle sigara bırakmanın sadece gebelik döneminde geçici olarak azaltılması ya da kesilmesi hastaların tekrarlayan gebeliklerde benzer şekilde davranmasına ve tamamen sigarayı bırakma çabasını hiç bir zaman benimsememesine neden olmaktadır. Sigara bıraktırma çalışmalarının gebelik düşünen her kadına gebelik öncesinde empoze edilmesi, ilaç ve NRT desteği ile daha yüksek başarı oranlarına ulaşılarak kalıcı olarak sigara bırakmanın sağlanması gereklidir. Sigaranın, gebeye getirdiği risklere ek olarak fetüse, bebeğe ve çocuğa getirdiği riskler nedeniyle sigara bıraktırma çalışmaları gebe popülasyonunda daha büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında sigara kullandığı saptanan kadınların mümkün olan en kısa zamanda, özellikle ilk iki trimesterde sigarayı bırakmasının bu risklerin anlamlı oranda düşmesine olanak sağladığı gösterilmiştir (4, 19, 25).

Çalışmamızda sigara içen kadınların sadece %1,29'unun kendi istekleri ile SBB'ye başvurduklarını gözledik. Bu oranın düşük olması hastaların sigarayı bırakmak istememesi veya her durumda sigarayı bırakamayacaklarını düşünmesine bağlı olabilir.

Çalışmamız sırasında doğum sonrası terapi uygulanan hastalar ile gönüllü olarak kliniğimize başvuran hastalar arasında gözlemediğimiz bir bulgu da, postpartum hastaların gebelikleri boyunca sigarayı azaltmak için kendilerini çok zorlamış olmaları nedeniyle doğum sonrası yeniden serbestçe sigara içme konusunda oldukça istekli olmalarıydı. Bu nedenlerle, sigaranın gebelikten önce veya mümkün

olduğunca erken dönemde bırakılması gerektiği göz önüne alındığında, sigara bıraktırma çalışmalarının gebelik öncesi veya erken gebelik dönemlerinde yoğunlaştırılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın zayıf noktalarından biri daha önce de bahsetmiş olduğumuz üzere hastanemize başvuran ve sigara içen tüm gebe kadınların çalışmaya katılamamış olmasıdır. Diğer bir zayıf noktamız kadınların sigara içme konusunda doğru bilgi verip vermedikleri konusunda kanıtımızın olmamasıdır. Hastalar korku veya zorlanma endişesi nedeniyle sigara kullandıkları hale kullanmıyorum şeklinde veya fazla sigara içtikleri halde daha az içtikleri şeklinde yanıltıcı bilgiler verebilir. Biz bu çalışmada hastaların sözel beyanlarını doğru kabul ederek verilerimizi değerlendirdik.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptadığımız gebelik komplikasyonu oranları literatür ile uyumludur. Ülkemizde gebelikteki sigara içme oranı dünya ortalamasından yüksektir. Sigara içen kadınlardaki yüksek sezaryen oranları, sezaryen oranlarını azaltmak için geliştirilen politikaların içerisine doğurganlık çağındaki kadınlara sigara bıraktırılmasına yönelik politikaların entegre edilmesini gerekli kılmaktadır. Sigara bıraktırma çalışmalarında daha yüksek başarı oranlarına ulaşılması için fertil çağıdaki kadınlarda gebelik öncesinde farmakoterapinin de kullanılması ile sigaranın bırakılması, gebeliğin ilk trimesterinde ve lohusalık döneminde sigara bıraktırma çalışmalarına ağırlık verilmesi ve sigara bırakan kişilerin tekrar başlamaması için takiplerinin yapılmasının da içinde olduğu daha etkin politikalar üretilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 807-23.
2. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152-60.
3. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13:157-64.
4. Kohta Suzuki, Taichiro Tanaka, Naoki Kondo, Junko Minai, Miri Sato, Zentaro Yamagata. Is Maternal Smoking during Early Pregnancy a Risk Factor for All Low Birth Weight Infants?. *J Epidemiol* 2008;18(3) 89-96.

5. Qui J, He X, Cui H, Zhang C, et al. Passive Smoking and Preterm Birth in Urban China. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):94-102.
6. Kelmanson IA, Erman LV, Litvina SV. Maternal smoking during pregnancy and behavioural characteristics in 2 - 4-month-old infants. *Klin Padiatr*. 2002;214(6):359-64.
7. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: Effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33.
8. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA Jr. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-6.
9. Bruner JP, Forouzan I. Smoking and buccally administered nicotine. Acute effect on uterine and umbilical artery Doppler flow velocity waveforms. *J Reprod Med*. 1991;36(6):435-40.
10. Bahadori B1, Riediger ND, Farrell SM, Uitz E, Moghadasian MF. Hypothesis: smoking decreases breast feeding duration by suppressing prolactin secretion. *Med Hypotheses*. 2013;81(4):582-6.
11. Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Padiatr*. 2013;31(3):392-7.
12. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev* 2007;83:609-706.
13. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e769-e776.
14. Mutlu LC, Saraçoğlu GV. Prevalence of smoking and factors affecting smoking behaviour during pregnancy: A sample from Tekirdağ. *Turk J Public Health*, 2014;12(1):1-12.
15. Ergin I, Hassoy H, Tanik F.A, Aslan G. Maternal age, educational level and migration: Socioeconomic determinants for smoking during pregnancy in a field study from Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10:325.
16. Mei-Dan E, Walfisch A, Weisz B, Hallak M, Brown R, Shrim A. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *J Perinat Med*. 2015 Sep;43(5):553-8.
17. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C, Wactawski-Wende J. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control*. 2015;24(4):328-35.
18. Marakoğlu K, Sezer RE. Sivas'ta gebelikte sigara kullanımı. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2003; 25(4): 157-64.
19. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):109.e1-6
20. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11(2):140-51
21. Ananth JV, Savitz DA, Luther ER. *Am J Epidemiol*. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. 1996;144(9):881-9
22. Zang J ve Fried DB. Relationship of maternal smoking during pregnancy to placenta previa. *Am J Prev Med*. 1992;8(5):278-82
23. Smedberg J, Lupattelli A, Mardby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: A cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European Countries. *Biomed Central*, 2014; 14: 213-29
24. Cesur B. Sivas İl Merkezinde Sigara İçen ve İçmeyen Annelerin ve Bebeklerinin Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması. Yüksekli-sans Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Kayseri, 2005
25. E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1): 109.e1-109.e6

2017 yılı içerisinde meydana gelen kadın cinayetlerinin haber kaynakları üzerinden kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlanması

The definition of the person, place and time characteristics of women homicides from news sources in 2017

Mehmet UYAR¹, Elif Nur YILDIRIM¹, Tahir Kemal ŞAHİN¹

ÖZET

Amaç: Araştırmamızda 2017 yılı içinde meydana gelmiş kadın cinayetlerinin; kişi, yer ve zaman özelliklerinin tanımlanması ve kadına yönelik şiddete dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma tanımlayıcı türdedir. Araştırma verileri 1 Ocak - 31 Mart 2018 tarihleri arasında toplanmıştır. Kadın cinayetlerinin kaydını tutan ve <http://kadincinayetleri.org/> ve <http://anitsayac.com/?year=2017> adreslerinde yer alan iki internet sitesinden toplam 402 kadın ölümü listelenmiştir. Şüpheli ölümler, intiharlar ve kaza kurşunuyla hayatını kaybedenler kapsam dışı bırakılmıştır. Toplam 284 olayda hayatını kaybeden 317 kadın, kadın cinayeti olarak değerlendirilmiştir. Bu olaylar haber arşivlerine internet üzerinden ulaşılabilen yedi gazete ve üç haber sitesinden taranmıştır. Tarama esnasında; 30 soruluk bir veri kayıt formu kullanılmıştır. Veri girişi ve analizi için bilgisayar ortamında SPSS paket programı kullanılmıştır. Analizler sırasında; kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler, sayısal verilerin özetlenmesinde ortanca (Min-Max) kullanılmıştır. Araştırma; tüm kamunun açık erişiminin bulunduğu internet siteleri üzerinden yapıldığından ve insanla doğrudan temas olmadığından, etik ya da resmi herhangi bir izin alınmamıştır.

ABSTRACT

Objective: In our research, it was aimed to make a definition of the person, place and time characteristics of women homicides in 2017 and to draw attention to the violence against women.

Methods: This research is a descriptive study. The data are collected between 1 January and 31 March 2018. A total of 402 women deaths were listed on the two internet sites, which record the murders of women and are available at <http://kadincinayetleri.org/> and <http://anitsayac.com/?year=2017>. Suspicious deaths, suicides and accidental deaths with bullet have been excluded. 317 women who lost their lives in 284 homicides were considered femicide. These events are scanned from seven newspapers and three news sites accessible via the internet to news archives. During the research, a 30-item data record form is used. SPSS package program is used in the computer environment for data entry and analysis. During the analysis, the numbers and percentages are used for summarizing categorical data and the median (Min-Max) is used for summarizing numeric data. Since the research was done through internet sites where the whole open access of the public is available and not in direct contact with human, no ethical or official permission has been obtained.

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Konya



İletişim / Corresponding Author : Mehmet UYAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD 42080 Konya - Türkiye

Tel : +90 532 575 51 77

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

Geliş Tarihi / Received : 06.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 09.08.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.62593

Uyar M, Yıldırım EN, Şahin TK. 2017 yılı içerisinde meydana gelen kadın cinayetlerinin haber kaynakları üzerinden kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlanması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 75-84

Bulgular: Kadınların yaş ortancası 35 (Min:1 Max:88), erkeklerin yaş ortancası 36 (Min:7 Mx:90) idi. Kadınların %8,2'si, erkeklerin %3'ü yabancı uyruklu idi. Kadınların %59,9 (n=154)'u ve erkeklerin %67 (n=120)'si evliydi. Cinayet sırasında 7 kadın hamileydi. 284 cinayet olayında öldürülen 317 kadın 284 erkek tarafından öldürülmüştü. Kadınların %59,3'ü partner/eski partner, %26,9'u baba, erkek kardeş gibi bir aile üyesi tarafından öldürülmüştü. 79 cinayet olayında sebep, öncesi olmayan anlık bir tartışmaydı. Olayların %52,2'sinde ateşli silah cinayet aracı olarak kullanılmıştı. Cinayete kurban giden kadınların %2,5 (n=8)'i tecavüze uğramıştı. %65,1 olay evde gerçekleşmişti. %27,8'i ilkbaharda ve %27,1'i kışın meydana gelmişti. Marmara Bölgesi %27,1 (n=86) ile cinayetlerde birinci sıradaydı.

Sonuç: Önemli bir halk sağlığı sorunu olan kadına yönelik şiddet ve kadın cinayetleri hem ülkemizde hem de dünyada varlığını sürdüren önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kadın cinayetleri konusunda toplumsal farkındalık yaratmak için benzer çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kadın cinayeti, haber, şiddet, halk sağlığı

Results: The median age of the women was 35 (Min: 1 Max: 88) and that of the males was 36 (Min: 7 Max: 90). 8,2% of the women and 3% of the men were from foreign nationals. 59,9% of the women (n=154) and 67% of the men (n=120) were married. At the time of the murder, 7 women were pregnant. 317 women killed by 284 men. 59,3% of the women were killed by a partner/former parter and 26,9% were killed by a family member such as father or brother. Cause of 79 homicides was a sudden discussion. In 52,2% of cases were used a firearm as a death tool. 2,5% of women who murder (n=8) had been raped. 65,1% of homicides occurred at home. 27,8% of the murders were in the spring and 27,1% were in the winter. The Marmara Region was the first in the murders with 27.1% (n=86).

Conclusion: Violence against women and women homicides that are a major public health problem is continued to be an important problem both in our country and all around the world. Similar research should be done to raise awareness about women homicides.

Key Words: Woman homicide, news, violence, public health

GİRİŞ

Kadına yönelik şiddet hem ülkemizde hem de dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Ülkemizdeki duruma bakıldığında; Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması (KYAİŞA) 2008'e göre %39 olarak saptanan fiziksel şiddet yaygınlığı, 2014 araştırmasında %36 olarak bulunmuştur. Ülke genelinde, evlenmiş kadınların %12'si, yaşamlarının herhangi bir döneminde eşleri ya da birlikte oldukları erkekler tarafından cinsel şiddete maruz bırakıldıklarını belirtmişlerdir (2, 3).

Kadına yönelik şiddet; dünyada neredeyse her toplumda görülmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri üzerinden dünyadaki durum değerlendirildiğinde ise; hayatı boyunca her üç

kadından biri fiziksel ve/veya cinsel şiddete maruz kalmaktadır. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde oran %23,2 iken; Batı Pasifik ve Avrupa Bölgesi'nde %25 civarında, Amerika Bölgesi'nde %29,8, Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz'de ise %37 dolaylarındadır (5). Fiziksel ya da cinsel şiddete maruz kalan kadınların %42'si bu şiddeti partnerinden görmektedir (6).

Şiddete maruz kalmanın sağlık üzerine etkileri vardır. DSÖ'ye ait bir dokümana göre kadına yönelik şiddetin ölümcül olan ve ölümcül olmayan sonuçları mevcuttur. Şiddetin ölümcül olmayan sonuçları arasında; geniş bir yelpazede yer alan fiziksel ve ruhsal sorunlar bulunmaktadır (7, 8). Bunun yanı sıra

şiddetin şüphesiz ki en kötü sonucu ölümdür.

Kadınların, yalnızca kadın olmaları nedeniyle kasıtlı olarak öldürülmeleri kadın cinayeti ve/veya femisid olarak tanımlanır. Literatürde kadın aile üyelerinin karıştığı cinayetler olsa da, kadın cinayetlerinin sorumlusu çoğunlukla bir erkektir (9). Kadın cinayetleri tüm dünyada yükselen bir sıklık göstermektedir. Partner cinayetleri, namus cinayetleri, çeyiz ilişkili cinayetler ve partner dışı cinayetler olarak dört gruba ayrılarak incelenebilir (10).

Tüm kadın cinayetlerinin %35'ten fazlasının partner cinayeti olduğu bulunmuştur. Erkek cinayetlerinin ise %5'inden bir partner sorumludur. Hem kadın hem de erkek tüm cinayet olguları değerlendirildiğinde ise %15'i partner cinayettir (11). Kadınların işlediği partner cinayetleri sıklıkla nefsi müdafaa sırasında ortaya çıkmaktadır (12). Kanada'nın ulusal istatistikleriyle yapılan bir çalışmada sıklıkla kadınların partnerlerini ilişki sırasında, erkeklerin ise ayrıldıktan sonra öldürdükleri bulunmuştur (13).

Bir kadının, erkek ya da kadın bir aile ferdi tarafından, cinsel veya davranışsal bir sebeple ilişkilendirilerek öldürülmesi; namus cinayettir (14). Daha çok Hindistan'da gözlenen çeyizi ilişkili cinayet ise yetersiz miktarda çeyiz getiren yeni evli kadınların öldürülmesidir. Dünyada her yıl 25.000 kadın çeyiz ilişkili cinayet nedeniyle hayatını kaybetmektedir (15). Partner dışı cinayetler ise çoğunlukla cinsel taciz/tecavüzün ardından ölümlerle sonuçlanan olaylardır. Latin Amerika'da seri cinayetler şeklinde de gözlenen bu grupta, çoğunlukla amaçsız ve rastgele cinayetler yer almaktadır (15).

Araştırmamızın iki amacı vardır. Birincisi; 2017 yılı içerisinde meydana gelmiş olan kadın cinayetlerini kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlayıp mevcut durumu ortaya koymak; ikincisi kadına yönelik şiddet konusunda farkındalık oluşturmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma tanımlayıcı tipte bir epidemiyolojik çalışma olarak tasarlanmıştır. Araştırmaya ilişkin veriler 1 Ocak-31 Mart 2018 tarihleri arasında toplanmıştır. Kadın cinayetlerinin online olarak kaydını tutan ve <http://kadincinayetleri.org/> ve <http://anitsayac.com/?year=2017> adreslerinde yer alan iki internet sitesinden 2017 yılı içinde meydana gelmiş olan toplam 402 kadın ölümü listelenmiştir. Araştırmaya ilişkin veriler kaydedilirken şüpheli ölüm olayları, intiharlar ve kaza kurşunuyla hayatını kaybedenler kapsam dışı bırakılarak, erkekler tarafından işlenen 284 cinayet olayında hayatını kaybeden 317 kadın, kadın cinayeti olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Bu olaylar haber arşivlerine internet üzerinden online olarak ulaşılabilen yedi gazetenin (Hürriyet, Milliyet, Sabah, Posta, Habertürk, Cumhuriyet, Vatan) ve üç haber sitesinin (CNN TÜRK, NTV, EN SON HABER) arşivlerinden taranmıştır.

Veri toplama aracı olarak; araştırmacılar tarafından literatür taranarak geliştirilmiş olan 30 soruluk bir kayıt formu kullanılmıştır. Form üç temel bölümden oluşmuştur. Birinci bölümde cinayete kurban giden kadının ve cinayeti işleyen erkeğin sosyo-demografik özellikleri, ikinci bölümde olayın özellikleri ve üçüncü bölümde cinayetlerin yer ve zaman özellikleri sorgulanmıştır. Her bir veri formu ortalama 20 dakikada doldurulmuştur.

Veri girişi ve analizi için bilgisayar ortamında SPSS paket programı ve rapor yazımı için Microsoft Office Word programı kullanılmıştır. Analizler sırasında; kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler, sayısal verilerin özetlenmesinde ortanca (Min-Max) kullanılmıştır.

Araştırma tüm kamunun açık erişiminin bulunduğu internet siteleri üzerinden yapıldığından ve insanla doğrudan temas olmadığından, etik ya da resmi herhangi bir izin alınmamıştır.

BULGULAR

Cinayet sonucu öldürülen kadınların yaş ortancası 35 (Min:1, Max:88) ve cinayetleri işleyen erkeklerin yaş ortancası 36 (Min:7, Max:90) idi. Kadınların %77.2 (n=206)'si ve erkeklerin %80 (n=176)'i 15-49 yaş aralığındaydı. Kadın ve erkeklerin sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 2017 yılı içerisinde meydana gelen kadın cinayetlerinde kadının ve erkeğin sosyo-demografik özellikleri

Kadının;	n*	%	Erkeğin;	n	%
Uyruğu			Uyruğu		
T.C.	290	91.8	T.C.	274	96.4
Yabancı	26	8.2	Yabancı	10	3.6
Medeni durumu			Medeni durumu		
Bekar	46	17.9	Bekar	30	16.8
Evli	154	59.9	Evli	120	67.0
Boşanmış/Dul	57	22.2	Boşanmış	29	16.2
Çalışma durumu			Çalışma durumu		
Çalışıyor	71	18.9	Çalışıyor	24	21.8
Çalışmıyor	60	22.4	Çalışmıyor	86	78.2
Çocuk sahibi olma			Çocuk sahibi olma		
Var	171	74.7	Var	107	37.8
Yok	58	25.3	Yok	37	13.1
Hamilelik durumu			Hamilelik durumu		
Hamile	7	2.2			
Hamile değil	310	97.8			
Alkol/madde kullanımı			Alkol/madde kullanımı		
Veri Yok			Var	26	9.2
Veri Yok			Yok	257	90.8
Sabıka kaydı			Sabıka kaydı		
Veri Yok			Var	34	12.0
Veri Yok			Yok	249	88.0

*= Elde edilebilen veriler üzerinden hesaplanmıştır.

284 cinayet olayında öldürülen 317 kadın 284 erkek tarafından öldürülmüştü. 33 (%11.6) olayda kadın veya erkek birden fazla kişi ölmüştü. 33 olayın 29'unda tek katilin, iki (n=23), üç (n=5) veya dört (n=1) kadını aynı anda öldürdüğü kaydedildi. 12 olayda ise birden fazla sayıda erkek tek kadını öldürmüştü. Cinayet olaylarının %27.9'unda (n=79), olay esnasında kadın ya da erkek başka birine/birilerine daha ölüm veya yaralanmayla sonuçlanan saldırı olmuştu. Cinayet olaylarına ilişkin özellikler Tablo 2'de sunulmuştur.

