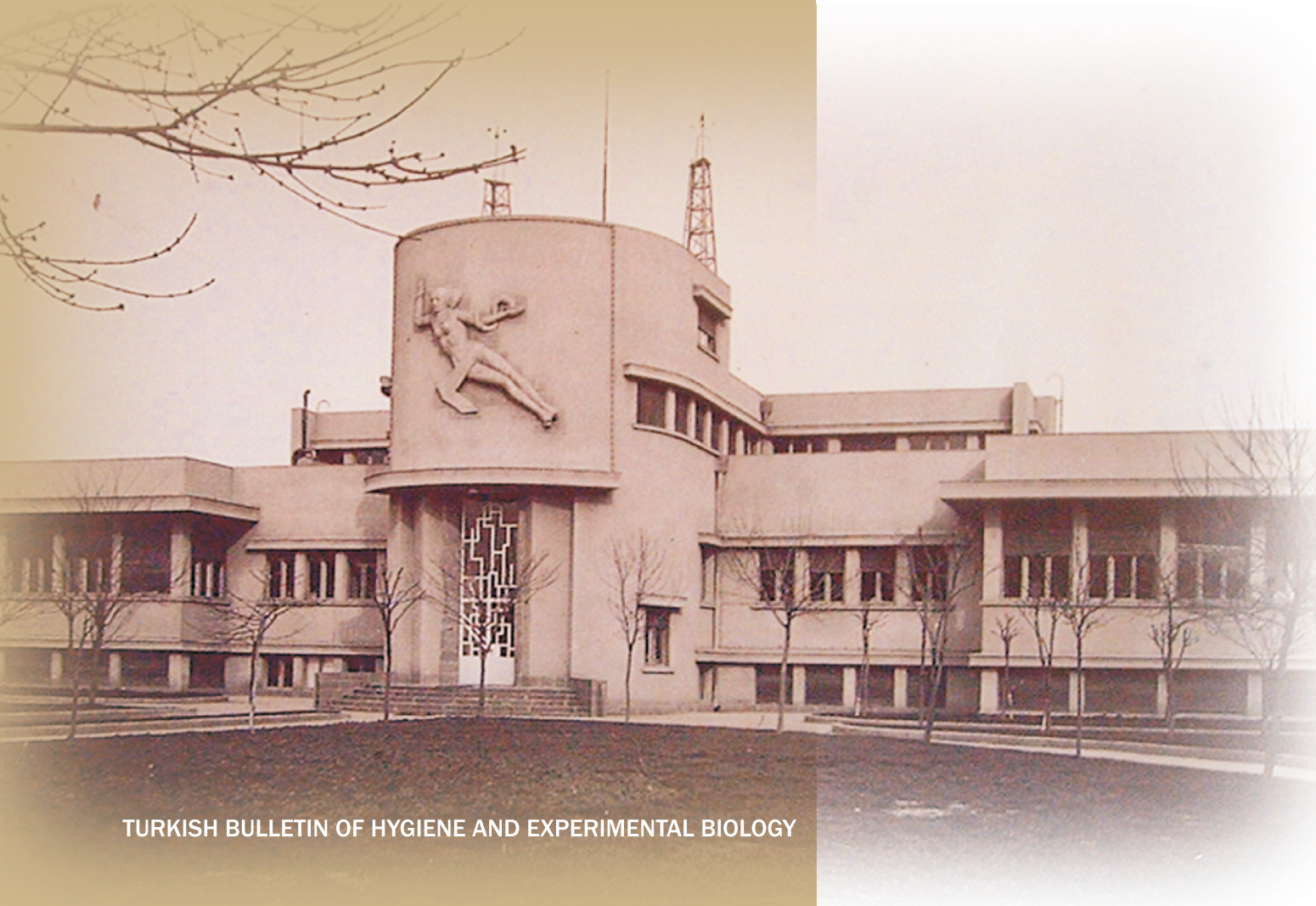




T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 67 ■ Sayı/Number 4 ■ Yıl/Year 2010





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

THE MINISTRY OF HEALTH OF TURKEY
REFİK SAYDAM NATIONAL PUBLIC HEALTH AGENCY

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

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 67 ■ Sayı/Number 4 ■ Yıl/Year 2010

**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
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
On behalf of Refik Saydam National Public Health Agency

Başkan Doç. Dr. Mustafa ERTEK
Assoc. Prof. Dr. Mustafa ERTEK, President

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Demet CANSARAN-DUMAN
Yavuz UYAR

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Sühendan ADIGÜZEL
Canan BAYAR
Fatih BAKIR
Arşun ESMER
Sibel KARACA
Nesrin KARACA
Ayşe PEKER-ÖZKAN
Özcan ÖZKAN
Saime ŞAHİNÖZ
Pınar ÜNAL
Gerard A. van ZOELLEN

TEKNİK YÖNETMEN / TECHNICAL MANAGER

Nevzat IŞIK

TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Murat BAYRAM
Murat DUMAN
Hasan KAYA
Zeynep KÖSEOĞLU
Selahattin TAŞOĞLU

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
REFİK SAYDAM NATIONAL PUBLIC HEALTH AGENCY
ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayınlanır / Published four times per year
Asitsiz kağıt kullanılmıştır / Acid free paper is used

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :
RSHMB / RSNPHA
Yayın ve Dokümantasyon
Müdürlüğü / Department of
Publication and Documentation

Baskı ve Cilt / Press and Binding :
Kayihan Ajans
Hoşdere Cad. No: 201/9 Çankaya-ANKARA
Tel: 0312 442 72 72
e-posta: kayihanajans@gmail.com

Yayın Türü / Type of Publication :
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :
ARALIK 2010 / DECEMBER 2010

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Adil ALLAHVERDİYEV, Yıldız Tek. Üniv., Kimya Fak., İstanbul

Ahmet KART, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Abant İzzet Baysal Üniv., Tıp Fak., Bolu

Ali ALBAY, GATA, Ankara

Ali MİRAZMİ, Swedish Inst. for Infect. Dis. Control, Sweden

Alper AKÇALI, 18 Mart Üniv., Tıp Fak., Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

Ayhan FİLAZİ, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

Aykut ÖZKUL, Ankara Üniv., Vet Fak., Ankara

Ayşen GÜNEL-ÖZCAN, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Aziz SANCAR, Univ. North Carolina, Dep Bipchem & Biophysics, USA

Bahadır GÖNENÇ, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

Banu ÇAKIR, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Berrin ESEN, RSHMB, Ankara

Bülent ALTEN, Hacettepe Üniv., Fen Fak., Ankara

Celal GÖKÇAY, ODTÜ, Çevre Müh., Ankara

Çağatay GÜLER, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Daniel MOTLHANKA, Botswana College of Agriculture, Botswana

Delia Teresa SPONZA, Dokuz Eylül Üniv., Çevre Müh., İzmir

Diler ASLAN, Pamukkale Üniv., Tıp Fak., Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara Eğ. & Arş. Hast., Ankara

Dürdal US, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Dwight D. BOWMAN, Cornell Univ., College of Vet. Med., USA

Ender YARSAN, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

Fatih KÖKSAL, Çukurova Üniv., Tıp Fak., Adana

Gönül ŞAHİN, Hacettepe Üniv., Eczacılık Fak., Ankara

Gülberk UÇAR, Hacettepe Üniv., Eczacılık Fak., Ankara

Gülnur TARHAN, Ahievran Üniv., Sağlık MYO, Kırşehir

Hakan LEBLEBİCİOĞLU, 19 Mayıs Üniv., Tıp Fak., Samsun

Haluk VAHABOĞLU, Kocaeli Üniv., Tıp Fak., Kocaeli

Hürrem BODUR, Numune Eğ. & Arş. Hast., Ankara

Işıl MARAL, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara

İ.Mehmet Ali ÖKTEM, Dokuz Eylül Üniv., Tıp Fak., İzmir

İrfan EROL, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

İsmail CEYHAN, RSHMB, Ankara

Johan LINDH, Swedish Ins. for Infections Dis. Cont., Sweden

Kosta Y. MUMCUOĞLU, Hebrew Univ., Hadassah Med. Sch. Israel

Levent AKIN, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Mahinur AKKAYA, ODTÜ, Kimya Müh., Ankara

Manfred WEIDMANN, Göttingen Univ., Virology Ins., Germany

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Mehmet Ali ONUR, Hacettepe Üniv. Fen Fak., Ankara

Metin KORKMAZ, Ege Üniv., Tıp Fak., İzmir

Mithat ŞAHİN, Kafkas Üniv., Vet. Fak., Kars

Murat DİZBAY, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara

Murat GÜLMEZ, Kafkas Üniv., Vet. Fak., Kars

Murat GÜNAYDIN, 19 Mayıs Üniv., Tıp Fak., Samsun

Murat HÖKELEK, 19 Mayıs Üniv., Tıp Fak., Samsun

Murat ÖZSAN, Ankara Üniv., Tıp Fak., Ankara

Mustafa KAVUTÇU, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara

Mükerrem KAYA, Atatürk Üniv., Ziraat Fak., Erzurum

Nazmi ÖZER, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Nilay ÇÖPLÜ, RSHMB, Ankara

Nur Münevver PINAR, Ankara Üniv., Fen Fak., Ankara

Oğuz GÜRSOY, Pamukkale Üniv., Gıda Müh., Denizli

Orhan BAYLAN, GATA, Ankara

Orhan YILMAZ, KBB, Dışkapı Eğ. & Arş. Hast., Ankara

Osman GÜNAY, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri

Paul HEYMAN, Queen Astrid Military Hospital, Belgium

Pauline MWINZI, Medical Research Inst., Kenya

Pınar OKYAY, Adnan Menderes Üniv., Tıp Fak., Aydın

Rahmet ÇAYLAN, Atatürk Eğ. & Arş. Hast., Ankara

Recep AKDUR, Ankara Üniv., Tıp Fak., Ankara

Recep ÖZTÜRK, İstanbul Üniv., Cerrahpaşa Tıp Fak., İstanbul

Rıza DURMAZ, İnönü Üniv., Tıp Fak., Malatya

Roberto Canete VILLAFRANCA, Centre for Hygiene, Cuba

S. Aykut AYTAÇ, Hacettepe Üniv. Gıda Müh., Ankara

Sami AYDOĞAN, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri

Sema BURGAZ, Gazi Üniv., Eczacılık Fak., Ankara

Sercan ULUSOY, Ege Üniv., Tıp Fak., İzmir

Sıraç DİLBER, Karolinska Univ., Medical School, Sweden

Suzan ÖZTÜRK-YILMAZ, Sakarya Üniv., Müh. Fak., Sakarya

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Celal Bayar Üniv., Tıp Fak., Manisa

Takashi AKAMATSU, Prof. Emeritus, Japan

Tevfik PINAR, Kırıkkale Üniv., Tıp Fak., Kırıkkale

Yesim ÖZBAŞ, Hacettepe Üniv. Gıda Müh., Ankara

Yeşim ÇETİNKAYA-ŞARDAN, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

Yeşim TUNÇOK, Dokuz Eylül Üniv., Tıp Fak., İzmir

Zafer KARAER, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

2010 YILI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU EK ÜYELERİ / ADDITIONAL MEMBERS OF SCIENTIFIC ADVISORY BOARD IN 2010

- Ahmet PAYASLI, Z. Tahir Burak Kadın Sağ. ve Eğ. Arş Hast., Ankara
- Abdullah İNCİ, Erciyes Üniv., Vet. Fak., Kayseri
- Ahmet MÜEZZİNOĞLU, RSHMB, Ankara
- Ali KİLİMCİOĞLU, Celal Bayar Üniv., Tıp Fak., Manisa
- Ali YALÇINDAĞ, Dışkapı Eğ. ve Araştırma Hast., Ankara
- Alparslan YILDIRIM, Erciyes Üniv., Vet. Fak., Kayseri
- Arzu KOÇKAYA, Gazi Üniv., Sağlık MYO., Ankara
- Bekir ÇELEBİ, RSHMB, Ankara
- Efsun AKBAŞ, RSHMB, Ankara
- Faruk ABİKE, Z. Tahir Burak Kadın Sağ. ve Eğ. Arş. Hast., Ankara
- Fatih BAKIR, Numune Eğ. ve Arş. Hast., Ankara
- Gerard A. ZOELLEN, National Institute of Public Health and the Environment-Bilthoven, the Netherlands
- Gülay KORUKLUOĞLU, RSHMB, Ankara
- Hakan YARDIMCI, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
- Mehmet BİNGÖL, RSHMB, Ankara
- Mehmet DOĞANAY, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri
- Meltem YALINAY ÇIRAK, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara
- Mehmet TANYÜKSEL, GATA, Ankara
- Mestan EMEK, Antalya Hıfzıssıhha Ens. Müd., Antalya
- Murat ÖKTEM, Düzen Lab. Grubu, Ankara
- Müge AKSOY, MESA Hast., Ankara
- Nur KOÇBERBER KILIÇ, Ankara Üniv., Fen Fak., Ankara
- Nur Münevver PINAR, Ankara Üniv., Fen Fak., Ankara
- Oğuzhan YAVUZ, 19 Mayıs Üniv., Vet. Fak., Samsun
- Oktay ALVER, Uludağ Üniv., Tıp Fak., Bursa
- Ömer Lütfi TAPISIZ, Z. Tahir Burak Kadın Sağ. ve Eğ. Arş Hast., Ankara
- Özlem YILDIRIM, Ankara Üniv., Fen-Edebiyat Fak., Ankara
- Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane Üniv., Sağlık YO, Gümüşhane
- Salih KUK, Fırat Üniv., Vet. Fak., Elazığ
- Seda KARASU YALÇIN, Abant İzzet Baysal Üniv., Müh. ve Mim. Fak., Bolu
- Selçuk KILIÇ, RSHMB, Ankara
- Selçuk YAKIŞTIRAN, RSHMB, Ankara
- Selin NAR ÖTGÜN, RSHMB, Ankara
- Serpil DEĞERLİ, Cumhuriyet Üniv., Tıp Fak., Sivas
- Sibel UZUN, RSHMB, Ankara
- Sühendan ADIGÜZEL, RSHMB, Ankara
- Süleyman YAZAR, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri
- Şirin BAŞPINAR, Süleyman Demirel Üniv., Tıp Fak., Isparta
- Şule ŞENSES-ERGÜL, RSHMB, Ankara
- Şükran ÇAKIR, Kırıkkale Üniv., Fen-Edebiyat Fak., Kırıkkale
- Tülay YALÇINKAYA, RSHMB, Ankara
- Ünal EREN, Z. Tahir Burak Kadın Sağ. ve Eğ. Arş Hast., Ankara
- Yavuz UYAR, RSHMB, Ankara

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen makaleler, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yazım kurallarına göre hazırlanmalıdır. Başvurular www.turkhijyen.org adresinden "Çevrimiçi Makale Gönder, Takip Et, Değerlendir Programı" aracılığıyla online olarak yapılabilir.

Gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallar aranır:

1- "Telif hakkı devir formu" (Copyright Release Form) tüm yazarlarca imzalanarak onaylandıktan sonra Dergimize iletilmelidir. Bu forma www.turkhijyen.org adresinden ulaşılabilir.

2- Başlık sayfasında makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar adları, çalışılan kurumlara ait birimler, yazışma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir:

a) Yazının başlığı kısa olmalı ve büyük harfle yazılmalıdır.
b) Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.
c) Akademik unvan kullanılmadan meslek unvanı belirtilebilir.
d) Makale birden fazla yazar tarafından yazılmış ise, aynı üniteye çalışan yazarların kurumlarının sıralaması göz önünde bulundurulacak soyadları sonuna numara verilmelidir (Örnek; Duman 1, Yılmaz 2, Çetin 1,).

e) Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmiş dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka belirtilmelidir.

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

5- Metin içerisinde bahsedilen birimlerin sembolleri "The Système International" (SI)'e göre verilmelidir.

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

7- A4 kağıtların yalnız bir yüzü kullanılmalı, her bir kenarlarından 2,5'ar cm boşluk bırakılmalıdır. 12 punto, "Times New Roman" yazı karakteri ve iki satır aralığı (double space) kullanılmalıdır.

8- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayın etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsan araştırmalarında, çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş olurun (yazılı veya sözlü) alındığının gereç ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarını alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yerel etik kurullarına sahip olmayan yazarlar, Helsinki Bildirgesinde (www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf) ana hatlarını çizilen ilkeleri izlemelidirler. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları "Etik Kurul Onayı"ni göndermelidirler.

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 kimliği tanıtacak fotoğraf kullanıldığında, hastanın yazılı onayı gönderilmelidir.

11- Makale yazımında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

a) Araştırma yazıları; Türkçe Özet, İngilizce Özet, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bu bölümler, sola yaslanacak şekilde büyük harflerle kalın yazılmalıdır. İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ve Özet bulunmalıdır.

Türkçe Özet: Amaç, Yöntem, Bulgular ve Tartışma alt başlıklarından oluşmalıdır (yapılandırılmış özet) ve en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir. Kısa raporlarda sözcük sayısı en az 100, en fazla 200 olmalıdır.

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

Anahtar Sözcükler: Türkçe ve İngilizce özetlerin altında verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 3-8 arasında olmalı ve Tıp Konuları Başlıkları (Index Medicus Medical Subject Headings-MeSH)'nda yer alan sözcükler kullanılmalıdır. MeSH için şu internet adresine başvurulabilir: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html
Giriş: Araştırmanın amacı, benzer çalışmalarla ilgili literatür bilgisi kısaca sunulmalı ve iki sayfayı aşmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın gerçekleştirildiği kuruluş ve tarih belirtilmeli, araştırmada kullanılan araç, gereç ve yöntem açıkça sunulmalıdır. İstatistiksel yöntemler açıkça belirtilmelidir.

Bulgular: Sadece elde edilen bulgular açık bir şekilde belirtilmelidir.

Tartışma: Bu bölümde, araştırmanın sonunda elde edilen bulgular, diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırmacı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

Teşekkür Bölümü: Teşekkür bölümü, ana metnin sonunda kaynaklardan hemen önce yer almalı ve bir paragrafı geçmemelidir.

Kaynaklar: Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımları ile ilgili aşağıda örnekler verilmiştir. Daha detaylı bilgi için "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997; 277: 927-934) (<http://www.nejm.org/general/text/requirements/1.htm>) bakılmalıdır.

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

• Standart 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 splenitis: 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 numarası.

• 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 ile birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarih de belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.

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

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

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

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

b) **Derleme türü yazılarda;** tercihen 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 sözcük içermelidir) ve anahtar sözcükler bulunmalıdır.

c) **Olgu sunumlarında;** metin yedi sayfayı, kaynak sayısı 20'yi aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (en az 1000, en fazla 200 sözcük) ve anahtar sözcükler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır.

d) Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulunun inceleme ve değerlendirmesinin ardından "Editöre Mektup" bölümünde yayınlanır. Bu yazıların bir sayfayı aşmaması ve en fazla beş kaynakla desteklenmesi gerekmektedir.

12- Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

13- Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Refik Saydam Hfzızssıhha Merkezi Başkanlığı
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

Tel : (0312) 458 23 64

Faks : (0312) 458 24 08

e-posta : turkhijyen@rshm.gov.tr

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

YAYIN İLKELERİ

- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı yayın organıdır. Dergi üç (3) ayda bir çıkar ve dört (4) sayıda bir cilt tamamlanır.
- Dergide mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji, toksikoloji, parazitoloji, entomoloji, biyokimya, gıda güvenliği, çevre sağlığı, halk sağlığı, epidemiyoloji, patoloji, fizyopatoloji, moleküler biyoloji ve genetik ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu, derleme, editöre mektup türündeki makaleler Türkçe ve İngilizce olarak yayımlanır.
- Dergide, daha önce başka yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan makaleler yayımlanır.
- Dergi Yayın Kurulu ve Bilimsel Danışma Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili en az iki Bilimsel Danışma Kurulu Üyesinden olumlu görüşü alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Bu kurulların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.
- Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.
- Dergide yayınlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

YAZAR 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'e uygun) verildi.
 - Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standart olmayan kısaltmalar düzeltilti.
 - 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.

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;

CABI Index



Chemical Abstracts Service (CAS)



DOAJ



Index Copernicus



Google Scholar



Open J-Gate



Ulrichsweb and Serials Solutions



TURK MEDLINE



Türkiye Atıf Dizini



tarafından dizinlenmektedir.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (Turk Hij Den Biyol Derg) is indexed in
CAB Abstracts, Index Copernicus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Open J-Gate, CAS (Chemical Abstracts Service), Ulrichsweb and Serials Solutions,
TURKIYE ATIF DIZINI, and TURK-MEDLINE.

İLETİŞİM

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

Cemal Gürsel Caddesi No: 18

06100 Sıhhiye / ANKARA

Tel: +90 0312 458 23 64

Faks: +90 0312 458 24 08

http: www.rshm.gov.tr

e-posta: turkhijyen@rshm.gov.tr

www.turkhijyen.org

İÇİNDEKİLER

■ Araştırma Makalesi

1. Kütahya'da Vajinal Akıntılı Olgularda *Trichomonas vaginalis* Görülme Sıklığının Klasik Mikroskopi ve DNA Hibridizasyon Yöntemleriyle Araştırılması 161-166
Cihangir AKDEMİR, Nadi KESKİN, Hakan ÇOKSÜER
2. Kaynak Sularının Fiziksel ve Kimyasal Kaliteleri Üzerine Bir Araştırma 167-172
Zöhre Seray DÖNDERİCİ, Aytaç DÖNDERİCİ, Fesem BAŞARI
3. Epitelyal Over Karsinomlarında PCNA Ekspresyonu 173-178
Faruk ABİKE, Sema ZENGEROĞLU
4. Van İlindeki Özel Bir Tıp Merkezine Başvuran Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella Duyarlılığının Araştırılması 179-184
Ahmet KARAKAŞ, Türker TÜRKER, Erol ARSLAN, Vedat TURHAN

■ Olgu Sunumu

5. Bir Süredir Türkiye'de Yaşayan Nijeryalı Bir Öğrencide *Schistosoma haematobium* Enfeksiyonu 185-188
Süleyman YAZAR, Ozan YAMAN, Ülfet ÇETİNKAYA, Berna HAMAMCI, Muhittin KAYA

■ Derleme

6. Araştırmada Sorumluluklar: Sponsorların Rolü 189-197
Dirce GUILHEM, Luciana Neves Da Silva BAMPI, Roberto Cañete VILLAFRANCA
7. Kenelerden Korunmak Amacıyla Kullanılan Repellent (Kovucu) Maddeler Ve Toksikolojik Değerlendirilmesi 199-212
Oral DİNLER, Oğuzhan YAVUZ

CONTENTS

■ Original Article

- 1. A Survey of Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in Cases with Vaginal Discharge in Kütahya by Classic Microscopy and DNA Hybridization** 161-166
Cihangir AKDEMİR, Nadi KESKİN, Hakan ÇOKSÜER
- 2. An Investigation on Physical and Chemical Quality of Spring Waters** 167-172
Zöhre Seray DÖNDERİCİ, Aytaç DÖNDERİCİ, Fesem BAŞARI
- 3. PCNA Expression in Epithelial Ovarian Carcinomas** 173-178
Faruk ABİKE, Sema ZENGEROĞLU
- 4. Investigation of Rubella Susceptibility Rate Among Women of Childbearing Age in a Private Medical Center, Van Province, Turkey** 179-184
Ahmet KARAKAŞ, Türker TÜRKER, Erol ARSLAN, Vedat TURHAN

■ Case Report

- 5. *Schistosoma haematobium* Infection in a Nigerian Student Residing in Turkey for a Period** 185-188
Süleyman YAZAR, Ozan YAMAN, Ülfet ÇETİNKAYA, Berna HAMAMCI, Muhittin KAYA

■ Review

- 6. Responsibilities In Research: The Roles Of Sponsors** 189-197
Dirce GUILHEM, Luciana Neves Da Silva BAMPI, Roberto Cañete VILLAFRANCA
- 7. Repellent Compounds Used for Protection From Ticks and Their Toxicological Evaluation** 199-212
Oral DİNLER, Oğuzhan YAVUZ

KÜTAHYA'DA VAJİNAL AKINTILI OLGULARDA *TRICHOMONAS VAGINALİS* GÖRÜLME SIKLIĞININ KLASİK MİKROSKOBİ VE DNA HİBRİDİZASYON YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI *

A Survey of Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in Cases with Vaginal Discharge in Kütahya by Classic Microscopy and DNA Hybridization

Cihangir AKDEMİR¹, Nadi KESKİN², Hakan ÇOKSÜER²

¹ Dumlupınar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Parazitoloji
Bilim Dalı, KÜTAHYA

² Dumlupınar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
KÜTAHYA

Geliş Tarihi: 24.08.2010
Kabul Tarihi: 17.11.2010

İletişim:

Cihangir AKDEMİR

Dumlupınar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Parazitoloji
Bilim Dalı, KÜTAHYA

Tel : +90 274 265 20 31/1708

E-posta : cihangirakdemir@yahoo.com

ÖZET

Amaç: *Trichomonas vaginalis* trofozoitlerinin ürogenital sistemde tutulum göstermesiyle meydana gelen paraziter bir hastalık olan trikomoniyazisin teşhisi çeşitli kültür, serolojik, moleküler ve mikroskopik yöntemlerle yapılabilmektedir. Parazit sadece cinsel yolla bulaşmayıp aynı zamanda ortak kullanılan iç çamaşır, mayo, yüzme havuzları ve alafranga tuvaletlerle de bulaşabilir. Bu çalışmada Kütahya'da vajinal akıntılı olgularda *T.vaginalis*'in yaygınlığı ve teşhiste kullanılan yöntemlerin etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Yöntem: Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Politikliğine 2006-2008 yılları arasında müracaat eden ve muayene esnasında arka fornixten steril pamuk eküvyon ile vajinal sekresyon örnekleri alınabilen 237 kadın hastada *T. vaginalis* araştırılmıştır. Her hasta için steril pamuk eküvyonlarla alınan örnekler DNA hibridizasyon testi (Affirm™ VPIII, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) yanısıra nativ ve Giemsa boyalı olarak mikroskopik yöntemlerle incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların yaşı 18-53 arasında olup ortalaması 40,2 (± 11,4) olarak belirlenmiştir. İncelenen 237 hasta örneğinde nativ mikroskopik yöntemle 18 (% 7,6), Giemsa boyalı mikroskopik incelemeyle 17 (% 7,2), Affirm™ VPIII ile olan incelemeyle ise 19 (% 8)'unda *T. vaginalis* tespit edilmiştir. Nativ mikroskopik incelemede hareketli, Giemsa preparatlarda tespit edilerek boyanmış *T. vaginalis* trofozoitlerinin görülmesiyle parazitin varlığı saptanmıştır. Affirm™ VPIII ile olan incelemede parazite ait sekanslar yakalama ve renklendirme problemlerinin renk değiştirmesiyle kolorimetrik olarak gözlenmiş ve müsbet veya menfi olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel incelemede (SPSS 13.0) teşhis yöntemlerinin etkinlikleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Kütahya'da kadınlarda *T. vaginalis*'in yayılımı ilk kez araştırılmış olup hastaların % 8'inde parazit tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda rastgele seçilen kadın popülasyonundaki prevalansın % 5-25 olarak kabul edilmesi nedeniyle Kütahya'daki yayılımın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Kullanılan teşhis yöntemlerinin etkinlikleri arasında fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Kültür vasatları yardımıyla *T. vaginalis* enfeksiyonun teşhisi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte kesin teşhis süresi bir haftaya kadar uzayabilmektedir. Gebelerde meydana gelebilecek maternal ve perinatolojik komplikasyonların erken dönemde önlenmesi için kısa sürede sonuç veren yöntemlere ihtiyaç duyulması nedeniyle DNA hibridizasyon yöntemi gibi hızlı testler de kullanılmaktadır.