Cinayete kurban giden kadınların %2.5 (n=8)'i olay öncesinde tecavüze uğramıştı. Olayın öncesinde %10.4 (n=33) kadın saldırganla ilişkin polise şikayette bulunmuştu. %8.2 (n=26) kadın için mahkeme tarafından alınmış bir tedbir/koruma kararı vardı. Kadınların %1.6 (n=5)'sı bir süre sığınma evinde kalmıştı. Cinayetten sonra intihar eden erkeklerin sayısı 66 (%23.3) idi. 23 (%8.1) erkek olaydan sonra yakalanamamıştı. Cinayetlerin yer ve zaman

özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Cinayetler il bazında değerlendirildiğinde en fazla olayın yaşandığı beş il sırasıyla İstanbul, İzmir, Adana, Antalya ve Bursa'ydı. Aylara göre cinayete kurban giden kadın sayısı incelendiğinde en fazla cinayetin görüldüğü beş ay sırasıyla Aralık (n=37), Mayıs (n=34), Eylül (n=34), Mart (n=32) ve Ekim (n=30) idi. En az cinayetin görüldüğü aylar ise Kasım (n=16) ve Ağustos (n=18) idi. Cinayetlerin aylara göre dağılımı Şekil 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

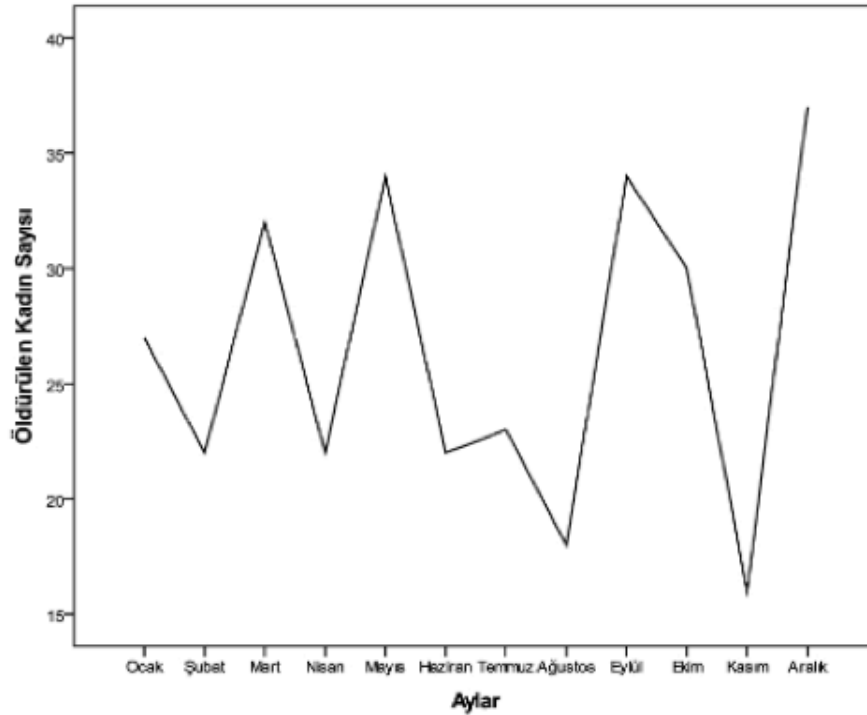
Literatüre baktığımızda düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim seviyesi, genç yaş grubunda olma, alkol/madde kötüye kullanımı, yabancı olma, azınlık olma gibi faktörlerin hem şiddete uğrama hem de şiddet uygulama açısından risk faktörü olarak kabul edildiği görülmektedir (16-19). Kadına Yönelik Aile

Tablo 2. Okul türlerine göre bas bitinin görülme yüzdesi, Ordu

Cinayeti işleyen kişi	n	%	Cinayet aracı	n	%
Partner/Eski partner	185	59.3	Ateşli silah	165	52.2
Aile üyelerinden biri (Baba, erkek kardeş, oğul vd.)	84	26.9	Delici kesici alet	106	33.5
Arkadaş/Tanıdık/Komşu vb.	43	13.5	Boğma	21	6.6
Katil belli değil	5	1.6	Darp	15	4.7
Olayların Sebepleri	n	%	Diğer sebepler	9	2.8
Anlık tartışma	79	27.2			
Kıskançlık	47	16.2			
Kadının ayrılmak istemesi	42	14.5			
Maddi sebepler	39	13.4			
Sebebi bilinmeyenler	21	7.2			
Diğer sebepler	62	21.4			

Tablo 3. 2017 yılı içerisinde meydana gelen kadın cinayetlerinin yer ve zaman özellikleri

Olayın Gerçekleştiği Yer	n	%	Olayın Gerçekleştiği Bölge	n	%
Ev	200	65.1	Marmara	86	27.1
Kamuya açık alan	75	24.4	Ege	56	17.7
Vasıta	14	4.6	Akdeniz	54	17.0
İşyeri	9	2.9	İç Anadolu	37	11.7
Mevsim	n	%	Karadeniz	36	11.4
İlkbahar	88	27.8	Güney Doğu Anadolu	32	10.1
Yaz	63	19.9	Doğu Anadolu	15	4.7
Sonbahar	80	25.2	KKTC	1	0.3
Kış	86	27.1	Olayın Gerçekleştiği Alan	n	%
			Kırsal	50	16.1
			Kentsel	261	83.9

**Şekil 1.** Kadın cinayetlerinin aylara göre dağılımı

İç Şiddet Araştırması (KYAİŞA) 2014'te ise "Kadına yönelik şiddetin, her sosyal ve ekonomik gruptan kadında görülmesi, tüm kadınların şiddet tehdidi altında olabileceğini işaret etmektedir" denilmektedir (3). Yaptığımız araştırmada şiddete maruz kalan kadınların ve şiddet uygulayan erkeklerin beşte dördü genç yaş grubundadır. Kadınların yaklaşık %10 kadarı yabancı uyrukludur. Hakkında veri bulunan kadınların yarısı, erkeklerin ise beşte dördü çalışmamaktadır. Erkeklerin %10'unda olay anında ya da öncesinde alkol/madde kullanım öyküsü ve %10'dan fazlasında sabıka kaydı vardır. Bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Dezavantajlı grupların, yaşadıkları ortamlar ve çevrelerinde bulunan kişiler de göz önünde bulundurulduğunda, şiddete daha sık olarak maruz kalmaları kaçınılmazdır.

Türkiye'de yürütülmüş olan çeşitli çalışmalara göre gebelik döneminde fiziksel şiddete maruz kalma oranları %4.8 ile %36.4 arasında değişmektedir (20-25). KYAİŞA 2014'e göre kadınların %8'i gebelikleri süresince en az bir kez fiziksel şiddete maruz kalmaktadır. DSÖ'ye ait bir dokümana göre Dünya'da gebelik sürecinde fiziksel şiddete maruz kalan kadın oranı %1 ile %49 arasındadır (26). Kadınların gebelik döneminde cinayete kurban gitme risklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (27). Çalışmamızda cinayete kurban giden kadınların %2.2'sinin gebe olduğu tespit edilmiştir. Bu durum kadının hem fiziksel hem "de duygusal açıdan hassas olduğu gebelik döneminde şiddete uğramasının ve istismar edilmesinin kolaylığıyla açıklanabilir.

Kadına yönelik şiddet ile ilgili çalışmalar incelendiğinde kadınların şiddeti büyük oranda kendi aile bireylerinden ve erkek arkadaş, nişanlı, eş ve eski eş gibi birlikte oldukları kişilerden gördükleri saptanmıştır (2, 3, 19, 28). Bizim çalışmamızda da kadınların %85'ten fazlasının birlikte olduğu kişi, babası, erkek kardeşi, oğlu gibi kendisine oldukça yakın olması beklenen bir erkek tarafından öldürüldüğü saptanmıştır. Bu durum Türk toplumunun toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin yaygın olduğu bir toplum olmasıyla açıklanabilir. Aynı zamanda uygulanan politika, medyanın şiddet olaylarında sergilediği tutum, yaşanan coğrafya ve komşu olunan ülkeler ile

benimsenen dini inançların da bu konuda rolü olduğu düşünülebilir.

KYAİŞA 2014'te kadınların bakış açısından şiddetin nedenleri sıklık sırasına göre; erkeğin ailesiyle sorun, erkekle ilgili nedenler (kıskançlık, yetiştirilme tarzı vd.) ve ekonomik sıkıntılardır. Çeşitli araştırmalarda namus, kıskançlık, erkeğin üstünlük kurma isteği ve diğer nedenler şiddete sebep olarak gösterilmiştir (28, 29). Araştırmamızda cinayetlere sebep olarak en sık anlık tartışma, kıskançlık ve kadının ayrılmak istemesi gösterilmiştir. Her ne kadar şiddetin herhangi bir açıklaması olamayacağı düşünülse de bu sebeplerin cinayete sonuçlanan olaylara dönüşmesi, toplumumuzun ataerkil yapısıyla ve toplumsal cinsiyet rolleriyle ilişkilendirilebilir.

Literatüre baktığımızda genel olarak cinayetlerde, özel olarak ise kadın cinayetlerinde kullanılan araçlar ateşli silahlar olduğu dikkati çekmektedir (28, 30, 31). Yaptığımız çalışmada kadın cinayetlerinin yarısından çoğunda ateşli silah kullanılmıştır. Ateşli silah dışında kullanılan diğer araç ve yöntemler ise delici kesici aletler, boğma ve darptır. Hem ülkemizde hem de dünyanın pek çok yerinde ateşli silahların cinayetlerde ilk sırada kullanılan araç olması; öldürme amacının güdüldüğü, cinayetin önceden planlandığı ve gayriresmi yollardan silah edinmenin kolay olmasıyla açıklanabilir.

Kadın cinayetlerinin gerçekleştiği mekânın incelendiği bazı çalışmalarda, cinayetin en sık evde gerçekleştiği belirtilmiştir (28, 29, 32, 33). Bizim araştırmamızda da kadınların en sık öldürüldüğü yerin ev olduğu saptanmıştır. Ölümün ikinci en sık gerçekleştiği yer ise kamusal alanlardır. Kadınların evde veya kamuya açık alanlarda saldırıya uğramaları, erkeklerin bu alanlarda kadına erişiminin kolay olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde şiddet olayları ile mevsimsel döngünün ilişkilendirildiği ve yaz aylarında şiddet olaylarının arttığı yönünde bulgusu olan çalışmalar mevcuttur (34-36). Bizim çalışmamızda cinayet olaylarının dört farklı ayda pik yaptığı görülmüştür. Bu aylar mevsim değişikliklerinin olduğu aylardır. Bu durum mevsimsel serotonin düzeyindeki dalgalanmalarla

ilişkilendirilebilir. Kış mevsimi depresif duygu durumunun, yaz mevsimi ise manik duygu durumunun daha çok yaşandığı mevsimlerdir. Ayrıca hava sıcaklığının ve havanın açık ya da kapalı olmasının insanın ruhsal durumu üzerinde yaptığı etkiyle de açıklanabilir. Araştırmamızda cinayetlerin yarısından çoğunun ilkbahar ve kış aylarında meydana geldiği saptanmıştır. Bulduğumuz sonuç literatürle uyumlu değildir. Bu durum cinayeti işleyen kişilerin kişisel farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği gibi, ilkbahar ve kış aylarında havanın göreceli olarak daha soğuk ve kapalı olmasının insan psikolojisi üzerinde oluşturabileceği olumsuz duygu durumundan da kaynaklanabilir.

Araştırmanın Üstün Yönleri ve Kısıtlılıkları: Araştırmamız 2017 yılı içerisindeki tüm kadın cinayetlerini kapsadığından elde ettiğimiz sonuç tüm Türkiye'yi temsil etmektedir. Çalışmanın yürütümü

esnasında veri kaynağı olarak haber kaynakları kullanıldığından çalışma durumu, çocuk sahibi olma gibi bazı verilerimizde eksiklikler bulunmaktadır. Bu durum çalışmamızın sınırlılığdır.

Sonuç olarak; kadına yönelik şiddet ve kadın cinayetleri hem ülkemizde hem de dünyada varlığını sürdüren önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu konuda farkındalık yaratmak ve yapılacak yeni çalışmalarla şiddet olaylarının, şiddete uğrama riski altındaki kadınların ve şiddet uygulama riski bulunan erkeklerin özelliklerini çok daha ayrıntılı şekilde belirlemek önemli rol oynamaktadır. Şiddetin azaltılması ve en nihayetinde önlenmesi için eğitimden sağlığa, politikadan ekonomiye ve yasal düzenlemelerden medyanın yaklaşımına kadar pek çok konuda düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca yapılacak olan düzenlemelerin pratikte tam olarak uygulanır olması hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Öyekçin DG, Yetim D, Şahin EM. Kadına yönelik farklı eş şiddeti tiplerini etkileyen psikososyal faktörler. Türk Psikiyatri Dergisi 2012; 23(2): 1-7.
2. HÜNEE (2009). 2008 Türkiye Kadına Yönelik Şiddet Araştırması. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TKAA2008-AnaRapor.pdf> (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
3. HÜNEE (2015). 2014 Türkiye Kadına Yönelik Şiddet Araştırması. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/KKSA-TRAnaRaporKitap26Mart.pdf> (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
4. Subaşı N, Akın A. Kadına Yönelik Şiddet; Nedenleri ve Sonuçları, Ankara; Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2003.
5. WHO. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/VAW_Prevalance.jpeg?ua=1 (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
6. WHO. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/VAW_health_impact.jpeg?ua=1 (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
7. WHO (2014). World Report on Violence and Health. http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/ (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
8. Yanikkerem E, Kavlak O, Sevil Ü. Şiddetin kadın sağlığına etkileri ve sağlık çalışanlarının rolü. Kadın Çalışmaları Dergisi 2007; 2(4): 32-47.

9. Campbell JC, Glass N, Sharps PW, Laughon K, Bloom T. Intimate partner homicide: review and implications of research and policy. *Trauma Violence Abuse* 2007; 8(3): 246-69.
10. WHO (2012). Understanding and addressing violence against women femicide. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77421/WHO_RHR_12.38_eng.pdf?sequence=1 (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
11. Stöckl H, Devries K, Rotstein A, Abrahams N, Campbell J, Watts C et al. The global prevalence of intimate partner homicide: a systematic review. *Lancet* 2013; 382(9895): 859-65
12. Daly M, Wilson M. *Homicide*. Aldine De Gruyter, New York, 1988.
13. Johnson H, Hotton T. Losing control: homicide risk in estranged and intact intimate relationships. *Homicide Studies* 2003; 7(1): 58-84.
14. Khafagy F. Honour killing in Egypt. Cairo, UN Division for the Advancement of Women, 2005.
15. Strengthening understanding of femicide. Seattle, Program for Appropriate Technology in Health, 2008. <https://www.path.org/publications/detail.php?i=1702> (Erişim Tarihi: 02.05.2018)
16. Uthman OA, Moradi T, Lawoko S. The independent contribution of individual, neighbourhood and country-level socioeconomic position on attitudes towards intimate partner violence against women in sub-Saharan Africa: a multilevel model of direct and moderating effects. *Soc Sci Med* 2009; 68(10): 1801-9.
17. McKinney CM, Caetano R, Ramisetty-Mikler S, Nelson S. Childhood family violence and perpetration and victimization of intimate partner violence: findings from a national population-based study of couples. *Ann Epidemiol* 2009; 19(1): 25-32.
18. Abramsky T, Watts CH, Garcia-Moreno C, Devries K, Kiss L, Ellsberg M, et al. What factors are associated with recent intimate partner violence? Findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *BMC Public Health* 2011; 11: 109
19. İlhan F, Budak S. İzmir-Karşıyaka'da bir ortaokul ve dört ilkokulun öğrencileri arasında *Pediculus humanus capitis*'in yaygınlığının araştırılması ve iki yıl önce yapılan tarama sonuçları ile karşılaştırılması. *Türkiye Parazit Derg*, 1994; 18(4):485-91.
20. Gıray H, Keskinöğlü P, Sönmez Y, Meseri R, Karakuş NE, Yüçetin N ve ark. Aile içi fiziksel şiddet ve etkileyen etmenler. *STED* 2005; 14(10): 217-20.
21. Karaoğlu L, Celbis O, Ercan C, Ilgar M, Pehlivan E, Güneş G ve ark. Physical, emotional and sexual violence during pregnancy in Malatya, Turkey. *Europ Journal Public Health* 2006; 16(2): 149-56.
22. Sağkal T, Kalkım A, Uğurlu ES, Kırmızılar NE. Gebelerin eşi tarafından şiddete maruz kalma durumları ve şiddetle ilişkili faktörlerin incelenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2014; 13(5): 381-90.
23. Ayrancı U, Günay Y, Ünlüoğlu I. Hamilelikte aile içi şiddet: birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran kadınlar arasında bir araştırma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3(2): 75-87.
24. Deveci SE, Açık Y, Gülbayrak C, Tokdemir M, Ayar A. Prevalence of domestic violence during pregnancy in a Turkish community. *Southeast Asian Journal Tropic Medicine Public Health* 2007; 38(4): 754-60.
25. Güler N. Gebelikte eşi tarafından kadına uygulanan fiziksel, duygusal, cinsel ve ekonomik şiddet ve ilişkili faktörler. *DEUHYO ED* 2010; 3(2): 72-7.
26. WHO (2011) Intimate partner violence during pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70764/WHO_RHR_11.35_eng.pdf?sequence=1 (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
27. Campbell JC, Webster D, McLain JK, Block C, Campell D, Curry MA et al. Risk factors for femicide in abusive relationships: results from a multisite case control study. *American Journal of Public Health* 2003; 93(7): 1089-97.
28. Salameh HOG, Salameh RJ, Shwaiki M, Abder-Rahman H. Forensic medical aspects of femicide in Jordan. *J Forensic Leg Med* 2018; 56: 90-3.

29. Altınöz ŞT, Altınöz AE, Utku Ç, Eşsizöğlü A, Candansayar S. Femicide: psychosocial characteristics of the perpetrators in Turkey. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology* 2018. 00(0); 1-13.
30. Smucker S, Kerber RE, Cook PJ. Suicide and additional homicides associated with intimate partner homicide: North Carolina 2004-2013. *Journal of Urban Health* 2018. Online vers.
31. Meel B. Incidence of female homicide in the Transkei sub-region of South Africa (1993-2015). *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2018; 56: 75-9.
32. Faqir F. Intrafamily femicide in defence of honour: the case of Jordan. *Third World Quarterly* 2001; 22(1): 65-82.
33. Mohanty MK, Panigrahi MK, Mohanty S, Das SK. Victimiologic study of female homicide. *Leg Med* 2004; 6(3): 151-6.
34. Bilgin UE, Gökmen FG, Aktaş EÖ, Şenol E, Koçak A, Kaya A ve ark. İzmir Adli Tıp Grup Başkanlığında 2004-2007 yılları arasında kesici-delici alet ile meydana gelen adli otopsi olguları. *Ege Tıp Dergisi* 2011; 50(1): 13-8.
35. Rotton J, Cohn EG. Temperature, routine activities, and domestic violence; a reanalysis. *Violence Vict* 2001; 16(2): 203-15.
36. Schinasi LH, Hamra GB. A time series analysis of associations between daily temperature and crime events in Philadelphia, Pennsylvania. *J Urban Health* 2017; 94(6): 892-900.

Türkiye’de yetişen *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* ve *Olea europaea* yaprağından elde edilen ticari ekstraktların in-vitro antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması

Investigation of in-vitro antibacterial activities of commercial extracts prepared from *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* and *Olea europaea* leaf grown in Turkey

Şinasi AŞKAR¹, Şeyma Nur DEVEBOYNU¹

ÖZET

Amaç: Bitkiler yüzyıllardır enfeksiyon hastalıklarının tedavisi dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda patojen mikroorganizmalara karşı kullanılan antibakteriyel maddelere direncin artmasıyla yeni bitki kaynaklı antibakteriyel madde arayışı artmıştır. Bu çalışmada, Türkiye’de yetişen *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* ve *Olea europaea* yaprağından elde edilen ticari bitki ekstraktlarının, nozokomiyal enfeksiyonların etiolojisinde de yer alan bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı in-vitro antibakteriyel aktivitelerinin ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Etanol ekstraksiyonu ile elde edilmiş ticari bitki ekstraktlarının, Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) türlerine karşı antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon ve MİK değeri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Disk difüzyon sonuçlarına göre, tüm bitki ekstraktlarının (6.24 mg/disk) yalnızca MRSA’ya karşı

ABSTRACT

Objective: Because of increased resistance to antibacterial agents used against pathogenic microorganisms, researches about new plant derived antibacterial agents were increase in recent years. In this study it was aimed to investigate the in-vitro antibacterial activities and minimal inhibitory concentrations of some commercial plant extracts (*Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* and *Olea europaea* leaf) on some Gram positive and Gram negative bacteria which are the cause of nosocomial infections.

Methods: Antibacterial activity and minimum inhibitory concentration (MIC) value of commercial plant extracts obtained by ethanol extractions against Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were determined by disk diffusion and broth microdilution methods.

Results: According to the disc-diffusion method results it was determined that all the plant extracts (6.24 µg/disc) had antibacterial activity only on MRSA in different levels. But it was found that all the plant

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankırı



İletişim / Corresponding Author : Şinasi AŞKAR

Çankırı Karatekin Üni., Sağlık Bilimleri Fak., Beslenme ve Diyetetik Böl., 18200, Çankırı - Türkiye

Tel : +90 543 570 34 85

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

Geliş Tarihi / Received : 06.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 22.09.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.53367

Aşkar Ş, Deveboynu ŞN. Türkiye’de yetişen *Equisetum arvense*, *Plantago lanceolata* ve *Olea europaea* yaprağından elde edilen ticari ekstraktların in-vitro antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 85-92

farklı düzeylerde zon çapı oluşturduğu belirlendi. Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle ise tüm bitki ekstraktlarının bakteriler üzerinde farklı düzeyde MİK değerlerine sahip olduğu belirlendi. Her iki yöntemde de uygulanan eşit konsantrasyon değerlerinde sonuçlar uyumlu çıkarken, bitki türleri içerisinde en yüksek antibakteriyel aktivite *O. europaea* yaprak ekstraktında belirlendi ve en duyarlı bakterinin MRSA olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmada elde edilen sonuçlara göre başta *O. europaea* yaprağı ekstraktı olmak üzere, araştırılan bitki ekstraktlarının sağlık, farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda başta MRSA olmak üzere, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* türlerine karşı etkili olabileceği ve bu konuda yeni in vivo çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel aktivite, sıvı mikrodilüsyon, disk difüzyon, nozokomiyal

extracts had different MIC levels on all bacteria by broth microdilution method. And *O. europaea* extract showed the highest antibacterial activity in the two methods.

Conclusion: According to the results of this study, particularly *O. europaea* leaf extract, besides other tested plant extracts are thought to be effective against to MRSA, beta lactamase producing *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*. And this extracts may used in many areas like medicine and food industries. However it is concluded that there is need for further in-vivo studies.

Key Words: Anti-bacterial activity, broth microdilution, disc diffusion, nosocomial

GİRİŞ

Bitkiler uzun zamandır insan sağlığını korumak için değerli bir kaynak olmuştur. Son yıllarda özellikle doğal tedaviler üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bitkilerin ikincil metabolizması sırasında oluşan metabolitler, birçok hastalığın tedavisinde uygulanmakta ancak bunların çok azı antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik endüstriler yeni antibiyotikler ürettikleri halde, bu ilaçlara karşı mikroorganizmalar tarafından zamanla direnç gelişmektedir. Antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinen bitki ekstraktlarının terapötik tedavilerde kullanımı büyük önem taşımaktadır. Son zamanlarda, bitkilerin antimikrobiyal başta olmak üzere biyolojik aktiviteleriyle ilgili yapılan çalışmaların sayının arttığı gözlemlenmektedir (1, 2).

Olea europea, *Plantago lanceolata* ve *Equisetum arvense* Türkiye florasında yaygın bulunan bitkilerdir. Bu bitkilerin son yıllarda önemi artan çoklu antibiyotik

dirençli bakteriler üzerine antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Olea europaea L. (Zeytin); *Oleaceae* familyasına ait bir ağaç olup, Akdeniz havzasında bulunan en önemli ve yaygın meyve türüdür. *O. europaea* yaprakları Akdeniz ülkelerinde binlerce yıldır geleneksel tedavide kullanılmaktadır. *O. europaea* yaprağı ekstraktının içeriğinde en fazla *oleopein* bulunmaktadır. Ayrıca verbaskosit, luteolin, apigenin, benzoik asit, kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit maddelerinin bulunduğu da bildirilmiştir. Zeytin yaprağı polifenoller, antihipertansif, antidiyabetik, antikanserojenik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar özellikleri gibi sağlığa yararlı etkileriyle araştırmalara konu olmaktadır (3-5).

Plantago lanceolata L. (Sinirli ot); *Plantaginaceae* familyasına ait dünya genelinde yetişen çok yıllık bir bitkidir. Halk arasında “damar otu” veya “sinir

otu” olarak da bilinir. Doğal olarak yetişir ve toprak üstündeki kısımları antienflamatuvar, diüretik ve astıma karşı geleneksel olarak kullanılmaktadır. *P. lanceolata* laksatif ve diüretik aktiviteli iridoidlerden catalpol, aucubin, asperuloside ve antienflamatuvar etkili flavonoidlerden apigenin, luteolin, aucubin içermektedir (6-8).

Equisetum arvense L. (Kırkkilit otu); *Equisetaceae* familyasında bulunan ve birçok kültürde geleneksel şifa kaynağı olarak bilinen en eski bitkilerden birisidir. *Equisetum arvense* halk arasında ‘atkuyruğu otu veya kırkkilit otu’ olarak bilinir. Kırkkilit otu geniş kullanım alanı olan bir bitkidir. Geleneksel olarak kanamayı durdurma, ülser ve yaraların iyileşmesi, tüberküloz, sarılık, hepatit ve böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli araştırmalarda da yangı giderici, aneljezik, antioksidan ve antikanserojen, karaciğer koruyucu, antidiyabetik ve koagülant-sıkılaştırıcı özellikleri olduğu rapor edilmiştir. Bu etkilerinde sekonder metabolit fenoliklerden flavanoidler ve fenolik asitler, alkaloidlerden equisetin, nikotin, palustrin, palustrinin ayrıca fitosteroller ve minerallerin etkili olduğu bildirilmiştir (9-11).

Bu araştırmada, Türkiye bitki florasından elde edilen *E. arvense*, *P. lanceolata* ve *O. europea* yaprağından etanol ekstraksiyon yöntemi ile elde edilmiş ticari ürünlerin çoklu antibiyotik dirençli genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Enterococcus faecalis* üzerine antibakteriyel aktivitelerini ve minimum inhibisyon konsantrasyonlarını (MİK) belirlemek amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 2014-2016 tarihleri arasında Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Bitkiler ve bitki ekstraktları

Türkiye bitki florasına ait *Olea europaea* yaprağı, *Plantago lanceolata* ve *Equisetum arvense* bitkilerinden etanol ekstraksiyonu ile elde edilmiş ticari bitki ekstraktları (İmmu-Nat, Muğla/Türkiye) kullanıldı. Etken madde içeriği 312 mg/ml (w/v) olacak şekilde hazırlanmış ticari bitki ekstraktları 0.45 µm filtreler kullanılarak steril edildi ve antibakteriyel aktivite testleri yapılmaya kadar steril örnekler etiketlenerek 1,5 ml’lik eppendorf tüplere alınarak buzdolabında +4 °C’de saklandı.

Bakteri suşları

Nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etkenlerinden olan Gram negatif genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve Gram pozitif *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), MRSA (Klinik izolat) çalışmada kullanıldı. Tüm bakteri türleri Kırkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndan temin edilmiştir. Bakteriler antibakteriyel aktivite testlerine başlamadan önce nutrient broth (Merck-Cat No. 105443) da 37 °C’de 24 saat inkube edildikten sonra nutrient agara (Merck-Cat No. 105450) ekildi ve 37 °C’de 24 saat inkube edildi.

Antibakteriyel aktivite testleri

Diskdifüzyon testi Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü talimatlarına uygun olarak yapıldı (12). Nutrient agarda (NA) üremiş bakteri kolonilerinden öze ile alınarak, Mueller- Hinton broth (Merck-Cat No. 110293) içerisinde bulanıklığı McFarland 0.5 (-1.5×10^8 cfu/ml)’e ayarlanmış bakteri süspansiyonları elde edildi ve Mueller-Hinton agar (Merck-Cat No. 105437) yüzeyine sıvı ile yayma ekim yapıldı. Takiben daha önce hazırlanan steril bitki ekstraktlarından en fazla boş disklere en fazla 20 µl (6,24 mg/disk) emdirildi ve daha sonra bu diskler kurutulup Mueller-Hinton agar yüzeyine yerleştirildi. Araştırmada Gentamisin (10 µg/disk, Bioanalyse-Cat No. ASD04301) diskleri referans antibiyotik olarak kullanıldı. Tüm örnekler üç paralelli çalışıldı. Besiyerleri 37 °C’de 20-24 saat

süreyle inkübasyona bırakıldı, süre sonunda 7 mm'den daha büyük olan inhibisyon zonları kaydedildi.

Sıvı mikrodilüsyon testi Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü talimatlarına uygun olarak yapıldı (13). Mikropleytlerin tüm kuyucuklarına 100 µl katyon ayarlı Mueller-Hinton broth (BBL-Cat No. 296164) konuldu. Daha sonra kuyucuklara steril bitki ekstraktından 100 µl eklendi ve iki katlı seri sulandırma yapılarak 156 mg/ml ile 2,43 mg/ml sınırları arasında bitki ekstrakt konsantrasyonları elde edildi. Bakteri süspansiyonlarından, son konsantrasyonu 5×10^5 olacak şekilde tüm kuyucuklara eklendi. Her bakteri için bitki ekstraktı içermeyen bir kuyucuk üreme kontrolü amacıyla, bitki ekstraktı ve Mueller-Hinton broth içeren bir kuyucuk da sterilite kontrolü amacıyla kullanıldı. Tüm örnekler 3 paralelli çalışıldı. Bakteri konsantrasyonundan emin olmak için üreme kontrol kuyucuğundan 1:1000 sulandırma yaparak 0,1 ml Nutrient agar'a ekim yapıldı. Araştırmada referans antibiyotik olarak 40 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan Gentamisin (Sigma Cat no. G1272) kullanıldı. Mikropleytlar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bulanıklığın olmadığı son dilüsyon kuyucukları MİK değeri olarak belirlendi. Ayrıca her kuyucuğa % 1'lik 2,3,5-Triphenyl-tetrazolium chloride (TTC, Sigma-Cat no. 17779) solüsyonundan 50 µl eklenerek, pleytlar 37°C'de 30 dk inkübe edildi ve renk değişiminin olup olmamasına göre MİK değerleri doğrulandı (14, 15).

İstatistiksel yöntem

Disk difüzyon testinden elde edilen veriler, Minitab 16 (Minitab Inc. State College, PA) paket programında tek yönlü varyans analizine (ANOVA) tabi tutuldu. Gruplar arası farklılıklar $p < 0.05$ önem düzeyine göre belirlendi.

BULGULAR

Ticari bitki ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla disk difüzyon testi yapıldı. Elde edilen üreme inhibisyon zon çapı değerleri ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları Tablo

1'de verildi. Her bakteriye karşı üç bitki ekstraktının etkileri ve her ekstraktın beş farklı bakteriye karşı etkileri karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki farklılıklar $p < 0.05$ seviyesinde önemli bulundu. Bu verilere göre 6,24 mg/disk konsantrasyonunda bitki ekstraktlarına karşı en duyarlı bakterinin MRSA olduğu belirlenirken, inhibisyon zon çapı büyüklüğüne göre en yüksek antibakteriyel aktivite *Olea europaea* yaprak ekstraktından elde edildi. GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* türlerinin ise 6,24 mg/disk konsantrasyonundaki tüm bitki ekstraktlarına karşı direnç gösterdiği belirlendi.

Ticari bitki ekstraktlarının MİK değerini belirlemek amacıyla broth mikrodilüsyon testi yapıldı ve elde edilen MİK değerleri Tablo 2'de verildi. Bu verilere göre ekstraktların farklı konsantrasyonlarda tüm bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlendi. Tüm bakterilere karşı en düşük MİK değeri *Olea europaea* yaprak ekstraktından elde edilirken, en düşük MİK değerinden etkilenen bakterinin MRSA olduğu, en yüksek MİK değerinden etkilenen bakterilerin *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* olduğu saptandı. Ayrıca disk difüzyon testinde kullanılan ekstrakt konsantrasyonuna (6,24 mg/disk), sıvı mikrodilüsyon yönteminde baktığımızda her iki yöntemde de elde edilen sonuçların uyumlu olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Her iki test sonuçlarına göre, antibakteriyel aktivitesi en fazla olan bitki ekstraktının *Olea europaea* yaprağı olduğu, en duyarlı bakterinin de MRSA olduğu belirlendi. Disk difüzyon testinde uygulanan konsantrasyonları MİK yöntemiyle karşılaştırdığımızda sonuçların aynı olduğu görülmüştür.

Bu araştırmada *Olea europaea* yaprak ekstraktı disk difüzyon testinde 6,24 mg/disk konsantrasyonunda sadece MRSA ve *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite gösterdiği belirlenirken, sıvı mikrodilüsyon çalışmaları sonucunda MİK değerleri

Tablo 1. Disk difüzyon testinde bitki ekstraktlarının oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm)

Bitki Ekstraktı (6,24 mg/disk)	Antibakteriyel aktivite zon çapları (mm)				
	<i>E.coli</i> *	<i>P.aeruginosa</i>	<i>*K. pneumoniae</i>	** <i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>
<i>Olea europaea</i> yaprağı	R	16±0,577Ba	R	26±2Aa	R
<i>Plantago lanceolata</i>	R	9±1Bb	R	20±0,577Ab	R
<i>Equisetum arvense</i>	R	R	R	12±1Ac	R
Gentamisin (10 µg/disk)	18±1,69	19±0,47	17±0,81	20±1,24	17±1,63

*Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten, ** Metisilin dirençli , R: Dirençli. Değerler; ortalama ± standart sapma A,B,C: Aynı satırdaki gruplar arasındaki farklılıklar, a,b: Aynı sütündeki gruplar arasındaki farklılıklar, p<0.05 düzeyinde önemli.

Tablo 2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemine göre MİK değerleri

Bitki Ekstraktı (312 mg/ml)	Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri (mg/ml)				
	<i>*E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>*K.pneumoniae</i>	** <i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>
<i>Olea europaea</i> yaprağı	9,75	4,87	9,75	2,43	19,5
<i>Plantago lanceolata</i>	19,5	4,87	156	4,87	156
<i>Equisetum arvense</i>	19,5	19,5	78	4,87	78
Gentamisin (40µg/ml)	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005

*Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten, ** Metisilin dirençli.

duyarlılık sırasına göre MRSA için 2,43 mg/ml, *P. aeruginosa* için 4,87 mg/ml, *E. coli* ile *K. pneumoniae* için 9,75 mg/ml ve *E. faecalis* için 19,5 mg/ml olarak belirlenmiştir. Keskin ve ark. (16), zeytin yaprağı su ekstraktlarının 1 mg/disk konsantrasyonunda duyarlılık sırasına göre MRSA, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* karşı aktivite gösterdiğini, Altaf ve ark. (17), zeytin yaprağı etanol ekstraktlarının 15mg/ml konsantrasyonunda duyarlılık sırasına göre *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* karşı aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Lee ve Lee

(4), *Olea europaea* yaprak ekstraktının 800 µg/disk konsantrasyonunda *E. coli* ve *S. aureus*'un dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. Markin ve ark. (18), tüp dilüsyon testi kullanarak yaptıkları çalışmalarında 6 mg/ml zeytin yaprağı su ekstraktının 3 saat içerisinde *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterilerinin tümünü öldürdüğünü ve MİK oranlarını sırasıyla 6 mg/ml, 3 mg/ml, 3 mg/ml ve 1,3 mg/ml olarak belirlediklerini bildirmişlerdir. Aurelia ve ark. (19), ticari ekstrakt kullanarak yaptıkları çalışma sonucunda duyarlılık sırasına göre

MRSA, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* karşı aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada *Olea europaea* yaprağı antibakteriyel aktivitesiyle ilgili sonuçların benzer olduğu görülmüştür.

Plantago lanceolata ekstraktı disk difüzyon testinde 6,24 mg/disk konsantrasyonunda sadece *MRSA*'ya karşı aktivite gösterdiği belirlenirken, sıvı mikrodilüsyon çalışmaları sonucunda MİK değerleri duyarlılık sırasına göre *MRSA* için 4,87 mg/ml, *P. aeruginosa* için 4,87 mg/ml, *E. coli* için 19,5 mg/ml, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* için 156 mg/ml olarak belirlendi. *Plantago lanceolata* ekstraktı ile ilgili yapılan araştırmalarda, Nostro ve ark. (20), 15 µl/disk konsantrasyonunda *Plantago lanceolata* etanol ekstraktına karşı *S. aureus* ve *E. coli*'nin duyarlı olduğunu fakat *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. Deliorman ve ark. (21), *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* karşı MİK değerini 64 µg/ml olarak bildirmiştir. Pehlivan ve ark. (22), 13 µl/ml disk konsantrasyonunda *Plantago lanceolata* etanol ekstraktına karşı *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'nin dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. Alemu ve Andualem (23), *Plantago lanceolata*'nın su, metanol ve aseton ekstraktlarına (100 µl/agar kuyucuk) karşı *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir. *Plantago lanceolata*'nın antibakteriyel aktivitesiyle ilgili sonuçları karşılaştırdığımızda Deliorman ve ark. (21), ile Alemu ve Andualem'in (23) çalışmalarından daha yüksek konsantrasyonda antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Equisetum arvense ekstraktı disk difüzyon testinde 6,24 mg/disk konsantrasyonunda sadece *MRSA* ve *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite gösterdiği belirlenirken, sıvı mikrodilüsyon çalışmaları sonucunda MİK değerleri duyarlılık sırasına göre *MRSA*'ya 4,87 mg/ml, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya 19,5 mg/ml, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis*'e 78 mg/ml olarak belirlenmiştir. Radulovic ve ark.(24), *Equisetum arvense* etanol ekstraktına (5µg/12,5mm

disk) karşı *K. pneumoniae* (37mm zon çapı), *P. aeruginosa* (28mm zon çapı), *S. aureus* (28 mm zon çapı) ve *E. coli* (25 mm zon çapı)'nin duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Canadanovic-Brunet ve ark. (10), *Equisetum arvense*'nin Ethyl acetate, n-Butanol ve su ekstraktlarına (10 µg/6 mm disk) *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'nın duyarlı olduğunu ve MİK değerlerinin sırasıyla 25 mg/ml⁻¹ ve 100 mg/ml⁻¹ olduğunu fakat *E. coli*'nin dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Ceyhan ve ark. (25), *Equisetum arvense* etanol ekstraktının MİK değerlerini *S. aureus* 0,78 mg/mL, *K. pneumoniae* 1.56 mg/mL, *E. coli* (O157:H7) 3.12 mg/mL olarak belirlemişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçları bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda, antibakteriyel etkinlikte özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı benzer sonuçlar gözlenirse de, her iki yöntemde de kullandığımız antibakteriyel etki gösteren ekstrakt konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu bitki ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda çoğunlukla benzer antibakteriyel etkinlikler gözlenirse de, farklı duyarlılık sonuçlarının olduğu, özellikle de MİK değerlerinde farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılıkların, ekstraksiyon yöntemi, kullanılan antimikrobiyal aktivite testi, uygulanan doz, bitkinin yetiştiği coğrafi özellikler, gelişim dönemi ve ekstraksiyon işlemine bağlı olarak içeriğindeki kimyasal maddelerin değişmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (4, 16, 26).