* Bu çalışma, XVI. Ulusal Parazitoloji Kongresinde (01-07 Kasım, 2009, Adana) poster olarak sunulmuştur.

Yöntemin iki saat içerisinde sonuç vermesi, deneyimli personel ve ekipmana ihtiyaç duyulmadan çalışabilmesi avantaj; maliyetinin, mikroskopik ve diğer kültür yöntemlerine göre yüksek olması da dezavantaj olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Trichomonas vaginalis*, nükleik asit hibridizasyon, prevalans, teşhis

ABSTRACT

Objective: The diagnosis of trichomoniasis, which is a parasitic disease caused by *Trichomonas vaginalis* trophozoites inhabiting urogenital system, can be carried out through various serologic, molecular, and microscopic means. The transmission of this parasite is caused not only by sexual activity but also shared use of underclothes, swimsuits, swimming pools, and toilets. This study explores prevalence of *T.vaginalis* among medical cases involving vaginal discharge in the city of Kütahya and compares diagnosis methods of DNA hybridization, and, native and stained microscopic examinations.

Method: For this purpose, a search for *T. vaginalis* was carried out in 237 patients with complaints involving vaginal discharge whose vaginal secretion specimens could be taken by a sterile cotton swab from posterior vaginal fornix during medical examinations at Dumlupınar University Faculty of Medicine Hospital, Obstetrics and Gynecology Polyclinic over the years from 2006 through 2008. Samples were analyzed by DNA hybridization test (Affirm™ VPIII, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD), and microscopic examination of native and Giemsa stained preparations.

Results: The ages of patients were between 18-53 with an average age of 40.2 (± 11.4). Out of 237 samples taken from patients, 18 (7.6 %) were found to be positive for *T.vaginalis* under native microscopic examination and 17 (7.2 %) Giemsa stained examination, whereas, Affirm™ VPIII examination positive results amounted to 19 (8 %). The existence of the parasite was found by observation of moving *T.vaginalis* trophozoites and also stained trophozoites in Giemsa preparations. In Affirm™ VPIII examination, resulting images were observed colorimetrically through changes in coloring probs; and grouped as either positive or negative. Statistical analysis (SPSS 13.0) of data produced no meaningful difference between diagnostic methods used ($p>0.05$).

Conclusion: Prevalence of *T. vaginalis* among women in Kütahya was studied for the first time and 8 % of them were found to be hosting the parasite. In epidemiological studies among randomly selected female subjects prevalence varied from 5 to 25 % , therefore, the prevalence among all the women of the city might be higher. No meaningful difference appeared between diagnostic methods used ($p>0.05$). Though the diagnosis of *T. vaginalis* infection with the help of cultured media is acknowledged as the golden standard, the duration of exact diagnosis might extend up to a week. A faster method is needed in pregnant women to prevent maternal and perinatologic complications, and quick tests like DNA hybridization are also employed. This test has the advantage of producing results within two hours, and operability without experienced personnel and other equipment; while having the disadvantage of higher operational costs compared to microscopic and other cultured media methods.

Key Words: *Trichomonas vaginalis*, nucleic acid hybridization, prevalence, diagnosis

GİRİŞ

Trichomoniasis, *Trichomonas vaginalis* trofozoitlerinin cinsel yolla bulaşıp ürogenital sistemde tutulum göstermesiyle meydana gelen paraziter bir hastalıktır. İlk kez 1836'da Donne tarafından bildirilen parazit yaklaşık 7-10 μm 'dir. Monoksen kamçılı bir protozoon olan etken cinsel yolla bulaşmakla birlikte ortak kullanılan iç çamaşırlar, yüzme havuzları ve alafranga tuvaletlerin de bulaşta rol oynayabileceği bildirilmektedir (1,2).

Hastalığın kuluçka süresi ortalama 1-3 hafta arasında değişmektedir. Kadınlarda vajina ve

üretrada, erkeklerde ise üretra, prostat ve epididime yerleşim gösterir. Etken her zaman hastalık meydana getirmemekle birlikte belirgin semptomları sulu mukuslu kirlili beyaz renkte köpüklü akıntı, dizüri ve sık idrara çıkmadır. Belirtiler zamanla hafifleyip hastalık latent faza geçebilir (2). Kadınların aksine enfekte erkeklerde genellikle belirti görülmemekle birlikte ısrarlı üretrit ve prostatite de neden olduğuna dikkat çekilmiştir (3). Ayrıca hamilelerde erken doğum ve membran rüptürüne neden olabileceği, bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve solunum

güçlüğüne yol açabileceği ve etkeni taşıyan bireylere HIV enfeksiyonunun bulaşma riskinin daha yüksek olabileceği de bildirilmiştir (4-6).

Kozmopolit olan ve yayılımı toplumlara göre değişen trikomonyazis, kadınlarda önemli bir sağlık problemi olarak değerlendirilmekte ve Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 173 milyon kişinin *T. vaginalis*'le enfekte olduğu bildirilmektedir (7). Semptomlar cinsel yollarla bulaşan diğer hastalıklarla karışabilmekte, klasik bulgular ise hastaların % 10-50'sinde görülmektedir (8). *T. vaginalis* enfeksiyonunun tanısında öncelikle vajinal, üretral akıntı, prostat sekreti ve idrar örneklerinin kültür ve mikroskopisine başvurulmakta, mikroskopik incelemelerde ise Gram, Giemsa, Pappenheim ve acridine orange gibi boyama yöntemleri ile direkt tanı da kullanılabilir. Ayrıca direkt floresan antikor, lateks aglütinasyon, ELISA, PCR ve immunokromatografik kapiller tüp gibi tanı yöntemlerinden de yararlanılmaktaysa da rutinde düşük maliyetli yöntemler ön plana çıkmaktadır (1,8-10).

Bu çalışmada Kütahya'da vajinal akıntılı olgularda *T.vaginalis*'in yaygınlığı ve teşhiste kullanılan yöntemlerin etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Vajinal akıntı, ağrı ve yanma şikayetleriyle Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 2006-2008 yılları arasında müracaat eden ve spekulum ile yapılan muayene esnasında steril pamuk eküvyon ile arka forniksten vajinal sekresyon örneği alınan 237 hastada *T. vaginalis* araştırılmıştır.

Her hasta için taşıma tüplerine alınan örnekler nativ ve Giemsa boyalı mikroskopik ve nükleik asit hibridizasyon yöntemleriyle incelenerek *T. vaginalis* trofozoitleri yönünden değerlendirilmiştir. DNA hibridizasyon testi ticari bir kit olup (Affirm™ VP III) üretici firmanın (Becton Dickinson and Company,

Sparks, MD) bildirdiği şekilde çalışılmıştır. Test analiz kartı üzerinde *T. vaginalis*'e ait sekansların komplemente olabildiği boncuk şeklinde yakalama ve renklendirme problemleri bulunmakta olup testin tamamlanmasını takiben sonuçlar kolorimetrik olarak gözlenebilmiştir (11). Pozitif çıkan sonuçlar hastalara bildirilerek eşlerin de tedavi olmaları sağlanmıştır. İstatistik analiz ki-kare (SPSS 13.0) yöntemiyle yapılmış; p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırma grubu 18-53 yaş arasındaki 237 kadın hastadan oluşmuştur. Yaş ortalaması 40,2 (±11,4)'dir. İncelenen 237 örnekte nativ mikroskopik incelemeyle 18'inde, Giemsa boyalı mikroskopik incelemeyle 17'sinde, Affirm™ VP III sistemi ile olan DNA hibridizasyon yöntemiyle ise 19'unda *T. vaginalis* tespit edilmiştir. Nativ mikroskopik incelemede hareketli, Giemsa boyalı preparatlarda ise tespit edilmiş ve boyanmış *T. vaginalis* trofozoitlerinin görülmesiyle parazitin varlığı tespit edilmiştir. Affirm™ VP III (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) ticari kit ile yapılan incelemede ise parazite ait sekanslar yakalama ve renklendirme problemlerinin renk değiştirmesiyle kolorimetrik olarak gözlenmiş ve müsbet veya menfi olarak değerlendirilmiştir. Ki-kare yöntemiyle yapılan istatistiksel inceleme ile (SPSS 13.0) tanı yöntemlerinin etkinlikleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 1).

Tablo 1 . *T. vaginalis*'in inceleme yöntemleri, pozitif, negatif ve % değerleri

İnceleme Yöntemi	Sonuç			Toplam (n)
	Pozitif (n)	Negatif (n)	%	
Nativ mikroskopik inceleme	18	219	7,6	237
Boyalı mikroskopik inceleme	17	220	7,2	237
Affirm VP III ile inceleme	19	218	8,0	237
Genel Değerlendirme	19	218	8,0	237

Tablo 1'de de görüleceği üzere nativ ve boyalı mikroskopik bakılar arasında bir, hibridizasyon yöntemiyle mikroskopik bakılar arasında ise iki örnekte fark gözlenmemiş ve yöntemler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Affirm VP III'ün iki saatten kısa bir sürede sonuç vermesi yanı sıra deneyimli personel ve donanıma ihtiyaç duyulmaması nedeniyle bu test, yöntemi diğer yöntemlere göre daha uygulanabilir olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye'de *T. vaginalis*'in yayılımı ile ilgili yapılan çalışmalarda tespit edilen en düşük oran (% 0,2) İzmir'de, en yüksek ise (% 72,3) Diyarbakır'da belirlenmiştir (12,13). Vajinit şikayetiyle sağlık merkezlerine başvuran kadınlardaki yayılım % 3,2-9,4 arasında değişiklik göstermiştir (9,11,14-17). İnceleme yöntemlerine göre prevalans nativde % 3,4-40,3 (10,13,17-19); kültürle % 3-73,3 (9,10,13,17-20); sitolojik preparatlarla % 0,9 (21); sadece idrar mikrobisiyle ise % 0,2 (12,22) oranında saptanmıştır.

T. vaginalis yayılımı Amerika'da % 7 (3), Batı Afrika'da % 6,2 (23), Rusya'da (24) % 2,7-37,4, Tanzanya'da (3) % 10,7 oranında bildirilmiş olmasına karşın enfekte kadınların %25-50'sinde semptom göstermeden seyretmesi hastalığın yayılımında önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir (25).

Tanıda kullanılan kültür yöntemlerinin klasik mikroskopik incelemelerden daha etkin olduğu kabul edilmekle beraber (9,13,18,25-28) her iki yöntemin aynı etkinlikle kullanılabilirliğine de dikkat çekilmiştir (17,29,30). Churakov ve ark. (24) boyalı preparatların tanıda daha etkin olduğunu bildirmişler, Karaman ve ark. (21) ise *T. vaginalis* tanısında sitolojik preparat incelemelerinin güvenilir bir yol olmadığına dikkat çekmişlerdir.

Yürütülen çalışmada nativ mikroskopik incelemeyle % 7,6, boyalı mikroskopik incelemeyle % 7,2, Affirm VP III ile % 8 oranında pozitiflik saptanmıştır. Haywood ve ark. (3)'da tanıda aynı yöntemleri kullanmışlar ve Affirm VP III ve mikroskopik bakı arasındaki farkı % 2 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise fark % 0,4 oranında bulunmuş ve araştırmacılara (3) paralel olarak değerlendirilmiştir.

Trichomoniasisin yayılımında kadınlardaki sessiz enfeksiyonların da göz önüne alınmasıyla (25) Kütahya'da ki yayılımının daha yüksek olabileceği ve üzerinde durulması gereken cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Araştırma Kütahya'da bu konuda yapılan ilk çalışma olup mevcut durum hakkında bir ön fikir verebilmektedir.

Kültür *T. vaginalis* enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmesine karşın bir haftaya kadar uzayan sürede sonuçlanması nedeniyle rutin tanı yöntemi olarak kullanımı kısıtlıdır. Gebelerde meydana gelebilecek maternal ve perinatolojik komplikasyonların erken dönemde önlenmesi için daha kısa sürede sonuç verebilen tekniklerin kullanılmasının uygun olduğuna dikkat çekilmiştir (31).

Rutin kullanımda direkt mikroskopik bakı en sık başvurulan yöntem olarak gözlenmektedir. Bu yöntemde değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi son derece önemlidir. Araştırmada kullanılan DNA hibridizasyon testinin değerlendirilmesinin kolorimetrik olması nedeniyle daha pratik olduğu gözlenmiştir. Araştırmada nativ ve boyalı inceleme sonuçları arasındaki farkla hibridizasyon yöntemiyle mikroskopik yöntemler arasındaki fark da anlamlı bulunmamış ($p>0,05$) ancak DNA hibridizasyon testinin iki saatin altında bir sürede sonuç vermesi, deneyimli personel ve ekipmana ihtiyaç duyulmaması avantaj, maliyet açısından klasik mikroskopi ve boyama yöntemlerinden pahalı olması ise dezavantaj olarak değerlendirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Yayınımıza değerli katkıları bulunan Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Ulusal Paraziter ve Bakteriyel Zoonotik Hastalıklar Araştırma ve Referans Laboratuvarı'nda görevli Doç.Dr.Ayşegül TAYLAN ÖZKAN'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kuman HA, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1996: 216
2. Özcel MA, Zeyrek Yıldız F. Trichomoniosis. In: Özcel MA, Özbel Y. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Ak M. Meta Basım, İzmir, 2007: 431-45.
3. Brown HL, Fuller DD, Jasper LT, Davis TE, Wright JD. Clinical evaluation of Affirm VPIII in the detection and identification of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* and *Candida* species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12:17-21.
4. Nancy Malla, Indu Gupta, RC Mahojan. Human trichomoniasis. *Indian J Med Microbiol*, 2001; 19 (1): 6-13.
5. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent R, Hiller SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis*, 1997; 24: 353-60.
6. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 15;150 (8): 965-72.
7. WHO, Global Prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: Overview and estimates. "Tec. Rep., World Health Organization Geneva, Switzerland, 2001.
8. Schirm J, Bos PAJ, Roozeboom-Roelfsema K, Luijt DS, Möller LV. *Trichomonas vaginalis* detection using real-time TaqMan PCR, *J Microbiol Methods*, 2007; 68: 243-7.
9. Akısü Ç, Aksoy Ü, Özkoç S, Orhan V. *Trichomonas vaginalis*'in tanısında direkt mikroskopik bakı, besiyeri ve hücre kültürünün karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2002; 26: 377-80.
10. Tamer GS, Dünder D, Çalışkan Ş, Doğer E. *Trichomonas vaginalis* saptanmasında direkt mikroskopi ile in-vitro kültürün karşılaştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2008; 65(2): 75-80.
11. Schwiertz A, Taras D, Rusch K, Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints?, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2006; 5 (4): 1-7.
12. Üstün Ş, İter T. Gastroenteroloji kliniği idrar laboratuvarına başvuran hastalarda *T.vaginalis* sıklığının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2004; 28: 83-5.
13. Suay A, Yayla M, Mete Ö, Elçi S. Hayat kadınında direkt mikroskopi ve kültür yöntemleriyle *Trichomonas vaginalis* ve buna bağlı olarak trikomoniyazın araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1995; 19: 170-3.
14. Aral Akarsu G. Nonspesifik vaginal akıntı şikayeti olan poliklinik hastalarında *T.vaginalis* araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2006; 30:19-21.
15. Çulha G, Hakverdi AU, Zeteroğlu Ş, Duran N. Vajinal akıntı ve kaşıntı şikayeti olan kadınlarda *Trichomonas vaginalis* yaygınlığının araştırılması. *Türkiye Parasitol Derg*, 2006; 30: 16-8.
16. Dogan N, Akgün N. Vajinitlerde *T.vaginalis* görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 1998; 22:11-5.
17. Östan I, Sözen U, Limoncu ME, Kilimcioğlu A, Özbilgin A. Manisa'da vajinal akıntılı kadınlarda *T.vaginalis* sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 2005; 29 (1): 7-9.
18. Ertabaklar H, Ertuğ S, Kafkas S, Odabaşı AR, Karataş E. Vajinal akıntılı olgularda *Trichomonas vaginalis* araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2004; 28: 181-4.
19. Yücel A, Polat E, Çepni I, Öztaş Ö, Kayım H, Tırak Ç, Baltalı N. Poliklinik hastalarıyla hayat kadınlarından alınan vajina akıntısı örneklerinde *Trichomonas vaginalis*'in mikroskopta ve kültürlerindeki incelemesinden çıkan sonuçlar. *Türkiye Parazitol Derg*, 1998; 22: 129-32.

20. Aksoy Ü, Akısu Ç, İnci A, Celiloğlu M. Vajinal akıntılı hastalarda *Trichomonas vaginalis* araştırılması. DE Univ Tıp Fak Derg, 2002; 9: 21-4.
21. Karaman Ü, Karadağ N, Atambay M, Arterim Kaya NB, Daldal NÜ. A comparison of cytological and parasitological methods in the diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. Türkiye Parazitol Derg, 2008; 32: 309-12.
22. Çulha G, Görür S, Helli A, Akçin S, Kipar AN. Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran üretritli erkek olgularda *Trichomonas vaginalis* sıklığı. Turk Hij Den Biyol Derg, 2008; 65 (1): 37-41.
23. Walraven G, Schrehrf C, West B, Ekpo G, Paine K, Coleman R, Bailey R, Morisan L. The burden of reproductive organ disease in rural women in The Gambia, West Africa. Lancet, 2001; 357:1161-7.
24. Churakov AA, Kulihenko AN, Suvrov AP, Glybochko PV, Kutyrev VV. Comparative assesment of the diagnostic value of the laboratory diagnostic methods for trichomoniasis. Med Parasitol, 2005; (3): 22-5.
25. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev, 1998; 11(2): 300-17.
26. Kilimcioğlu A, Laçın S, Girginkardeşler N, Değerli K, Özbilgin A. Trichomoniasis tanısında direkt mikroskopi ve kültür yöntemlerinden Diamond, Thioglucolati, TYM, CPLM besiyerlerinin karşılaştırılması. Türkiye Parazitol Derg, 1998; 22: 239-42.
27. Üstün Ş, Akısu Ç, Altıntaş N. Rahim içi araç kullanan vajinal akıntılı kadınlarda *Trichomonas vaginalis* sıklığının araştırılması. Türkiye Parazitol Derg, 2001 25 (2): 132-4.
28. Yazar S, Dağcı H, Aksoy Ü, Üstün Ş, Akısu Ç, Ak M, Daldal N. Frequency of *Trichomonas vaginalis* among women having vaginal discharge, in Izmir. İnönü Üniv Tıp Fak Derg, 2002; 9: 159-61.
29. Akarsu GA, Çelik T, Güngör Ç, Altıntaş K. Ankara'da çalışan genelev kadınlarında *Trichomonas vaginalis* sıklığı, Türkiye Parazitol Derg, 2003; 27: 252-4.
30. Karaman Ü, Atambay M, Yazar S, Daldal N. Kadınlarda *Trichomonas vaginalis*'in çeşitli sosyal değişkenler açısından yaygınlığının incelenmesi (Malatya ili örneği). Türkiye Parazitol Derg, 2006; 30: 11-5.
31. Perazzi BE, Menghi CI, Coppolillo EF, Gatta C, Eliseth MC, DE Torres RA, Vay CA, Famiglietti AMR. Prevalence and comparison of diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Argentina. Korean J Parasitol, 2010; 48 (1): 61-5.

KAYNAK SULARININ FİZİKSEL VE KİMYASAL KALİTELERİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

An Investigation on Physical and Chemical Quality of Spring Waters

Zöhre Seray DÖNDERİCİ¹, Aytaç DÖNDERİCİ¹, Fesem BAŞARI¹

¹Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü
Müdürlüğü, ADANA

Geliş Tarihi: 15.07.2010
Kabul Tarihi: 11.11.2010

İletişim:
Zöhre Seray DÖNDERİCİ
Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü
Müdürlüğü, ADANA
Tel : +90 312 402 40 42
E-posta : zseray@myinet.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğü Su Kimyası Laboratuvarına 2009 yılı içerisinde analiz amacıyla gelen kaynak sularının fiziksel ve kimyasal kalitelerinin değerlendirilmesidir. Su kalitesinin fiziksel ve kimyasal olarak değerlendirilmesinde renk, tat, koku, bulanıklık, iletkenlik, pH, alüminyum, demir, bor, arsenik, mangan, amonyum, ozon ve bromat parametrelerine yönelik analizler yapılmaktadır.

Yöntem: Analiz amacıyla laboratuvarımıza gelen kaynak sularının 59'unda renk, 22'sinde tat, 57'sinde koku, 61'inde bulanıklık ve bromat, 63'ünde pH, 62'sinde iletkenlik, 30'unda alüminyum ve demir, 15'inde bor, 18'inde arsenik ve mangan, 60'ında amonyum, 48'inde ozon çalışılmıştır. Analizlerde ISO (International Organization for Standardization), DIN (Deutsches Institut für Normung), TS (Türk Standardı) yöntemleri kullanılmıştır. Sonuçlar "İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik" kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kaynak sularının fiziksel analizleri sonucunda 61 örnekten yalnızca ikisinde (% 3,2) bulanıklık tespit edilmiştir. Örneklerin 63'ünde pH, 62'sinde iletkenlik bakılmış ve değerleri uygun bulunmuştur. Kaynak sularında yapılan kimyasal analizlerde 61 örneğin üçünde (% 4,9) bromat, 15 örneğin birinde (% 6,7) bor, 18 örneğin birinde (% 5,6) mangan ve 18 örneğin birinde (% 5,6) ise arsenik düzeylerinin yönetmelik değerini aştığı belirlenmiştir. Çalışılan örneklerde alüminyum, amonyum, demir ve ozon saptanamamıştır.

Sonuç: Bromat miktarının yüksek bulunmasının ozonlama ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. İçme sularında bor, mangan ve arsenik bulunması ise sağlık açısından tehlike yaratabilecek bir kirlilik belirtisidir. Bu nedenle, kaynak sularının kimyasal ve fiziksel olarak kontrolünün halk sağlığı açısından gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kaynak suyu, bromat, arsenik, su kalitesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to analyse the chemical and physical qualities of spring water coming to Water Chemistry Laboratory of Adana Hygiene Institute in 2009. The water quality parameters analysed were colour, flavor, odour, turbidity, conductivity, pH, iron, aluminum, boron, manganese, arsenic, ammonia, ozone and bromate.

Method: The spring water samples coming to the laboratory, colour in 59 samples, flavor in 22 samples, odour in 57 samples, turbidity and bromate in 61 samples, pH in 63 samples, conductivity in 62 samples, aluminum and iron in 30 samples, boron in 15 samples, arsenic and manganese in 18 samples, ammonia in 60 samples, ozone in 48 samples were studied. ISO (International Organization for Standardization), DIN (Deutsches Institut für Normung), TS (Turkish Standard) methods were used for study. The results evaluated according to criterion of "Regulation on the Quality of Water Intended for Human Consumption".

Results: As a result of physical analysis of spring water, turbidity was assigned in just two (%3,2) of 61 samples. pH and conductivity were studied in 63 and in 62 samples respectively and all the values were appropriate. Higher concentrations than the regulation limits were found for bromate in three samples (4,9 %) of 61, and in one sample of respectively boron (6,7 %) out of 15, manganese (5,6 %) out of 18 and arsenic (5,6%) out of 18. Aluminum, ammonia, iron and ozone values in the analyzed samples were not found over the limits.

Conclusion: Being found of bromate rates high was related to ozonize. And found of boron, manganese and arsenic was a symptom of dangerous pollution in terms of health. So, spring water pollution control essential for public health.

Key Words: Spring water, bromate, arsenic, water quality

GİRİŞ

Hayatın en gerekli temel maddesi olan su, kimyasal ve fiziksel kirlenmelere son derece elverişli olması nedeniyle, yaşamı tehdit edebilen birçok hastalığın da kaynağı olabilmektedir. 1997 tarihinde çıkan “Doğal Kaynak, Maden ve İçme Suları ile Tıbbi Suların İstihali, Ambalajlanması ve Satışı” hakkında yönetmelikle su istasyonlarında açıktan satılan suyun halk sağlığı için önemli bir risk oluşturduğu tespit edilmiş ve açıktan su satışı yasaklanmıştır (1).

İçme suları ile ilgili standartlar Avrupa Uyum Yasaları çerçevesinde yeniden düzenlenmiş ve “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik” 17 Şubat 2005 tarih ve 25730 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre kaynak suyu; jeolojik koşulları uygun jeolojik birimlerin içinde doğal olarak oluşan, bir veya daha fazla çıkış noktasından yeryüzüne kendiliğinden çıkan veya teknik usullerle çıkartılan, yönetmeliğin izin verdiği dışında herhangi bir işleme tabi tutulmayan, özel nitelikler taşıyan, etiketleme gerekliliklerini karşılayan ve satış amacı ile ambalajlanarak piyasaya arz edilen yer altı sularını kapsar (2,3).

Bu çalışmada, analize gelen kaynak sularının bazı fiziksel ve kimyasal içerikleri bakımından incelenmesi ve sağlık yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2009- Aralık 2009 tarihleri arasında Akdeniz ve İç Anadolu bölgesinden

laboratuvarımıza gelen ve analize alınan 63 adet kaynak suyu örneği, talep edilen parametreler doğrultusunda “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik”de belirtilen kriterlere göre değerlendirilmiş olup, retrospektif olarak incelenmiştir (2).