Bu araştırma sonucunda; başta *Olea europaea* yaprağı ekstraktı olmak üzere, antibakteriyel aktivitesi ve MİK değerleri belirlenen ticari bitki ekstraktlarının sağlık, farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda başta *MRSA* olmak üzere GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* türlerine karşı etkili olabileceği, bu verilerin de in vivo ve toksisite çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Çankırı Karatekin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SYO060515B18 nolu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Auddy B, Ferreira M, Blasina F, Lafon L, Arredondo F, Dajas F et al. Screening of antioxidant activity of three Indian medicinal plants, traditionally used for the management of neuro-degenerative diseases. *J. Ethnopharmacol*, 2003; 84: 131-8.
2. Costa DC, Costa HS, Albuquerque TG, Ramos F, Castilho MC, Sanches-Silva A. Advances in phenolic compounds analysis of aromatic plants and their potential applications. *Trends Food Sci. Technol*, 2015; 45: 336-54.
3. Düzkale G, Bektaş İ, TUNÇ HH, Doğanlar Y. Zeytin Ağacı (*Olea europaea*) Odununun Bazı Fiziksel ve Mekanik Özelliklerinin Belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Ormancılık Dergisi*, 2015; 10(2): 29-35.
4. Lee OH, Lee BY. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology*, 2010; 101: 3751-4.
5. Ahmed AM, Rabii NS, Garbaj AM, Abolghait SK. Antibacterial effect of olive (*Olea europaea* L.) leaves extract in raw peeled deveined shrimp (*Penaeus semisulcatus*). *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 2014; 2: 53-6.
6. Ferrazzano GF, Cantile T, Roberto L, Ingenito A, Catania MR, Roscetto E et al. Determination of the in vitro and in vivo antimicrobial activity on salivary streptococci and lactobacilli and chemical characterisation of the phenolic content of a *Plantago lanceolata* Infusion. *BioMed Research International*, 2015; 1-8, Article ID 286817.
7. Basri DF, Tan LS, Shafiei Z and Zin NM. In vitro antibacterial activity of galls of *Quercus infectoria* olivier against oral pathogens. *Evidence Based Complementary and alternative Medicine*, 2012; 1-6, Article ID 632796.
8. Ismayilnadjadteymurabadi H, Farahpour MR, Amniattalab A. Histological evaluation of *Plantago lanceolata* L. extract in accelerating wound healing. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2012; 6(34): 4844-7.
9. Beckert C, Horn C, Schnitzler JP, Lehning A, Heller W, Veit M. Styrylpyrone biosynthesis in *Equisetum arvense*. *Phytochemistry*, 1997; 44: 275-83.
10. Jasna M, Brunet C, Cetkovic' GS, Djilas SM, Tumbas VT, Savatovic' SS et al. Radical scavenging and antimicrobial activity of horsetail (*Equisetum arvense* L.) extracts. *International Journal of Food Science and Technology*, 2009; 44: 269-78.
11. Sandhu NS, Kaur S, Chopra D. *Equisetum arvense*: Pharmacology and phytochemistry - A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2010; 3(3).
12. CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11; Wayne, PA, 2012.
13. CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard—Ninth Ed. CLSI document M07-A9; Wayne, PA, 2012.
14. Polatoglu K, Demirci F, Demirci B, Goren N and Baser KHC. Antibacterial activity and the variation of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. essential oils from Turkey. *J. Oleo Sci*, 2010; 59(4): 177-84.

15. De O Ribeiro IC, Mariano EGA, Careli RT, Morais-Costa F, de Sant'Anna FM, Pinto MS, et al. Plants of the Cerrado with antimicrobial effects against *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* from cattle. BMC Vet Res, 2018; 14(1):32.
16. Keskin D, Ceyhan N, Uğur A, Durgan A. Dbeys Antimicrobial activity and chemical constitutions of West Anatolian olive. Journal of Food, Agriculture & Environment, 2012; 10 (2): 99-102.
17. Altaf H, Qarshi IA, Liaqat R, Akhtar S, Aziz I, Ullah I et al. Antimicrobial potential of leaf and fruit extracts and oils of wild and cultivated edible olive. Pak. J. Bot, 2014; 46(4): 1463-8.
18. Markin L, Duek L, Berdicevsky I. Invitro antimicrobial activity of olive leaves. Mycoses, 2003; 46:132-6.
19. Aurelia NS, D'Orazio C, Ryanc V, Rasool N, Justin Ng, Islamd N et al. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. International Journal of Antimicrobial Agents, 2009; 33: 461-3.
20. Nostro A, GermanoÁ MP, D'Angelo V, Marino A, Cannatelli MA. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. Letters in Applied Microbiology, 2000; 30: 379-84.
21. Deliorman OD, Özçelik B, Hoşbaş S, Vural M. Assessment of antioxidant, antibacterial, antimycobacterial, and antifungal activities of some plants used as folk remedies in Turkey against dermatophytes and yeast-like fungi. Turk J Biol, 2012; 36: 672-86.
22. Pehlivan Karakaş F, Yıldırım A, Türker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. Turk J Biol, 2012; 36: 641-52.
23. Alemu F, Andualem B. Antimicrobial potentials of different solvent extracts of *Justicia landonoides* and *Plantago lanceolata* against standard and drug resistant human bacterial pathogens. International Journal of Microbiological Research, 2014; 5 (1): 06-18.
24. Radulovic N, Stojanovic G, Palic R. Composition and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. essential oil. Phytother. Res, 2006; 20: 85-8.
25. Ceyhan N, Keskin D, Uğur A. Antimicrobial activities of different extracts of eight plant species from four different family against some pathogenic microorganisms. Journal of Food, Agriculture & Environment, 2012; 10 (1): 193-7.
26. Marasini BP, Baral P, Aryal P, Ghimire KR, S Neupane S, Dahal N, et al. Evaluation of antibacterial activity of some traditionally used medicinal plants against human pathogenic bacteria. BioMed Research International, 2015;2015: 265425.

HIV enfekte ergen bir hastada sekonder sifiliz

Secondary syphilis in a HIV infected adolescent patient

Manolya KARA¹, Selda HANÇERLİ-TÖRÜN¹, Muammer Osman KÖKSAL², Özge KABA¹,
Elif KÖSEOĞLU-YILDIRIM³, Ali AĞAÇFİDAN², Ayper SOMER¹

ÖZET

Giriş: Son yıllarda dünya genelinde ve ülkemizde, adolesan dönemde insan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus, HIV) enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir. Ülkemizde toplam 16.644 HIV enfekte hastanın 517 (%3.1)'si 19 yaşın altındaki çocuklardan oluşmaktadır. Çocuk verileri kendi içinde değerlendirildiğinde çoğunluğu erkek olmak üzere olguların %61.7'sinin 15-19 yaş aralığındaki ergenler olduğu dikkat çekmektedir. Bu hasta grubunda sifiliz başta olmak üzere cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar da saptanabilmektedir. Bu çalışmada HIV-sifiliz koenfeksiyonu olan 16 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Olgu: Tekrarlayan oral aft ve halsizlik nedeniyle tetkik edilirken HIV enfeksiyonu tanısı alan, kliniğimizde takip edilen adolesan hasta iki gündür devam eden düşük dereceli ateş ve makülopapüler döküntü ile prezante oldu. Başvurusunda genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere olan hastanın boy-kilo persantilleri yaşına uygundu. Ağız içinde aftöz lezyon saptanmadı. En büyüğü 1.5 cm çapında, hareketli, birkaç adet bilateral servikal ve sağ aksillada saptanan 1 cm hareketli lenfadenopati dışında fizik muayenede özellik yoktu. Hepatosplenomegali palpe edilmedi. Ekstremitelerde belirgin olmak üzere tüm vücudunda yoğun makülopapüler döküntü mevcuttu. Haricen pubertal

ABSTRACT

Objective: Human immune deficiency virus (HIV) infection incidence among adolescents has been rising, both globally and in our country in recent years. Approximately 3.1% (517) of 16644 patients with HIV infection is under age of 19 in our country. When children data are separately considered, it is apparent that 61.7% of those children, mainly males, are between the ages of 15-19. Other sexually transmitted diseases like syphilis can also be encountered in these patients. Here in we present a 16 year old male with HIV-syphilis coinfection.

Case: On admission; he was conciouss, well in appearance, with height and weight percentiles appropriate for age. There was no aphtous lesions in his mouth. He had bilateral cervical multiple lymphadenopathies with maximum diameter of 1.5 cm plus right axillary 1 cm mobile lymphadenopathy. No hepatosplenomegaly was palpated. He had widespread maculopapular rash, which was more intense on extremities. Genital examination was compatible with pubertal male development, it revealed neither lesion nor inguinal lymphadenopathy. Laboratory examination revealed white blood cell count as 1800/mm³ (absolute neutrophile count: 800/mm³, absolute lymphocyte count: 900/mm³). Liver transaminases and renal function tests were within normal range. C-reactive protein was

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Medikal Mikrobiyoloji, Viroloji Bilim Dalı, İstanbul

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul



İletişim / Corresponding Author : Manolya KARA

İstanbul Üni. İstanbul Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD 34048 İstanbul - Türkiye

Tel : +90 530 879 33 44

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

Geliş Tarihi / Received : 21.02.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.34735

Kara M, Hançerli-Törün S, Köksal MO, Kaba Ö, Köseoğlu-Yıldırım E, Ağaçağfıdan A, Somer A. HIV enfekte ergen bir hastada sekonder sifiliz. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 93-98

erkek görünümünde olan hastanın genital sistem muayenesinde lezyon yoktu, inguinal lenfadenopati saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı: 1800/mm³ (nötrofil: 800/mm³, lenfosit: 900/mm³) C-reaktif protein: 25 mg/L (<5 mg/L), hafif artmış; tam idrar tahlili normaldi. Karaciğer transaminazları ve renal fonksiyon testleri normal aralıkta idi. Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirüs Polimeraz Zincir Reaksiyonu kopya sayısı ile kızamık IgM, rubella IgM ve parvovirüs IgM negatif saptandı. Viral solunum paneli (ResPlex II Panel v2.0 (Qiagen, Hilden, Germany) negatif sonuçlandı. Sifiliz açısından RPR (The Rapid Plasma Reagin RPR; Spinreact, Girona, Spain) 1/128 titrede pozitif saptanan hasta intramüsküler benzatin penisilin G tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edildi.

Sonuç: Adolesan yaş grubundaki HIV hastalarının sifiliz gibi cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar açısından da risk altında olduğu göz önünde bulundurularak, izlem sırasında serolojik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, adolesan, sifiliz

slightly elevated, 25 mg/l (<5 mg/l). Renal function tests was normal. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus Polymerase Chain Reaction tests, rubeola IgM, rubella IgM and parvovirus IgM were negative. Viral respiratory panel [ResPlex II Panel v2.0 (Qiagen, Hilden, Germany)] was negative. The Rapid Plasma Reagin (RPR, Spinreact, Girona, Spain) titer for syphilis was positive with a titre of 1/128. He was successfully treated with intramuscular benzatin penicillin G.

Conclusion: Considering that HIV patients in the adolescent age group are also at risk for other sexually transmitted diseases such as syphilis, serological examination should be performed during their follow-up.

Key Words: Human immunodeficiency virus infection, adolescent, syphilis

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre; 2016 yılının sonu itibarıyla yaklaşık 36.7 milyon birey, insan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus, HIV) ile enfektedir. Aynı yıl içinde yaklaşık 1.1 milyon olgu HIV ilişkili komplikasyonlar sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Dünya genelindeki HIV enfekte çocuk sayısı yaklaşık 3.3 milyon civarındadır (1).

Ülkemizde toplam 16644 HIV enfekte hastanın 517 (%3.1)'si 19 yaşın altındaki çocuklardan oluşmaktadır (2). Çocuk yaş grubundaki veriler kendi içinde değerlendirildiğinde çoğunluğu erkek olmak üzere bu olguların %61.7'sinin 15-19 yaş aralığındaki ergenler olduğu dikkati çekmektedir. Homoseksüel/biseksüel

ilişki sonucu HIV bulaş bildirimi %16.6'ya yükselmiştir (3). Adolesan dönemdeki yeni tanılı hasta artışı özellikle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Benzer şekilde; bu yaş grubundaki hastalarda sifiliz başta olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) da saptanabilmektedir. Çocuklarla ilgilenen hekimlerin adolesan dönemde HIV ve eşlik eden diğer CYBH'lerin varlığı açısından daha şüpheli olmaları gerekmektedir.

Burada homoseksüel ilişki sonucu HIV enfeksiyonu bulaşan ve kliniğimize sekonder sifiliz kliniği ile başvuran 16 yaşında erkek olgu sunulmuştur.

OLGU

Öncesinde sağlıklı olan 16 yaşında erkek hasta son altı aydır ağız içinde tekrarlayan aftöz lezyonlar ve halsizlik sebebiyle dış merkeze başvurmuş; tetkiklerinde anti-HIV antikoru pozitif saptanan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize gönderilmiştir. İki ve sekiz aylıkken inguinal herni ameliyatı olan hastanın kan transfüzyonu öyküsü yoktu. Hastanın alınan anamnezinde şüpheli bir homoseksüel ilişki yaşadığı tespit edildi.

Başvurusunda genel durumu iyi, bilinci açık koopere olan hastanın, boy-kilo persentilleri yaşına uygun bulundu. Ağız içinde aftöz lezyon saptanmadı. En büyüğü 1.5 cm çapında olan bilateral servikal hareketli birkaç adet lenfadenopati (LAP), ve sağ aksillada saptanan 1 cm hareketli LAP dışında fizik muayenede özellik tespit edilmedi. Hepatosplenomegali palpe edilmedi. Haricen pubertal erkek görünümünde olan hastanın genital sistem muayenesinde herhangi bir lezyon ve inguinal LAP saptanmadı.

Laboratuvar incelemesinde beyaz küre (BK) 6070/mm³ (nötrofil: 2800/mm³, lenfosit: 2600/mm³), hemoglobin 13.8 gr/dl, trombosit sayısı 222.000/mm³ olarak saptandı. Karaciğer transaminazları,

böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta bulundu. İmmünojenik değerlendirmede serum IgG: 1923 mg/dl (N: 639-1349), IgM: 226 (N:56-352) mg/dl, IgA: 29 mg/dl (N:70-312), mutlak CD4 sayısı 383/mm³ (%15) (N:540-1660/mm³, %32-60), CD4/CD8:0.23 (N:0.9-4.5) olarak saptandı.

HIV RNA düzeyi (artus® HI Virus-1 QS-RGQ System QIAGEN Ltd, Crawley, UK) 874.000 kopya /ml (N<45 kopya/ml) olarak saptandı. Latent tüberküloz taraması amacıyla istenen tüberkülin deri testi 0 mm, posteroanterior akciğer grafisi normal bulundu. HbsAg ve anti HCV değerleri negatif saptanan hastaya elvitegravir / kobisistat / emtrisitabin / tenofovir disoproksil fumarat kombine preparatı 150/150/200/300 mg gün, tek doz oral olarak başlandı. Tedavinin 1.ayının sonunda mutlak CD₄ sayısı 542 /mm³ (%25)'e yükselirken HIV RNA kopya sayısı saptanamayacak düzeye geriledi (<45 kopya/ml).

İki ay sonra hasta, iki gündür devam eden düşük dereceli ateş ve döküntü sebebiyle tekrar kliniğimize başvurdu (Şekil-1). Başvuru anında nötropeni saptanan hasta servise yatırıldı. Ayrıntılı fizik muayenesinde gövdede ve ekstremitelerde daha



Şekil 1. Tüm vücutta yoğun makülopapüler döküntü

belirgin olmak üzere, tüm vücutta mevcut olan yaygın makülopapüler döküntü dışında özellik saptanmadı. Tetkiklerinde BK: 1800/mm³ (nötrofil: 800/mm³, lenfosit: 900/mm³) C-reaktif protein: 25 mg/l (<5 mg/l) tam idrar tahlili normal sınırlarda saptandı. Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirüs Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) sonucu ile kızamık IgM, kızamıkçık IgM ve parvovirüs IgM ELISA sonuçları negatif saptandı. influenza A H1N1, influenza B, parainfluenza 1,2 ve 3, rinovirüs, koronavirüs HKU, NL63, 229E ve OC43, RSV A/B, metapnömovirüs A/B, adenovirüs, bokavirüs, enterovirüs, parekovirüs ve *Mycoplasma pneumoniae*'yi içeren viral solunum paneli (ResPlex II Panel v2.0 (Qiagen, Hilden, Germany) negatif olarak sonuçlandı. Ateşi devam eden nötropenik hastadan kan kültürü alınarak piperasilin-tazobaktam (200 mg/kg/gün, 3 dozda intravenöz) başlandı. İntravenöz immunglobulin 0.4 gr/kg/dozda verildi.

Hastadan alınan serum örneğinin serolojik incelemesi gerçekleştirilerek sifiliz kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) (Architect Syphilis TP; Abbott, Wiesbaden, Germany) testinin reaktif olduğu gözlemlendi. Bu tanının doğrulanması adına TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinasyon testi, Spinreact SA, Girona, Spain) ve titreli RPR'nin (Rapid Plasma Reagin; Spinreact, Girona, Spain) isteği yapılarak TPHA test reaktifliği ve 1/128 RPR titresi sonucunda hastanın kliniğinin de yardımıyla sifiliz tanısı konuldu. Hastanın almakta olduğu piperasilin-tazobaktam tedavisi kesilerek 2.4 milyon U benzatin penisilin G intramusküler uygulandı. Sekonder sifilizin diğer nadir bulguları olan osteit, periostit, artrit, glomerülonefrit, hepatit ve nefrotik sendrom açısından yapılan tam idrar tetkiki, ekstremit ve batin görüntülemeleri ile göz muayenesi, iştme testi, ekokardiyografik inceleme normal bulundu. Kraniyel manyetik rezonans incelemesinde patoloji saptanmadı. Cinsel yolla bulaşabilecek diğer hastalıklar açısından gönderilen örneklerde *Chlamydia trachomatis* ve gonokok saptanmadı. Ateş ve döküntüsü gerileyen hastanın dört hafta sonra tekrarlanan RPR testi negatif (1/8) bulundu.

TARTIŞMA

Dünya genelinde son yirmi yıl içinde primer ve sekonder sifiliz sıklığında belirgin artış gözlenmektedir (4). Bildirilen bu artışın erkekler arasındaki homoseksüel ilişki oranı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Sifiliz ve HIV enfeksiyonu benzer yollarla bulaştığından hastalarda bu koenfeksiyon varlığına dikkat edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) verilerine göre primer ve sekonder sifilizi olan homoseksüel erkeklerin yaklaşık yarısı HIV ile enfektedir (5).

Primer sifiliz sıklıkla ağrısız, düzgün sınırlı bir şankır ve eşlik eden bilateral inguinal lenfadenopati ile seyretmektedir. Rompalo ve arkadaşlarının (6) çalışmasında, HIV koenfeksiyonu varlığında, şankır sayısında ve lezyon büyüklüğünde artış olduğu belirtilmiştir. Olgumuzda ilk başvurudan itibaren tekrarlanan fizik muayenelerde genital lezyon ya da lenfadenopatiye rastlanmamıştır. Öyküsünde hasta böyle bir bilgi vermemiştir ve hastanın psikososyal durumu göz önüne alındığında anamnezin güvenilirliğinin tartışmalı olabileceği düşünülmüştür.

Sekonder sifiliz spiroketlerin hematogen yayılımı sonucu sıklıkla primer evreden 3-6 hafta sonra gelişmektedir. Bu evrede ateş, farenjit, halsizlik gibi özgül olmayan bulgular gözlenebilir (7). Bu dönemde hastalığı viral döküntülü hastalıklardan ayırt etmek mümkün olmayabilir. Olgumuzda miyalji, düşük dereceli ateş ve makülopapüler döküntü olması sebebiyle gönderilen viral solunum panelinde 21 adet solunum virusu taranmış ve negatif bulunmuştur. Ayrıntılı viral serolojik incelemede özellik saptanmamıştır. Sifiliz açısından RPR testinin pozitif olması ile olguya sifiliz tanısı konulmuştur. Sekonder sifiziye ait semptomların şankırlarla aynı dönemde görülme sıklığının HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca olgumuzun adölesan olması nedeniyle riskli temas ve döküntü arasında geçen zaman tam olarak netleştirilememiştir.

Sifiliz tanısı konulan hastalar “geç sifiliz” bulguları olan nörolojik ve kardiyak tutulum açısından tetkik edilmelidir. Hastalarda nörosifiliz bulgusu olarak meningeal irritasyon, akut bilinç değişikliği, optik nörit, üveit gibi göz bulguları, kraniyel sinir tutulumu ya da işitsel problemler gözlenebilmektedir (8). HIV-sifiliz koenfeksiyonu olan hastaları değerlendiren bir çalışmada mutlak CD4 sayısının <350 hücre/ mm^3 , serolojik titrenin $>1:128$ olması ve erkek cinsiyet varlığı nörosifiliz gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtilmiştir. Sifiliz tanısı alıp, herhangi bir nörolojik sistem bulgusu olan hastalardan (görme ve işitsel problemler dahil) beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleme önerilmektedir (9). Olgumuza nörolojik semptomun olmaması, göz muayenesi, işitme testi ve kraniyel görüntülemenin normal olması sebebiyle BOS örnekleme yapılmamıştır. Benzer şekilde, kardiyovasküler sistem muayenesi normal olan hastamızın ekokardiyografik incelemesinde geç sifiliz

açısından demonstratif olan gommatöz lezyonlar ya da aortit gibi kardiyak tutulum bulguları saptanmamıştır.

Sifilizin her evresinde önerilen tedavi penisilindir (3). Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM yolla erken sifiliz için tek doz, geç sifiliz tedavisi için 3 hafta boyunca haftada bir uygulanmalıdır. Olgumuza kardiyak ve nörolojik sistem bulgularının olmaması sebebiyle, erken sifiliz olarak kabul ederek tek doz penisilin tedavisi uygulanmıştır. Sifiliz hastalarının tedavi sonrası altı ayda bir serolojik olarak takibinin yapılması önerilmektedir (10). Olgumuzda tedaviden dört hafta sonra test edilen RPR test sonucunun negatif saptanması tedavi başarısını desteklemiştir.

HIV enfeksiyonları adolesan dönemde artış göstermektedir. Bu yaş grubundaki hastaların sifiliz gibi diğer CYBH açısından da risk altında olduğu göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf (erişim, eylül 2018).
2. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/verilerAralik2017.pdf>. 24.09.2018.
3. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2014. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2015 <http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>.
5. United States Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2015. <http://www.cdc.gov/std/stats15/std-surveillance-2015-print.pdf>.
6. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001; 28.
7. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113:872.
8. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
9. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22:1145.
10. Rompalo A. Syphilis in the HIV-infected patient. <https://www.uptodate.com>

Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı?

The bridge between antibiotic use and obesity: Is it a microbiota?

Serap SÜZÜK-YILDIZ¹, Dilek ÖZTAŞ²

ÖZET

Hemostazın sağlanması ve hastalıkların gelişmesinde belirgin etkisi olan bağırsak mikrobiyotası insan gastrointestinal sisteminde yaşayan kompleks ve dinamik bir mikroorganizma topluluğundan oluşmaktadır. Bağırsak bakterileri, immünite ile metabolik hemostazın devamlılığının sağlanmasında ve patojen mikroorganizmalara karşı korunmada kritik rol oynar. Bebeklik döneminde insan bağırsak mikrobiyotası gelişimine çok sayıda faktör etki etmektedir. İnsan mikrobiyom projesi ile başlayan hastalıklara yaklaşım, yeni patogenezleri ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının değişimi (disbiyozis) birçok inflamatuvar hastalığın patojenizi ile ilişkilidir. Antibiyotikler mikrobiyota gelişiminde ve değişimindeki en önemli faktörlerden biridir. Çocukluk çağı obezitesinin prevalansındaki artış sağlık çalışanlarının karşılaştığı en büyük sorunlardan biridir. Obezite riskini azaltmada etkili stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu stratejilerin geliştirilmesi ise obezite gelişiminde rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. Son yıllardaki veriler, obeziteye neden olan risklerin bebeklik döneminde başlayabileceğini ve çocukluk çağında fazla kilolu olmanın, ileri yaşlardaki obezitenin güçlü bir tahmini faktör olabileceğini göstermektedir. Özellikle iki yaşına kadar kullanılan antibiyotiklerin çocukluk çağında

ABSTRACT

The human gastrointestinal tract harbors a complex and dynamic population of microorganisms, the gut microbiota, which exert a marked influence on the host during homeostasis and disease. Intestinal bacteria play a crucial role in maintaining immune and metabolic homeostasis and protecting against pathogens. Many factors contribute to the establishment of the human gut microbiota during infancy. The approach to diseases that begin with the human microbiome project reveals new pathogenesis. Altered gut bacterial composition (dysbiosis) has been associated with the pathogenesis of many inflammatory diseases. Antibiotics are one of the most important factors in the development and change of microbiota. The increasing prevalence of childhood obesity is one of the greatest challenges facing medical professionals. Effective strategies for reducing the risk of obesity are desperately needed. The development of these strategies is dependent on a better understanding of the factors that play a role in the development of obesity. The data in recent years show that the risks of obesity can start in infancy and that being overweight in childhood is a strong predictor of obesity in old age. Particularly, the relationship between the antibiotics used up to the age of two and their childhood overweight or obesity is revealed by

¹Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler DB, Ankara
²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Serap SÜZÜK-YILDIZ

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Sıhhiye Ankara - Türkiye
Tel : +90 532 682 49 23 E-posta / E-mail : serapsuzuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.03.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.67689

Süzük-Yıldız S, Öztaş D. Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı?
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 99-108

fazla kilo veya obezite ile arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konmaktadır. Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen disbiyozisin obezite zeminini nasıl ortaya çıkardığı ancak iyi dizayn edilmiş hayvan deneyleri ile ortaya konulabilir. Obez bireyler zayıf olanlara kıyasla bağırsak mikrobiyota içeriğinde belirgin farklılıklar gösterirler. Obezite, Firmicutes filumundaki artış ve Bacteroidetes filumundaki azalış ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta besinlerden alınan enerjiyi de arttırmaktadır. Bugün için elde edilen verilere göre antibiyotikler, mikrobiyota bileşiminde değişikliğe neden olabileceği gibi farklı fizyolojik mekanizmalar ve gen düzeyindeki değişikliklerle de obezite zeminini hazırlayabilirler. Bu derlemede antibiyotik kullanımına bağlı oluşan disbiyozisin etkisine bağlı olarak gelişen obezitenin nedenleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, antibiyotik, obezite

epidemiological studies. How dysbiosis caused by the use of antibiotics can reveal the ground of obesity can be demonstrated with well-diazed animal experiments. Obese individuals exhibit marked differences in the composition of the intestinal microbial community as compared to lean subjects. Obesity is associated with an increased abundance of the phylum Firmucutes and a decrease in Bacteroidetes. The intestinal microbiota associated with obesity increase intestinal energy uptake from the food too. According to the data obtained today, antibiotics may cause changes in the microbiota composition, as well as different physiological mechanisms and changes in gene level to prepare the ground for obesity. The causes of obesity due to the effect of antibiotics caused by dysbiosis are discussed in this review.

Key Words: Microbiota, antibiotic, obesity

GİRİŞ

İnsan bağırsak mukozası, bünyesinde yaklaşık olarak 1014 kadar bakteri ile kolonize olmuş epitel, lamina propria ve muskularis mukoza tabasından oluşmaktadır. Bağırsaktaki bu bakteri sayısı, insan vücudundaki hücrelerin sayısından on kat daha fazladır (1). Normal flora olarak adlandırdığımız bu bakteri topluluğu, “İnsan Mikrobiyom Projesi” ile birlikte mikrobiyota olarak tanımlanmıştır (2). Mikroorganizmaların tüm genomuna ise mikrobiyom adı verilmiştir. Bu tanımlamalarla insan, sadece %10’u insan hücrelerinden %90’nı mikrobiyal hücrelerden oluşan süperorganizmadır (3). Mikrobiyota bağırsak bütünlüğünün (4), enerjinin (5), patojen mikroorganizmalara karşı korunmanın (6), immün sistemin regülasyonunun (7) sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Mikrobiyotanın düzenlediği bu fizyolojik yapı, mikrobiyotanın hem sayı hem de çeşitlilik bakımından değişime uğraması ile zarar

görebilmektedir. Mikrobiyotada oluşan bu değişim disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozisin bugün için artık birçok bağırsak ve bağırsak dışı hastalık ve/veya sendromun patogenezinin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmaktadır (8).

Bugün için obezite tüm dünyada her yaşta insanın sorunudur. Obezite ile mücadelede obezite nedenlerinin çok iyi anlaşılması sorunun çözümüne daha iyi bir yaklaşım sağlayacaktır. Çocukluk çağındaki kilolu veya obez olma durumu ileri yaşlardaki kilolu veya obez olma durumu ile sıkı ilişkilidir. Özellikle çocukluk çağında kullanılan antibiyotiklerin obezite ile yakında ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9).

Bu derlemede, antibiyotik kullanıma bağlı olarak gelişebilecek disbiyozisin obezite gelişimindeki rolünün sunulması amaçlanmıştır.

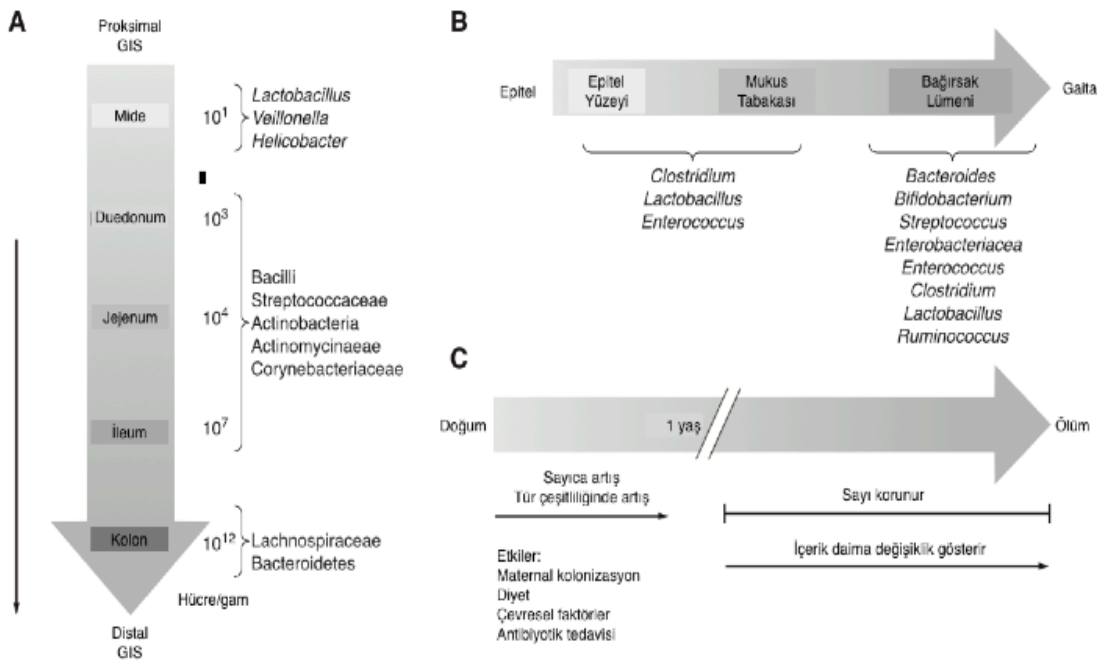
Mikrobiyota gelişimi

İnsan mikrobiyotası; normal doğumda vajinal floraya, sezeryan doğumda anne deri florasına benzer yapıda gelişmeye başlar. Doğumdan sonra anne sütü ya da formül mama ile beslenme mikrobiyotanın farklılaşmasındaki en önemli faktörlerden biridir. İlerleyen aylarda katı yiyeceklere geçilmesi mikrobiyota değişiminin bir diğer önemli basamağını oluşturur ve bundan sonra ileri yaşlara kadar bağırsak mikrobiyotasında çok büyük değişiklikler görülmez (10-12).

Bireysel olarak mikrobiyota yapısında değişiklikler olmasına rağmen mikrobiyota esas olarak dört filum üyesinden meydana gelmektedir: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria*. Yeni nesil sekans yöntemleri mikrobiyota bileşimini oluşturan mikroorganizmaların çeşitliliğinin ortaya konmasına imkan tanımıştır. Bugün için ağız boşluğu, özefagus, mide, ince ve kalın bağırsak, deri, solunum yolları ve ürogenital sistemde 5000 kadar farklı

bakteri tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık %99'unu Bacteroidetes ve Firmicutes oluştururken %1'lik kısmını diğer bakteriler, Arkeae, mantar, protozoa, virüs ve fajlar oluşturmaktadır (13).

Bağırsak lümeninde genellikle kalıcı mikrobiyota elemanları geçici bakteriler ile birlikte bulunurken mukozal tabakada kalıcı mikrobiyota yer almaktadır. Bağırsak lümeninde bulunan bakterilerin birçoğu mukus tabakasına ve epitelyal kriptlere ulaşamamaktadır. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi bakteriler dışkıda bulunmasına karşın, ince bağırsağın mukus tabakasında ve epitelyal kriptlerinde *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus* türleri baskın olarak bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsaktan anüse, epitel tabakasından lümen ve ilerleyen yaşlarda farklılıklar göstermekte olup bu durum Şekil 1'de özetlenmektedir (14).



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının proksimalden distale (A), epitelden lümen (B) ve yaşa göre (C) değişimi (14).

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi, beslenme, yaş, genetik, iklim ve coğrafik yerleşim gibi faktörlerle değişime uğrayabildiği gibi tedavi amacıyla alınan ilaçlardan da önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Bu ilaçların başında antibiyotikler gelir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikrobiyota kompozisyonunda kısa süreli ve uzun süreli değişimler meydana gelebilir. *Helicobacter pylori* tedavisi gibi çoklu antibiyotikleri içeren tedavi protokollerinde ise mikrobiyota yapısındaki bazı bakteriler tamamen ortadan da kalkabilmektedir (15). Oral antibiyotik tüketiminin yanında intravenöz antibiyotik kullanımı da mikrobiyotada sayıca ve çeşitlilik açısından değişikliğe neden olmaktadır (16). Şekil 2’de mikrobiyota üzerine etki eden ana faktörler Şekil 3’de ise yaşamın ilk altı ayında mikrobiyota sayısı ve bileşimine etki eden faktörler yer almaktadır.

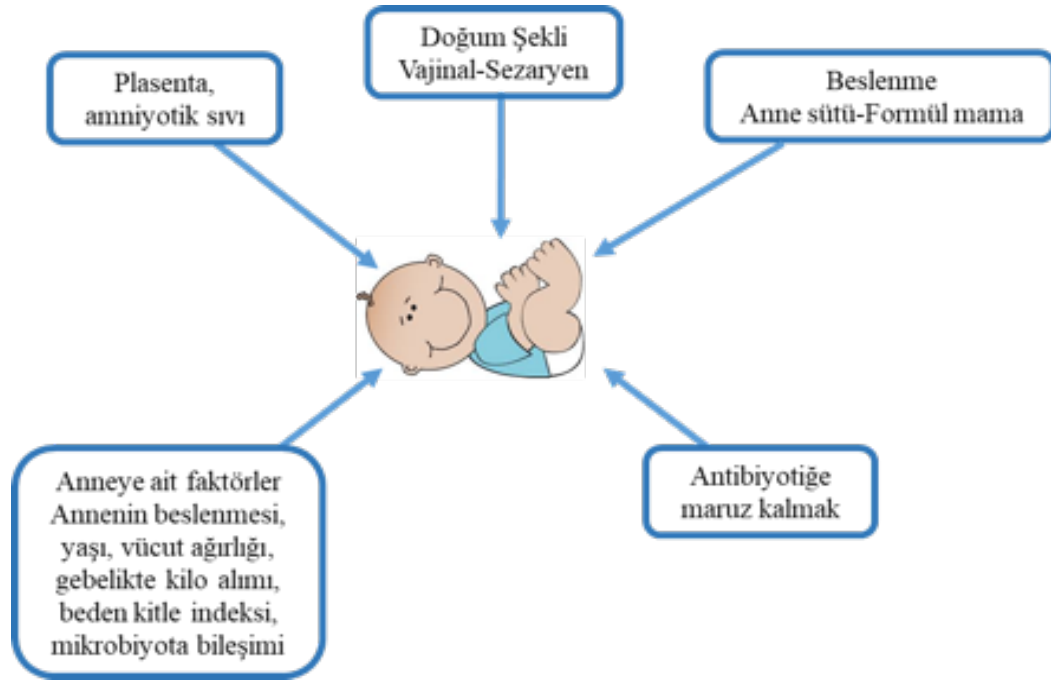
Antibiyotik kullanımı ve mikrobiyota değişimi

İki yaşından sonra bağırsak mikrobiyotası daha stabil kalmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkisi iki yaşına kadar olan dönemde daha önemlidir. Obezite ile antibiyotik kullanımı arasında yapılan çalışmalar bu nedenle daha çok çocukluk döneminde kullanılan antibiyotiklerin

etkilerinin araştırılması yönünde olmuştur. İlk altı ayda antibiyotik kullanan bebeklerin antibiyotik kullanmayan bebeklere göre daha fazla kilo aldığı gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak bazı bakteri gruplarının tamamen ortadan kalktığı ve buna bağlı olarak sayıca ve çeşitlilik bakımından farklılıklar olduğu gösterilmiştir (17-19). Antibiyotik tedavisi sonrasında mikrobiyotanın antibiyotik kullanım öncesindeki durumuna geri dönüşü antibiyotiğin etki spektrumuna, dozuna, türüne, uygulama şekline, direnç oranlarına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca, antibiyotiğin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de mikrobiyota üzerinde etkili olabilmektedir. Tüm bu etkiler ile antibiyotikler mikrobiyota üzerinde disbiyozis veya disbiyota gelişimine neden olmaktadır (20-22). Antibiyotikler genel olarak mikrobiyota bileşimindeki dört ana filum üzerinde etki göstermektedir, ancak filumlardaki bazı bakteriler üzerindeki etkileri daha kritik bir öneme sahiptir. Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium ve Enterobacteriaceae gibi cinsler ile Fusobacterium ve Akkermansia gibi bakteri grupları antibiyotik kullanımından daha fazla etkilenen gruplardır. Bu bakteriler üzerindeki değişim oluşan disbiyozisin şiddetinde de etkili olmaktadır (23-24).



Şekil 2. Bağırsak mikrobiyotası üzerine etki eden faktörler



Şekil 3. Bebeğe mikrobiyota gelişimine etki eden faktörler

Antibiyotik kullanımı ve obezite

Aşırı kilolu olma ve obezite için, genetik yakınlık ve öğrenilmiş davranışların etkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. Ancak küresel sorun olan obezitenin genetik faktörlerle açıklanması imkansızdır. Son yıllarda yaşam tarzımızda, özellikle yeme alışkanlıklarımızdaki değişiklikler, obezitenin küresel salgın nedenleri arasında sayılabilir. Yağ, karbonhidrat ve enerji bakımından zengin, lif bakımından fakir batı tarzı yeme alışkanlığı günümüz obezitesinin en önemli nedeni sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar enerji metabolizması ile obezite arasındaki çarpıcı ilişkileri de ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin en önemli sorumlusu ise bağırsak mikrobiyotası olarak gösterilmektedir (25).