Suların bulanıklık, renk, koku ve tat analizleri organoleptik olarak yapılmıştır (4). Çalışmada pH değerleri; pH metre (Hachlange HQ40D) ile iletkenlik değerleri de kondiktivite cihazı (Hachlange HQ40D) ile ölçülmüştür.

Kaynak suları; amonyum, ozon ve bromat için ön işlem yapılmadan, alüminyum, demir, bor, arsenik ve mangan analizleri için ise % 1’lik nitrik asit (HNO₃) ile asitlendirilerek analize alınmıştır (5-8).

Suların amonyum, ozon analizleri UV-VIS spektrofotometre (DR 5000) ile, alüminyum, demir, bor, arsenik, mangan analizleri ICP-MS (Agilent 7500-CX) ile bromat ise iyon kromatografisi (Dionex 3000) ile çalışılmıştır.

Amonyum DIN 38406-E5 (5), ozon ISO 7393-2 (6), bromat TS EN ISO 15061 (7), alüminyum, demir, bor, arsenik, mangan ISO 17294-2 (8) yöntemlerine göre analiz edilmiştir. Ayrıca pH analizi için TS 3263 ISO 10523 (9), elektriksel iletkenlik tayini için ise TS 9748 EN 27888 (10) yöntemleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Fiziksel analizler sonucunda kaynak sularının 22’sinde tat, 57’sinde koku, 59’unda renk ve 61’inde

bulanıklık analizi yapılmış olup; suların tamamının renksiz, kokusuz, normal tatta olduğu sadece iki örnekte (% 3,2) bulanıklık olduğu gözlenmiştir.

Örneklerin 63'ünde pH, 62'sinde iletkenlik, 30'unda alüminyum ve demir, 15'inde bor, 18'inde mangan ve arsenik, 60'ında amonyum, 48'inde ozon ve 61' inde bromat çalışılmıştır. 61 örneğin üçünde (% 4,9) bromat, 15 örneğin birinde (% 6,7) bor, 18 örneğin birinde (% 5,6) mangan, 18 örneğin birinde (% 5,6) ise arsenik düzeylerinin yönetmelik değerini aştığı belirlenmiştir. Çalışılan örneklerde alüminyum, amonyum, demir ve ozon bulunmamıştır. pH ve iletkenlik değerleri ise uygun bulunmuştur.

Test edilen kaynak suyu örneklerinden elde edilen kimyasal bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Su analizine suyun fiziksel özellikleri incelenerek başlanır. İçilebilir nitelikteki su fiziksel açıdan en az şu nitelikleri taşımalıdır: bulanık olmamalı, renksiz, kokusuz olmalı, kendine has tadı olmalıdır. Suyun tadı, suda çözünmüş oksijen ve karbondioksit gazlarına, içerdiği diğer kimyasal maddelere, suyun sıcaklığına göre değişmektedir. Suyun bulanıklığı ve rengi; içerdiği asılı ve koloidal haldeki organik ve inorganik maddelerden kaynaklanır (11).

Ağaoğlu ve ark.(12), Van ve yöresindeki 15 ayrı kaynaktan aldıkları 30 adet su örneğinde yaptıkları çalışmada; kaynak sularının tamamının renksiz, kokusuz, berrak, normal tatta olduğunu tespit etmişlerdir. Günşen ve ark.(13) ise Bursa Uludağ' da bulunan 28 adet pınar kaynağının su kalitesini

Tablo 1. Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde 2009 yılında kaynak sularında çalışılan kimyasal parametreler ve elde edilen değerler

Parametre	Çalışılan Örnek	Uygun Olmayan Örnek	*Tayin Limiti ve Tayin Limiti Altında Kalan Örnek Sayısı	* Tayin Limitinin Üstünde Tespit Edilen En az-En çok Değerler ve Örnek Sayısı	İ.T.A.S.Y.D.
	n	n (%)	[n (%)]	[n (%)]	
pH	63	-	-	6,71-8,21 [63 (100)]	≥4,5 ve ≤9,5
İletkenlik(µs/cm)	62	-	-	25,9-195,5[62 (100)]	2500 (20°C)
Alüminyum(µg/l)	30	-	<1 [13 (43,3)]	1,6-178 [17 (56,7)]	200
Demir (µg/l)	30	-	<1 [16 (53,3)]	2,4-86,64 [14 (46,7)]	200
Bor (mg/l)	15	1 (6,7)	<0,1 [14 (93,3)]	2,59** [1 (6,7)]	1
Arsenik (µg/l)	18	1 (5,6)	<0,5 [10 (55,6)]	0,6-29,41 [8 (44,4)]	10
Mangan(µg/l)	18	1 (5,6)	<0,5 [15 (83,3)]	8,9-122,3 [3 (16,7)]	50
Amonyum (mg/l)	60	-	<0,02 [55(91,7)]	0,021-0,087 [5 (8,3)]	0,5
Ozon (µg/l)	48	-	<10 [3 (6,3)]	11-48 [45 (93,7)]	50
Bromat (µg/l)	61	3(4,9)	<0,3 [52 (85,2)]	0,363-66,9 [9(14,8)]	3

* Tayin Limiti: Analizde ölçülebilen en düşük miktar.

** Sadece tek örnekte saptanmıştır.

İ.T.A.S.Y.D.: İnsani Tüketicin Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik Değeri (2).

inceledikleri araştırmada, kaynak çıkış noktasından alınan örneklerin renk, bulanıklık, koku, tortu açısından “Gıda Maddeleri Tüzüğü”ne uygun olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda örnekler tat, koku ve renk açısından yönetmeliğe uygun bulunmasına rağmen sadece iki örnekte bulanıklık tespit edilmiştir. Fiziksel özellikler açısından örnekler diğer çalışmalar ile genel olarak benzerlik göstermiştir.

pH, bir çözeltinin hidrojen iyonu aktivitesinin eksi logaritmasına eşittir. Suyun pH'sında, sudaki çözünmüş halde bulunan karbonat, bikarbonat ve karbondioksit miktarlarının da etkisi vardır. Sulardaki kimyasal reaksiyonlar ve biyolojik yaşam için pH önemli bir faktördür (14). Bu çalışmada kaynak sularının pH değerleri 6,71-8,21 arasında bulunmuştur. Belirlenen bu değerler yönetmelikteki 4,5-9,5 arasındaki pH değerlerine uygun aralıktadır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da pH değeri; Van ve yöresindeki kaynak sularında 6,95-8,16 (12), Bursa Uludağ'daki kaynak sularında 6,8-7,4 (13), Bursa Büyükşehir Belediyesi kaynak sularında 6,5-8,2 (15), Elazığ bölgesi kaynak sularında 7,7 (16) ve Harbiye kaynak sularında ise 7,7-8,0 (17) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar da bizim elde ettiğimiz sonuçlarla benzer değerlerde bulunmuştur.

Yer altı sularının özgül elektriksel iletkenliği bir santimetre küp suyun 25°C'de iletkenliği olarak tanımlanır ve sıcaklıkta her 1°C'lik artış elektriksel iletkenliği % 2 arttırır. Elektriksel iletkenlik suyun çözünmüş tuz içeriğine bağlı olarak artar. Spesifik iletkenlik microsiemens/cm ($\mu\text{s}/\text{cm}$) olarak ifade edilmektedir (18). Çalışılan kaynak sularının iletkenliği 25,9-195,5 $\mu\text{s}/\text{cm}$ arasında bulunmuştur. Yönetmelik standart değeri 2500 $\mu\text{s}/\text{cm}$ 'ye kadar izin verdiği için çalışılan örnekler uygun aralıktadır.

Topraktaki organik maddelere bağlı olarak da bulunan arsenik, organik maddelerin okside olmasıyla suya ve oradan bitkilere geçer. Doğal su kaynakları ve denizlerde değişen oranlarda arsenik bulunmaktadır. Suyun ısısının arttığı yerlerde arsenik

oranı da artmaktadır (19). Arsenik miktarı bakımından yönetmelik standart değeri en çok 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ 'dir. Çalışılan bir örnekte arsenik 29,41 $\mu\text{g}/\text{l}$ bulunmuş ve yönetmelik değerini aşmıştır. 10 örnekte arsenik tayin limit değerinin (0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$) altında kalmıştır. Diğer yedi örnekte ise arsenik en az 0,6 $\mu\text{g}/\text{l}$, en çok 4,15 $\mu\text{g}/\text{l}$ olarak bulunmuştur. Ülkemiz içme ve kullanma sularındaki arsenik yönünden nispeten şanslı bir konumdadır. İçme suyu kaynağı olarak kuyu suyu kullanmak zorunda olan birkaç il dışında genel olarak ülkemizde arsenik yönünden herhangi bir sorun görünmemektedir. Sorun olan illerde saptanan değerler ise yüksek olmakla birlikte izin verilen sınır değere çok yakındır (20). Günşen ve ark., çalışmalarında Bursa Uludağ'daki pınar kaynaklarında arsenik tespit edememişlerdir (13). Bu sonuç bizim sonucumuzla uyumlu değilse de sulardaki arsenik düzeylerinin çeşitliliği arazinin coğrafi yapısına, artezyen ve kuyu sularının derinliklerine ve kirlenici kaynaklarının durumuna bağlı olabilir (21).

Demir ve mangan yeryüzü kabuğunda bol bulunan elementlerden olup, su kaynaklarında istenmeyen maddelerdir. Bu elementler topraktan ve kayalardan sızma yoluyla sulara geçerler. Yer altı ve yer üstü su kaynaklarında manganın içme ve işlenmiş sulardan giderilmesi büyük önem taşımaktadır. Doğal sulardaki mangan konsantrasyonu 0,2 mg/l'den daha az olmasına rağmen, yer altı sularında 10 mg/l'ye kadar ulaşabilmektedir (22,23).

Demir, 16 örnekte tayin limitinin (1 $\mu\text{g}/\text{l}$) altında bulunmuştur. Diğer 14 örnekte ise demir miktarı 2,4-86,64 $\mu\text{g}/\text{l}$ arasında tespit edilmiştir ve bu sonuçlar yönetmeliğe uygundur. Yönetmelik değeri demir için en çok 200 $\mu\text{g}/\text{l}$ 'dir (2). Elde edilen bu sonuç Ağaoğlu ve ark.(12) ve Günşen ve ark.(13) tarafından yapılan çalışmalarda benzerlik göstermektedir.

Mangan içeriği bakımından yönetmelik standart değeri 50 $\mu\text{g}/\text{l}$ verilmiştir (2). Mangan düzeyi sadece bir örnekte 122,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ ile yüksek bulunmuştur. 15 örnek tayin limiti (0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$) altında kalmıştır. Diğer üç örnekteki mangan miktarı ise en az 8,9,

en çok 11,1 olarak bulunmuştur. Günşen ve ark. (13) ise Uludağ kaynak sularında mangan tespit etmemişlerdir.

Ülkemiz dünya bor rezervinin % 64'üne sahiptir. Ülkemizin jeolojik yapısı dolayısı ile bor yatakları ve bor işletmelerine yakın yerlerde çok sayıda yerleşim birimi vardır. Borun suya etkisi iki açıdan olur. Birincisi, içme sularına etkisi, diğeri ise tarımsal sulara olan etkisidir (24). Borun mevzuata göre en çok değeri 1 mg/l'dir (2). Çalışmamızda sadece bir örnekte 2,59 mg/l bor bulunmuştur. Diğer 14 örnekte ise tayin limitinin (0,1 mg/l) altında tespit edilmiştir. Veliöğlü ve ark. (25) Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir'in bazı ilçelerine bağlı köylerden aldıkları su örneklerini bor miktarı açısından incelemişler; toplam sekiz su örneğinden yalnızca Bademli Köyü suyunun bor miktarı açısından ideal düzeyde olduğunu; İskele, Osmanca ve Seyitgazi'de saptanan değerlerin ise üst limiti oldukça aştığını bildirmişlerdir.

Amonyum iki basamaklı biyolojik oksidasyon ile uygun reaksiyon şartlarında kolaylıkla önce nitrite, sonrasında ise nitrata dönüşmektedir. Oluşan nitrit, bebeklerde ölümcül mavi hastalığa sebep olurken, yetişkinlerde ise amin ve amidlerle birleşerek kanserojen maddelerden olan nitrozaminlerin sentezlenmesinde aktif rol oynar. Ayrıca amonyum serbest klorla reaksiyona girerek kloraminleri oluşturmaktadır (26). Çalışmamızda amonyum 55 örnekte tayin limitinin (0,02 mg/l) altında bulunmuştur. Diğer beş örnekte elde edilen en az değer 0,021 mg/l, en çok değer 0,087 mg/l'dir. Amonyum mevzuat değeri en çok 0,5 mg/l'dir (2).

Alüminyum 13 örnekte tayin limitinin (1 µg/l) altında bulunmuştur. Diğer 17 örnekte ise 1,6-178 µg/l arasında bulunmuştur. Alüminyum için mevzuat değeri en çok 200 µg/l olarak verilmiştir (2).

Güçlü bir oksidan olan ve hidroksil radikalleri oluşturan ozon; demir, sülfür ve mangano oksitleyip daha kolay çökmesinde ve böylelikle sudan filtrelenmesinde, etkin tat ve koku kontrolünde klordan çok daha üstündür. Ancak bromür iyonu bulunan suların ozonlanmasıyla, bromat gibi kanserojen olan dezenfeksiyon yan ürünlerinin oluştuğu görülmüştür (27). Kartal ve ark. (28) Çorum ilinin şebeke, kuyu ve kaynak sularını, farklı ozon miktarları vererek bazı kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik özellikleri bakımından ozonlama öncesinde ve ozonlama sonrasında incelemişler ve ozonlama işlemiyle daha kaliteli içme ve kullanma suyu elde edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda ozon sadece üç örnekte tayin limitinin (10 µg/l) altında bulunmuştur. Diğer 45 örnekte ise 11-48 µg/l arasında tespit edilmiştir. Mevzuata göre en çok değeri ozon için 50 µg/l (2), bromat için ise 3 µg/l'dir (2). Bromat 52 örnekte tayin limitinin (0,3 µg/l) altında çıkmıştır. Üç örnekte 3 µg/l'nin üzerinde diğer altı örnekte ise en az 0,363 µg/l, en çok 1,94 µg/l olarak saptanmıştır.

Almanya'da içme sularının hazırlanmasında ozon kullanan bazı işyerlerinde, rutin analiz olarak bromat miktarı incelenmiş; bromür içeren suların ozonlanması esnasında bromat oluştuğu ve miktarının 10 µg/l'yi aşabildiği belirlenmiştir (29).

Sonuç olarak; ülkemizde son yıllarda kullanımı artmaya başlayan bir dezenfektan olan ozonun kaynak sularında kullanılmasına bağlı olarak bromata rastlanmaktadır. Bor, mangan ve arsenik bulunması ise bir kirlilik belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle yetkili kurumlarca periyodik kontrollerin yapılması, risk analizi yaparak gerekli önlemlerin alınması, halkımızın sağlıklı su içme ve kullanma yönünden bilgilendirilmesi, toplum sağlığı açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Doğal Kaynak, Maden ve İçme Suları ile Tıbbi Suların İstihsalı, Ambalajlanması ve Satışı Hakkında Yönetmelik. 18 Ekim 1997.
2. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik, 17 Şubat 2005 tarih, 25730 sayılı Resmî Gazete.
3. Anonymous. Official Journal of the European Communities. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998. On The Quality Of Water Intended For Human Consumption. L 330 Volume 41, 5 December 1998, p:32.
4. Türk Standardları Enstitüsü, TS 266. Sular-İnsani Tüketim Amaçlı Sular, 29 Nisan 2005.
5. Deutsches Institut für Normung (DIN) 38406-E5. Amonyum Tayini. Hach Lange. United for water quality. 2008.
6. International Organization for Standardization (ISO) 7393-2. Ozon Tayini. Hach Lange. United for water quality. 2005.
7. Türk Standardları Enstitüsü, TS EN ISO 15061. Su Kalitesi-Çözülmüş Bromat Tayini- İyonların Sıvı Kromatografi Yöntemi İle Tayini, 16 Nisan 2003.
8. International Organization for Standardization (ISO) 17294-2. Water Quality-Application of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS). 01.09.2003.
9. Türk Standardları Enstitüsü, TS 3263 ISO 10523. Su Kalitesi-pH Tayini. 13 Nisan 1999.
10. Türk Standardları Enstitüsü, TS 9748 EN 27888. Su Kalitesi-Elektriksel İletkenlik Tayini, 4 Nisan 1996.
11. Dedeakayoğulları H, Önal A E. Çevre-insan sağlığı ilişkisi açısından su ve su analizinin önemi. İst Tıp Fak Derg, 2009; 72(2):65-70.
12. Ağaoğlu S, Ekici K, Alemdar S, Dede S. Van ve yöresi kaynak sularının mikrobiyolojik, fiziksel ve kimyasal kaliteleri üzerine araştırmalar. Van Tıp Dergisi, 1999; 6(2): 30-3.
13. Günşen U, Anar Ş, Gündüz H. Uludağ'daki su kaynaklarının fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2000; 7(2): 21-4.
14. Alemdar S, Kahraman T, Ağaoğlu S, Aışarlı M. Bitlis ili içme sularının bazı mikrobiyolojik ve fizikokimyasal özellikleri. Ekoloji, 2009; 19,73: 29-38.
15. Sönmez S. Bursa Büyük Şehir Belediyesi içme sularının (baraj, kuyu ve kaynak) bazı kimyasal özellikleri ve mikrobiyolojik kirliliği üzerinde bir araştırma. (Alınmıştır: Alemdar S, Kahraman T, Ağaoğlu S, Aışarlı M, 2009. Bitlis ili içme sularının bazı mikrobiyolojik ve fizikokimyasal özellikleri) UÜ Vet Fak Derg, 1992; 3,11: 1-9.
16. Patır B, Güven AM, Arslan A. Elazığ bölgesi içme ve kullanma, kaynak, kuyu ve göl sularının hijyenik kaliteleri üzerinde araştırmalar. FÜ Sağ Bil Derg, 1992; 6,1-2: 127-34.
17. Tepe Y, Mutlu E. Hatay harbiye kaynak suyunun fiziko-kimyasal özellikleri. DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2004; 6: 77-87.
18. Örgen C, İnanç İ. Doğal zeolit'in doğal kaynak sularında pH, iletkenlik ve sertlik özelliklerinin düzenleyicisi olarak kullanımı. BİYOMUT, 2004; 256-7.
19. Yağmur F, Hancı Hİ. Arsenik. STED, 2002; 11(7): 250-1.
20. Tekbaş Ö F, Oğur R. Arsenik, içme suları ve sağlık. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2008; 7(4)
21. Yılmaz O, Ekici K. Van yöresinde içme sularında arsenikle kirlenme düzeyler. YYÜ Vet Fak Derg, 2004; 15(1-2): 47-51.
22. Aydın S, Tüfekçi N, Arayıcı S, Soyhan B. Temas havalandırma sistemlerinde Mn (II)'nin oksidasyonu. Su Kirlenmesi Kontrolü Dergisi, 1999; 9(3):33-40.
23. Yardımumar Eren M, Sarıkaya H Z. İstanbul su arıtma tesislerinde demir-mangan problemi üzerine bir çalışma. Su Kirlenmesi Kontrolü Dergisi, 2002; 12(2): 17-23.
24. Doğan G, Sabah E, Erkal T. Borun çevresel etkileri üzerine Türkiye'de yapılan bilimsel araştırmalar. Türkiye 19. Uluslararası Madencilik Kongresi, 9-12 Haziran 2005 İzmir, 425-31.
25. Velioğlu S, Şaylı B.S, Altunsoy S. Bor madeni havzalarında üretilen bazı gıdalarda bor miktarlarının belirlenmesi üzerine bir araştırma. Gıda 1999; 24(1):13-9.
26. Kuruma H, Poetzschke J. İçme sularında amonyum iyonlarının uzaklaştırılmasında membran filtrasyon uygulaması. Ekoloji, 2002; 11(42): 45-8.
27. Akçay MU, İnan H, Yiğit Z. İçme suyunda dezenfeksiyon yan ürünleri ve kontrolü. 7. Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi, 24-27 Ekim 2007 İzmir, 798-803.
28. http://cevre.club.fatih.edu.tr/webyeni/konfreweb/2008_pdf/sayfa117.pdf Erişim Tarihi: 20.08.2010
29. Sacher F, Matschi A, Brauch H J. Analysis and occurrence of bromate in raw water and drinking water. Acta Hydrochimica et Hydrobiologica, 2006; 23: 26-30.

EPİTELYAL OVER KARSİNOMLARINDA PCNA EKSPRESYONU

PCNA Expression in Epithelial Ovarian Carcinomas

Faruk ABİKE¹, Sema ZENGEROĞLU²

¹ Bayındır Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

² Dr Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi: 15.04.2010
Kabul Tarihi: 22.10.2010

İletişim:

Faruk ABİKE

Bayındır Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Söğütözü, ANKARA

Tel : +90 533 638 51 68

E-posta : farukabike@gmail.com

ÖZET

Amaç: PCNA'nın immunohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunu hem de karsinogenez ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA hematolojik maligniteler, gastrointestinal sistem maligniteleri, meme, cilt, akciğer ve üriner sistem malignitelerinde proliferasyon belirtici olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu çalışmada kolorektal ve mesane kansinomlarında proliferasyonu gösteren PCNA'nın, epitelyal over kansinomlarında tümör proliferatif indeksi olarak kullanabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Yaşları 17-82 arasında, epitelyal over kansinom tanısı alan 60 olguya ait materyallerin rutin patolojik işlemlerden sonra streptoavidin-biotin ortamında, primer antikoları ile PCNA immünreaktivitesini ve PCNA indekslerini değerlendirilmiştir.

Bulgular: PCNA immünreaktivitesi ve indeksleri ile epitelyal over kansinomları arasında stage, grade ve lenf nodu tutulumu ile korelasyon araştırılmıştır. Tümörlerin grade dağılımının % 26 (n=16) grade 1, % 31 (n=19) grade 2, % 43 (n=25) grade 3 olduğu belirlenmiştir. Histolojik tümör tipleri ile PCNA pozitifliği arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0,05). PCNA indeksleri, müsinöz kansinomlarda seröz kansinomlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). Grade ve stage arttıkça PCNA indeksleri de anlamlı oranda artmaktadır (p<0,001). PCNA indeksleri ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

Sonuç: Epitelyal over kansinomlarında stage ve grade artışına paralel olarak PCNA immünreaktivitesi ve indekslerinde artış saptanırken, lenf nodu tutulumu ile PCNA arasında ilişki saptanamamıştır. PCNA, epitelyal over kansinomlarında tümör proliferasyon indeksi olarak anlamlı sonuçlar vermekle beraber klinik kullanım için daha geniş çalışmalar yapılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Epitelyal over kanserleri, PCNA, PCNA LI

ABSTRACT

Objective: Immunohistochemical detection of PCNA shows active DNA replication and DNA damage resulting in carcinogenesis as well. PCNA has been used successfully as a marker of proliferation in hematologic malignancies, gastrointestinal malignancies, breast, skin, lung and urinary tract malignancies. In this study, it was aimed to determine the possibility of using PCNA, which shows proliferation in colorectal and bladder carcinomas, as tumor proliferation index in epithelial ovarian carcinomas.

Method: Sixty patients, in the age of 17-82 diagnosed with epithelial ovarian carcinoma using routine pathologic materials after operations in streptoavidin-biotin medium, proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and PCNA indexes were evaluated with the primary antibodies.

Results: The correlation between the epithelial ovarian carcinomas and PCNA immunoreactivity and indexes with the stage, grade and lymph node involvement was investigated. It was determined that the grade distributions of tumors were 26 % (n = 16) as grade 1, % 31 (n = 19) as grade 2 and 43% (n = 25) as grade 3. There was no statistically significant relationship between the histological tumor types and PCNA positivity (p> 0,05). PCNA indexes were found significantly

higher in mucinous carcinomas than in serous carcinoma ($p < 0,001$). As grade and stage of the tumors are getting higher, PCNA indexes are higher significantly too ($p < 0,001$). Between the PCNA indexes and lymph node involvement no statistically significant relationship ($p > 0,05$) was determined.

Conclusion: In epithelial ovarian carcinomas, it was determined that as stage and grade were increased, PCNA immunoreactivity and indexes were also increased. On the other hand, the relationship between PCNA and lymph node involvement were not observed. PCNA, as a tumor proliferation index of epithelial ovarian carcinoma have been showed significant results in this study, further studies are needed for clinical use.

Key Words: Epithelial ovarian carcinomas, PCNA, PCNA LI

GİRİŞ

Kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada, jinekolojik kanserler arasında birinci sırada bulunan over kanserine her yıl yaklaşık 100.000 kadından 15-25'i yakalanmaktadır (1-3). Over kanserlerinin yaklaşık % 90'ı çöломik epitelden ve mezotelden gelişmektedir. Neoplazik dönüşüm hücrelerin genetik olarak onkogenlere yatkın olması ve/veya onkogenik ajanlara maruz kalması sonucu oluşmaktadır (4-8).

Miyachi ve arkadaşları 1978 yılında, proliferasyondaki hücrelerin nükleusunda bulunan bir antijen ve bununla reaksiyon veren antikor bulmuşlardır. Buna "Prolifere olan hücre nükleer antijeni-proliferating cell nuclear antigen-(PCNA)" adını vermişlerdir. Daha sonra siklin'in de aynı peptid olduğu anlaşılmıştır. PCNA'nın 262 aminoasit sekanslı bir yapısı vardır. İlk olarak 1978'de sistemik lupus eritamatozisli bir hastanın serumunda tespit edilmiştir (9-15).

PCNA'nın immunohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunun hem de karsinogenez ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA ekspresyonu düzensiz hücre proliferasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak proliferasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında yüksek oranda ilişkisiz sapmalar gösterebilmektedir (14-17).

PCNA hematolojik maligniteler, gastrointestinal sistem maligniteleri, meme, cilt, akciğer ve üriner sistem malignitelerinde proliferasyon belirteci olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır ve bu kanserlerde

bazı merkezlerde PCNA tanıyan antikor olan PC10 kullanıma girmiştir (10,11,15,16).