Çocuklarda, antibiyotik tüketiminin etkileri daha büyük sorunlara neden olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde iki yaşına kadar ortalama üç kez antibiyotik tüketimi olduğu ve bu sayının 10 yaşına kadar ona çıktığı bildirilmektedir. Bu durum aslında

benzer gelişmiş ülkelerde de aynı oranlara sahiptir. Gelişmemiş ülkelerde ise bu oranın daha yüksek olabileceğini tahmin etmek zor değildir. İntrapartum dönemde bebeği ve annesi enfeksiyonlardan korumak için anneye profilaktik antibiyotik uygulanabilmekte ve bu tedavi infant üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Yeni doğana uygulanan invaziv işlemlerde bakteriyel enfeksiyonların oluşma olasılığından dolayı yeni doğana ampirik antibiyotik verilebilmektedir. Günümüzde yeni doğanların %5'inden daha fazlasına antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır (26-28).

Antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımının en kötü sonuçları bugüne kadar antimikrobiyal direnç gelişimi ve tedavi maliyetlerindeki artış olarak karşımıza çıkmıştır. Bugün için ise erken dönem antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası ve çocuk gelişimi üzerindeki uzun vadede etkileri de tartışılmaktadır (25).

Antibiyotiklerin etki mekanizmasından dolayı mikrobiyota üzerinde kalıcı hasar oluşturması kaçınılmazdır. Yetişkinlerde çocuklara göre, antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyota değişiminin daha az olduğu ve stabil duruma daha hızlı geri döndüğü öngörülmektedir. Tekrarlayan antibiyotik tedavilerinde daha kalıcı hasarlar görülebilmektedir, örneğin yedi gün tek doz klindamisin kullanımına bağlı oluşan mikrobiyota değişiminin geri dönüşü iki yıl, bazen dört yıldan daha uzun bir süreye ihtiyaç duyabilmektedir (29).

Ampisilin ve gentamisin tedavisi alan yeni doğanların fekal mikrobiyotası antibiyotik kullanmayan grup ile kıyaslandığında Proteobacteria filumunda artış, buna karşın Actinobacteria filumunda ve özellikle Bifidobacterium türlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Proteobacteria'daki artış antibiyotik alımını takip eden sekiz hafta boyunca artarak devam etmektedir (30). Benzer şekilde doğumda ve yeni doğanda kullanılan antibiyotik ilk üç ay boyunca Enterobacteriaceae'da artışa neden olabilmektedir (31). Ampirik antibiyotik tedavisi alan prematüre bebeklerde Enterobacterium türleri nispeten daha fazla artmaktadır. Üç haftalık olduklarında bu bebeklerin mikrobiyotası antibiyotik kullanmayan prematüre bebeklerle kıyaslandığında mikrobiyota çeşitliliği daha düşüktür (32).

Çok iyi organize edilmiş epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk çağında antibiyotik kullanımı ile daha yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olma arasında sıkı bir ilişki olduğu bulunmuş, ayrıca erken dönem antibiyotik kullanımının çocukluk çağında aşırı kilolu ve obezite riskini de arttırdığı belirtilmiştir (33, 34). İngiltere'de 11.000 çocuğun dahil olduğu başka bir epidemiyolojik çalışmada erken dönem antibiyotik kullanımının özellikle 38 haftadan itibaren aşırı kilo artışına neden olduğu ve erkek çocukların kız çocuklarından daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (33). Finlandiya'da 12.000 çocuğun katıldığı bir kohort çalışmasında ise iki yaşın üzerindeki çocuklarda antibiyotik kullanımı ile

ilişkili aşırı kilo alımı gösterilmiş olmasına rağmen kız çocuklarında bu ilişki gösterilememiştir (35). Toplam 13 çalışmanın ele alındığı bir meta analizde, 527.504 çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Tüm çalışmalarda, erken dönemde antibiyotiğe maruz kalma ile çocukluk çağı obezitesi arasında yüksek oranda ilişki gösterilmiştir. Yaşamın ilk altı ayında özellikle tekrarlayan antibiyotik tedavisine maruz kalan çocuklarda çocukluk çağı obezitesi ve aşırı kilolu olma durumu arasında sıkı bir ilişki olduğu tespit edilmesine karşın, antibiyotiğin bu etkisinin mikrobiyota üzerinden olduğunu söylemek için aslında daha fazla ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (36). Bu epidemiyolojik raporlarda elde edilen veriler reçeteler, ebeveyn anketleri veya yüz yüze görüşmeler üzerinden yapılmıştır. Reçeteler sıklıkla tahmin edileceği gibi, üst solunum yolu, idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonlarına aittir.

Antibiyotikler; enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi endikasyonlarında olduğu için antibiyotik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda en önemli karıştırıcı faktör enfeksiyonlardır. Erken dönem çocuklukta geçirilen enfeksiyonların çocukluk çağı astım, alerji ve tip I diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu da bilinmektedir (37). Bununla birlikte çocukluk çağında gelişen astım ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının çocukluk çağında kullanılan antibiyotiklerle bağlantılı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (38, 39). Bu kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan immün sistem regülasyonunun bozulması, inflamatuvar yanıtın oluşması gibi durumlar aynı zamanda obezite gelişiminden de sorumlu olabilir. Enfeksiyonun karıştırıcı etkisi olmaksızın antibiyotik kullanımının etkisi en iyi doğumda ve/veya yeni doğana hemen uygulanan profilaktik veya ampirik antibiyotik kullanımında izlenebilir. Enfeksiyonun karıştırıcı etkisini gidermek için enfeksiyon veya şüphesi olmaksızın antibiyotik kullanımının etkisi değerlendirilmelidir, ancak bu durum etik olarak mümkün değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda

katılımcı sayısının çok olması bu çalışmalardan elde edilen verilerin güvenilirliğini arttırmakta ve antibiyotik kullanımı ile obezite arasında bir ilişkinin varlığını mümkün kılmaktadır. Ancak bu ilişkinin nasıl gerçekleştiğini bu çalışmalarla ortaya koymak pek mümkün değildir.

Düşük doz antibiyotiklere maruz kalan farelerde yağ kitlesinde artış olmaktadır. Antibiyotik verilen farelerde mikrobiyota bileşiminde ve çeşitliliğinde değişiklik olması yanında yağlanmada, lipogenezden sorumlu genlerde ve kısa zincirli yağ asidi üretiminde artış olmaktadır (40). Hayvan deneylerinde de erkek farelerin antibiyotik maruziyetinden dişilere göre daha fazla etkilendiği de gösterilmiştir (41). Obez fare ve insanlar, normal kilolu fare ve insanlara göre farklı bağırsak mikrobiyota bileşimine sahiptir. Obez ve kilolu insan ve farelerde Firmicutes filumu artarken Bacteroidetes filumunda azalma olmaktadır. Bu oransal değişim, gıdalardan daha fazla enerji absorpsiyonuna ve düşük dereceli inflamasyona neden olabilmektedir (42, 43). Daha yeni yapılan çalışmalar ise filum seviyesinde bu tartışmanın yetersiz olabileceğini, çünkü zayıf kişilerde de filum oranlarında benzer değişikliklerin olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle araştırmalarda filum düzeyinden çok cins ve tür düzeyinde araştırmaların yapılması gerekmektedir (44-47). Fare deneylerinin bir diğer önemli verisi de, antibiyotik verilip kilo alan farelerin zayıflatıldıktan sonraki mikrobiyotaları zayıf hayvanların mikrobiyotasına benzese bile, yağ dokusunun kalıcı olarak yerleşiminin gösterilmesidir (28). Antibiyotik kullanımının hayvanlar üzerinde kilo

artışına neden olduğunu gösteren bir diğer gösterge; kilo alması istenen çiftlik hayvanlarına yemlerle beraber antibiyotik verilmesidir.

SONUÇ

Antibiyotiklerin akılcı kullanım politikalarına uygun olarak kullanılmaması günümüzde direnç gelişiminin önemli nedenleri arasındadır. Direnç gelişimine bağlı olarak da antibiyotik kullanım oranlarımız artmaktadır. Antibiyotik tüketimindeki artış ise mikrobiyota üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Mikrobiyota üzerindeki en belirgin etki ise disbiyozis oluşumuna zemin hazırlayacak bir ortam oluşumuna aracılık etmeleridir. Mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da, özellikle iki yaşın altında antibiyotik kullanımının obezite ile olan ilişkisi güvenilir epidemiyolojik veriler ile ortaya konmuştur. Bu nedenle, iki yaşın altındaki çocuklarda antibiyotik kullanımının kontrol altına alınması obezitenin önlenmesine aracılık edecek bir basamak olabilir. Hızlı tanı kitlerinin kullanımı, hekimler arasında akılcı antibiyotik kullanımı hakkında farkındalığın artırılması iki yaş altı çocuklarda daha az antibiyotik kullanımını sağlayabilir.

Karşıtıcı faktörlerin en aza indirildiği hayvan deneylerinin yapılması antibiyotik kullanımının hem obezite üzerindeki mekanizmalarının ortaya konmasına hem de obezitenin gelişimini engelleyecek tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Turnbaugh, PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*, 2007; 449(7164): 804-10.
2. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Intern Jour of Mol Sci*, 2015; 16(4): 7493-519.
3. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9 doi:10.1126/science.1124234.
4. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013; 69: 42-51.
5. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2325-40.
6. Bäuml AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93.
7. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 2016; 352: 539-44.
8. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006; 312: 1355-59.
9. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early life determinants of overweight and obesity. *Obes Rev.* 2010;11:695-708.
10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World Jour of Gastro*, 2005; 11: 1131-40.
11. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
12. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014; 2: 109-18.
13. Ferrer M, Mendez Garcia C, Rojo D, Barbas C, Van de Merwe JP, Stegeman, J, et al. The resident faecal flora is determined by genetic characteristics of the host. Implications for crohn's disease? *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1983; 49: 119-24.
14. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 2010; 90(3): 859-904.
15. Süzüük S. *Helicobacter pylori* Tedavisinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
16. Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One.* 2010; 5: e9074.
17. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics.* 2015; 135: 617-26.
18. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014; 68: 217-35.
19. Panda S, El khader I, Casellas F, Lopez Vivancos J, Garcia Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One.* 2014; 9: e95476.
20. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4212-18.

21. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010; 5: e9836.
22. Kim DH. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic interactions. *Drug Metab Dispos*. 2015; 43(10): 1581-9.
23. Liao X, Li B, Zou R, Dai Y, Xie S, Yuan B. Biodegradation of antibiotic ciprofloxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(8): 7911-18.
24. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J*. 2016;10(3): 707-20.
25. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med*. 2016; 14: 57-63.
26. Persaud RR, Azad MB, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Kozyrskyj AL. Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1190-5.
27. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn, Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012; 129: 1006-15.
28. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 21-47.
29. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1: 56-66.
30. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5811-20.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166:538-44.
32. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014; 165: 23-9.
33. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38: 1290-8.
34. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014; 68: 1063-9.
35. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015; 135: 617-26.
36. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ångquist LH, Baker JL, Jess T, Allin KH. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 23. doi: 10.1111/dom.13230. [Epub ahead of print].
37. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease - an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 378-88.

38. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, Telcian AG, Bakhsoliani E, Sykes A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 621-30.
39. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011; 60: 49-54.
40. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012; 488: 621-6.
41. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158: 705-21.
42. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59: 1635-42.
43. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444: 1027-31.
44. Lutz TA, Bueter M. Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Surg.* 2014; 31: 13-24.
45. Kugelberg E. Surgery: Altered gut microbiota trigger weight loss. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 314-9.
46. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 16-24.
47. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Stahlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* 2015; 22: 228-38.

Splenektomi, OPSI ve korunma stratejileri

Splenectomy, OPSI and preventive strategies

Umut GAZİ¹, Djursun KARASARTOVA², Ayşe Semra GÜRESER²

ÖZET

Vücudun en büyük ikincil bağışıklık organı olan dalağın en önemli görevlerinden bir tanesi kan yoluyla taşınan antijenlere karşı immün cevabı başlatarak kanı yabancı maddelerden temizlemektir. Dalakta kapsüllü mikroorganizmalara saldıran makrofajlar ve erken IgM üretiminden sorumlu B-hücreleri ile birlikte bol miktarda lenfoid doku ve hücre bulunmaktadır. Dalağın yokluğunda, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteriler hızla çoğalır. Post-splenektomik enfeksiyon (Overwhelming Post Splenectomy Infection, OPSI) mortalitesi yüksek bir hastalıktır. OPSI'nın başlangıç semptomları grip benzeri hastalıklardaki gibi hafif bir seyir izlemesine rağmen, klinik seyir iki gün içinde hızla koma ve ölüme sonuçlanabilir. Dalağı alınmış hastalarda OPSI görülme olasılığı yüksektir ve hastalar bir ömür boyu risk altındadır. OPSI vakaları çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) kaynaklıdır. Bu yüzden splenektomi yapılmadan en az iki hafta önce, ya da acil splenektomi uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en fazla iki hafta sonra pnömokok, meningokok ve Hib aşılması önerilmektedir. Zaman içerisinde aşılana bireylerde antikor düzeyinin azalmasından ötürü, splenektomili bireylerin her beş yılda bir yeniden aşılınmaları tavsiye

ABSTRACT

One of the most important functions of the spleen, which is the largest secondary immune system of the body, is to clear blood from foreign substances by initiating an immune response against antigens carried by blood. There are abundant amounts of lymphoid tissue and cells in spleen including macrophages attacking encapsulated microorganisms and B-cells responsible for early IgM production. In the absence of the spleen, rapid antibody production against a newly encountered antigen is impaired and the bacteria can multiply rapidly. Post-splenectomy infection (OPSI) is a highly mortal disease. Although the initial symptoms of OPSI follow a mild course as in flu-like illnesses, the clinical course can quickly lead to coma and death within two days. Splenectomized patients are susceptible to develop OPSI and possess the risk for lifetime. OPSI cases are mostly caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Therefore, pneumococcal, meningococcal and Hib vaccination is recommended at least two weeks prior to splenectomy treatment, or at most two weeks after surgery if emergency splenectomy is required. Since the antibody levels decrease in individuals vaccinated over time, splenectomy patients should be re-vaccinated for

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Lefkoşa, Kıbrıs

²Hittit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Umut GAZİ

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lefkoşa - K.K.T.C.

Tel : +90 533 861 30 07 E-posta / E-mail : umut.gazi@neu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.01.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.89990

Gazi U, Karasartova D, Güreser AS. Splenektomi, OPSI ve korunma stratejileri. Turk Hij Den Biol Derg, 2019; 76(1): 109-122

edir. Öte yandan, OPSİ'nin önlenmesinde antibiyotik kullanımının ve hasta eğitiminin de önemli bir yeri vardır. Hastaların OPSİ riski ile ilgili bilgilendirilmeleri, özellikle yurt dışı ziyaretleri öncesinde doktorlarına danışmaları gerekmektedir. Bu kadar önemli olmasına rağmen, OPSİ riskini azaltmaya yönelik hasta ve hekim eğitimi günümüzde yeterli düzeyde değildir. Bu yüzden, hekimlerin konuya daha duyarlı olmaları ve hastalarının takibini sağlamaları tavsiye edilmektedir. Bu derlememizde dalağı alınmış hastalarda OPSİ'nin önlenmesi için kullanılan stratejilerin etkinliği, günümüz literatürü kapsamında, yaptığımız laboratuvar ve klinik çalışmalarını içerecek şekilde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Splenektomi, OPSİ, aşı, korunma

every 5 years. On the other hand, antibiotic use and patient training have also an important role in the prevention of OPSI. Patients need to be informed about the OPSI risk, and need to consult their doctor before going abroad. Even though it is so important the level of patient and physician education is not required to reduce OPSI risk today. Therefore, physicians are recommended to be more active in informing their patients about OPSI and carefully follow up their patients. In this review, the efficacy of the strategies used to prevent OPSI will be discussed in the context of current literature, including our own laboratory and clinical study results.

Key Words: Splenectomy, OPSI, vaccination, prevention

GİRİŞ

Dalağın enfeksiyonlara karşı koruyucu rolü ilk olarak 20.yüzyılın başlarında Morris ve Bullock tarafından belgelenmiştir (1). Söz konusu çalışmada, splenektomi uygulanmış sıçanların cerrahi sonrası mortalitesinin, sahte ameliyat olan sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yıllar sonra yapılan bir diğer çalışmada, King ve Schumacker, splenektomi yapılan çocuk hastaların kapsüllü bakterilerin yol açtığı post-splenektomik enfeksiyonlara (Overwhelming Post Splenectomy infection, OPSİ) karşı daha duyarlı hale geldiğini bildirmişlerdir (2).

Vücudun en büyük ikincil bağışıklık organı olan dalak, abdomen bölgesinin sol tarafında bulunan, koyu kırmızı ile mavi-siyah renkte bir organ olup kardiyak çıktının %25'i ile beslenmektedir. En önemli görevi ise kan yoluyla taşınan antijenlere karşı immün cevabı başlatmak ve kanı yabancı maddeler ve eski ya da hasar görmüş kırmızı kan hücrelerinden temizlemektir (3). Dalak birbirinden mimari, damar

organizasyonu ve hücresel kompozisyon açısından çok farklı iki bölmeden oluşmuştur: Kırmızı pulpa ve beyaz pulpa (3).

Kırmızı pulpa; sinüsler ve kordlardan akan kanla doldurulmuş sünger benzeri bir yapıdır ve demir, eritrosit ve trombosit için bir depolama yeri işlevini görmektedir. Ayrıca, kanla taşınan mikro-organizmalar ile yaşlanmış ya da hasar görmüş eritrositlerin kandan ayrıştırılmasını sağlamada önemli bir yeri vardır (3).

Öte yandan, beyaz pulpa, splenik arterden dallanan merkezi arterioller boyunca yayılır. T hücreleri, merkezi arteriyollerin etrafında bir zarf (periarteriyolar lenfoid kılıf) halindedir ve B-hücresi foliküllerini ince bir tabaka oluşturarak çevrelemektedir. Bu ince tabaka iki bölümden oluşur: Küçük, bölünen B-hücrelerinin oluşturduğu dış karantık bölüm (mantle zon) ve B-hücre seleksiyonun gerçekleştirildiği merkezi açık bölüm (germinal merkez) (2). Hafıza B hücrelerini içeren marjinal

bölge, beyaz pulpanın perifoliküler alanla doğrudan temas halindeki en uç kısımdır ve kırmızı ile beyaz pulpanın arasında bulunmaktadır (4).

Beyaz pulpanın, antikor üretimi ve antijen sunumu gibi mekanizmalar aracılığıyla immün cevapta etkin bir rolü bulunmaktadır. Öyle ki, opsonize edilmiş bakteriler dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından kolayca uzaklaştırılabilirken; kapsüllü türler, zayıf opsonize edilebilen bakteriler olması nedeniyle yalnızca dalak tarafından temizlenebilirler (4). Bu temizlenmede anahtar rolü, doğal immunglobulin M (IgM) antikorlarının üretiminden sorumlu marjinal zon hafıza IgM hücrelerinin oynadığı gösterilmiştir (5, 6).

Bahsi geçen IgM antikorları, spesifik immün cevap sırasında ortaya çıkan “bağışıklık” antikorlarının aksine herhangi bir dış antijenik etkiye maruz kalmadan, doğuştan üretilebildiklerinden “doğal antikorlar” olarak adlandırılmışlardır (7). Bu antikorların, kapsüllü bakterilerin fagositozunu doğrudan etkileyerek ya da kapsül üzerinde kompleman fragmanlarını biriktirerek konağa koruma sağladıkları düşünülmektedir (2, 4).

OPSI

Splenektomi ilk olarak Quittenbaum tarafından 1826 yılında gerçekleştirilmiş ve yüzyılı aşkın bir süre boyunca dalağın yaşam için gereksiz olduğu varsayılmıştır. Bu görüş, ilk postsplenektomi enfeksiyonu vakası 1929’da O’Donnel tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, ancak 1952 yılında King ve Schumacker’in yaptığı çalışma ile değişime uğramıştır (8). Bahsi geçen çalışmada dalağı alınan çocuk hastaların kapsüllü bakteri aracılı OPSI’ya karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (9).

OPSI nadir ama mortalitesi yüksek bir hastalıktır; gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, görülme oranının %0.1-9, mortalite oranının da %35-80 dolaylarında olduğu düşünülmektedir (10). OPSI’ya genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* bakterileri neden olur. Bunlardan *S. pneumoniae* en sık rastlanan

etken mikroorganizma olup, OPSI vakalarının %50-90’ından sorumludur (11).

Dalağı alınmış hastalarda OPSI riski bir ömür boyu devam etmekle birlikte, çoğu atak, splenektomiden sonraki ilk iki yıl içinde meydana gelir ve insidansı yaşa, daha önce enfeksiyona maruz kalma ve altta yatan hastalık öyküsüne bağlı olarak değişir (10). Buna ek olarak, bebeklerde kapsüllü organizmalara spesifik antikor üretiminin immün cevabın geç safhasına kadar yeterli düzeye erişememesi nedeniyle özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda OPSI riski daha yüksektir (12).

Dalakta kapsüllü mikroorganizmalara saldırın splenik makrofajlar da dâhil olmak üzere bol miktarda lenfoid doku ve hücre bulunmaktadır. Dolayısıyla, dalak yokluğunda, bu patojenlerle mücadele etme yeteneği ciddi şekilde azalır. Dalak, aynı zamanda dolaşımındaki patojenlerin akut olarak temizlenmesinde etkin olan erken IgM üretiminden de sorumlu önemli bir organdır (13). Dalak olmadan, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteri hızla çoğalır (12). Ayrıca, splenektomi durumunda lenfosit hücre popülasyonları ve duyarlılıklarının yanı sıra opsonizasyon sisteminde de oluşan değişimler OPSI oluşmasına zemin oluşturmaktadır (12, 14, 15). İlginç bir şekilde, yakın tarihli bir araştırmanın bulguları, dalağın insanda monositlerin ekstramedüller bir rezervuarını oluşturabileceğini düşündürmektedir (16).

OPSI’nın başlangıç semptomları grip benzeri hastalıklardaki gibi hafiftir ve erken safhasında yorgunluk, karın ağrısı veya mide bulantısı gözlenebilir. Bunu takiben ateş, baş ağrısı, miyalji, kusma, ciltte renk değişikliği, diyare ve kabızlık bulguları ortaya çıkabilir. Daha ağır vakalarda pnömoni ve menenjit gözlenir. Şok, hipoglisemi, belirgin asidoz, elektrolit anormallikleri, solunum sıkıntısı ve diseminine intravasküler pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle klinik seyir 24-48 saat içinde hızla koma ve ölüme sonuçlanır (13).

OPSI ve NAZOFARİNGIAL KOLONİZASYON

İnsan nazofarenksi, *S. pneumoniae* ile kolaylıkla kolonize olabilmekte, bu kolonizasyon da pnömokok enfeksiyonu için rezervuar görevi yaparak pnömokokal yayılımın kaynağını oluşturabilmektedir. Bazen kolonize pnömokok nazofarenksten çevresindeki dokuya yayılarak kan dolaşımına geçer ve hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden şiddetli hastalıklara (pnömoni, bakteriyemi, menenjit) kadar değişen rahatsızlıklara neden olabilir. Genellikle sağlıklı yetişkinlerde pnömokoklara doğal maruziyet sonrasında, ağırlıklı olarak tip spesifik IgG ve IgG2 alt sınıfı antikorların üretilmesi nedeniyle pnömokok kolonizasyonu, hastalığa sebep olmamaktadır. Bununla birlikte, özellikle fonksiyonel veya anatomik aspleni, karaciğer sirozu, onkolojik hastalıklar gibi immün yetmezlikli bireylerde *S. pneumoniae* kolonizasyonu hastalık için risk faktörüdür (17-20).

Pnömokok kolonizasyonunun temizlenmesi, tip spesifik antikorlar ile (IgG, IgA, IgM), kompleman sistemin ve fagositik hücrelerin etkileşimine bağlıdır (21). Son çalışmalarda, Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17A'nın, pnömokok kolonizasyona karşı koruyucu özelliği olduğu tespit edilmiştir (22, 23). IL-17A, nazofarenkstekteki makrofajları ve nötrofilleri aktive ederek, pnömokokların temizlenmesine neden olmaktadır (24). Lu ve ark, IL-17A reseptör eksikliği olan farelerin pnömokok hastalığına karşı hassas hale gelmiş iken; IFN γ veya IL-4 eksikliği olan farelerin ise pnömokok enfeksiyonundan başarılı bir şekilde korunabildiklerini tespit etmişlerdir. Bu durum IL-17A'nın pnömokok enfeksiyonunda koruyucu etki gösterdiğini işaret etmektedir (23). Diğer çalışmalarda ise IL-17A ve Th17 hücre popülasyonunun, akciğeri pnömokok enfeksiyonundan korumada önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (25, 26).

S. pneumoniae dışında, *Moraxella cattarrhalis*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Staphylococcus aureus* ve çeşitli hemolitik streptokoklar nazofarinks kolonize ederek çeşitli enfeksiyonlara neden

olabilmektedir (19).

OPSI'DAN KORUNMA STRATEJİLERİ

Aşı

Yukarıda da bahsedildiği gibi splenektomi hastalarında gözlemlenen OPSİ vakaları çoğunlukla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* kaynaklıdır. Bu kapsüllü organizmaların yüzeyindeki ana bileşen ve önemli virülans faktörü polisakaritlerdir (27). Bu polisakaritler dalak dışında, protein antijenlerine kıyasla, pek immünolojik değildir ve tercihen dalağın marjinal bölgesine lokalize olmuşlardır (12, 27).

Marjinal zonda bulunan B-hücrelerinin, polisakaritlere karşı gelişen T-hücrelerinden bağımsız immün yanıtta merkezi bir önemi vardır. Öyle ki, marjinal zon B-hücreleri bulunmayan farelerde polisakaritlere karşı gelişen humoral immün yanıtta ciddi boyutta bir eksiklik ortaya çıkmaktadır (28, 29). Öte yandan, aynı bölgede bulunan makrofajların da polisakaritlere karşı gelişen immün yanıtta etkinliği araştırılmış ve gelişen immün cevapta etkin olmadıkları rapor edilmiştir (30).

Dalağın yokluğunda, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteri hızla çoğalır. Bu nedenle, dalağı olmayan hastalarda invaziv pnömokok hastalığı riski genel popülasyondan daha fazladır (12). Bunun yanında, splenektomi hastalarında nispeten daha düşük seviyede hafıza B-hücresi, IgM hafıza hücresi ve izotipi dönüşmüş B-hücresi tespit edilmiştir (31).

Bütün bu nedenlerden dolayı, splenektomi tedavisinden en az iki hafta önce, ya da acil splenektomi tedavisinin uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en az iki hafta sonra pnömokok, meningokok ve Hib aşılması önerilmektedir. Zaman içerisinde aşılana bireylerde antikor düzeyinin azalmasından ötürü, splenektomi hastalarının her beş

yılda bir yeniden aşılanmaları tavsiye edilir.

Aşı için kullanılacak antijenin, T-lenfosit epitoplarını içeren protein taşıyıcıları ile birleştirilmesi, aşıya T-hücelere bağlı immün cevabı başlatabilme özelliği verir. Bu konjugasyon, antijene verilen immünolojik tepki düzeyini artırır ve immünolojik belleğin oluşmasını sağlar. Konjuge aşılardan daha immünojeniktir.

Bugüne kadar, lisanslı aşılarla beş farklı taşıyıcı protein kullanılmıştır: Tetanoz toksoid (T), meningokok dış membran protein kompleksi (OMPC), difteri toksoidi (D), difteri toksininin genetik olarak modifiye edilmiş çapraz reaksiyona giren materyali (CRM) ve *H. influenzae* proteini D (HiD) (32). Bu beş taşıyıcı protein, indükleyebildikleri antikorun

miktarı ve aviditesi, çoklu polisakkarit taşıyabilme kapasiteleri ve diğer aşılarla aynı anda verilebilmesi özellikleri açısından birbirlerinden farklıdır (32).

Pnömonokok için aşılama

Şu anda mevcut olan iki tip pnömokok aşısı vardır: 1) Pnömonokokal 13-valent konjuge aşısı (PCV13) ve 2) Pnömonokok polisakkarid aşısı (PPSV23). Bunlardan PCV13; *S. pneumoniae* türlerinden elde edilen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F polisakaritlerini, PPSV23 ise 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F polisakaritlerini içerir. Bu polisakaritler, PCV13 aşısında CRM197 taşıyıcı proteinine konjuge edilmiş ve alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilmiştir. PPSV23 ve PCV aşılarının özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Okul türlerine göre baş bitinin görülme yüzdesi, Ordu

PCV	PPV23
PCV-13 aşısı 13 serotip içermektedir, ama 10 veya 7 serotip içeren PCV aşıları da mevcuttur.	Aşı 23 serotip içermektedir.
PCV-13 aşısının içerdiği serotipler: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, ve 23F.	Aşının içerdiği serotipler: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.
PCV-10 aşısının içerdiği serotipler: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F.	Taşıyıcı protein: Yok
PCV-7 aşısının içerdiği serotipler: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, ve 23F.	
Taşıyıcı protein : CRM197	
T-hücelere bağımlı antijen	T-hücelere bağımsız antijen
Güçlü bir şekilde B- memory hücreleri üzerinde etkisi vardır.	Genelde B-memory hücreleri üzerinde etkisi yoktur.
Güçlü immünojenik özelliindedir	Zayıf immünojenik özelliindedir
Nazofarengeal kolonizasyonu azaltmaktadır veya yok etmektedir	Genelde etkisi yok diye bilinmektedir
Aşının etkisi 5 yıl	Genelde aşının etkisi 5 yıl

PCV13 her yaşta etkilidir; pnömokokal pnömoni, invaziv pnömokokal hastalık ve otite karşı kullanılması onaylanmıştır. PPSV23 aşısı ise iki yaşın üstündeki kişilerde kullanılır. Tetiklediği immün yanıt, iki yaşın altındaki çocuklar ve bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda zayıftır. PPSV23 kullanımı da, pnömokokal invaziv hastalıkların önlenmesi için onaylanmıştır (33). Buna uygun olarak, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) günümüzde splenektomi operasyonu sonrası her yaş için iki aşının etkisini bir araya getirmek amacıyla ilk doz olarak PCV13 ve minimum sekiz hafta sonrasında da PPSV23 yapılmasını önermektedir (34).

Splenektomili hastalarda IgG, IgG2 ve IgA miktarları araştırılarak koruyuculuk oranının tespit edilmesi de gerekmektedir. Bazı çalışmalarda asplenik erişkinlerin polisakarit antijenlerine karşı normal veya neredeyse normal antikor yanıt geliştirdiği gösterilmiştir (35, 36). Diğer çalışmalarda ise bu seviyenin dalağın alınmasıyla negatif yönde etkilendiği rapor edilmiştir (37-41). Yayımlanmamış bir çalışmamızda, splenektomi yapılan ve aşı uygulanan hastalarımızda IgG, IgG2 ve IgA antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olduğu ancak splenektomiden sonra geçen sürenin (5-10 yıl ve >10 yıl) özellikle IgG ve IgG2 konsantrasyonlarını negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir (42).

Splenektomi sonrası uygulanan aşı politikalarının en önemli amacı, pnömokokal kolonizasyonu önleyerek pnömokoka bağlı hastalığı azaltmaktır (19). Yakın zamanda yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda, PCV aşısının doğrudan hem pnömokok kolonizasyonunu hem de pnömokok enfeksiyonlarını azalttığı ortaya koyulmuştur (43-46). PPV aşısı ile ilgili çalışmalar ise çok sınırlıdır. Genelde, PPV'nin pnömokok kolonizasyonunun üzerinde bir etkisi olmadığı bilinmektedir (47). Bununla birlikte, yakın zamanda Klugman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PPV'nin madencilik yapanlarda, pnömokok taşıyıcılığında %70 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ve kapsüllü pnömokok aşısının,

pnömokok kolonizasyonunu azaltarak pnömoniden koruduğu öne sürülmüştür (48). Bizim çalışmamızda, PPV23 ve PCV13 ile aşılanmış hastaların hiçbirinde nazofarinkste *S. pneumoniae* kolonizasyonu saptanmamasına rağmen aşılanmamış bir hastada (%3.13) nazofarinkse pnömokok kolonizasyonu saptanmıştı (42).

Kamborj ve ark., sağlıklı bireylerde PCV aşısının aktif CD4(+) T hücre proliferasyonu ve sitokin üretimini (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IFN γ) arttırdığını göstermiştir (49). Bununla birlikte yakın zamanda yayımlanan bir çalışmamızda, splenektomi hastalarında konjuge aşının indüklediği T-hücre immün cevap seviyelerinin sağlıklı hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (50). Çalışmamızın en önemli bulgusu ise konjuge aşılardan sağlıklı bireylerde, pnömokok enfeksiyonlarına karşı kritik koruyucu etkisi olan IL-17 düzeylerini tetiklerken, bu sitokinin splenektomize hastalarda anlamlı olarak düşük olduğunun saptanmasıydı (50). Bu bulgu ayrıca asplenik hastaların OPSİ'ye karşı olan duyarlılığını açıklamaktadır. Yayımlanma aşamasında olan bir başka çalışmamızda ise, literatürdeki birçok çalışma ile uygun şekilde splenektominin, aşı-spesifik hafıza T- ve B-hücre seviyelerini ciddi bir şekilde negatif yönde etkilediği rapor edilmiştir (51). Bu bulgular splenektomi hastalarının aşılanmalarına rağmen neden hâlâ OPSİ'ye maruz kaldıklarını kısmen de olsa açıklamaktadır (31).

H. influenzae tip b aşısı

Birçok kişinin, doğal maruz kalma yoluyla *H. influenzae*'ye karşı bağışıklık geliştirdiği ama bunun hiposplenik veya asplenik hastalar için koruma sağlayacak düzeyde olmadığı düşünülmektedir (52). Günümüzde sadece *H. influenzae* tip b (Hib) suşlarına karşı aşılama mevcuttur (2).

Aşı, bakteri kapsülünün saflaştırılmış bileşeninden (poliribozilribitol fosfat; PRP) oluşmaktadır (2). Günümüzde dört farklı tip taşıyıcı proteinin kullanıldığı dört farklı konjuge Hib aşısı vardır: PRP-D, HbOC, PRP-OMP ve PRP-T aşıları sırasıyla difteri toksoidini,

CRM197 proteinini, meningokok dış membran protein kompleksini ve tetanoz toksoidini içermektedir (53). Üç farklı Hib konjüгатının (HbOC, PRP-OMP ve PRP-T) karşılaştırıldığı bir çalışmada, önceden verilen üç ayrı (doğduktan sonra 2., 3. ve 4. aylarda) dozdan sonra aynı aşının birinci yaşta da verilmesini takiben elde edilen immün cevap seviyesinin, PRP-T için diğer iki aşından daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (54). Bunun uzun vadeli aşı etkinliğiyle ilgisi hâlâ açık değildir (53).

Öte yandan, dalağın Hib aşısına karşı üretilen antikor seviyesine olan etkisi kesin olarak bilinmemekte olup literatürde splenektominin hiçbir etkiye sebep olmadığını (55) veya negatif etkiye sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56). Buna rağmen, splenektominin aşı-spesifik antikor üretimini olumsuz yönde etkilediğini gösteren bir çalışmada, antikor düzeylerinin yine de koruyucu seviyenin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (56).

Meningokok aşısı

Bugün hem protein, hem polisakkarit hem de konjüge polisakkarit meningokok aşıları kullanımdadır. Polisakkarit aşılara A, C, W ve Y meningokok serogruplarına karşı koruma sağlayan Menomune, Mencevax ve ACWYVax aşıları örnek olarak verilebilir. Protein aşıları daha çok B sero-grubuna yöneliktir ve Bexsero ile Trumenba örnek olarak verilebilir. Mevcut meningokok konjüge aşılar, monovalent (A veya C), dört değerlikli (A, C, Y ve W) ve kombinasyon (serogrup C veya C ve Y, *H. influenzae* b) aşıları içermektedir (57).

Konjüge aşılarından Nimenrix, Menveo, Meningitec ve Menjugate'de CRM197; Menactra'da difteri toksoidi, NeisVac-C ve MenafriVac'da tetanoz toksoidi taşıyıcı protein olarak kullanılmıştır. Bu aşılar ayrıca spesifik oldukları meningokok serogrubuna göre de farklılık gösterir: Nimenrix, Manveo ve Menactra A, C, Y ve W serogrubuna; Meningitec, Menjugate ve NeisVac-V C serogrubuna; ve MenAfriVac da A serogrubuna spesifiktir. Bunlara ilaveten Menitorix ve MenHibrix ise hem meningokok hem de *H. influenzae* tip

b'ye karşı koruma sağlar ve tetanoz toksoidini içerir. Menitorix, C serogrubuna spesifik iken, MenHibrix hem C hem de Y serogrubuna karşı etkilidir (57, 58). Dalağı alınan hastalara dört değerlikli konjüge meningokok aşısı önerilmektedir (33).

Aşılamanın indüklediği antikor üretim düzeyinin asplenik hastalarda, sağlıklı kişilere kıyasla, daha düşük olduğu, ama yine de koruyucu seviyenin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (59). Buna ek olarak, yapılan diğer iki çalışmada da aynı düşük seviye tespit edilmiş ve splenektomili hastalarda ikinci doz aşının uygulanmasının önemi vurgulanmıştır (60, 61).

Profilaktik Antimikrobiyal Tedavi

Fonksiyonel ya da anatomik aspleniye sahip kişilere aşı uygulaması, kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının önemli bir oranda azalmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, hiçbir aşı %100 etkinliğe ulaşamaz; bu, streptokok ve meningokok enfeksiyonlarını önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımının önünü açmıştır (33).

Bununla birlikte, OPSI'nın önlenmesi için antibiyotik kullanımı uygulaması kanıta dayalı bir uygulama değildir. Antibiyotiklerin etkinliği bilinmemektedir ve özellikle uzun vadede dirençli bakteri suşlarının gelişimine katkıda bulunabileceği dikkate alındığında bu ilaçların ne zamana kadar alınması gerektiği veya hangi alt grupların tedavi edileceği konusunda herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır (2).

Profilaktik penisilin kullanımının etkinliği üzerine yapılmış olan çalışmalar, pnömokok konjüge aşılarının kullanıma girmesi ve penisiline dirençli pnömokoklarla kolonizasyon ve enfeksiyon prevalansının artması öncesi döneme dayanmaktadır (33). Uluslararası kabul gören yönetmeliğe göre beş yaşın altındaki aspleni hastalarına antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (33, 62). Diğer taraftan, antibiyotik profilaksisinin yetişkinlerdeki etkinliği konusunda randomize kontrol denemelerinden elde edilen herhangi bir bulgu bulunmamaktadır (33).

Penisilinin yanında, penisiline alerjisi olan

hastalar için alternatif olarak ko-trimoksazol, eritromisin, pristinamisin, vankomisin, seftriakson veya moksifloksasin verilmesi düşünülebilir (2, 12, 13, 63, 64).

Eğitim

Splenektominin yüksek OPSİ riski ile ilişkisi 60 yılı aşkın bir süredir bilinmesine rağmen, bazı çalışmaların gösterdiği gibi splenektomik hasta popülasyonunun OPSİ riski hakkında yeterli düzeyde bilgilendirilmemeleri ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (65-68). Bu durum hasta için gerekli önlemlerin alınamamasına ve hayat kurtarıcı erken müdahalenin yapılamamasına yol açmaktadır.