Bu çalışmamızda, proliferasyon belirteci olan PCNA'nın gastrointestinal, meme ve hematolojik kanserler de proliferasyonu başarılı şekilde göstermesi nedeniyle "epitelyal over karsinomlarında" evre, grade, lenf nodu tutulumu ve tümörün histolojik tipi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda mesane ve kolorektal kanserlerde proliferasyon belirteci olarak kullanılan PCNA'nın, epitelyal over karsinomlarında tümör proliferatif indeksi olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara'da bulunan Bayındır Hastanesi'ne Ocak 1996 ve Ocak 2000 tarihleri arasında epitelyal over karsinomu tanısı alan, yaşları 17-82 arasında değişen 60 olgunun parafin blok ve lamaları değerlendirildi.

Olgular ameliyat edildiğinde ameliyat sonrası materyaller % 10'luk formalinle fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji laboratuvarında materyaller rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlanmış ve bu bloklardan 5 mm'lik kesitler alınarak hematoksilin-eozin ile boyanarak değerlendirilmiştir.

Tümörler klinik özellikleri korele edilerek grade, evre, metastaz ve tümör tipi açısından ele alınmış, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (18,19).

Parafin bloklardan 5 mm'lik kesitler hazırlanmış ve 60°C'de bir gece boyunca etüvde tutulmuştur. Rutin deparafinizasyon işleminden sonra kesitler "Biogenex's Str Avi Gen Süpersensitivite ve Universal Immunostaining Kit", PCNA PC10 mouse monoklonal antikor kullanılarak indirekt Biotin-Streptoavidin Amplified (B-SA) sistemi ile boyanmıştır (14,15).

PCNA için toplam 1000 hücre (10'luk büyütme alanında) sayılarak, PCNA ile boyanmış nükleus sayılarının yüzdesi PCNA LI (%) (Proliferating cell nuclear antigen labeling indices (PCNA LI) olarak belirlenmiştir. Boyanma olmayan alanlar negatif olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak "Ki-kare testi", "Mann-Whitney U testi", "Fisher's Exact test" ve "Kruskal-Wallis test" kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Bayındır Hastanesi'nde 1996-2000 yılları arasında epitelyal over kanseri tanısı alan 60 olgu; tümör tipi, grade, stage, lenf nodu tutulumu, PCNA immünoaktivitesine göre sınıflanarak karşılaştırılmıştır. Histolojik tümör tipine göre olguların dağılımı; % 48 (n=29) seröz karsinom, % 37 (n=22) müsinöz karsinom, % 8 (n=5) endometroid tümör, % 5 (n=3) clear cell karsinom, % 1,7 (n=1) malign brenner tümör olarak saptanmıştır. Tümörlerin grade dağılımı incelendiğinde; % 26 (n=16) grade 1, % 31 (n=19) grade 2 ve % 43 (n=25) grade 3 olarak tespit edilmiştir.

Tümörlerin histolojik tiplerine göre PCNA pozitifliği değerlendirilmiştir. Histolojik tümör tipleri ile PCNA pozitifliği arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0.05) (Tablo.1).

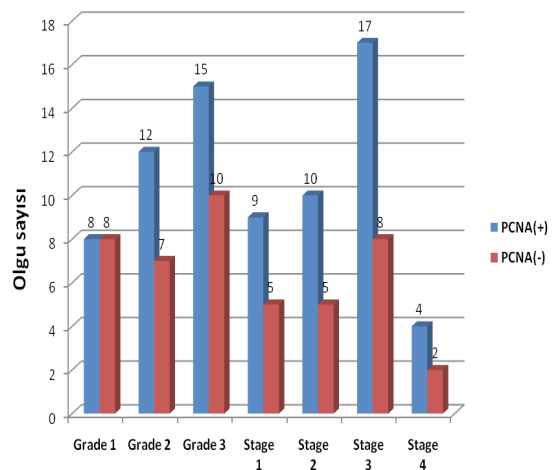
PCNA indeksleri ile tümör tipleri karşılaştırıldığında seröz ve müsinöz tümörler dışında anlamlı farklılık saptanamamıştır. PCNA indeksleri müsinöz karsinomlarda seröz karsinoma oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PCNA indeksleri; seröz tümörlerde 8,75, müsinözlerde 11,9'dur (p=0,0008).

% 25 (n=15) olguda lenf nodu tutulumu saptanırken, % 75 (n=45) olguda lenf nodu tutulumu saptanamamıştır. Epitelyal over karsinomlarında lenf nodu tutulumu pozitif ve negatif tümörler PCNA reaktivitesi açısından karşılaştırıldığında lenf nodu tutulumu pozitif epitelyal tümörlerde PCNA indeksinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu saptanan olgularda PCNA indeksi; 11,8 tespit edilirken lenf nodu tutulumu olmayan olgularda PCNA indeksi 6,27 olarak saptanmıştır (p=0,028).

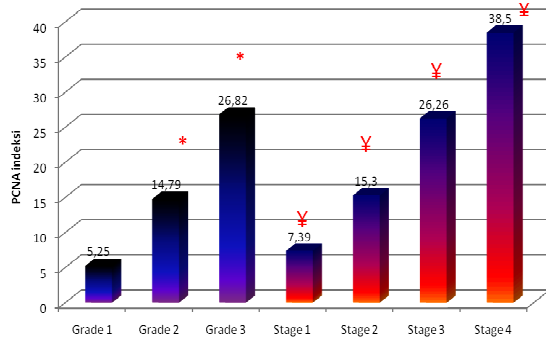
Tablo 1. Epitelyal over kanseri tanısı alan olgularda tümör tiplerine göre PCNA pozitiflik dağılımı

Histoloji	PCNA (+)	PCNA (-)	Toplam
Seröz	18 (% 62,1)	11 (% 37,9)	29 (% 100)
Müsinöz	15 (% 68,2)	7 (% 31,8)	22 (% 100)
Clear cell	1 (% 33,3)	2 (% 66,7)	3 (% 100)
Endometroid	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	5 (% 100)
Brenner	1 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)

Grade ve stage arttıkça PCNA reaktif olgu sayısı artmakta beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p>0,05) (Şekil1).



Şekil 1. Olguların grade ve stage dağılımı



Şekil 2. Grade ve stajelere göre PCNA indeksleri (* p<0,05 ; † p<0,05)

Grade ve stajelere göre PCNA indeks değerleri de farklılık göstermektedir. Grade ve evre arttıkça PCNA proliferatif indeksi de artmaktadır (p=0,0002) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Over kanserlerinin tanısı günümüzde kadın sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Over kanserindeki semptomların non spesifik gastrointestinal semptomlar olması nedeniyle ancak ileri evrelerde tanı konabilmektedir (20-23).

PCNA, 36 kilodalton ağırlığında, içerisinde çok miktarda aspartik asit ve glutamik asit içeren nükleer bir polipeptiddir. Nükleusda bulunan ve DNA replikasyonu için gerekli olan DNA polimerazın kofaktörü olarak işlev görür. Normal hücre siklusu sırasında sentezlenen ve hücre siklusunu düzenleyen bir proteindir. Sentez hızı, hücrelerin proliferasyonu ve DNA sentezi ile doğru orantılıdır. PCNA normal dokularda proliferasyon potansiyeli ile orantılı ilişki göstermesine karşın neoplastik dokularda her zaman uyumlu sonuçlar vermeyebilir (13,14).

Doku ve hücrelerde immünohistokimyasal boyanma ile antijen gösterilmesinde direkt ve indirekt yöntem uygulanabilmektedir. Direkt yöntemde enzim primer antikora konjuge edilir, indirekt yöntemde ise enzim sekonder maddeye yani bağlantı antikoru bağlanır. İndirekt yöntem direkt yöntemle göre daha hassastır. Çalışmamızda iki aşamalı indirekt yöntem

uygulanmıştır. Bu yöntem ilk aşamada antikorun çalışılan antijene bağlanması, ikinci aşamada bağlı antikorun çeşitli enzim kromojen sistemlerle tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Kullanılan yöntemin B-SA sistemindeki streptoavidin molekülü biotin molekülüne yüksek oranda affinite göstermesi, irreversibl bağlanması, izoelektrik noktanın nötrale yakın olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha hassastır (14,15).

PCNA'nın proliferasyon belirteci olarak kullanımında birtakım sakıncalar vardır. Bu sakıncalardan biri, yarı ömrünün uzun olması olup yaklaşık 20 saatten uzundur. Bu nedenle proliferatif siklusa çıkmış olan hücrelerde de PCNA saptanabilmektedir. Diğer bir istenmeyen özelliği de sitokinler ve büyüme faktörlerinden etkileniyor olmasıdır. İnflamatuar hücreler veya ortamda bulunan tümör hücrelerinden salınan büyüme faktörleri muhtemelen mRNA stabilizasyonunu arttırmakta ve siklusa bulunmayan hücrelerde bile PCNA ekspresyonuna sebep olmaktadır. PCNA ayrıca nükleotid eksizyonu tamirinde de rol oynar ve böylece siklusa olmayan DNA'sı hasarlanmış hücrelerde de ekspresyonu olmaktadır (13-15).

PCNA'nın immünohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunu, hem de karsinogenezis ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA ekspresyonu düzensiz hücre proliferasyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak proliferasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında yüksek oranda ilişkisiz sapmalar gösterilebilmektedir (16,17).

Çalışmamızda epitelyal over kanserlerinde lenf nodu tutulumu ile PCNA immünoaktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Epitelyal over karsinomlarında lenf nodu metastazı olan olguların anlamlı düzeyde PCNA immünoaktivitesi gösterdiği bulunmuştur (p<0,05). Xue ve arkadaşları, 60 servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve servikal kanser nedeniyle opere hastanın örneklerinde yaptıkları çalışmada, PCNA ve mitotik indeksin CIN I-II' e oranla CIN III ve servikal kanserde daha yüksek

olduğunu saptamış ancak PCNA ve mitotik indeks yüksekliği ile lenf nodu metastazı ve klinik evre arasında korelasyon olmadığını belirlemişlerdir (24). Garzetti ve arkadaşlarının 35 endometrial karsinomlu hastanın preoperatif küretaj materyalinde yaptıkları çalışmada preoperatif yüksek PCNA değerlerine sahip hastalarda daha fazla derin myometrial invazyon saptandığını ancak PCNA reaktivitesi ile servikal yayılım ve tümörün histolojik tipi arasında bağlantı bulunmadığını belirtmişlerdir (25). Wang endometrial karsinom nedeniyle opere edilen 52 hastanın patolojik örneklerinde yaptığı çalışmada PCNA indeksleri ile tümör proliferasyonu arasında korelasyon belirleyemediklerini bildirmişlerdir (26).

Çalışmamızda, epitelyal over kanserlerinde evre (stage) ve histolojik grade arttıkça, PCNA LI değerlerinde korele bir şekilde artış görülmüştür ($p<0,001$). Bu durumun, stage ve grade artmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunun yükselmesi sonucunda olduğu öngörülmektedir. Nakano ve arkadaşlarının 27 over karsinomlu hastada yaptığı çalışmada evre ve grade ile PCNA indeksleri arasında korelasyon tespit edilmiştir (27). Li ve arkadaşlarının 84 epitelyal over karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada, PCNA over ekspresyonunun beş yıllık yaşam süresi ve prognoz ile ilişkisi olmadığı doğrulanamamıştır (28).

Daha önce yayınladığımız çalışmamızda epitelyal olmayan over tümörlerinde PCNA ekspresyonu incelenmiş ve tümör stage ve grade ve lenf nodu tutulumu ile PCNA indeksleri arasında korelasyon tespit edilmiş ancak tümöral histoloji ile korelasyon tespit edilememiştir (29). Mesane ve kolorektal kanserlerle yapılan başka çalışmalarda da benzer bulgular görülmüştür (9-11,15).

Çalışmamızda müsinöz karsinomlarda PCNA LI indeksleri seröz karsinoma oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ışığında müsinöz over kanserlerinde proliferasyonun daha yüksek oranda olduğu sonucuna varılabilir. Ancak şu ana kadarki bilgilerimize göre literatürde PCNA LI değerleri ile müsinöz over kanserlerinin ilişkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır.

PCNA bazı tümörlerde proliferasyon indeksini belirlemede kullanılmaktadır. Epitelyal over tümörlerinde PCNA pozitifliği ve PCNA indeksleri değerlendirildiğinde grade ve evre ile korelasyon tespit edilmekle beraber lenf nodu tutulumu ve tümör tipi ile korelasyon saptanamamıştır. Mevcut bulgular eşliğinde epitelyal over tümörlerinde PCNA'nın tümör proliferasyon indeksi olarak kullanımının incelenmesi için daha fazla sayıda ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dodd JK, Henry RJW, Tyler PP. Tumor immunology and other post defense mechanism. *Gynecol Oncol*, 1989; 16: 560-613.
2. Sciarra JJ, Knapp RC, Berhomitz RS. Naturel history and detection of ovarian cancer. *Gynecol Obstet*, 1984; 28: 1-14.
3. Yavuz H, Tezcan S, Erk A. Over karsinomları Kadın Genital kanserleri. 1978; Vol. 9, 385-438.
4. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1979; 16, 235-9.
5. Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 1974; 873-4.
6. Julian CG, Woodruff JD. The biological behavior of low grade papillary serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 1972; 40: 860-7.
7. Genodry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, Parmley TH, Woodruff JD. Primary papillary peritoneal neoplasia. *Cancer*, 1988; 62: 2212-22.
8. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. *Hum. Pathol*, 1991; 22:750-62.
9. Yancih R, Ries LG and Yartes JW. Ovarian cancer in the elderly; an analysis of surveillance, epidemiology and results data. *Am. J. Obs Gynecol*, 1986; 154: 639-47.
10. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Canc Res Clin Oncol*, 2001; 127: 73-9.

11. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, Jones HW. Ovarian cancer. *Novak's Gynecology Textbook*, 1996; 28, 987-1021.
12. Snider DD, Stuart GC, Nation JG and Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage 1 low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 1991; 40: 129-32.
13. Lewis E, Wallace WS. Radiologic Diagnosis of Ovarian Cancer. In: Piver MS, ed. *Ovarian Malignancies*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987: 59-80.
14. Sessa F, Bonato M, Bioni D, Ranzani GN, Capella C. Ki-ras and p53 gene mutations in pancreatic ductal carcinoma: a relationship with tumor phenotype and survive. *Eur J Histochem*, 1998; 42: 67-76.
15. Bell DA. Ovarian surface epithelial stromal tumors. *Hum Pathol*, 1991; 22: 750-62.
16. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EN. Autoantibody to nuclear antigen in proliferatif marcers. *J Immunology*, 1978; 121: 2228-34.
17. Ogata K, Kurki P, Celic J. Monoclonal antibodies to a nuclear protein associated DNA replication. *Exp Cell Res*, 1986; 168: 476-86.
18. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2000; 70(2): 209-62.
19. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc*, 2003; 36(1): 9-17.
20. Iachino C, Katsikoyiannis N, Dallera F. Assessment of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunoreactivity in carcinomas. *Pathologica*, 1995; 87: 56-8.
21. Jaskulski D, Gatti C, Travali S, Calabretta B, Baserga R. Regulation of the proliferating cell nuclear antigen cyclin and thymidine kinase m RNA levels by growth factors. *J Biol Chem*, 1988; 25; 263(21): 10175-9.
22. Scott RJ, Hall PA, Haldane JS. A comparison of immunohistochemical markers of cell proliferating with experimentally determined growth fraction. *J Pathol*, 1991; 165(2):173-8.
23. Smith LH, Oi RH. Detection of malignant ovarian neoplasms, a review of the literature. Detection of the patient at risk, clinical, radiological and cytological detection. *Obstet Gynecol Surv*, 1984; 39: 313-28.
24. Xue Y, Feng Y, Zhu G, Zhang X. Proliferatif activity in intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *C Med J*, 1999; 112(4): 373-5.
25. Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, De Nictolis M, Romanini C. Proliferatif cell nuclear antigen in endometrial carcinoma: pretreatment identification of high risk patients. *Gynecol Oncol*, 1996; 61(1): 16-21.
26. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*, 2005; 272(2): 136-41.
27. Nakano T, Enoki K, Nakashima M, Ishikawa H, Ametani Y, Ohta S, Ohkuchi A, Satake S, Kojima Y, Funamoto H, Tateno M, Miwa A. Survival in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998; 25(1): 67-73.
28. Li JD, Li MD, Li YF, Huang X, Liu JH, Liu FY, Zhang CQ. Relationship between expressions of p53, c-erbB2 genes, proliferatif cell nuclear antigen and prognosis of patients with ovarian epithelial carcinoma. *Ai Zheng*, 2002; 21(3): 292-6.
29. Abike F, Zengeroglu S, Dunder İ. Epitelyal olmayan over kanserlerinde PCNA ekspresyonu ve prognoza etkileri. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2010;67(1):13-9.

VAN İLİNDEKİ ÖZEL BİR TIP MERKEZİNE BAŞVURAN DOĞURGANLIK ÇAĞINDAKİ KADINLARDA RUBELLA DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI

Investigation of Rubella Susceptibility Rate Among Women of Childbearing Age in a Private Medical Center, Van Province, Turkey

Ahmet KARAKAŞ¹, Türker TÜRKER², Erol ARSLAN³, Vedat TURHAN⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Mayıs 2006- Nisan 2008 tarihleri arasında Van ilindeki özel bir tıp merkezinin mikrobiyoloji laboratuvarına başvuran 15-49 yaş aralığındaki kadınlarda rubella duyarlılık düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tamamlayıcı tipteki bu araştırma Van ilindeki rubella duyarlılık düzeyi hakkında güncel fikir vermesi yönü ile önemlidir.

Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada; iki yıl süre ile doğurganlık çağındaki kadınlara ait rubella IgG antikor sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Yaşa spesifik duyarlılığı belirlemek için olgular farklı yaş gruplarından oluşan yedi gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Polikliniklere değişik şikayetlerle başvuran kadınlardan kan örnekleri alınmış ve serumlar mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda negatif, sınır değer ve pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 378 kadının yaş ortalaması 29,50±5,91 (yaş aralığı 15-49 yıl) idi. Bunların % 91,5'i (n=346) 20-39 yaş aralığındaydı. Rubella IgG, olguların % 2,4'ünde (n=9) negatif, % 2,4'ünde (n=9) sınır değerinde ve % 95,2'sinde (n=360) pozitif bulunmuştur. Rubella duyarlılığı 15-19 grubunda % 18,2, 20-24 yaş grubunda % 5,6, 25-29 yaş grubunda % 3,3, 30-34 yaş grubunda % 2,2, 35-39 yaş grubunda % 7,5, 40-44 yaş grubunda % 10, 45-49 yaş grubunda % 0 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Türkiye'nin doğusundaki büyük illerden birisi olan Van ili merkezindeki özel bir tıp merkezine başvuran doğurganlık çağındaki kadınların % 4,8'inin rubellaya karşı duyarlı olduğu ve dolayısı ile doğumsal rubella sendromlu çocuk doğurma açısından risk altında olduğu saptanmıştır. Gebelik öncesi aşılama yapılması, gebelik sırasında saptanan seronegatif kadınların da gebelik sonrası aşılama yapılması doğumsal rubella sendromuna karşı koruma sağlaması açısından önemlidir. Bu çalışmada elde edilen veriler, 2006 yılında çocukluk çağı rutin aşılama takvimine dahil edilen kızamık kızamıkçık Kabakulak aşısının ilerleyen yıllarda etkinliğinin değerlendirilmesi aşamasında önemli olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Kızamıkçık, duyarlılık, doğumsal rubella sendromu, DRS, doğurganlık çağındaki kadınlar

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to determine the rubella susceptibility rate in women in the ages of 15-49, who admitted to the microbiology laboratory of a private

¹ Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, VAN

² GATA Askeri Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Etlik, ANKARA

³ Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ELAZIĞ

⁴ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Üsküdar, İSTANBUL

Geliş Tarihi: 14.07.2010

Kabul Tarihi: 17.11.2010

İletişim:

Ahmet KARAKAŞ

TSK, Sağlık Komutanlığı,

06100 Bakanlıklar, ANKARA

Tel : +90 312 402 41 60

E-posta : drkarakas73@gmail.com

medical center in the city of Van in May 2006 until April 2008. The significance of this definitive study is that it provides an insight to the current rubella sensitivity level in the city of Van.

Method: Rubella IgG antibody results for childbearing age women included in the study were retrospectively analyzed. In order to determine age specific sensitivity, cases were divided into seven groups of distinct age intervals. Blood samples were collected from women who went to polyclinics for various reasons, and sera were analyzed using micro particle enzyme immunoassay method. During analyses, rubella IgG antibody titers were classified negative, equivocal, and positive in accordance with manufacturer analysis criteria. Amount, percentage, average and standard deviation values were used in defining the data.

Results: The mean age of these 378 women who were included in the study was 29.50 ± 5.91 (ranging from 15 to 49). Among these, 91.5 % (n=346) was in between the ages of 20 to 39. Rubella IgG was negative in 2.4 % (n=9) cases, equivocal was found in 2.4 % (n=9) cases, and 95.2 % cases were positive. Rubella susceptibility was found 18.2 % in the age group of 15-19, 5.6 % in the age group of 20-24, 3.3 % in the age group of 25-29, 2.2 % in the age group of 30-34, 7.5 % in the age group of 35-39, 10% in the age group of 40-44, and 0 % in the age group of 45-49.

Conclusion: It has been determined that 4.8 % of the fertile women who applied to a private medical center for a treatment in the city of Van, which is one of the biggest cities in eastern Turkey, were sensitive to rubella and were under risk in terms of delivering babies with congenital rubella syndrome. Vaccination before pregnancy and also after the pregnancy for those women who have seronegative is critical because it prevents against congenital rubella syndrome. In the upcoming years, results obtained with this study will help consider effects of the Measles-Mumps-Rubella vaccine that were included in routine childhood vaccination schedule in 2006.

Key Words: Rubella, susceptibility, congenital rubella syndrome, CRS, child bearing age women

GİRİŞ

Rubella genellikle çocukluk çağında görülen hafif seyirli, ciltte döküntü ve lenfadenopati ile seyreden bir viral hastalıktır. Etkeni olan rubella virüs, Togaviridae ailesinin Rubivirüs cinsine ait bir RNA virüsüdür. Erişkinlerde artralji, artrit ve trombositopenik purpuraya neden olmaktadır. Gebelerde intrauterin gelişme geriliği, düşük, ölü doğum ve doğumsal rubella sendromuna (DRS) neden olması nedeniyle önem taşımaktadır (1).

Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control) verilerine göre 1999-2003 yıllarını kapsayan dönemde rubella insidansı (yüzbinde); Romanya'da 136,3, Bulgaristan'da 86,8, Letonya'da 29,0, Litvanya'da 20,2, Çek Cumhuriyeti'nde 11,3, İrlanda'da 1,6 ve diğer Batı Avrupa ülkelerinde 0,1-0,8 arasında değiştiği bildirilmektedir. Avrupa bölgesinde 2001-2003 yılları arasındaki dönemde toplam 47 DRS

olgusu bildirilmiş ve bunların büyük çoğunluğu (% 68) Romanya ve Rusya'dan rapor edilmiştir (2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2006 yılında 1059 kızamıkçık vakası görülmüş ve morbidite hızı 1,6/100.000 olarak bildirilmiştir (3). Ülkemizdeki DRS olgu sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak tek tek olgu bildirimleri mevcuttur (4,5).

Türkiye'de yürütülen "Kızamıkçık Eliminasyonu ve Doğumsal Kızamıkçık Sendromu Önleme Programı" kapsamında Sağlık Bakanlığı tarafından Temmuz 2006 tarihinde kızamıkçık aşısı uygulamasına başlanmıştır. Kızamıkçık aşısı, çocukluk dönemi aşılama takvimi içerisinde, birinci dozu 12. ayda, ikinci dozu ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere KKK (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak) üçlü aşısı şeklinde uygulanmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, Mayıs 2006 - Nisan 2008 tarihleri arasında Van ilindeki özel bir tıp

merkezine başvuran 15-49 yaş aralığındaki kadınlarda rubella duyarlılık düzeyinin belirlenmesidir. Bu değerlendirme, Van ilindeki rubella duyarlılık düzeyi hakkında güncel fikir vermesi yönü ile önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada; Mayıs 2006 - Nisan 2008 tarihleri arasında iki yıl süre ile, Van ili merkezinde bulunan özel bir tıp Merkezinin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve yaşları 15-49 arasında değişen doğurganlık çağındaki kadınlara ait rubella IgG sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Yaşa spesifik duyarlılığı belirlemek için olgular 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44 ve 45-49 olmak üzere farklı yaş gruplarından oluşan yedi gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Tıp Merkezinin çeşitli polikliniklerine değişik nedenlerle başvuran kadınlardan 10 ml kan örneği alınmıştır. Soğutmalı santrifüjde, 2000 devirde ve beş dakika çevirmek suretiyle serum elde edildi. Elde edilen serumlarda, aynı gün içerisinde mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (AxSYM System, USA) rubella IgG antikorları araştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken; üretici firmanın kit değerlendirme kriterlerine uygun olarak anti-rubella IgG 0-4,99 IU/ml arası titreler negatif, 5,00-9,99 IU/ml titreler sınır değer, $\geq 10,00$ IU/ml titreler pozitif olarak kabul edilmiştir. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 378 kadının yaş ortalaması $29,50 \pm 5,91$ (yaş aralığı 15-49 yıl) idi. Bunların % 91,5 (n=346)'i 20-39 yaş aralığında idi (Tablo 1).