Hasta eğitimi OPSİ'yi önlemeye yönelik zorunlu bir stratejidir ve hastaların OPSİ'nin ciddi ve hızla ilerleyip ölüme sonuçlanabilen bir durum olduğu hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Hastaların, özellikle sistemik semptomlar ile birlikte seyreden akut ateşli hastalık varlığında ve köpek ya da başka hayvan ısırılması durumlarında doktorlarına ivedi bir şekilde haber vermeleri önerilmektedir (2). Hayvan ısırıklarının da Gram negatif bakteri *Capnocytophaga canimorsus* aracılığıyla OPSİ'ya sebep olabileceği bildirilmiştir (69). Ayrıca dalakları alınmış kişilerin sıtma veya babesiasis gibi paraziter enfeksiyon riskinin yüksek olduğu tropikal bölgelere ziyaret planladıklarında doktorlarına bildirmeleri, hastalıktan korunma stratejilerinden haberdar olmaları ve aşılama dozlarını takip etmeleri önerilmektedir (52). Bir araştırmamız sırasında asplenik hastaların sıklıkla gastrointestinal şikâyetleri olması dikkatimizi çekmiş ve hastalardan dışkı örnekleri alınarak ve bütün bakteriyel ve parazitik etkenler açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta asplenik hastalarda *Blastocystis* spp. prevalansı sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede fazla bulunarak gastrointestinal şikâyetlerden sorumlu olabileceği tespit edilmiştir (70).

Uzmanlar, splenektomi olan hastaların tıbbi uyarı, bilezik veya kolye kullanmasını ve acil durumlar için,

kullanılan antibiyotik ve aşılama bilgilerini belgeleyen bir kart taşımalarını önermektedirler (52, 63, 71). Öte yandan, hekimlerin de bu tavsiyelere önem vermeleri ve bir ömür boyu devam eden OPSİ riskini azaltmak için, hastalarının takibini bırakmamaları gerekmektedir (2). Çalışmalar, hastaların yaklaşık% 40-84'ünün OPSİ riskini dikkate almadıklarını tespit etmiştir (68, 72). Yaptığımız bir araştırmada splenektomi olan hastaların %91'inin aspleni ile ilgili aşılama programı ve enfeksiyon riskleri hakkında bilgisi olmadığını gördük. Hastalardan sadece 10 (31%)'u postsplenektomi sonrası eğitim almıştı, 25 (78%) hasta splenektomi sonrası yüksek enfeksiyon riskine sahip olduğunun farkında bile değildi ve hastaların 25 (78%)'i yüksek ateş olduğunda hemen doktora başvurması gerektiğini bilmiyordu (73). Bu veriler doğrultusunda, cerrah, mikrobiyolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından, tekrar çağrılan hastalara eğitim verildi (73, 74) ve son CDC standartlarına uygun olarak aşılamaları yapıldı (34) (Şekil 1). Yapılan aşının türü, tarihi, hastanın adı ve soyadı, oluşturulan splenektomili hasta takip kartına yazıldı (Şekil 2). Bu kartlar da hastalara verilerek her zaman yanlarında taşınmaları, özellikle sağlık kuruluşlarına başvurduklarında göstermeleri tavsiye edildi. Aynı zamanda her hastaya OPSİ'ya karşı profilaktik önlemlerle ilgili özel olarak dizayn edilen bilgi broşürü de verildi (Şekil 3).

Araştırmalar, hematoloji doktorlarının, splenektomili hastaların eğitimine etkili bir şekilde katkıda bulunmalarına rağmen cerrahların ve pratisyenlerin katkılarının daha zayıf olduğunu göstermiştir (75). Çalışmamızda cerrahlara uyguladığımız anket sonucunda, %81'inin postsplenektomi enfeksiyonlarının profilaktik önlemlerini bildiğini tespit ettik. *S. pneumoniae*'nin OPSİ'da en önemli etken olduğunu ve mutlaka aşı yapılması gerektiğinin farkındalardı fakat CDC'nin yeni takvimine göre hem PCV hem de PPV23 aşısı uygulanması gerektiğini bilmiyorlardı, ayrıca OPSİ'nin mortalitesinin yüksek olduğunu da bilmiyorlardı (76).



Şekil 1. Splenektomili hastaların eğitimi ve aşılması



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
NİĞDE ÜNİVERSİTESİ ÇORUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



Splenektomili (Dalağı Olmayan) Hasta Takip Kartı

HASTA

Adı Soyadı:

Telefon :

Adres :

ACİL DURUMLAR İÇİN ULAŞILACAK HASTA YAKINI

Adı Soyadı:

Telefon :

Adres :

Splenektomili Tarihi:/...../.....

AŞI ADI	TARİH	TARİH	TARİH	TARİH
Pnömekok (PCV)				
Pnömekok (PPV23)				
Hib				
Meningokok				

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI NİĞDE ÜNİVERSİTESİ ÇORUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Doktor
Adı Soyadı:

Şekil 2. Splenektomili hasta takip kartı



Şekil 3. Splenektomili Hasta Eğitim Bilgi Formu

Uluğ ve ark., Ozkeran-Calık ve ark., çalışmalarında postsplenektomi profilaksisi ile ilgili olarak yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları için sadece hastaların değil, hekimlerin de bu konuda eğitim almalarının gerektiğini belirtmişlerdir (77, 78).

SONUÇ

Teorik olarak OPSİ riski, yukarıda bahsedilen önlemlerle düşürülebilir. Bununla birlikte, kapsüllü organizmaların yanı sıra asplenik hastalarda hastalık tablosuna bakteri, virüs, mantar veya protozoon gibi herhangi bir organizma da yol açabilmektedir. Bu nedenle, splenektomi yapılan hastaların diğer patojenlere, özellikle influenza, tetanoz, difteri, boğmaca, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve varicellaya karşı da aşılanmaları tavsiye edilmektedir (33).



Öte yandan, farklı immünolojik yaklaşımlarla yeni aşilar geliştirilebilir ve kullanılan aşıların etkinliği arttırılabilir. Örnek olarak, parenteral aşılama kullanılan en yaygın yol olmasına rağmen, çoğu enfeksiyonun başladığı mukozal yüzeylerde tatmin edici düzeyde koruma sağlayamadığı ve bunun için mukozal aşı yolunun kullanılmasının gerektiği düşünülmektedir (79). Bu aşı yolunun kullanılabilmesiyle OPSİ'ya karşı daha etkili koruma sağlanabilmektedir.

Aşı etkinliğinin arttırmasına katkıda bulunabilecek bir diğer yaklaşım da patojen giriş portalında bulunan lokal hafıza B- ve T-hücre popülasyonlarının geliştirilmesi olabilir (80). Bu iki hücre tipinin, lokalizasyonları nedeniyle, periferik bariyer dokularını istila eden patojenlere karşı savunmada anahtar rolü üstlendikleri düşünülmektedir (80). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yapay olarak

geliştirilen resident hafıza T-hücre popülasyonunun, dolaşımdaki hafıza T hücreleriyle karşılaştırıldığında genital herpes enfeksiyonuna karşı daha etkileyici bir koruma sağladığı gösterilmiştir (81).

Etkin bir koruma için ayrıca kullanılan aşılardan folliküler T-hücre (Tfh) popülasyonunu da yeterli düzeyde indüklemesi gerektiği düşünülmektedir (82). Bu hücreler germinal merkez (GC) B-hücrelerine

büyüme ve farklılaşma sinyalleri verip GC'de yüksek afiniteli B hücre klonlarının pozitif seçimine aracılık eder ve böylece GC yanıt seviyesi ve kalitesi direkt katkıda bulunur. Uzun süreli humoral bağışıklık üretiminde merkezi rolleri nedeniyle, Tfh hücreleri rasyonel aşı tasarımı için ilginç bir hedef oluşturmaktadır (82).

KAYNAKLAR

- Morris DH, Bullock FD. the Importance of the Spleen in Resistance To Infection. *Ann Surg*, 1919; 70 (5): 513-21.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet*, 2011; 378 (9785): 86-97.
- Pearse G. Normal Structure, Function and Histology of the Thymus. *Toxicol Pathol*, 2006; 34 (5): 504-14.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: Should we revisit the indications? *Br J Haematol*, 2012; 158(1):16-29.
- Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter H-H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*, 2003; 197 (7): 939-45.
- Weller S, Braun MC, Tan BK, Rosenwald A, Cordier C, Conley ME, et al. Human blood IgM 'memory' B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. *Blood*, 2004; 104 (12): 3647-54.
- Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. Protective roles of natural IgM antibodies. *Front in Immunol*, 2012;3:66. doi: 10.3389/fimmu.2012.00066. eCollection 2012.
- Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg*, 2014; 12 (2): 113-9.
- King H, Shumacker Jr. HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg*, 1952; 136 (2): 239-42.
- Skattum J, Naess P a, Gaarder C. Non-operative management and immune function after splenic injury. *Br J Surg*, 2012; 99 Suppl 1(Suppl 1):59-65.
- Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7 (12): 657-60.
- Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - A clinically preventable disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14 (2): 176-9.
- Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome - Review study. *Int J Surg*, 2014; 12 (12): 1314-6.
- Wolf HM, Eibl MM, Georgi E, Samstag A, Spatz M, Uranüs S, et al. Long-term decrease of CD4+CD45RA+ T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy. *Br J Haematol*, 1999; 107 (1): 55-68.
- Karakantza M, Theodorou GL, Mouzaki A, Theodori E, Vagianos C, Maniatis A. In vitro study of the long-term effects of post-traumatic splenectomy on cellular immunity. *Scand J Immunol*, 2004; 59 (2): 209-19.
- Van Der Laan AM, Ter Horst EN, Delewi R, Begieneman MP V, Krijnen PAJ, Hirsch A, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur Heart J*, 2014; 35 (6): 376-85.
- Hament JM, Kimpen JL, Fler a, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1999; 26 (3-4): 189-95.
- Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*, 2004; 255 (6): 664-73.

19. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4 (3): 144-54.
20. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis*, 2005; 192 (3): 387-93.
21. Bogaert D, Hermans PW, Adrian P V, Rümke HC, De Groot R. Pneumococcal vaccines: An update on current strategies. *Vaccine*, 2004; 22(17-18): 2209-20.
22. Hoe E, Boelsen LK, Toh ZQ, Sun GW, Koo GC, Balloch A, et al. Reduced IL-17A secretion is associated with high levels of pneumococcal nasopharyngeal carriage in fujian children. *PLoS One*, 2015; 10(6): e0129199. doi: 10.1371/journal.pone.0129199.
23. Lu YJ, Gross J, Bogaert D, Finn A, Bagrade L, Zhang Q, et al. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog*, 2008; 4 (9): e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.
24. Zhang Z, Clarke TB, Weiser JN. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice. *J Clin Invest*, 2009; 119 (7): 1899-909.
25. Marqués JM, Rial A, Muñoz N, Pellay FX, Van Maele L, Léger H, et al. Protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 acute infection shows a signature of Th17- and IFN- γ -mediated immunity. *Immunobiology*, 2012; 217 (4): 420-9.
26. Wright AK, Bangert M, Gritzfeld JF, Ferreira DM, Jambo KC, Wright AD, et al. Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung. *PLoS Pathog*, 2013; 9 (3): e1003274. doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.
27. Klein Klouwenberg P, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clin Dev Immunol*, 2008;2008:628963. doi: 10.1155/2008/628963.
28. Guinamard R, Okigaki M, Schlessinger J, Ravetch J V. Absence of marginal zone B cells in *Pyk-2*-deficient mice defines their role in the humoral response. *Nat Immunol*, 2000; 1 (1): 31-6.
29. Lane PJ, Gray D, Oldfield S, MacLennan IC. Differences in the recruitment of virgin B cells into antibody responses to thymus-dependent and thymus-independent type-2 antigens. *Eur J Immunol*, 1986; 16 (12): 1569-75.
30. Kraal G, Hart H Ter, Meelhuizen C, Venneker G, Claassen E. Marginal zone macrophages and their role in the immune response against T-independent type 2 antigens: modulation of the cells with specific antibody. *Eur J Immunol*, 1989; 19 (4): 675-80.
31. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *Plos One*, 2011; 6 (8): e23164. doi: 10.1371/journal.pone.0023164.
32. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*, 2013; 9 (12): 2505-23.
33. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*, 2017; 13 (2): 359-68.
34. No WV, March J, June A. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013; 62 (25): 521-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803961>.
35. Giebink GS, Le CT, Cosio FG, Spika JS, Schiffman G. Serum antibody responses of high-risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Infect Dis*, 1981; 3 Suppl:S168-78.
36. Siber GR, Gorham C, Martin P, Corkery JC, Schiffman G. Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 1986; 104 (4): 467-75.
37. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect*, 1997; 119 (2): 167-74.
38. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome C V, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA*, 1993; 270 (15): 1826-31.
39. Hosea SW, Burch CG, Brown EJ, Berg RA, Frank MM. Impaired immune response of splenectomized patients to polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet*, 1981; 11 (8224): 804-7.

40. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, Shevy DS, MacDonald K, Cieri R, et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis*, 1999; 179 (2): 513-7.
41. Eigenberger K, Sillaber C, Greitbauer M, Herkner H, Wolf H, Graninger W, et al. Antibody responses to pneumococcal and hemophilus vaccinations in splenectomized patients with hematological malignancies or trauma. *Wien Klin Wochenschr*, 2007; 119 (7-8): 228-34
42. Zorlu M, Karasartova D, Şahiner İ, Güreser AS, Özünel L, Boyacıoğlu İZ, et al. Investigation of antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and infection risks in splenectomized patients. In: 9th Balkan Congress of Microbiology. 2015. 22-24 October 2015. Greece.
43. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*, 1996; 174 (6): 1271-8.
44. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20 (10): 951-8.
45. Obaro SK, Adegbola R, Banya W, Greenwood B. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet*, 1996; 348 (9022): 271-2.
46. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 1999; 180 (4): 1171-6.
47. Herva E, Luotonen J, Timonen M, Sibakov M, Karma P, Mäkelä PH. The effect of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine on nasopharyngeal and nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis*, 1980; 12 (2): 97-100.
48. Klugman PKP, Hayden Smith SW, Koornhof HJ. Evidence that prevention of carriage by pneumococcal capsular vaccines may be the mechanism of protection from pneumococcal pneumonia. *South African J Infect Dis*, 2011; 26 (4): 221-4.
49. Kamboj KK, Kirchner HL, Kimmel R, Greenspan NS, Schreiber JR. Significant variation in serotype-specific immunogenicity of the seven-valent *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-CRM197 conjugate vaccine occurs despite vigorous T cell help induced by the carrier protein. *J Infect Dis*, 2003; 187 (10): 1629-38.
50. Karasartova D, Gazi U, Tosun O, Gureser AS, Sahiner IT, Dolapci M, et al. Anti-pneumococcal vaccine-induced cellular immune responses in post-traumatic splenectomized individuals. *J Clin Immunol*, 2017; 37 (4): 388-96.
51. Gazi U, Karasartova D, Sahiner IT, Gureser S, Tosun O, Derici KM, et al. The effect of splenectomy on the PCV-13-induced memory B- and T-cell levels. *Int J Clin Pract*, 2018;e13077. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13077>.
52. Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: An update. *Neth J Med*, 2004; 62 (2): 45-52.
53. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology*, 2004; 113 (2): 163-74.
54. Granoff DM, Holmes SJ, Osterholm MT, McHugh JE, Lucas AH, Anderson EL, et al. Induction of immunologic memory in infants primed with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis*, 1993; 168 (3): 663-71.
55. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, Fantola E, Milone V, Biasio LR, et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis*, 2001; 183 (12): 1819-21.
56. Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012; 31 (5): 805-9.
57. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther*, 2016; 5 (2): 89-112.
58. Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal vaccines: Current issues and future strategies. *Drugs*, 2013; 73(11): 1147-55.
59. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*, 2004; 72 (1): 332-7.
60. Spoulou V, Tzanakaki G, Lekka S, Chouliaras G, Ladis V, Theodoridou M. Natural and vaccine-induced immunity to *Neisseria meningitidis* serogroup C in asplenic patients with B-thalassemia. *Vaccine*, 2011; 29 (27): 4435-8.
61. Meerveld-Eggink A, De Weerd O, De Voer RM, Berbers GAM, Van Velzen-Blad H, Vlamincx BJ, et al. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011; 30 (5): 611-8

62. Salvadori MI, Price VE. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health*, 2014; 19 (5): 271-4.
63. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg*, 2009; 7(5): 421-3.
64. Buzel  R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *J Visc Surg*, 2016; 153(4); 277-86.
65. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*, 2001; 54 (3): 214-8.
66. Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A, Salmon D, Berger A, de Montalembert M, et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health*, 2011; 4 (4): 187-94.
67. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E, Toro A. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: An Italian retrospective monocentric study. *Hepatology*, 2008; 55 (82-83): 308-10.
68. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J*, 2004; 5 (1): 77-80.
69. Butler T. *Capnocytophaga canimorsus*: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015; 34 (7): 1271-80.
70. Karasartova D, Gureser AS, Zorlu M, Turegun-Atasoy B, Taylan-Ozkan A, Dolapci M. Blastocystosis in post-traumatic splenectomized patients. *Parasitol Int*, 2016; 65 (6): 802-5.
71. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*, 2011; 155(3): 308-17.
72. White K, Covington D, Churchill P, Maxwell GJ, Norman KS, Clancy T V. Patient awareness of health precautions after splenectomy. *Am J Infect Control*, 1991; 19(1): 36-41.
73. Zorlu M, Karasartova D, Gureser AS, Sahiner IT, Ozunel L, Boyacı İ, et al. Splenektomili hastalarda pn mokok aşıısına karşı oluşan h moral immunit  cevabı ve eğitimin  nemi. Ulusal Cerrahi Kongresi 20. 13-17 Nisan 2016. Antalya.T rkiye.
74. <http://www.tip.hitit.edu.tr/tr/haberler/2015/9/1/splenektomili-dalagialinmis-olan-hastalara-egitim-verildi-ve-asi-uygulandi>.
75. Hegarty P, Tan B, O'Sullivan R, Cronin C, Brady M. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J*, 2000;1 (5): 357-9.
76. Ozkan AT, Karasartova D, Gazi U, Gureser AS, Sahiner İT, Derici K, et al. Splenektomili hastalarda pn mokok aşıılması ve aşı etkinliği. In: III Erişkin Aşı Sempozyumu. Nisan 2017. İzmir. T rkiye.
77. Ozkoren CS, Pullukcu H, Isıkgoz TM, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S, et al. The rate of pneumococcal vaccination-immunization and knowledge about other vaccines in splenectomized patients. *Turkish J Inject*, 2007;21(2):71-4.
78. Ulug M, Aslan V, Yılmaz N, Dolu I. An evaluation of immunization practices and their knowledge about this issue in splenectomized patients. *Marmara Med*. 2014;27:195-8.
79. Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. *Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. Mucosal Immunol*, 2010; (3(6): 545-55.
80. Schenkel JM, Masopust D. Tissue-resident memory T cells. *Immunity*, 2014; 41(6): 886-97.
81. Shin H, Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature*, 2012; 491 (7424): 463-7.
82. Linterman MA, Hill DL. Can follicular helper T cells be targeted to improve vaccine efficacy? *F1000Research*, 2016;5 F1000 Faculty Rev-88. doi: 10.12688/f1000research.7388.1.

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

1. Derginizde yayımlanmak üzere yollamış olduğumuz makalenin orjinal olduğunu; bilimsel ve etik sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Makalenin; derginizdeki değerlendirme sürecinde başka bir yayın organına yayımlanmak üzere gönderilmediğini ve gönderilmeyeceğini,
3. Makalenin; kişilik ve telif haklarına aykırı kanun dışı maddeler içermediğini,
4. Yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and scientifically,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under the evaluation of this bulletin,
3. The article contains no unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal or proprietary rights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...1) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...2) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...3) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...4) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...5) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

Not / Note : 1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)

2. Formu aşağıdaki adrese faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below by faks or mail or deliver personally.

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

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

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 Refik Saydam Yerleşkesi 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 565 55 80

Faks/Fax : +90 312 565 55 91

e-posta/e-mail : thsk.thdbd@saglik.gov.tr