Rubella IgG, olguların % 2,4 (n=9)'ünde negatif, % 2,4 (n=9)'ünde sınır değerde ve % 95,2 (n=360)'ünde pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Rubella duyarlılığı, 15-19 yaş grubunda % 18,2, 20-24 yaş grubunda % 5,6, 25-29 yaş grubunda % 3,3, 30-34 yaş grubunda % 2,2, 35-39 % 7,5, 40-44 yaş grubunda % 10 olarak belirlenmiştir. 45-49 yaş

grubundaki kadınların tamamının rubellaya karşı bağışık olduğu saptanmıştır. Rubella duyarlılığının yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Van ilindeki özel bir tıp merkezinde rubella çalışmasına alınan kadınların yaş gruplarına göre dağılımı

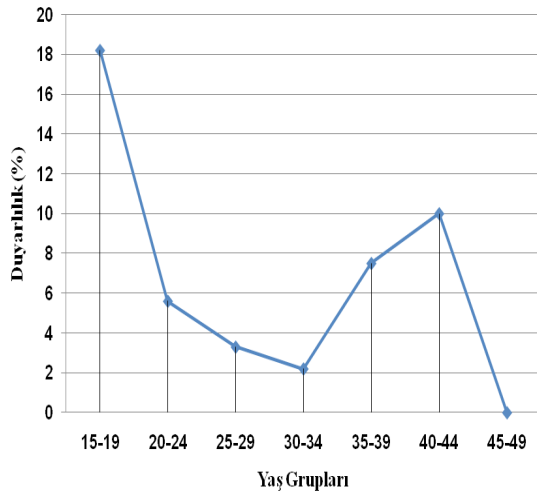
Yaş	Yaş aralığı	
	15-49 yıl	Ortalama \pm SS
Yaş Grubu (yıl)	Sayı	Yüzde
15-19	11	2,9
20-24	72	19,0
25-29	122	32,3
30-34	90	23,8
35-39	62	17,7
40-44	9	2,6
45-49	6	1,6
Toplam	378	100,0

SS: Standart Sapma

Tablo 2. Çalışmaya alınan kadınların rubella IgG durumunun yaş gruplarına göre dağılımı*

Yaş Grubu (n)	Negatif n (%)	Sınır Değer n (%)	Pozitif n (%)
15-19 (11)	2 (18,2)	-	9 (81,8)
20-24 (72)	2 (2,8)	2 (2,8)	68 (94,4)
25-29 (122)	4 (3,3)	-	118 (96,7)
30-34 (90)	-	2 (2,2)	88 (97,8)
35-39 (67)	1 (1,5)	4 (6,0)	62 (92,5)
40-44 (10)	-	1 (10,0)	9 (90,0)
45-49 (6)	-	-	6 (100,0)
Toplam (378)	18 (4,8)		360 (95,2)

* Rubella IgG antikor düzeyi; 0,0-4,99 IU/ml için negatif, 5,00-9,99 IU/ml için sınır değer ve $> 10,00$ IU/ml için pozitif olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 1. Rubella duyarlılığının yaş gruplarına göre dağılımı (Anti-rubella IgG sınır değerleri duyarlı gruba dahil edilmiştir)

TARTIŞMA

Rubella, çocukluk çağında hafif seyirli olmasına rağmen, gebelik sırasında geçirildiğinde düşük, fetal ölüm ve DRS) gibi ciddi sorunlara neden olabilen bir hastalıktır. Hastalıktan korunmada bağışıklama önemli bir yer tutmaktadır (1).

Rubellaya karşı bağışıklamanın toplumda % 90 düzeyinde olması durumunda DRS'nin oldukça azalacağı, aksi halde enfeksiyon gelişme riskinin doğurganlık çağına doğru kayabileceği ve dolayısıyla DRS'nin görülme riskinin artacağı bildirilmektedir (7).

Van ilindeki rubella duyarlılığı konusunda yapılan bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri, serum örneklerinin sadece özel bir tıp merkezine müracaat eden kişilerden alınmış olmasıdır. Bu çalışma, ülke genelini temsil etmemektedir. Ayrıca, 15-19, 40-44 ve 45-49 yaş gruplarındaki vaka sayıları, diğer yaş gruplarına kıyasla çok az olduğundan, bu çalışmanın 15-49 yaş grubundaki bütün kadınlara genellenebileceği söylenemez.

Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda, doğurganlık çağındaki kadınlar arasında kızamıkçık duyarlılığı farklı bulunmuştur. İngiltere'de % 3,9 (8), Hırvatistan'da % 5,4 (9), Yunanistan'da

% 13,9 (10), Rusya'da % 16,5 (11), Suudi Arabistan'da % 6,7 (12) oranında bildirilmektedir. Bu oranın Güney Amerika ülkelerinden Arjantin'de % 8,8 (13) ve Bolivya'da % 11,6 (14) olduğu bildirilmektedir. Amerika'da yapılan ve 1988-1994 ile 1999-2004 dönemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada rubella duyarlılığı sırası ile % 11,1 ve % 8,5 bulunmuştur (15). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, rubella duyarlılığının Ankara'da % 4,5-13,4 (16-18), Adana'da % 8,4 (19), Kocaeli'de % 3,9 (20), Aydın'da % 7 (3), İzmir'de % 4,1 (21), Malatya'da % 12-17 (22,23), Mersin'de % 45 (24) olduğu bildirilmiştir. Serum rubella antikor titresinin 10 IU/ml'nin altında olmasının kızamıkçığa karşı yeterli düzeyde koruma sağlayamayacağı bildirilmektedir (25). Kafalı ve ark.nın Şanlıurfa'da yaptıkları bir çalışmada, yaşları 17-47 arasında değişen 1239 gebe kadının % 10,6'sının duyarlı ve % 1,2'sinin sınır değerinde olduğu saptanmıştır. Söz konusu çalışmada sınır değerler de duyarlı gruba dahil edildiğinde toplam duyarlılık oranının % 11,8 olduğu bulunmuştur (26). Çalışmamızda, olguların % 2,2'sinin Rubella IgG titreleri açısından negatif ve % 2,2'sinin de sınır değerlerde olduğu saptanmıştır. Negatif değer olarak 10 IU/ml'nin altındaki serum rubella IgG antikor düzeyleri kabul edildiğinde, rubella duyarlılığı % 4,8 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Bu oranın literatür taramasında saptadığımız, son yıllarda yapılmış olan çalışmalarla kıyaslandığında, ülkemizde % 3,9 - 45,0 arasında değişen (20,24), dünyada ise % 3,9 - 16,5 (8,11) olarak saptanan değerlerin alt sınırına yakın olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki duyarlılığın düşük olmasının nedeni, aşılama hızlarının yüksek olmasına bağlanabilir. Ancak çalışmamızın yapıldığı bölgede aşılama oranının düşük olmasına rağmen rubella duyarlılığının da düşük bulunmuş olması, bölgede rubella enfeksiyon hızının yüksek olması ve çalışmanın yapıldığı özel tıp merkezine müracaat edenlerin belli bir sosyo-ekonomik düzeyin üzerinde olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada, 15-19 yaş grubundaki kadınların % 18,2'si rubellaya karşı duyarlı, 44-49 yaş grubundaki kadınların tamamı rubellaya karşı bağışık bulunmuştur

(Şekil 1). 15-19 yaş grubundaki kadınlarda duyarlılık oranlarının yüksek saptanmış olmasının nedeni, 2006 yılından önce kızamıkçık aşısının rutin olarak kullanımda olmaması ile açıklanabilir. 40-49 yaş grubundaki kadınlarda rubellaya karşı duyarlılığın saptanmamış olması, yaşın ilerlemesiyle beraber rubella virüsü ile doğal yoldan karşılaşma ihtimalinin artması ve olgu sayısının oldukça az (n=6) olmasına bağlanabilir. Ülkemizde doğum hızı 20-40 yaşları arasında yüksek olduğundan, özellikle bu yaş gruplarını kapsayan ve daha çok olgu içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Türkiye'nin doğusundaki büyük illerden birisi olan Van İli merkezindeki, özel bir tıp merkezine başvuran, doğurganlık çağındaki kadınların %4,8'inin rubellaya karşı duyarlı olduğu ve dolayısı ile DRS'li çocuk doğurma açısından risk altında bulunduğu saptanmıştır. Bu gruptaki kadınların gebelik öncesi aşılınması, gebelik sırasında saptanan seronegatif kadınların da gebelik sonrası aşılınması, DRS'ye karşı koruma sağlaması açısından önemlidir. Bu çalışmada elde edilen veriler, 2006 yılında çocukluk çağı rutin aşılama takvimine dahil edilen KKK aşısının, ilerleyen yıllarda, etkinliğinin değerlendirilmesinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gershon AA. Rubella Virus (German Measles), In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas And Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill-Livingstone, 2005: 1921-6
2. Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Rava L, Tozzi AE. Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. Euro Surveill, 2009; 14(9): 16-20.
3. Aydın N, Eyigör M, Birdar S, Gültekin B, Evcil G. Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda rubella IgM ve IgG. Infek Derg, 2009; 23 (3): 113-6.
4. Kul M, Hacıhamdioğlu D, Gülgün M, Kesik V, Vurucu S, Sarıcı Ü. et al. Doğumsal kızamıkçık sendromu. Gülhane Tıp Derg, 2005; 47(4): 312-4.
5. Hızarcıoğlu M, Gülez P, Bilger Ütük E, Kayserili E, Yener H. Konjenital rubella sendromlu bir yenidoğan olgusu. ADÜ Tıp Fak Derg, 2003; 4(3): 21-3.
6. www.saglik.gov.tr. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Daimi Genelgesi (2009). 2009/17.
7. Şen TA, Millik F, Kınık E. Adölesan kızlarda rubella antikor seroprevalansı. Genel Tıp Derg, 2003; 13(2): 53-7.
8. Giraudon I, Forde J, Maguire H, Arnold J, Permalloo N. Antenatal screening and prevalence of infection surveillance in London, 2000-2007. Euro Surveill, 2009; 14(9): 8-12.
9. Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak T, Ljubin-Sternak S, Ban M, Kolaric B, Sviben M, Mlinaric-Galinovic G. Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010; (doi:10.3109/14767058.2010.485233).
10. Gioula G, Fylaktou A, Exindari M, Atmatzidis G, Chatzidimitriou D, Melidou A et.al Rubella immunity and vaccination coverage of the population of northern Greece in 2006. Euro Surveill, 2007; 12(11): E9-10.
11. Semerikov VV, Lavrentyeva, Popov VF, Fletcher MA, Kolotov ME. Rubella in the Russian Federation: epidemiological features and control measures to prevent the congenital rubella syndrome. Epidemiol Infect, 2000; 125(2): 359-66.
12. Ghazi HO, Telmesani AM, Mahommed MF. TORCH agents in pregnant Saudi women. Med Princ Pract. 2002; 11(4): 180-2.
13. Dayan GH, Panero MS, Urquiza A, Molina M, Prieto S, Del Carmen Perego M et al. Rubella and measles seroprevalence among women of childbearing age, Argentina, 2002. Epidemiol Infect, 2005; 133(5): 861-6.
14. Bartoloni A, Bartalesi F, Roselli M, Mantella A, Dini F, Carballo ES et al. Seroprevalence of varicella zoster and rubella antibodies among rural populations of the Chaco region, south-eastern Bolivia. Trop Med Int Health, 2002; 7(6): 512-7.
15. Hyde TB, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Cossen C, Forghani B, Reef SE. Rubella immunity levels in the United States population: has the threshold of viral elimination been reached? Clin Infect Dis, 2006; 43(Suppl 3):146-50.
16. Aksakal FN, Işıl M, Yalınay M, Aygün R. Rubella seroprevalence women of childbearing age residing in a rural region: Is there a need for rubella vaccination in Turkey. Jpn J Infect Dis, 2007; 60: 157-60.

17. Şener K, Kılıç A, Güney Ç, Açikel CH, Gül HC, Başustaoğlu AC. Genişletilmiş bağışıklama programı öncesi rubella (Kızamıkçık) Seroprevalansı. TAF Prev Med Bull, 2007; 6(5): 371-4.
18. Cengiz SA, Cengiz L, Us E, Cengiz AT. Doğurganlık Çağındaki kızlarda ve kadınlarda rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. Infek Derg, 2005; 19(1): 19-24.
19. Aytaç N, Yarıcıoğlu AB, Çetinalp S, Kibar F, Karaömerlioğlu Ö. Kızamıkçık aşısı ile aşılanmamış doğurgan çağ evli kadınlarda kızamıkçık duyarlılığı. TAF Prev Med Bull, 2007; 6 (1): 9-16.
20. Tamer GS, Dunder D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med, 2009;32(1):43-7.
21. Akıncı P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinoğlu A. İzmir'deki gebelerde rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonu seroprevalansı. Infek Derg, 2007; 21(4): 183-6.
22. Tekerekoğlu MS, Çizmeci Z, Özerol İH, Durmaz R. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirüs antikorlarının araştırılması. İnönü Üniv Tıp Fak Derg, 2003; 10(3): 129-31.
23. Bulut Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B, Durmaz B, Özerol İH. Malatya'da doğurganlık yaşındaki kadınlarda rubella seropozitifliği. İnönü Üniv Tıp Fak Derg, 2000; 7(2): 145-7.
24. Sasmaz T, Kurt AO, Ozturk C, Bugdayci R, Oner S. Rubella seroprevalence in women in the reproductive period, Mersin, Turkey. Vaccine, 2007; 25(5): 912-7.
25. Cutts F, Best J, Siquera MM, Engstrom K, Robertson S. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella, field test version. Geneva: WHO, 1999.
26. Kafalı H, Harma M, Harma M, Demir N. Status of rubella immunity among pregnant woman in Southeast Region of Turkey. T Klin J Gynecol Obst, 2004; 14:84-7.

BİR SÜREDİR TÜRKİYE’DE YAŞAYAN NİJERYALI BİR ÖĞRENCİDE *SCHISTOSOMA HAEMATOBİUM* ENFEKSİYONU*

Schistosoma haematobium Infection in a Nigerian Student Residing in Turkey for a Period

Süleyman YAZAR¹, Ozan YAMAN², Ülfet ÇETİNKAYA¹, Berna HAMAMCI¹, Muhittin KAYA¹

¹ Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Parazitoloji A.D.
KAYSERİ

² Kayseri Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab.,
KAYSERİ

Geliş Tarihi: 26.04.2010
Kabul Tarihi: 22.10.2010

İletişim:

Süleyman YAZAR
Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Parazitoloji A.D.
KAYSERİ

Tel : +90 352 437 49 10-11/2301

E-posta : syazar@erciyes.edu.tr

ÖZET

İnsanda hastalık oluşturan *Schistosoma* türlerinden biri olan *Schistosoma haematobium*, genitoüriner sistem venlerinde yerleşir ve yumurtalarını mesane, üreterler ve genital organ venlerine bırakır. Şistozomiyazis, özellikle Nil Vadisi’nde sık olmak üzere daha çok Afrika ülkelerinde görülmektedir. İki yıldır Türkiye’de yaşayan ve yedi yıldır hematüri şikâyeti olan 17 yaşındaki Nijeryalı bir öğrencinin idrar sedimentinde mikroskopik inceleme ile *S. haematobium* yumurtası tespit edilmiştir. Hastanın tedavisinde Praziquantel tablet tek doz olarak (40 mg/kg) uygulanmıştır. Ayrıca açık alanlara, özellikle de sulak yerlere idrar yapmaması önerilmiştir. Tedavi sonrasında ülkemize döndüğünde yapılan kontrollerinde üriner şikâyetlerinin geçtiği belirlenmiştir. İdrar incelemesinde *S. haematobium* yumurtası, idrarda eritrosit ya da herhangi bir patoloji saptanamamıştır. Bu olgu sunumunda ülkemizde nadir rastlanan ve genellikle yurtdışından gelen kişilerde görülen *S. haematobium*’un klinik ve epidemiyolojik önemi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Şistozomiyazis, *Schistosoma haematobium*, Türkiye

ABSTRACT

Schistosoma haematobium, one of the species of *Schistosoma* that causes disease in humans, locates in the genitourinary system veins and leaves its eggs in the bladder, ureters and genital veins. Schistosomiasis is mostly seen in African countries, especially at Nile valley. *S. haematobium* eggs have been found in the urine sediment by microscopic analysis of a 17 years-old Nigerian student who lives in Turkey for two years and have been suffering from hematuria for seven years. A single 40 mg/kg dose of praziquantel (tablet) was administered to the patient for treatment of schistosomiasis. Further, the patient was told not to urinate in open areas, especially close to water sources. It was determined that the urinary complaints of the patient were terminated, when he came back to Turkey, after the treatment. Examination of his urine showed no eggs of *S. haematobium*, erythrocyte or any other pathology. In this case report we discuss the importance of the epidemiological and clinical significance of *S. haematobium* that is rarely determined in our country and more generally found in foreigners from some African countries

Key Words: Schistosomiasis, *Schistosoma haematobium*, Turkey

* Bu çalışma, XVI. Ulusal Parazitoloji Kongresinde (01-07 Kasım, 2009, Adana) sunulmuştur.

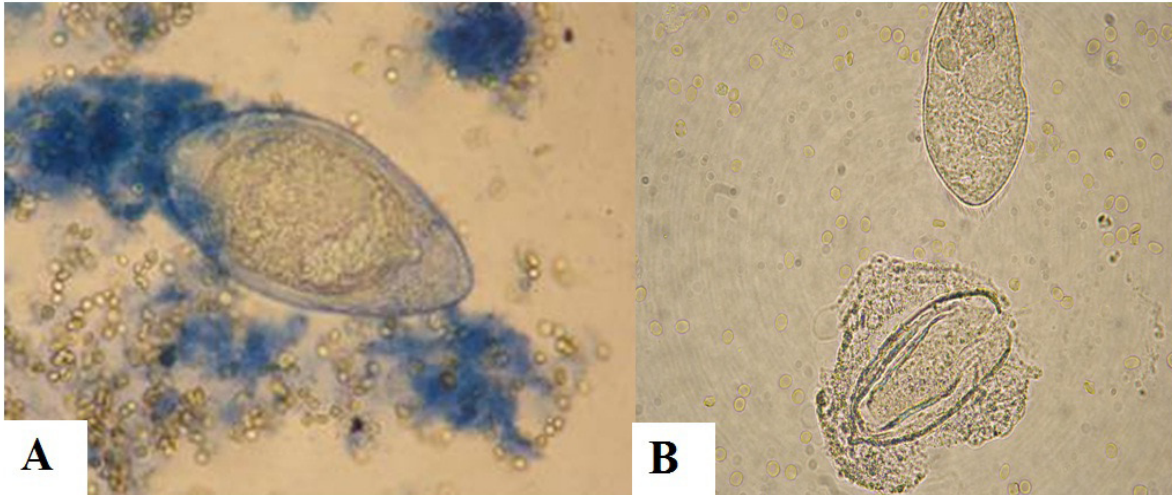
GİRİŞ

Schistosoma haematobium'un neden olduğu üriner şistozomiyazis; Afrika, Güney Amerika, Asya ve Ortadoğu bölgesindeki 75 ülkede görülmektedir ve 600 milyondan fazla insanın risk altında olduğu tahmin edilmektedir (1). Sistemik bir hastalık olan şistozomiyazise, turizm, göç, iş ve öğrenim için yapılan seyahatler sonucunda dünyanın diğer bölgelerinde de rastlanılmaktadır. Bu çalışmada, öğrenimi dolayısıyla Kayseri'de bulunan ve üriner sistem şikâyetleri olan *S. haematobium* enfeksiyonlu Nijeryalı bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Bir okul taraması sırasında idrarının kanlı geldiğini ve idrar yaparken ağrısının olduğunu ifade eden 17 yaşında Nijerya uyruklu bir öğrencinin anamnezinde: İdrarının özellikle terminal kısmının kırmızı olduğu ve bu durumun yaklaşık yedi yıldır bulunduğu anlaşılmıştır. Tatlı suya girip girmediği sorulan hasta ülkesinde altı yıl öncesine kadar evlerinin yakınında bulunan bir gölette sık sık yüzdüğünü fakat altı yıl önce söz konusu göletin kurduğunu ifade etmiştir.

Fiziki muayenesinde bir özellik saptanmayan hastadan alınan idrar numunesinin hematürik olduğu gözlemlenmiş ve mikroskopik incelemede bol lökosit, eritrosit ve *S. haematobium* yumurtası görülmüştür (Şekil 1A). Yaklaşık üç saat bekletilen idrar örneğinin tekrar mikroskopik incelemesi yapıldığında yumurtaların yanı sıra yumurtadan çıkmakta olan bir mirasidyum da görülmüştür (Şekil 1B). Hastaya tedavi için praziquantel tb. (oral 40mg/kg tek doz) verilmesi planlanmış ancak söz konusu preparat ülkemizde bulunmadığından tedaviye hemen başlanamamıştır. Okulunun tatile girmesi nedeniyle ülkesine dönecek olan hastaya ayrıntılı bir epikrizle birlikte reçetesi planlanarak tedavisini ülkesinde alması ve bu konuda uzman bir hekim tarafından takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca parazitin yayılmaması açısından açık alanlara, özellikle de sulak yerlere idrar yapmaması önerisinde bulunulmuştur. Hasta ülkesine gidip tedavisini yaptırarak tekrar ülkemize döndükten sonra yapılan kontrollerinde üriner şikâyetlerinin geçtiği, alınan idrar numunesinde hematüri ya da herhangi bir patolojik durumun olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 1. A : Kop-color boyama ile idrarda *S. haematobium* yumurtası (X100), B : Yumurtadan çıkmış canlı mirasidyum ve yumurta kabuğu (Nativ görüntü; X100)

TARTIŞMA

Şistozomiyazis, dünyada yaklaşık olarak 200 milyon insanı enfekte ettiği bilinen *Schistosoma* türlerinin neden olduğu bir hastalıktır (2). Bu hastalık dünyada halk sağlığını tehdit eden parazitler arasında sıtımadan sonra ikinci sırada yer almaktadır (3). İnsanda görülen vakaların pek çoğunda etken *S. mansoni*, *S. japonicum* ve *S. haematobium* türleridir. Bu üç *Schistosoma* türünden başka, *S. mekongi*'ye Güneydoğu Asya'da bulunan Mekong nehri kıyılarında; *S. intercalatum*'a ise Batı ve Orta Afrika kıyılarında rastlanılmaktadır. *S. haematobium*'a bağlı olarak görülen üriner şistozomiyaz dünyada 16 Afrika ülkesinde yaklaşık 36 milyon insanda bildirilmiştir (1,4). Parazit en sık olarak mesaneyi çevreleyen venlere yerleşir ve yumurtalarını mesane, ureterler ve genital organ venlerine bırakır. Bu nedenle de parazit yumurtaları enfekte kişilerin idrar ve nadiren de dışkıları ile tatlı sulara karışır. Yumurtalar içinde gelişmiş, vücudu sillerle kaplı olan mirasidyum suda bulunan ve ara konak görevi üstlenen yumuşakçaların vücudunda sırasıyla primer sporokist, sekonder sporokist ve serkarya formuna dönüşür. Sonrasında çatal kuyruklu serkarya yumuşakçayı terk edip yeniden suya geçer. Bu sulara çıplak vücut ile giren şahıslara parazitin bulaşması, serkaryanın deriye teması ile proteolitik enzimlerini salgılaması sonucu deriyi delip vücuda girmesi ile olur (5). Bu nedenle halkın idrar yapma, dışkılama ve giyinme alışkanlıkları bu parazitözün epidemiyolojisinde büyük rol oynar.

Parazitin kesin tanısı idrar, dışkı ya da biyopsi materyalinde *Schistosoma* yumurtalarının görülmesi ile konur. İdrarda yumurtalar araştırılırken öğleden sonra ve özellikle idrarın bitimine yakın alınan örneğin santrüfuj edildikten sonra lam-lamel arası preparatının incelenmesi ile en iyi sonuç alınmaktadır. Kliniğinden şüphe edilen olgulardan alınan idrar örneğinin negatif olması durumunda en az beş farklı gün örnek alınarak mikroskopik olarak yumurtaların araştırılması önerilmektedir. Bunlara ek olarak indirekt tanı yöntemleri ile şüpheli kişilerde antikor veya antijenler de saptanabilir (6). Tedavide en etkili ilaç praziquantel olarak bilinmektedir (40 mg/kg tek doz, oral) (5).

Son yıllarda ülkemizde, Çalır ve ark. (7) ile Alver ve ark. (8) Nijerya uyruklu, Yazar ve ark. (9) Gana uyruklu birer hastada, Gül ve ark. (10) ise Mali'ye seyahat eden ve Nijer nehrine giriş öyküsü olan üç Türk erkekte *S. haematobium* bildirmişlerdir. Bildirimi zorunlu olan bir hastalık olan şistozomiyazis ülkemizde genellikle impote vakalar şeklinde görülmektedir. Hastamızın memleketi Nijerya, hastalığın en fazla endemik olduğu bölgedir (11). İmpote vakalardan etrafa yayılabilecek yumurtalar uygun şartlar altında canlılığını devam ettirebileceğinden özellikle Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP)'nin bulunduğu bölge başta olmak üzere ülkemizde hastalığın yayılması ihtimaline karşı endemik bölgelere seyahat eden veya endemik bölgelerden ülkemize gelen kişilerin dikkatli bir şekilde taranması ve böyle vakalarda gerekli önlemlerin alınması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. WHO Information. Schistosomiasis. <http://www.who.int/inffs/en/fact115.html>. Erişim tarihi: 16.10.2009.
2. Roberts LS, Janovy J, Gerald D, Schmidt Larry S. Roberts' Foundations of Parasitology. Seventh edition, Mc Graw Hill Companies, Singapore, 2006.
3. Neal PM. Schistosomiasis - An Unusual cause of ureteral obstruction a case history and perspective. Clin Med Res, 2004; 2(4): 216-27.
4. Neafe RC, Marty AM. Unusual infections in humans. Clin Microbiol Rev, 1993; 6: 34-56.

5. Altıntaş K. Tıbbi Parazitoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 234.
6. Şahin İ, Yazar S, Yaman O. Schistosomiasis. In: Doğanay M, Altıntaş N, eds. Zoonozlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 869-77.
7. Çalışır B, Yavaşcaoğlu İ, Yerci Ö. Mesane yerleşimli Şistozomiazis. Uludağ Univ Tıp Fak Derg. 2003; 29(3): 77-9.
8. Alver O, Kılıçarslan E, Helvacı S, Töre O. Nijerya'lı Bir hastada görülen *Schistosoma haematobium*. Türkiye Parazitol Derg, 2004; 28(4): 197-8.
9. Yazar S, Sipahioğlu M, Ünal A, Yaman O, Şahin İ, Utaş C, Oymak O. Bir süredir Türkiye'de yaşayan Ganalı bir hastada *Schistosoma haematobium* enfeksiyonu. Türkiye Parazitol Derg, 2008; 32(2): 161-3.
10. Gül HC, Coşkun Ö, Beşirbellioğlu BA, Araz E, Öngörü Ö, Tahmaz L, Tanyüksel M, Eyigün C. Urinary schistosomiasis among Turks who travel to Mali: Presentation of three cases. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2009; 29(6): 1763-6.
11. Anosike NJ, Nwoke BEB, Njoku AJ,. The validity of heamaturia in the community of a urinary schistosomiasis infections. J Helmintol, 2001; 75: 223-5.

RESPONSIBILITIES IN RESEARCH: THE ROLES OF SPONSORS

Araştırmada Sorumluluklar: Sponsorların Rolü

Dirce GUILHEM¹, Luciana Neves Da Silva BAMPI¹, Roberto Cañete VILLAFRANCA²

¹ Universidade De Brasília,
Faculdade De Ciências Da
Saúde, Departamento De
Enfermagem, BRASILLIA

² Centre of Hygiene,
Epidemiology and Microbiology,
Matanzas & Cuban Institute of
Gastroenterology, Havana City,
CUBA

Geliş Tarihi: 04.08.2010
Kabul Tarihi: 09.11.2010

İletişim:

Dirce GUILHEM
Universidade de Brasília,
Faculdade de Ciências da Saúde,
Departamento de Enfermagem,
Asa Norte, BRASILLIA
E-posta : guilhem@unb.br

ABSTRACT

The principle of responsibility assumed special status in the contemporary scenery besides de emergence of the conception related to necessity of public control of the scientific practice. The aim of this paper was to reflect about the roles carried out by sponsors from different institutions, national and international organizations, and pharmaceutical industries when moral conflicts emerge in this context. The complexity in the daily practice of researches involving human subjects points out the obligation to enlarge the panorama of the discussion on this theme, including several social and institutional partners. In this specific case became necessary to know the potential sponsors, exceeding the question concerning to the pharmaceutical industry. The most frequent sponsors listed in the literature were: the pharmaceutical industry, specially related to international research for development of new drugs, vaccines and medical products and equipments; international organizations in the case of epidemiological studies, drugs and vaccines for neglected diseases and research strengthening capabilities; national organizations working with specific health problems of the countries or regions populations; and research and academic institutions that have their own policies for research. This paper assumes the position that an ethical conduct during the preparation, development and dissemination of a research protocol results need to be shared between different partners. However, the sponsors have a crucial role to maintain the integrity of researches, to guarantee the protection of volunteers and society at large.

Key Words: Bioethics, ethics, research, sponsors

ÖZET

Bilimsel çalışmaların kamu denetiminde yapılması gerektiği kavramının ortaya çıkmasının dışında, sorumluluk ilkesinin de çağdaş bilimsel yaklaşım içinde özel bir durum taşıdığı kabul edilmektedir. Bu yazıda, ahlaki çatışmalar ortaya çıktığında farklı kurumlar, ulusal ve uluslararası kuruluşlar ve ilaç endüstrisinden sponsorlarca bu bağlamda yerine getirilen rollerin yansıtılması amaçlanmıştır. Denek olarak insanların kullanıldığı araştırmaların karmaşıklığı nedeniyle, bu konudaki tartışmaların bazı sosyal ve endüstriyel paydaşları da kapsayacak şekilde genişletilmesi zorunluluğu ortaya çıkmıştır.

Bu özel durum farmasötik endüstriyi ilgilendiren problemlerin dışında yer alabilecek olası sponsorları tanımlama ihtiyacını doğurmuştur. Literatürde en çok adı geçen sponsorlar; özellikle yeni ilaçlar, aşılar ve tıbbi ürün ve ekipmanlar geliştirmek için uluslararası araştırmalar yürüten farmasötik endüstrisi; epidemiyolojik çalışmalar ile ihmal edilmiş hastalıklar için ilaç ve aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar yapan uluslararası organizasyonlar; bölgesel ve ulusal düzeyde özel sağlık problemleri konusunda çalışan ulusal organizasyonlar ve araştırma alanında kendi politikalarına göre çalışmalar yapan araştırma ve akademi enstitüleridir. Bu derlemede, araştırma protokol sonuçlarının hazırlık, çalışma ve dağıtım basamaklarındaki etik sorumluluğun farklı paydaşlar arasında paylaşılması gerektiği varsayılmaktadır. Bununla beraber, sponsorlar yürütülen çalışmaların bütünlüğünün sağlanmasında gönüllülerin ve daha geniş anlamda toplumun korunması açısından kritik bir role sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Biyoetik, etik, araştırma, sponsor

INTRODUCTION

The globalization of health research process rises questioning especially concerning to the economical aspects and partnerships that settle down for the development of studies. Unequal relationships in that context can contribute to maintain or to deepen the vulnerability of countries hosting international research, volunteers of studies and local researchers (1,2).

An international collaborative research (ICR) includes the country of origin, understood as a country in which the institution or organization that support the study are located or the country of the principal investigator's origin; as well as one or more hosting countries, those receiving the studies and where the data are collected (3).

Despite of the place in where health research is carried out, the process should be developed in compliance with a great number of national and international guidelines, as well as with existing regulation and local legislation. That scenery is complex and demands responsibility of all actors involved (4,5).

Theoretically and using a simplified definition, stakeholders are people or groups of people highly specialized in some specific topic that can affect

or to be affected direct or indirectly under specific contexts (6,7). Transposing that conception to the daily scientific practice we can say that stakeholders are people and groups of people linked somehow to the process of accomplishment of researches.

Detailed analysis on that subject allows mapping the actors more commonly mentioned in ICR- such as researchers, volunteers, sponsors of the pharmaceutical industry and members of ethics committees in research- and also, those actors recently incorporated to the scenery such as policy makers, health professionals, research team, scientific editors, international organizations, media, non-governmental organizations and most important, society at large. The invigoration of the relationships among those actors will allow sharing responsibilities, to guarantee the advancement of science to enhance the future health of society, the protection of the rights and welfare of subjects under investigation and discussions related with the effective access of all population to successful products.

Traditionally, when policy makers, scientist or even society spoke about ICR, the sponsors were deeply linked to the pharmaceutical industry but in current globalized world foundations, institutions and international organizations also finance researches

and need to be considered. In the national sphere, there are different mechanisms of support for the development of investigations.

Considering all previously mentioned the aim of this paper was to reflect about the role carried out by sponsors from different institutions, national and international organizations, and pharmaceutical industries when moral conflicts emerge in this context.

HANS JONAS AND THE PRINCIPLE OF RESPONSIBILITY

The principle of responsibility assumed special status in the contemporary scenery besides de emergence of the conception related to necessity of public control of the scientific practice.

Scientific progress and technology acquired ethical importance once they began to take central position in human life. On the other hand, the proximity of the death - acted by the omnipotence of the atomic bomb and the existence of nuclear arsenals- stimulated the growth of the concern with preservation of the planet's life (8). The recently-acquired human power allowed the "creation to invade the space of the fundamental action" and as consequence the "morality has to invade the kingdom of the creation, under the form of political initiative, position that the own nature of the politics also lost temper" (9). This statement proves the tenuous limit exiting between private attitudes and public behaviours has been transposed.

The complexity of the daily situations has been demonstrated considering that science advances faster than ethics. The ethical analyses based on classical thinking could not be sufficient for the moral judgement in case of conflictive situations (10). The need to accomplish a public approach of the scientific actions demonstrates that the pluralist dimension and the diversity of focuses assume fundamental importance for the society.

The philosopher Hans Jonas proposes the adoption

of the ethical imperative of responsibility, principle directed initially to the public initiative more than private conduct (11). These two spheres, although interdependent and complementary, present different facets. Private behaviours concern to people or small groups that share the same moral commitments and public behaviours emerge and they are destined to the collective. In this context, public policies formulation and implementation and elaboration of proper legislation can contribute to reduce the inequalities existing in the society.

Considering these issues, the ethics of responsibility should take into account as a strategy for a long period, looking at the future and as one of the alternatives capable to guarantee an inhabitable world for the future generations (11). Its practical applicability takes in account the maintenance of the dignity and human integrity, since the human being became the object of technology developed in the domains of biology and medicine.

The ethics of responsibility as part of the daily activities in the context of health attention and scientific practice - including the development of experiments with human beings-should be a mandatory because in this context the ethical neutrality is an unacceptable posture. The ethics of responsibility approaches itself to the ethics of solidarity, which represents the opportunity of "to be with" and "to put in the place of" with the objective of proposing justice for the global society (12,13).

Those principles are especially applied to researches involving human beings. It is not an easy mission considering the research process, which includes conception, design, ethical revision, technology transference and socialization of the results (4). The assurance that the volunteers won't be exposed to abusive situations and additional risks needs special and constant consideration and surveillance. The researches' development contributes to the knowledge production -that can be diffused and incorporate to the process of health

attention-, but each participant should be considered and protected of potential risks and exploration (5).

The discussion about the use of a small portion of the population on behalf of the benefit that can occur for the society needs to be better evaluated. The responsibility for the protection of voluntaries' dignity crosses the private sphere of the relationship researcher-participant of the studies. It is inserted in the public sphere and it requests the compromising of the stakeholders, with special attention for the sponsors of the studies.

WHO ARE THE SPONSORS?

Detailed analysis of this question points out the diversity existing in this context. Table 1 systemizes the most important sponsors indicated in scientific literature.

Sponsors are key stakeholders for the following reasons: they provide financial resources for the project; in some cases assume the responsibility for the project design, work with the management team, select the research teams, provide scope clarification, and monitoring progress during the conduction of the

Table 1. Most important sponsors, kind of researches developed by each one of them, and expected products.

Sponsors	Kind of researches	Expected products
1. Pharmaceutical companies	Collaborative international research	<ul style="list-style-type: none"> • New drugs • Vaccines • Diagnosis kits
	Clinical research	<ul style="list-style-type: none"> • Medical products • Medical equipments
2. International organizations <ul style="list-style-type: none"> • Governmental departments • Agencies • Foundations • International institutes • Universities • NGOs 	International collaborative agenda	<ul style="list-style-type: none"> • New drugs and vaccines for neglected diseases • Diagnosis kits
	Epidemiological or social studies	<ul style="list-style-type: none"> • Data for agenda policies • Evidence to design international policies for health care and health educational programs
	Observational and longitudinal studies	<ul style="list-style-type: none"> • Strengthen research capability (good clinical and ethical practices)
	Specific subjects of interests	<ul style="list-style-type: none"> • Creation and expansion of bio-banks and databases • Strengthen partnerships • Production of educational materials • Research networks
3. National organizations <ul style="list-style-type: none"> • Governmental departments • Agencies • Institutions • State Foundations 	National collaborative research	<ul style="list-style-type: none"> • Drugs, vaccines and diagnosis kits • Stem cells researches
	and	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence to design and restructure public health policies • Evidence to design and restructure educational health programs
	Specific subjects of interests	<ul style="list-style-type: none"> • Definition of training programs • Research networks
	Evaluative researches	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of programs and health care delivery
4. Educational institutions	Epidemiological, observational and social research	<ul style="list-style-type: none"> • Strengthen partnerships between institutions from different regions in the country • Strengthen research capability • Production of educational programs
	Pre-clinical and clinical research	<ul style="list-style-type: none"> • Training programs for young scientists • Increase the number of publications from staff and students of institutions
	Specific subjects of interests	

research. Under specific situations there are more than one sponsor for the project depending on its importance and extension (14).

In clinical research field, traditionally linked to pharmaceutical companies (15), the sponsor is defined as “an individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial” (16). Usually the principal investigator assumes the project management or be a part of research team. In both cases he/her is formally linked to the company and contributes to the project’s success.

At international level, sponsors are represented by institutions and their respective grants and funding opportunities programs, governmental departments, foundations, research institutes, universities and nongovernmental organizations (17-21). The most important objective of researches development is to produce generable knowledge for better understanding of human biology, to contribute for modify the epidemiological profile of populations, to improve access to health care, and to solve the major health problems in an unequal world. In this context, sponsors assume the commitment to interact with other key stakeholders and partnerships should consider the balance entre different aspects such as knowledge production, population’s health priorities, possibilities of technology transfer, and strengthening capabilities of research institutions and investigators.

At national level, principal sponsors are governmental departments, organizations, agencies and state foundations. For this group of sponsors we will take as example the Brazilian case (22-26). Calls for applications are public, very well disseminated and research groups or individual investigators can submit proposals to apply for grants and funding. There are, at least, four types of call for applications:

1. Spontaneous: The investigators or research groups submit protocols related to their subjects of interest, there are no limits for themes and methodologies;

2. Induced: The sponsor defines the subject of research after public consultation, definition of research priorities or analysis of the epidemiological profile of the region;

3. Research by invitation: The sponsor invites consolidated and experienced research groups to coordinate national researches about special issues of interest for public health; and

4. Research plus training program: Directed for individuals: Undergraduate and graduate students, young scientists; scientists.

Another initiative was the establishment of research networks as the following examples: 1. the National Clinical Research Network in University Hospitals with the objective to offer a Brazilian response of international dependency of drugs development (27); and 2. National Cellular Therapy Network (RNTC) constituted by eight Cellular Technology Centers and 52 laboratories specially selected for this network (28).

The research protocol approved by the financing agency only receives the grant resources after its submission, review and approval by a research ethics committee (REC) or the national commission of ethics in research (CONEP) (29).

Universities and educational institutions define their own research priorities agenda considering the national scene and the institutional policies to support researches and educational agenda. However, the social responsibility of universities has grown since the institutions agreed to allocate the grant’s resources. The notion that connects higher education to society at large points out the responsibilities that have to be assumed by administrators and staff personnel (30).

The complexity that emerges from this scenery is critical for sponsors, especially in collaborative research. Besides the technical and ethical responsibilities, they have to ensure the lack of financial or other conflicts of interest between sponsor institution and investigators.

Table 2. Sponsors and expected responsibilities

Sponsors	Expected responsibilities
All sponsors	<ul style="list-style-type: none"> • To respect the international and local ethical guidelines, regulatory aspects and specific legislation related to research involving human beings; • To submit the research protocol for a pre-review and approval by a Research Ethics Committee (REC) located in the place where the study will be conducted besides the approval in the sponsor's country*; • Beginning the data collection only after the approval of the protocol by a REC; • To make sure that study could be conducted in accordance with the approved protocol; • Sending to REC every modification in the approved protocol; • To guarantee the protection of voluntaries included in the study and the integrity of the research; • To be certified that the research has scientific relevance for the involved community; • To respect the ethical accompaniment of the study indicated by the REC; • To clarify and minimize economical and other conflicts of interest.
Pharmaceutical industry and international organizations (specially in researches with drugs, vaccines, and treatments)	<ul style="list-style-type: none"> • To design the research protocol and present the detailed plans of action and procedures to conduct the research; • To register the clinical trial in searchable database • To select qualified research team to conduct the research protocol; • To certify of the appropriate ethical review and approval of the protocol by a REC in both countries: sponsor's and research team's countries; • To assume the costs for the development of the study; • To be responsible for the integral assistance of the participants in case of complications related to the research protocol; • To present in the protocol the insurance policy for indemnity cases; • To assume the co-responsibility to guarantee the respect and rights of the participants; • To send the research team and the REC the modifications and amendments in the approved protocol; • To make sure about the relevance of the research for the volunteers and community involved; • To supervise the implementation of the research; • To promote the research integrity, including the accuracy and protection of the collected data; • To assure the devolution of the results to the scientific community, the involved community and volunteers; • To disseminate widely the results both positive or negative; • To assure the access of benefits and products resulting from de research development; • To improve the quality of healthcare offered to de local population; • To contribute to build the capacity and independence of local researchers.
Governmental organizations	<ul style="list-style-type: none"> • To define the research issues in accordance with the health research agenda of the country; • To verify the scientific and ethical relevance of the submitted proposals to call for applications; • To analyze if the proposals can answer the health needs for specific or bigger groups of the population; • To analyze if the expected results could be incorporated to public health policies and educational health programs.
Research and academic institutions	<ul style="list-style-type: none"> • To establish specific policies to promote the development of research involving human beings (and animals too); • To make available financial support and resources for researches development; • To elaborate guidelines and proceedings to evaluate and minimize the occurrence of improper conduct and conflicts of interest in research; • To analyze if the dissemination of the results - communications in congress and published articles - are trustworthy; • To promote the creation and consolidation of RECs, that can act independently to perform the initial review and the ethical supervision of the research; • To provide the necessary infrastructure for the functioning of the REC; • To follow the elaboration of criteria for election of REC's members; • To follow the activities developed by the REC; • To promote the educational programs on Ethics in Research for REC's members, researchers, young scientists, students and society at large.

* Local Research Ethics Committee could be understood as a committee linked to a national authority in the country or a research institution in the city where the protocol will be conducted.

SPONSOR'S RESPONSIBILITIES

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects are accepted as standards on adequate practices for health, epidemiological and social researches (16, 31-38). In spite of this, key stakeholders' responsibilities have not been addressed in a systematic way, with the exception for sponsors from pharmaceutical companies. Table 2 presents a list of sponsor's responsibilities which was elaborated taking as reference the international guidelines/documents and the scientific literature.

Independent of the origin of funding and type of research that will be developed, the sponsor is responsible to respect scientific and operational aspects. Ensuring studies integrity reinforces the indissoluble link between scientific design and ethical requirements (39, 40). Stakeholders' commitment to conduct studies in agreement with highest ethical standards aiming to guarantee the respect for participants' rights and reinforce principles of equity, responsibility and respect (41).

Clinical trials incite a lot of ethical questions considering the consequences of direct intervention on the volunteer's body and their submission to potential risks. The development of biomedical research in developing countries has achieved extensive visibility since the publication of results of studies considered ethically questionable. Researches using African and Southeast Asian women to investigate the effectiveness of a short intervention to reduce vertical transmission of HIV, including the use of placebo for the control group, exposing the vulnerability that are submitted the populations of those countries (42,43).

After the publication of the results, the world-wide reaction was immediate becoming mandatory the discussion about the necessity to be attempt to increased flexibilization of ethical criteria depending of the place and local standard of care where the research was conducted. It became evident that the

possibility to eliminate, or at least minimize, the exploitation and abuses of vulnerable people and communities in low income countries started to be a responsibility of scientific and lay global communities. In addition, more attention was directed to the disclosure of economical or other conflicts of interests related to the conduction of researches.

No less attention needs to be directed to social research in health. The ethical responsibility starts with the required respect for actors' inter-subjectivity, including volunteers, researchers and community members. Special aspects related to the use of concept of minimal risk, protection of privacy and confidentiality and informed consent process, associate methodological and ethical issues aiming to avoid abuse of power. Therefore, the relationship between sponsors, principal investigator and research ethics committees needs to be very close to increase awareness of the potential benefits of this approach and contribute to comprehend different facets of human health and approach behaviors adopted by individuals or groups of people (44, 45).

After careful analysis of the context where the research will be conducted, other responsibilities could arise and incorporated by sponsors and key stakeholders. The personal and collective commitment represents a green signal to guarantee the protection of volunteers, researches, institutions and society at large.

CONCLUDING REMARKS

This argumentative paper assumes the position that an ethical conduct during the preparation, development and dissemination of a research protocol results need to be shared between different partners. However, the sponsors are key stakeholders and assume a crucial role to maintain the research integrity, what guarantees the protection of human volunteers and society at large.

To share responsibilities imply the act of working together to develop an ethical culture, based on the

human rights statement, to be effectively incorporated to the scientific practice. The scientific design of the study must be accompanied by the acceptance and implementation of ethical requirements during the different phases of the research development.

Some benefits arise from this approach. Through the lens of ethical analysis, sharing responsibilities requires a plentiful dialog between key stakeholders and society. In a pluralistic world, the moral

conflicts represent opportunities to argue out sensitive issues including new players in the debate. The international and national guidelines for health research are only the beginning of the discussion. It is necessary to make a critical exercise to scrutinize the existing gaps related to responsibilities required in this context. The benefits are evident: it will be possible to specify the person or groups, as well as their duties, in the research development process.

REFERENCES

1. Guilhem D. Ethical responsibility in research: institutions and sponsors. *Rev Saúde Dist Fed*, 2004; 15(1/2):33-40.
2. Benatar SR, Singer PA. Responsibilities in international research: a new look revisited. *J Med Ethics*, 2010; 36(4):194-7.
3. Macklin R. Double standards in medical research in developing countries. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
4. Guilhem D. Research ethics: advances and challenges. *RECIIS - Elec. J Commun Inf Innov Health*, 2008; 2 (Sup1): 87- 92.
5. Schüklenk U, Hare D. Ethical issues in international research and multicentre studies. *RECIIS - Elec. J Commun Inf Innov Health*, 2008; 2(Sup1): 19- 29.
6. Freeman RE, Harrison JS, Wicks AC. *Managing for Stakeholders; Survival Reputation and Success*. New Haven: Yale University Press; 2008.
7. Stieb JA. Assessing Freeman's stakeholder theory. *J Bus Ethics*, 2009; 87: 401- 14.
8. Greish J. De La gnose au principe responsabilité. *Um entretien avec Hans Jonas. Esprit*, 1991; 171:5- 21.
9. Bonfim JR. Reprodução assistida, bioética e discurso científico: estratégias discursivas da Revista Veja. [Dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2003:14.
10. Jonas H. *Técnica, ética e medicina: la práctica del principio de responsabilidad*. 1th Ed. Barcelona: Paidós; 1997.
11. Jonas H. *El Principio de Responsabilidad: Ensayo de una Ética para la Civilización tecnológica*. 1th Ed. Barcelona: Editorial Herder, 1995.
12. Rorty R. *Contingência, Ironia e Solidariedade*. Rio de Janeiro: Martins Editora, 2007.
13. Cortina A. *Ciudadanos del mundo*. Madrid: Alianza Editorial, 2001.
14. Chilenge R. An ethics perspective on responsibilities of investigators, sponsors and research participants. *Acta Trop*, 2009; 112S:553- 562.
15. US National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>.
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Harmonized tripartite guideline for good clinical practice (ICH_GCP)*. Geneva: ICH, 1996. Available at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>.
17. UNICEF/UNDP/WB/WHO. *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*. Grants. Available at: <http://apps.who.int/tdr/svc/grants>.
18. U.S. National Institutes of Health. Department of Health & Human services. *Grants & fundings opportunities*. Available at: www.nih.gov/grants/oer.htm.
19. Ford Foundation. *Grants*. Available at: <http://www.fordfoundation.org/Grants>.
20. Vancouver Coastal Health Research Institutes. *Grants & award winners*. Available at: <http://vchri.ca/s/grantingencies.asp>.

21. Wellcome Trust. Funding and Grants. Available at: <http://www.wellcome.ac.uk/>.
22. Brazil. Ministry of Health. Secretary of Science, Technology and Strategic Goods (SCTIE). Department of Science and Technology (DECIT). Pesquisa para Saúde: desenvolvimento e inovação para o SUS: 22 a 24 de outubro de 2007: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Available at: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_para_saude_relatorio.pdf.
23. Brazil. Ministry of Science and Technology. The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). Editais. Available at: <http://www.cnpq.br/editais/index.htm>.
24. Brazil. Ministry of Science and Technology. Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP. Chamadas públicas. Available at: http://www.finep.gov.br/como_obter_financiamento/editais_financiamento_ini.asp.
25. Brazil. Ministry of Education. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Editais abertos. Available at: <http://www.capes.gov.br/editais/abertos>.
26. Minas Gerais State. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais- FAPEMIG. Editais. Available at: http://www.fapemig.br/modalidades_de_apoio/editais/index.php.
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. National clinical research network: Brazilian response and mitigation of international dependency. Rev Saúde Pública, 2010; 44(3):575-8.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Rede nacional de terapia celular - RNTC. Available at: <http://www.rntc.org.br/htm/arntc.htm>.
29. Guilhem D, Greco DB. Research ethics in Brazil: regulations, legal framework and the Brazilian system of research ethics review. Brasília Médica. 2009; 46(sup.1):6-18. Available at: http://www.ambr.com.br/rb/arquivos/03_suplemento_1_etica%20em%20pesquisa.pdf.
30. Atkinson TN, Gilleland DS. The scope of social responsibility in the university research environment. Res Manag Rev, 2006; 15(2):1-8.
31. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Seoul: WMA, 2008.
32. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: CIOMS/OMS, 2002.
33. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Geneva: CIOMS/OMS, 2002.
34. Nuffield Council on Bioethics. The Ethics of Clinical Research in Developing Countries. London: NCB, 1999.
35. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research related to healthcare in developing countries: a follow up discussion paper. South Africa: NCB, 2005.
36. World Health Organization, 2000. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Geneva: WHO/TDR, 2000.
37. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Universal declaration on bioethics and human rights. Paris: UNESCO, 2005. Available at: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180e.pdf>
38. Brazil. Ministry of Health. National Council of Health. Resolution No. 196/1996 on Research involving human subjects. Brasília: CNS; 1996. Available at: conselho.sau.gov.br/docs/Resolucoes/reso_196_english.doc.
39. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. JID, 2004; 189: 930-7.
40. Tauil PL, Guilhem D. Method and Ethics: Indissoluble fundamentals of the scientific practice context. Brasília Med. 2009; 46(Supl1):19- 26. Available at: http://www.ambr.com.br/rb/arquivos/04_suplemento_1_metodo_etica.pdf
41. Queiroz W. Clinical Research: Ethical, scientific and regulatory issues. Brasília Med. 2009; 46(Supl1): 27-32. Available at: http://www.ambr.com.br/rb/arquivos/05_suplemento_1_pesquisa_clinica_.pdf.
42. Angell M. The ethics of clinical Research in the third world. N Engl J Med, 1997; 337:847-9.
43. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of HIV in developing countries. N Engl J Med, 1997; 337:1003-5.
44. Cutcliffe JR, Ramcharan P. Leveling the playing field? Exploring the merits of the ethics-as-process approach for judging qualitative research proposals. Qualit Health Res, 2002; 12(7):1000-10.
45. Guilhem D, Novaes MRCG. Ética em pesquisa social em saúde. In: Fleischer S, Schuch P. Ética e regulamentação na pesquisa antropológica. Brasília: LetrasLivres; Editora UnB, 2010. p. 217-36.

KENELERDEN KORUNMAK AMACIYLA KULLANILAN REPELLENT (KOVUCU) MADDELER VE TOKSİKOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Repellent Compounds Used for Protection From Ticks and Their Toxicological Evaluation

Oral DİNLER¹, Oğuzhan YAVUZ²

¹Samsun İl Tarım Müdürlüğü,
Hayvan Sağlığı Şubesi,
SAMSUN

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji
ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
SAMSUN

Geliş Tarihi: 06.07.2010
Kabul Tarihi: 09.11.2010

İletişim:
Oğuzhan YAVUZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji
ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
SAMSUN

Tel : +90 362 312 19 19 / 2830

E-posta : oguzhany@omu.edu.tr

ÖZET

Keneler, insanlarda ve hayvanlarda son derece tehlikeli hastalıkların vektörüdür. Kenelerin, farklı iklim kuşağındaki çok geniş bir coğrafyada insan ve evcil hayvanlara taşıdıkları hastalıklar arasında dokuz arbovirus, dört riketsiyal, iki bakteriyel, iki protozoer ve bir helmintik hastalık bulunur. Ülkemizde bugüne kadar 26 kene türü tarif edilmiştir. Bu kene türleri özellikle çiftlik hayvanlarında önemli ekonomik kayıplara yol açan tropikal theileriosis ile babesiosis, insanlarda ise lyme ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalıklarını taşırlar. Kenelerle mücadele ülkemizde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Hastalığının ortaya çıkmasıyla daha da önem kazanmıştır. Ancak, kenelerle mücadele son derece zahmetli ve pahalı bir uygulamadır ve başarı şansı çoğunlukla düşüktür. Kene mücadelesinin temel amacı, hayvanlar üzerindeki kenelerin akaridlerle kontrolü, insanlarda kene kaynaklı hastalıkların ortadan kaldırılması için farklı uygulamaların yapılması ve insan ve evcil hayvanların kenelerle temas riskinin azaltılması prensibine dayanmaktadır. Repellent (kovucu), insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine, üzerlerinde bulunan giysilerine ve bazı durumlarda perde ve ağlara uygulandıklarında sivrisinek, karasinek, kene gibi zararlıların saldırısını engelleyen veya onları kovan maddelere verilen genel isimdir. Repellent maddeler genellikle açık alanlarda rahatsızlık veren ve kan emen zararlılara karşı uygulanmaktadır. Bununla birlikte, kapalı alanlarda (evlerde, iş yerlerinde, hayvan barınaklarında) özellikle sivrisineklere karşı kullanılan ilaçlı cibinlikler, kangallar ile ısıyla buharlaşan sıvı ve matlar gibi formülasyonlar da bu kapsamda değerlendirilmektedir. Repellent özellikteki maddeler kenelerle mücadelede son derece faydalı ürünlerdir. Ancak, bu tür ürünlerin tamamen zararsız olmadığı bilinmeli ve zaman zaman insan ve evcil hayvanlarda toksik etkilere yol açabilecekleri unutulmamalıdır. Bu derlemede insanlarda ve evcil hayvanlarda kenelerden korunmak amacıyla kullanılan repellent maddelerin tanımı ve tarihçeleri, etki mekanizmaları ve ideal bir repellent maddenin taşıması gereken özellikler, belli başlı repellent maddeler ve toksikolojik önemleri ile repellent özellikteki maddelerin güvenli kullanım prensipleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Repellent (kovucu), kene, toksikolojik değerlendirme

ABSTRACT

Ticks are vectors of very harmful diseases in humans and animals. Nine arbovirus, two rickettsia, two protozoa and one helminthic diseases are transmitted by ticks in different

climatic and geographical zones. Twenty six tick species have been determined in Turkey until now. These tick species transmit tropical theileriosis and babesiosis, which are cause of important economical loses especially in farm animals, and lyme disease and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in humans. The control of ticks is getting more important due to appearance of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Turkey in recent years. However, the control of ticks is a very difficult and expensive procedure and generally chance of success is very low. The main aims of tick control are acaricidal control of ticks on animals, making different applications for elimination of tick-born diseases in humans and reduction of the contact risk between humans, domestic animals and ticks. The repellent is a common name of the compounds, which are applied on directly skin, clothes and sometimes curtains and nets, and prevent the humans and domestic animals against attacks of harmful organisms such as mosquitoes, flies and ticks. Although repellent compounds are applied for the organisms which annoy and suck blood at outdoor, some products used in indoor areas (houses, offices and animal shelters), such as mosquito nets, coils and thermal vaporised liquid and mat formulations, are also evaluated in this frame. Repellents are very beneficial products for prevent attack by ticks. But, it should be known that these compounds are not completely harmless and sometimes they can cause toxic effects in humans and domestic animals. In this review, definition and history of the repellent compounds, the action mechanisms and features of an ideal repellent, important repellent compounds and their toxicological importance and safety usage principles of repellents were evaluated.

Key Words: Repellent, tick, toxicological evaluation

GİRİŞ

Keneler bizzat kendileri parazit olmanın ve myiasis'e predispozisyon hazırlamanın yanında insan ve hayvanlarda çok önemli hastalık etkenlerinin vektörü olan zararlılardır. Halk sağlığı ve veteriner hekimlik açısından diğer kan emen artropodlara göre çok daha fazla sayıda enfeksiyöz etkeni nakleden keneler üç ailede (Argasidae 186 tür, Ixodidae 720 tür, Nuttalielidae 1 tür) 907 tür ile dünyada önemli vektör olarak kabul edilirler (1, 2). Kenelerin, farklı iklim kuşağındaki çok geniş bir coğrafyada insan ve evcil hayvanlara taşıdıkları hastalıklar arasında dokuz arbovirus, dört riketsiyal, iki bakteriyel, iki protozoer ve biri helmintik hastalık bulunmaktadır (3-5). Türkiye'de bugüne kadar 26 kene türü tarif edilmiştir (5, 6). Bu kene türleri özellikle çiftlik hayvanlarında önemli ekonomik kayıplara yol açan tropikal theileriosis ile babesiosis, insanlarda ise lyme ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığını taşır (7-11). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığının 2002 yılının bahar ve yaz aylarında bazı bölgelerde özellikle kırsal kesimde görülmesi ve 2003 yılından itibaren insanlarda ölümle sonuçlanan

vakaların artması kene enfestasyonlarının Türkiye'nin gündemine taşınmasına vesile olmuştur (12).

İnsanlar için son derece önemli ve ölümcül olan KKKA hastalığının önlenmesinde kenelerle mücadele en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır (12, 13). Kenelerle mücadele son derece zahmetli ve pahalı bir uygulamadır ve başarı şansı çoğunlukla düşüktür. Özellikle kenelere karşı akaraisidlerle çevre ilaçlaması yapılması kenelerin yüksek üreme yetenekleri, çevre şartlarına çok dayanıklı olmaları, çevrede özellikle akaraisidlerin ulaşması zor bölgelerde bulunmaları, akaraisidlere direnç geliştirmeleri, kullanılan akaraisidlerin yalnızca doğru zamanda uygulandığında etkili olmaları ve çok önemli çevre kirliliğine yol açmaları gibi nedenlerle uygulamada çok faydalı bulunmamaktadır (3, 14, 15).

Birçok kaynağa göre kene mücadelesinin temel amacı, hayvanlar üzerindeki kenelerin akaraisidlerle kontrolü, insanlarda kene kaynaklı hastalıkların ortadan kaldırılması için farklı uygulamaların yapılması ve insan ve evcil hayvanların kenelerle

temas riskinin azaltılması prensibine dayanmaktadır (4, 15). Repellent (kovucu) özellikteki maddelerin insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine veya insanların giysilerine uygulanması, kenelerle temasın mümkün olduğunca kesilmesinde son derece faydalı olmaktadır (3).

Bu derlemenin amacı insanlarda ve evcil hayvanlarda kenelerden korunmak amacıyla kullanılan repellent maddelerin tanımı ve tarihçeleri, etki mekanizmaları ve ideal bir repellent maddenin taşınması gereken özellikler, belli başlı repellent maddeler ve toksikolojik önemleri ile repellent özellikteki maddelerin güvenli kullanım prensiplerinin değerlendirilmesidir.

REPELLENT NEDİR?

Repellent, insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine, üzerlerinde bulunan giysilerine ve bazı durumlarda perde ve ağlara uygulandıklarında sivrisinek, karasinek, kene gibi zararlıların saldırısını engelleyen veya onları kovan maddelere verilen genel isimdir (16-18). Repellent maddeler; genellikle açık alanlarda rahatsızlık veren ve kan emen zararlılara karşı uygulanmakla birlikte, kapalı alanlarda (evlerde, iş yerlerinde, hayvan barınaklarında) özellikle sivrisineklere karşı kullanılan ilaçlı cibinlikler, kangallar ile ısıyla buharlaşan sıvı ve matlar gibi formülasyonlar da bu kapsamda değerlendirilmektedir (3, 4).

Repellent maddelerin artropodlara karşı katran, duman, bitki yağları şeklinde kullanılması çok öncelere dayanır. Birçok primat türünün çeşitli bitkileri vücutlarına sürerek korunmaya çalıştıkları gözlenmiştir. Tarihte yazılı olarak kayıtlı ilk repellent kullanımı Herodot'un Mısırlı balıkçılardan bahsettiği yazılarında yer almakta olup Mısırlılar çeşitli bitkilerden elde ettikleri yağları bu amaçla kullanmışlardır (19, 20). Modern repellentlerin yaygın kullanımı ise İkinci Dünya savaşından sonra başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir (21).

ETKİ MEKANİZMALARI ve İDEAL BİR REPELLENTİN ÖZELLİKLERİ

Zararlı artropodlar canlı derisindeki nem, sıcaklık, karbon dioksit, koku ve östrojen hormonu gibi faktörlere ilgi duyarlar. Deriye veya elbiselere uygulanan repellent maddeler zararlılara karşı koruyucu olarak rahatsız edici bir koku veya tat yaratan bir buhar tabakası oluştururlar. Bu buhar tabakası kimyasal maddenin kaynama noktasına bağlı olarak kısa veya uzun süreli etkili olur. Düşük kaynama noktasına sahip bileşikler çok hızlı buharlaşmayla birlikte uzun süreli etkili olabilirken, çok yüksek kaynama noktasına sahip olan repellentler kovucu etki için yeterli bir atmosfer oluşturamayabilirler (22).

Her açıdan ideal bir repellentin belirlenmesi bu kimyasal maddelerin geniş ölçekte kullanılmaya başlamalarından itibaren ele alınan ve üzerinde çalışılan bir konudur. Yapılan birçok çalışma ışığında etkili ve güvenli bir repellent maddenin taşınması gereken özellikler şu şekilde özetlenebilir (20, 22, 23):

- İdeal bir repellent geniş bir yelpazedeki artropodlara karşı etkili olmalıdır
- Toksik ve alerjik olmamalıdır
- Topikal ve elbise uygulamalarında ciltte irritasyona sebep olmamalıdır
- Uygulandığı bölgede uzun ömürlü olmalıdır
- Kokusuz olmalı ya da hoş bir kokusu olmalıdır
- Giysi üzerinde boyama, renginin açılması, yapısının bozulması gibi etkileri olmamalı, fakat tekrarlanan yıkamaya dayanıklı olmalıdır
- Topikal uygulamada yağlı bir görünüm oluşturmamalı, deride hissedilmemeli ve silerek temizleme, yıkama, terlemeye karşı dayanıklı olmalıdır
- Sıklıkla kullanılan plastiklere (gözlük çerçevesi, kalemler vb.) karşı tesirsiz olmalıdır
- Islanma ve sürtünmeye dayanıklı olmalıdır

- Kimyasal olarak stabil (uzun raf ömürlü) olmalıdır
- Geniş bir kullanım için ekonomik olmalıdır

KENELERE KARŞI KULLANILAN BELLİ BAŞLI REPELLENT TÜRLERİ

Kişisel olarak repellent maddelerin kullanılması kene tarafından ısırılma olasılığını oldukça düşürmekte ve bundan dolayı bu tür bir hastalığa yakalanma riskini azaltmaktadır. Bu nedenle repellent etkili madde içeren ürünler uzun yıllardır geniş ölçekte kullanılmaktadır (3, 24, 25).

A. İlk Sentetik Repellentler

Sentetik repellentler temel olarak artropod kaynaklı hastalıklardan askeri birlikleri korumak amaçlı geliştirilmiş ve ABD Ordusu tarafından ağırlıklı olarak İkinci Dünya Savaşı yıllarında araştırılmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında binlerce bileşimin (sivrisinek de dahil olmak üzere) ısırılan artropodlara karşı kaçıncı etkinliği test edilmesine rağmen keneler için repellentlere yönelik çalışmalar sınırlı kalmıştır. Yoğun olarak 1940'lı yılların ortaları ve sonlarında ve 1950'li yılların başlarında kenelere karşı kullanılmak için elbiselere uygulanan çeşitli bileşiklerle ilgili araştırmalar yapılmış ancak bu bileşiklerin çok azı ticaretleştirilip kullanıma sunulmuştur (26).

A.1. DMP (Dimetil fitalat)

DMP (dimetil fitalat) ilk olarak çözücü olarak geliştirilmiş bir repellent maddedir. DMP, ABD'de ilk keşfedilen repellentlerdendir ve 1940'lı yıllardan 1980'li yıllara kadar diğer aktif maddeler yerini alıncaya kadar yaygın şekilde kullanılmıştır. Özellikle Çin'de Quwenling (para-mentan-3,8-diol, PMD) ve Hindistan'da DEPA (N,N-dietil-2-fenil asetamid)'dan önce standart bir repellent olarak kullanılmıştır. DMP'nin en önemli olumsuz yönü plastik malzemelere zarar vermesidir. (19, 26, 27).

DMP, zararlılara karşı oldukça geniş bir repellent etki spektrumu göstermektedir. Yapılan birçok

çalışmada sivrisinekler ve diğer böcekler yanında kenelere karşı da etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Hyalomma* ve *Rhipicephalus* türlerine karşı farklı sürelerde etkin olduğu kanıtlanmıştır (26, 27).

DMP, toksikolojik olarak oldukça güvenli bir madde olarak kabul edilir. Fareler için akut dermal LD50 değeri 6900 mg/kg'dır ve tavşanlarda dermal yolla 1000 mg/kg/gün dozunda uygulandığında önemli bir istenmeyen etki görülmemiştir (26, 27). Sıçanlarda oral LD50 değeri ise 8000 mg/kg'dır. Yeme 20 g/kg katılıp iki yıl süreyle sıçanlara verildiğinde istenmeyen bir etki oluşturmamıştır (17). Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı (The European Agency for Evaluation of Medicinal Products, EMEA) DMP toksisitesi ile ilgili bir seri test yayınlamış ve herhangi bir akut veya kronik istenmeyen etki tespit etmemiştir. Bazı kaynaklarda DMP'nin deriden yeterince emilmediği belirtilmekte, domuzlarda yapılan bir çalışmada radyo izotopla işaretlenmiş DMP'nin 50 saat içerisinde % 18 oranında emildiği bildirilmektedir (27).

Ancak bazı çalışmalarda intraperitoneal uygulama sonrasında özellikle kemikler üzerinde teratojenik etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu tür malformasyonların görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu oran 800 mg/kg dozda uygulandığında % 75, 240 mg/kg dozda uygulandığında % 25 olarak tespit edilmiştir (28). Ayrıca, göz ve mukozalar için irkiltici ve Ames Testi sonucunda çok az mutajen olduğu belirlenmiştir (17, 28).

A.2. İndalon

İndalon, az buharlaşan bir repellent madde olduğundan zararlılara temas ve sindirim yoluyla etki eder ve etkili olması için zararlının indalonun uygulandığı yüzeye temas etmesi gerekmektedir. Bu özelliklerinden dolayı genel olarak kenelere karşı DEET (N,N-Dietil-meta-toluamide) de dahil olmak üzere diğer sentetik repellentlere göre daha etkili olarak değerlendirilir ve öncelikle tercih edilir (22).

Repellentlerin yapılan saha denemelerinde birçok kene türüne karşı (hem doğrudan deriye hem de giysilere uygulandığında) oldukça etkili ve hedef dışı canlılar için güvenli olduğu tespit edilmiştir (22, 29).

Toksosite çalışmalarında ağız yolu ile uygulandığında toksisitesi oldukça düşüktür ve fareler için oral LD50 değeri 13700 mg/kg olarak belirlenmiştir. Fakat kemiricilerle yapılan deneysel çalışmalarda dermal yolla uzun süre maruziyet sonucu böbrek ve karaciğer hasarına neden olduğu görülmüştür (27). Ayrıca indalon hoş olmayan bir kokuya sahiptir (26).

A.3. Etil Hekzandiol (Rutgers 612)

Etil hekzandiol (Rutgers 612, EH), DMP gibi bir çözücü olarak geliştirilmiştir. Kenelere karşı EH kullanımı hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı kene türlerine karşı etkili olduğu belirlenmiş, ancak etki süresinin kısa olduğu görülmüş ve EH'nin diğer artropodlar göz önüne alındığında kenelere karşı daha az kullanışlı olduğunu bildirilmiştir (22, 26).

EH insan derisinden çok az emilir (altı saat içinde % 0.9). Deride irritasyona neden olmadığını belirten kaynaklar olmakla birlikte (27), orta derecede eritem ve irritasyona neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (22). Ayrıca, EH son yapılan çalışmalar sonucunda olası teratojen olarak sınıflandırılmış ve ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından hamile kadınlarda doğum anomalilerine neden olma riski nedeniyle kullanılmaması önerilmiştir (22). İnsanlarda rapor edilen zehirlenme vakası az olmasına rağmen (1966-1980 yılları arasında izlenen 40677 denekten sadece 10 tanesinde istenmeyen etki görülmüştür) deney hayvanlarında göstermiş olduğu toksisite sonrasında ABD ve Kanada'da EH içeren ürünler 1991 yılında piyasadan kaldırılmıştır (26, 27). Ülkemizde de EH içeren repellent ürün bulunmamaktadır (12).

A.4. 6-2-2

Bu bileşik DMP, indalon ve EH'nin kombine edilmesi ile elde edilen bir formülasyondur. İsmi altı kısım

DMP, iki kısım indalon ve iki kısım EH'den almıştır. Bu karışım sayesinde repellent etki süresinin uzatılması ve etki aralığını genişletilmesi amaçlanmıştır (22, 26).

Bu maddenin keneler üzerinde farklı düzeylerde etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Formülasyon toksisitesi hakkında çalışma olmamakla birlikte, güvenilirliği içeriğindeki bileşiklerin yukarıda belirtilen toksisiteyi doğrultusunda değerlendirilmektedir (26).

B. Modern Sentetik Repellentler

B.1. DEET (N,N-Dietil-meta-toluamide)

İlk sentetik repellentlerin kullanımı DEET'in bulunmasıyla birlikte büyük ölçüde önemini kaybetmiştir (26). Bugüne kadar 20.000'den fazla bileşik artropodlara karşı repellent özellik için gözden geçirilmesine rağmen henüz hiçbiri DEET kadar geniş spektrum, koruma özelliği ve ticari başarı elde edememiştir. DEET tüketiciler tarafından topikal olarak en yaygın şekilde kullanılan repellent maddedir. DEET'in yıllık kullanımı ABD'de 225 kayıtlı üründe 1.8 milyon kg miktarında civarındadır (30).

DEET; 1946 yılında önce ABD Tarım Bakanlığı tarafından askeri personel tarafından kullanılmak üzere artropod repellenti olarak geliştirilmiş ve genel kullanım için 1957 yılında tescil edilerek piyasaya sürülmüştür. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar DEET'in ısırık böcekler, sivrisinekler ve kene gibi artropodlar için en etkili repellent madde olduğunu göstermiştir. Repellentler içinde DEET konsantrasyonları % 5 ile % 100 arasında değişmektedir. Ürün formları basınçlı aerosol, aerosol pompa sprey, losyon ve krem, roll-on ve havlu şeklindedir (31). DEET'in olumsuz yönleri ise yüksek dozlarda ve nadiren şekillenmekle birlikte toksisite riski, plastik malzemeye zarar vermesi ve deri ve mukozalarda irritasyona neden olabilmesidir (28).

DEET deri yoluyla sistemik dolaşıma geçer ve her dozun % 10-15'i idrarda elde edilebilir. DEET metabolitleri cilt ve uygulanan bölgenin yağ

dokularında 1-2 ay kalabilir. Uygun şekilde uygulanması halinde DEET'in güvenlik verileri mükemmel yakındır. DEET'in ağızdan LD50 değeri dişi sıçanlarda 2 g/kg, erkeklerde 3 g/kg civarındadır ve sıçanlar için LC50 değeri havadaki konsantrasyonuna dört saat maruz kalmada 6 g/m³'tür. Tavşan için dermal uygulamalarda LD50 değeri 3 g/kg olarak belirlenmiş ve herhangi bir iritasyon belirtisi tespit edilmemiştir (28, 32, 33).

Bugüne kadar DEET toksisitesine ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır. Kemirgenlerde yapılan akut toksite çalışmalarının dışında köpeklere 356, 1426, 1782 ve 7128 mg/kg dozlarda DEET verilmesi sonucunda en yüksek dozda, orta derecede tükürük artışı, huzursuzluk, inkoordinasyon ve depresyon bulguları belirlenmiş, ancak tüm hayvanlar uygulamadan 19 saat sonra tamamen iyileşmiştir. Uygulanan 1782 mg/kg dozda herhangi bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir. İnhalasyon yoluyla 750 mg/m³ DEET maruziyeti organ/vücut ağırlığı oranında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Ayrıca 14 gün süreli yedirme denemeleri sonucunda hiçbir etki görülmeyen seviye (No Observed Effect Level, NOEL) değeri 200 mg/kg/gün, en az etki gösteren miktar ise 500 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (33).

Kronik toksite çalışmalarında da DEET güvenli bir profil çizmiştir. Sıçanlarda iki yıl boyunca yapılan yedirme deneylerinde NOEL değeri 100 mg/kg/gün olarak belirlenmiş ve en yüksek doz olan 400 mg/kg'da sadece serum kolesterol seviyesinde hafif bir yükselme ve vücut ağırlığı ile yem tüketiminde hafif azalma görülmüştür. Aynı şekilde farelerde yapılan kronik toksite çalışmasında ise NOEL 500 mg/kg/gün olarak saptanmış ve en yüksek doz 1000 mg/kg'da vücut ağırlığı ile yem tüketiminde hafif azalma dışında istenmeyen bir etki görülmemiştir. Köpeklere yapılan kronik toksite çalışmasında ise 400 mg/kg dozda tükürük salgısında ve kusma refleksinde artış, vücut ağırlığı ve yem tüketiminde azalma ile klinik patolojik parametrelerde değişiklikler görülmüştür. Bu çalışmada NOEL değeri 100 mg/kg/gün bulunmuştur (33).

gün bulunmuştur (33).

DEET'e ait en önemli zehirlilik şüphesi sinir sistemi üzerine olan etkileridir. Yapılan çalışmalarda DEET'in sinir hücrelerinde yıkımlanmalara, beyin fonksiyonlarında bozulmalara, ensefalopatilere ve ölüme neden olabildiği görülmüştür. Özellikle çocuklarda nörotoksikite riski olduğu bildirilmektedir. DEET'in 40 ve 400 mg/kg dozlarda dermal yolla 60 gün süreyle uygulandığında bazı beyin bölgelerinde kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde değişikliğe neden olduğu tespit edilmiş ve bunun son derece önemli fizyolojik ve farmakolojik sonuçlara neden olacağı sonucuna varılmıştır. Ancak, yapılan farklı birçok çalışmada da DEET'in uygulamaya bağlı olarak sinir sisteminde sadece düşük düzeyde lokomotor aktivite artışına neden olduğu belirlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların ortak sonucu olarak, DEET'in nörotoksik etkilerinin yüksek dozlarda ortaya çıktığı ve spesifik bir nörotoksin olmadığı yönündedir (28, 32, 33)

Deney hayvanlarındaki bu güvenli görünümüne rağmen son yıllarda DEET içeren formülasyonlara bağlı olarak şekillenen insan zehirlenme vakaları bildirilmektedir. ABD'de DEET toksisitesi ile ilgili 71 adet zehir danışma merkezine 1985-1989 yılları arasında 56 vaka beş ölüm, 1993-1997 yılları arasında 26 vaka iki ölüm ve 2003-2008 yılları arasında ise 43 vaka bildirilmiş bunlardan 25 olguda merkezi sinir sistemi belirtileri, bir olguda kardiyovasküler bozukluklar ve 17 olguda deri/alerjik reaksiyonları görülmüştür. Rapor edilen merkezi sinir sistemi belirtileri genellikle benzer olup, uyuşukluk, zihin karışıklığı, akut manik psikoz, baş ağrısı, ataksi, oryantasyon bozukluğu (kişide zaman ve yer bilincinin bozukluğu), akut ensefalopati, konvülsiyon, titreme ve nöbetler şeklindedir. Kardiyovasküler belirtiler ise bradikardi ve hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Deri ve alerjik belirtiler olarak anafilaksi, ürtiker, hemorajik kabartılar ve erozyonlar rapor edilmiştir. Bu bildirimler içerisinde 2003-2008 arasında altı ölüm vakası rapor edilmiştir. Bunlardan üçü DEET'in kasıtlı olarak ağız yoluyla alınması nedeniyle,

biri çocukta ornitin karbamol transferaz enzim eksikliği nedeniyle ve iki çocukta DEET'in aşırı kullanımı sonucu merkezi sinir sistemi belirtilerini takiben gerçekleşmiştir. En olumsuz ve ölümcül olayların ürünün aşırı (200 mg/kg'ın üzerinde) ya da yanlış kullanımına bağlı gerçekleştiği raporlanmıştır (20, 28, 32).

Bu tür bildirimler, DEET'in deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda görüldüğü kadar sınırsız bir güvenliğe sahip olmadığı şüphesini ortaya koymaktadır. İnsanlar için güvenliğine ilişkin daha kapsamlı, tekrarlanan biçimde ve uzun süreli toksisite çalışmaları hala tamamlanmamıştır. DEET'in toksisitesi, biyodağılımı, metabolizması ve metabolitleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca DEET'in yaygın diğer ilaç uygulamaları ve evlerde kullanılan diğer kimyasallarla etkileşimlerinin araştırılması gerekmektedir. Bunun yanında vücuttaki kalıntılarının değişik anatomik bölgelerdeki etkileri de incelenmelidir.

B.2. Permetrin

Permetrin, ilk olarak 1973 yılında sentezlenerek 1977 yılında piyasaya sürülmüş ve bugüne kadar zirai mücadele, halk sağlığı alanında önemli vektörler, keneler ve artropodlara karşı yoğun olarak kullanılmıştır (34). Permetrin çeşitli türdeki kenelere karşı koruma sağlamasına rağmen bu koruma temel olarak repellent özelliğinden çok toksisitesinden dolayıdır. Bu yüzden permetrin kenelere karşı korunmada giysiler ve yatak örtülerine uygulanmakla beraber kesinlikle doğrudan vücuda uygulanmamalıdır (20, 26). Ülkemizde de halk sağlığı alanında zararlılara kullanılmak üzere ve kenelerle mücadelede giysi ve malzemelerin ilaçlanması amacıyla ruhsatlandırılmış çok sayıda permetrin formülasyonu bulunmaktadır (12, 13).

Permetrin kenelere karşı temas yoluyla etkili olur ve bir dizi deneyde DEET'ten daha iyi koruma sağladığı belirlenmiştir (20, 22, 26). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kıyafetlerin % 0.5'lik permetrin çözeltisine

daldırılarak ilaçlanması durumunda kenelere karşı etkili bir koruma sağlanabileceğini bildirmektedir (3).

Permetrin WHO ve EPA'ya göre II. sınıf (orta derecede zehirli) madde olarak kabul edilir. Sıçanlar için ağızdan LD50 değeri 430 ile 4000 mg/kg arasında değişir. Ancak, sıçan, fare, tavşan ve domuz gibi deneme hayvanlarına zehirliliği açısından izomerleri arasında ve uygulandığı taşıta göre çok büyük farklar vardır. Permetrin mısır yağı içerisinde uygulandığında sulu çözeltilerine göre yaklaşık 10 kat ve trans izomerleri cis:trans izomer karışımlarından (40:60) yaklaşık 2-5 kat daha zehirlidir (3, 35, 36).

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında fare, sıçan, köpek ve kobaylarda ortak belirti karaciğer mikrozomal enzim bozuklukları ile birlikte karaciğer ağırlığında artış ve nörotoksik etkilerdir. Sıçanlarda iki yıllık yedirme denemeleri sonucunda NOEL değeri 5 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (36).

Permetrinin çevresel toksisitesi zaman zaman çok daha önemli olabilmektedir. Bal arılarına, balıklara ve çeşitli su artropodlarına karşı ileri derecede zehirli olduğu laboratuvarında yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Bal arıları için LD50 değeri 0.11 µg/deneme arısı, 96 saatlik sürede LC50 değeri gökkuşağı alabalığı larvaları için 0.62 µg/L, erginleri için ise 314 µg/L'dir. Yengeç larvaları için LC50 değeri ise 0.018 µg/L'dir. Fakat, yapılan saha çalışmalarında ne bal arılarına, ne balıklara, ne de diğer su canlılarına karşı bu derece bir zehirliliğe rastlanmamıştır. Tüm dünyada yapılan uygulamalarda balık ölümü rapor edilmediği gibi repellent etkisi nedeniyle bal arılarına önemli düzeyde zehirlilik görülmemiştir (34, 35).

İnsanlarda akut permetrin toksisitesi göz ve cilt duyarlılığı, bulantı, kusma, solunum güçlüğü gibi belirtiler şeklinde rapor edilmiştir (34). Ayrıca yüksek dozlarda titreme, koordinasyon kaybı, hiperaktivite, felç ve vücut sıcaklığında artış gibi nörotoksik etkileri içeren belirtilerin görülebileceği rapor edilmiştir. Diğer yan etkileri üreme sistemi bozuklukları, mutajenite

ve bağışıklık sisteminde değişiklikler olmak üzere belirtilebilir. Bu nedenle yukarıda da belirtildiği gibi permetrin doğrudan cilde değil, kıyafet ve kullanılan malzemeye uygulanmalıdır. Ayrıca çocuklarda kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır (3, 20).

B.3. DEPA

DEPA (N,N-dietil-2-fenil-asetamid) yaklaşık olarak DEET ile aynı zamanlarda geliştirilen bir bileşiktir. DEPA düşük maliyeti nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir repellent olarak tekrar önem kazanmıştır. Özellikle Hindistan'da DEET üretimi için gerekli bir bileşik olan 3-metil benzoik asitin yetersiz olması nedeniyle DEPA repellent olarak kullanılmaktadır (26).

DEPA'nın sıçanlarda oral LD50 değeri 930 mg/kg ve dermal LD50 değeri 4000 mg/kg'dır (37). Tavşanlarda tıraş edilmiş deriye DEPA uygulanması herhangi bir eriteme yol açmamıştır ve UV ışığa maruz kaldıktan sonra fototoksisite gözlenmemiştir. Ancak mukoza üzerine yapılan toksisite çalışmalarında repellentin tavşanların konjunktiva kesesine verildiğinde hafif tahriş yaptığı gözlenmiştir. Sıçanlarda DEPA'nın 146 ve 583 mg/kg günlük dozda gebeliğin dördüncü gününden 20. gününe kadarki deri uygulamaları, üremede, yavru gelişiminde veya yavruların doğum sonrası büyümesinde önemli bir istenmeyen etkiye neden olmamıştır. Ancak aynı uygulama döneminde günlük 1167 mg/kg ve daha yüksek doz uterus içi ölüm ve daha düşük doğum ağırlığına neden olmuştur. Erkek sıçanlara 156 mg/kg günlük dozda dört ay süreyle ağızdan uygulamalar sonucu testis ağırlığında bir artış görülmüştür (37).

Aynı şekilde DEPA'nın tavşanlara 21 gün boyunca günlük 50 mg/kg dermal uygulamaları önemli bir istenmeyen etki oluşturmamış ve kan değerlerinde değişiklikler göstermemiştir. Devam eden 21 günlük 50 mg/kg veya 14 haftalık 175 mg/kg dermal uygulamaları vücut ağırlığına ve biyokimyasal kan parametrelerine herhangi olumsuz bir etki ortaya çıkarmamıştır. Ayrıca 14 gün boyunca 1200 mg/kg/

gün dermal uygulamaları dişilerde vücut ağırlığında azalmaya yol açarken yedi gün boyunca 1200-1400 mg/kg dozunda dermal uygulamaları karaciğer bozukluklarına ve erkeklerin vücut ağırlıklarında önemli azalmalara neden olmaktadır (37).

B.4. Piperidinler

Bazı repellentler biber kokusu andıran renksiz organik bir bileşik olan piperidinden geliştirilmiştir. Repellent özelliği açısından önem taşıyan başlıca üç ürün vardır: AI3-37220 (cyclohex-3-enyl 2-methylpiperidin-1-yl ketone), AI3-35765 (1-3-cyclohexenyl-carbonyl) ve Pikaridin (1-piperidine carboxylic acid, KBR 3023, İkaridin, Bayrepel) (26, 28).

AI3-37220 ve AI3-35765'in kenelere karşı repellent özellikleri birçok saha çalışması ile gösterilmiştir (26) ve bu iki piperidin bileşiği ile ilgili olarak bildirilmiş bir zehirlenme verisi bulunmamaktadır (28).

Ticari anlamda asıl önem taşıyan piperidin bileşiği ise pikaridindir. Bayer firması tarafından 1980'li yıllarda moleküler modelleme ile geliştirilen renksiz ve neredeyse kokusuz bir maddedir. Ticari olarak ABD'de 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır (26). Bileşiğin düşük toksisite ve deride az irritasyon gösterdiği bildirilmektedir. Pikaridin EPA tarafından deride repellent olarak kullanılması için gerekli tüm toksikolojik değerlendirmeleri geçtiğini belirtilmektedir. Sıçanlarda akut oral ve dermal LD50 değerleri sırasıyla 4743 ve >5000 mg/kg olarak belirlenmiştir (28, 33, 38). Sıçanlarda yapılan denemeler sonucunda nörotoksik bir madde olmadığı ve birikim göstermediği bulunmuştur. Bir akut dermal toksisite çalışmasında 2000 mg/kg dozda uygulandığında davranışsal ve patolojik nörotoksositeye neden olmadığı görülmüştür (33). WHO tarafından yapılan değerlendirmelerde diğer toksisite verilerine ilave olarak kanserojenik, üreme toksisitesi veya genotoksisiteyle ilgili herhangi bir işaret görülmemiştir. İnsanlara teknik etanol

içinde dermal yolla uygulanan pikaridin deride tahriş ve diğer hastalık etkilerine yol açmamıştır. Malezya’da yapılan bir çalışmada, pikaridini kullanan katılımcılar DEET ile kıyaslandığında daha hoş kokulu olduğunu belirtmişlerdir (38).

C. Bitki Kaynaklı Repellentler

Bitkisel maddeler antik çağlardan beri kullanılan ilk repellent özellikli bileşiklerdir. Günümüze kadar birçok bitkisel kökenli doğal bileşik repellent özelliği nedeniyle denenmiş ve bazıları ticari olarak kullanıma girmiştir. Son yıllarda sentetik bileşiklerin insanlar ve hedef dışı canlılar için zararlı olma şüphesinin artması ve özellikle ABD ve diğer ülkelerde bitkisel kökenli doğal maddelerin ruhsatlandırılması ve piyasaya sürülmesinin diğer maddelere göre çok kolaylaştırılması bu maddelerin kullanımını arttırmıştır (26, 39). EPA tarafından biyopestisid (zararlıların kontrolünde kullanılan doğal ürün) kapsamında değerlendirilen bu maddeler çoğunlukla bir yıldan az bir sürede ruhsatlandırılırken, konvansiyonel pestisidler için bu süre ortalama üç yıldır (26). Ülkemizde de benzer şekilde bitkisel kökenli doğal ürünler “Düşük riskli biyosidal ürün” olarak değerlendirilmekte ve ruhsat işlemleri daha kısa sürmektedir (12). Artan eğilim dolayısıyla bitkisel kökenli repellent maddelerle ilgili bilimsel çalışma sayısında da belirgin bir artış göze çarpmaktadır (26).

Bugüne kadar zararlılara karşı repellent özelliği belirlenen birçok bitkisel bileşik bulunmaktadır. Bitki kaynaklı repellent maddeler özellikle sivrisineklere karşı kullanılmakla birlikte bazılarının içerdiği özellikle uçucu yağların kenelere karşı da repellent özelliği olduğu kanıtlanmıştır (39). Kenelere karşı repellent özelliği bulunan bitkiler ve etkili oldukları kene türleri Tablo 1’de görülmektedir.

Kenelere karşı kullanılan repellent maddeler temel olarak beş gruba ayrılabilir: 1. Terpenoidler 2. Bitki gelişim düzenleyicileri 3. Azot bileşikleri 4. Fenolik bileşikler 5. Proteinaz inhibitörleri. Bunların içerisinde kenelere karşı repellent özelliği en

fazla test edilen bitkisel repellentler terpenoidlerdir (26, 39).

C.1. Terpenoidler

Terpenler isopren ünitelerden oluşurlar ve isopren sıralı zincirleri şeklinde sınıflandırılırlar (hemi-, mono, ses-, qui-, di- vb). Terpenoidler en geniş bitkisel repellent grubunu oluşturan ve herbivor artropodlar ile patojen etkenlere bitkilerin savunmasına katılan bileşiklerdir. *Citronella*, *Melissa officinalis L.*, nane gibi birçok bitki terpenoid bileşikleri içermektedir. Bitkisel terpenoidler birçok kene türüne karşı repellent özellik gösterirler (26).

C.2. Bitki Gelişim Düzenleyicileri

Bitkilerin gelişmesi için çeşitli basamaklarda etkili olan ve genel olarak bitki gelişim düzenleyicileri adı verilen maddeler bulunmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle metil jasmonat repellent olarak önem taşır. Metil jasmonat, bitkilerin uçucu yağlarının içinde bulunan bitki büyümesi ve gelişimi için etkili olan uçucu bir bileşiktir ve kenelere karşı repellent etkinliği kanıtlanmıştır (26, 39). Bitkisel esansiyel yağlar yüksek uçuculukları nedeniyle DEET veya permetrin uygulamasına göre daha az etkili ve daha az süre koruma sağlamaktadırlar. Bu sorunun, yüksek konsantrasyonlarda kullanılarak üstesinden gelinebilmektedir (26).

C.3. Kenelere Karşı Kullanılan Mera Bitkileri

Bazı mera bitkilerinde bulunan esansiyel yağlar ve bileşikler zararlılara karşı repellent özellik göstermektedir. Repellent ve akarisidal etkili mera bitkilerinin genel bir entegre kene yönetim programı bileşenleri içerisinde yer alabileceğini ileri süren araştırmacılar bulunmaktadır (26).

C.4. Bitkisel repellentlerin toksikolojik olarak değerlendirilmeleri

Bitkisel kaynaklı geleneksel repellent maddelerin toksikolojik değerlendirilmeleri son derece teknik ve zorlu aşamaları içermektedir. Çünkü bitkilerin

Tablo 1. Kenelere karşı repellent özellik gösteren bitkiler, taksonomik aileleri ve etkiledikleri kene türleri (26).

Bitkinin adı	Bağlı olduğu aile	Etkili olduğu kene türü
<i>Andropogon gayanus</i>	Poaceae	<i>Rhipicephalus microplus</i>
<i>Artemisia abrotanum</i>	Asteraceae	<i>Ixodes ricinus</i>
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Callicarpa americana</i>	Verbenaceae	<i>Amblyomma americanum, Ixodes scapularis</i>
<i>Callicarpa japonica</i>	Verbenaceae	<i>A. americanum, I. scapularis</i>
<i>Chamaecyparis nootkatensis</i>	Cupressaceae	<i>I. scapularis</i>
<i>Cleome / Gynandropsis gynandra</i>	Capparidaceae	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>
<i>Cleome monophylla</i>	Capparidaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Commiphora erythraea</i>	Burseraceae	<i>A. americanum, Dermacentor variabilis, I. scapularis</i>
<i>Commiphora holtziana</i>	Burseraceae	<i>Rhipicephalus microplus</i>
<i>Commiphora swynnertonii</i>	Burseraceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Convallaria majalis</i>	Liliaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Corymbia citriodora</i>	Myrtaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Cymbopogon spp</i>	Graminae, Poaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Dianthus caryophyllum</i>	Caryophyllaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Humiria balsamifera</i>	Humiriaceae	<i>A. americanum, I. scapularis</i>
<i>Lavandula angustifolia</i>	Lamiaceae	<i>Hyalomma marginatum rufipes, I. ricinus</i>
<i>Lycopersicon hirsutum f. glabratum</i>	Solanaceae	<i>A. americanum, D. variabilis, I. scapularis, Ornithodoros parkeri</i>
<i>Melinis minutiflora</i>	Poaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Ocimum basilicum</i>	Lamiaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Ocimum suave</i>	Lamiaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Pelargonium graveolens</i>	Geraniaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Rhododendron tomentosum</i>	Ericaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Stylosanthes hamata</i>	Fabaceae	<i>R. microplus</i>
<i>Stylosanthes humilis</i>	Fabaceae	<i>R. microplus</i>
<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Tanacetum vulgare</i>	Asteraceae	<i>I. ricinus</i>

içerisinde birçok madde bulunmaktadır ve asıl etkili maddenin ortaya çıkarılması ve toksikolojik değerlendirilmesi için Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (GC-MS) gibi son derece gelişmiş tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Toplumda bitki kökenli bileşiklerin yararlı ve kullanıcıya zararsız

olduğuna dair genel bir inanış vardır. Ancak bitkisel ürünler içerisinde farmakolojik olarak son derece aktif bileşikler yer alabilmekte ve kenelere karşı repellent özellik gösteren birçok bitki ekstraktı omurgalılarda toksik etki gösterebilmektedir. Örneğin eugenolün göz ve deride tahriş edici, mutajenik ve

tümörojenik olduğu kanıtlanmıştır. β -citronellol ve 2-feniletanol deride tahriş edici ve 2-feniletanol gözde tahriş edici, mutajen ve tümörojen olmakla beraber üreme sistemi ve merkezi sinir sistemini de etkilemektedir. Ayrıca bitkilerin esansiyel yağlarının konsantrasyonunun fazla olması etkinliği arttırmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlar aynı zamanda temas dermatitisine neden olabilmektedir (39). Bu tür toksik özelliklere sahip repellent bileşiklerin direkt olarak insan cildine uygulanmasından ziyade elbiseler üzerinde uygulanması önerilmektedir (26).

D. Ticari Doğal Repellentler

Birçok bitki ve bitki bileşiği repellent özellik göstermesine rağmen göreceli olarak çok az sayıda madde ticari hale getirilmiştir. Bazı durumlarda saf biyoaktif bileşiğin ekstraksiyonun pahalı olması veya bu bileşiklerin veriminin düşük olması piyasaya sürülmesinde engelleyici olmuştur. Bu nedenle günümüzde birçok ticari artropod repellent aktif maddesi bir bitki veya diğer bir doğal kaynaktan izole edilmiş, fakat sentetik olarak seri üretime geçmiştir (26).

D.1. IR3535 (EBAAP)

Repellent IR3535 veya EBAAP (etil butil asetil aminopropiyonat) doğal olarak meydana gelen β -alanin'den sentezlenmiş ve ana bileşiğe yapısal benzerliği nedeniyle EPA tarafından biyopestisid olarak tescil edilmiş bir maddedir. IR3535 Avrupa'da 1970'li yıllardan beri kullanılmasına rağmen ABD'de ancak 1999 yılında kullanıma girmiştir. IR3535'in losyon ve sprey formülasyonları yaygındır (26, 40). Yapılan bir çok toksisite denemesinde deri irritasyonuna neden olmadığı ve genel olarak güvenli bir madde olduğu tespit edilmiştir. IR3535'in DEET'e göre mukozaları daha az tahriş ettiği ve daha düşük bir akut oral ve dermal toksisite gösterdiği bildirilmektedir. IR3535 2001 yılında WHO tarafından kişisel kullanım için onaylanmıştır (40).

D.2. PMD (Quwening)

Monoterpen, para-mentan 3,8-diol (PMD) Avustralya limon kokulu sakız ağacı, *Eucalyptus maculata citriodon* (Myrtaceae) yapraklarının damıtılmasıyla elde edilen bir bileşiktir. Bu bitki limon okaliptus yağı olarak adlandırılır ve içerisinde citronella, citronellol, geraniol, isopulegol ve delta pinene gibi maddeler yer alır. PMD bitki içerisindeki en fazla bulunan üründür. PMD çok uzun yıllardır, Çin'de, "sivrisinekler için etkili kovucu" anlamına gelen Quwening adıyla kullanılmaktadır. PMD sivrisinekler yanında birçok kene türü için de repellent özellik göstermektedir (26, 41).

PMD'nin toksisitesine ilişkin çok az çalışma bulunmakla birlikte EPA tarafından etiketine uygun kullanıldığında insanlar ve çevre için zararlı olmadığı belirtilmektedir. Ancak PMD gözler için aşırı iritan bir maddedir ve geri dönüşümsüz göz hasarlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanılırken dikkatli kullanılmalı ve gözlere bulaşması durumunda bol su ve sabunla yıkanmalıdır. Bunun dışında diğer toksikolojik verileri son derece güvenli bir madde olduğunu göstermektedir. Sıçanlarda oral LD50 ve tavşanlarda dermal LD50 değerleri >5000 mg/kg'dır. Farelerde subkutan LD50 değeri 1240 mg/kg olarak belirlenmiş ve 1000 mg/kg/gün dozunda uygulandığında yavrularda herhangi bir gelişimsel zararlı etki görülmemiştir. Fakat yine de göz irritasyonundan dolayı çocuklarda son derece dikkatli kullanılmalıdır (42).

D.3. 2-Undekanon

Repellent bileşiği 2-undekanon aslında yabancı domates bitkisinin [*Lycopersicon hirsutum* Dunal *F. glabratum* (C.H. Müll)] kabuğundan izole edilmiştir. Toksisitesine ilişkin önemli bir bildirim bulunmamaktadır (26).

D.4. Dodekanoik asit

Dodekanoik (laurik) asit (DDA) Hindistan cevizi ve palm çekirdeği yağında ana bileşik olarak ortaya çıkan doymuş bir yağ asitidir. Ayrıca bu yağ asidi

bitki ve hayvan dokularında da bulunmaktadır. Bu maddeler normalde yiyecek olarak tüketilmektedir. DDA'nın % 10'luk çözeltilerinin kenelerde repellent etkisi kanıtlanmış ve doğrudan cilde uygulanmak üzere ticari olarak piyasaya sunulmuştur. DDA'nın zehirliliği ve alerjik etkisine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır ve kozmetik ürünlerin içerisinde kullanımına da izin verilmiştir (43).

REPELLENTLERİN GÜVENLİ KULLANIMI

Repellent maddeler genel olarak toksisitesi düşük bileşikler olmasına rağmen her birinin kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Unutulmaması gereken permetrin ve bitki kaynaklı ürünler dışında diğer repellentlerin plastik, suni ipekli kumaş ve diğer sentetikler (naylon hariç), boya ve vernik üzerine zararlı etkileri vardır. Özellikle en çok kullanılan repellent olan DEET, plastik ve sentetik kumaşlara temas etmesi durumunda toksik reaksiyonlara ve zararlara yol açabilmektedir. Bunun yanında permetrinin doğrudan vücuda uygulanmaması, sadece giysilere ve ayakkabılara uygulanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmaların başta DEET ve permetrin olmak üzere çeşitli toksik etkilere yol açabileceğini gösterdiğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bunların yanında güvenli repellent kullanımı için mutlaka aşağıdaki konulara dikkat edilmelidir (3, 44, 45).

- Kesinlikle yetkili otoriterlerce kene mücadelesi için tescil edilmiş ürünler kullanılmalıdır
- Bir ürünü kullanmadan önce prospektüs bilgileri dikkatlice okunmalı ve takip edilmelidir
- Daha önce belirtilmediği gibi bütün repellentlerin cilde uygulanması amaçlanmamıştır, eğer uygulamaya izin veriliyorsa deri veya elbise üzerine kullanılmalıdır
- Repellent maddeler elbisenin altına kullanılmamalıdır

- Repellentler ıslak giysiler üzerine uygulanmamalı ve emdirilmiş kıyafetler, kullanılan madde tamamen kuruyunca kadar giyilmemelidir
- Hasar görmüş veya yaralı deri üzerine veya göze ve ağza temas edecek şekilde uygulama yapılmamalıdır
- Küçük çocuklar ellerini sık sık ağızlarına götürdüklerinden dolayı el yüzeyine uygulama yapmaktan kaçınılmalıdır
- Repellent spreyin solunulmasından kaçınılmalı ve yiyecek bulunan ortamda kullanılmamalıdır
- Repellentlere karşı reaksiyon az olmasına karşın en iyisi her zaman gerektiği kadar kullanmaktır. Aşırı dozda kullanımın etkinlik açısından bir önemi yoktur
- Dışarıdan eve gelindiğinde uygulama yapılan vücut bölgeleri ve eller su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Bu durum özellikle arka arkaya birbirini takip eden günlerde repellent kullanımında önemlidir.

SONUÇ

Repellent maddeler, kene mücadelesinde kişisel korunma için son derece önemli bileşiklerdir. Toksikite açısından bakıldığında, genel olarak güvenli maddeler olarak görülseler de yüksek dozlarda ve sürekli kullanım sonucu zaman zaman insan ve hayvanlarda zehirlenme vakalarına rastlanabilmektedir. Özellikle en fazla kullanılan DEET'in toksik etkilere yol açabileceğine ilişkin bildirimler son yıllarda artmaktadır. Ayrıca kenelere karşı oldukça etkili bir sentetik piretroid insektisid olan permetrinin repellent amaçlı olarak doğrudan vücuda değil giysi ve kullanılan malzemelere uygulanması gerektiği unutulmamalıdır. Çeşitli sınırlamalar ve toksik yan etkiler nedeniyle, doğal repellentlerin ilerleyen yıllarda bugüne kadar kullanılan birçok repellente karşı alternatif oluşturabileceği düşünülebilir.

KKKA hastalığının ülkemiz için özel önemi ve halkın kenelere karşı yükselen duyarlılığı göz önüne alındığında kenelere karşı kullanılan repellent maddelerin kullanımındaki artış kaçınılmaz olacaktır. Bu nedenle mutlaka Sağlık ve Tarım

ve Köyişleri Bakanlıklarından izinli ürünlerin kullanılmasının sağlanması ve halkımızın bu maddelerin güvenli kullanımları hakkında eğitilmesi için gerekli çalışmaların yapılması son derece önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sonenshine DE, Lane RS, Nicholson WL. Ticks (Ixodida). In: Mullen GR, Durden LA, eds. Medical and Veterinary Entomology. London. Academic Press, 2002: 517-56.
2. İnci A, Düzlü Ö. Vektörler ve vektörlerle bulaşan hastalıklar. *Erc Üniv Vet Fak Derg*, 2009; 6 (1): 53-64.
3. Chavasse DC, Yap HH, eds. Chemical Methods for the Control of Vectors and Pests of Public Health Importance. Geneva: World Health Organization, 1997.
4. WHO. Pesticides and their Application for the Control of Vectors and Pests of Public Health Importance. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1, Geneva, World Health Organization, 2006.
5. Aydın L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 163-6.
6. İca A, İnci A, Vatanserver Z, Karaer Z. Status of tick infestation of cattle in the Kayseri Region of Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 167-9.
7. İnci A, İca A, Yildirim A, Vatanserver Z, Cakmak A, Albasan H, Cam Y, Atasever A, Sariozkan S, Duzlu O. Economical impact of tropical theileriosis in the Cappadocia Region of Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 171-4.
8. İnci A, Nalbantoğlu S, Çam Y, Atasever A, Karaer Z, Çakmak A, Sayın F, Yukarı BA, İca A, Deniz A. Kayseri yöresinde koyun ve keçilerde theileriosis ve kene enfestasyonları. *Turk J Vet Anim Sci*, 2003; 27: 57-60.
9. İnci A, İca A, Yildirim A, Duzlu O. Determination of *Babesia* and *Theileria* species in small ruminants in Central Anatolia in Turkey by reverse line blotting. *Turk J Vet Anim Sci*, 2009; 34 (2): 205-10.
10. İca A, İnci A, Yildirim A. Parasitological and molecular prevalence of bovine *Theileria* and *Babesia* species in the vicinity of Kayseri. *Turk J Vet Anim Sci*, 2007; 31 (1): 33-8.
11. İnci A, Çakmak A, Karaer Z, Dinçer Ş, Sayın F, İca A. Kayseri yöresinde sığırlarda babesiosis'in seroprevalansı. *Turk J Vet Anim Sci*, 2002; 26 (6): 1345-50.
12. Sağlık Bakanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinden korunmada ve hastalığın kontrolünde yapılması gereken çalışmalar. www.kirim_kongo.saglik.gov.tr, 15.06.2009.
13. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Kenelerden nasıl korunulur. www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/kirim_kongo.html, 15.06.2009.
14. Anonymous. Area-wide chemical control of ticks. The Connecticut Agricultural Experiment Station, www.caes.state.ct.us/.../TickManagementHandbook/Area-WideChemicalControlofTicks.pdf, 28.03.2010.
15. Vatanserver Z. Keneler. www.klimik.org.tr/FileUpload/KKHA/Keneler%20ve%20CCHF.pdf, 28.03.2010.
16. Marselos SC, Archontaki HA. Development and validation of a reversed-phase high performance liquid chromatographic method for the determination of ethyl-3-(N-N-Butyl-N-Acetyl) aminopropionate in an insect repellent semi-solid formulation. *J Chromatog A*, 2002, 946: 295-9.
17. Kaya S, Bilgili A. Böcek Kovucular (Repellentler). In: Kaya S, ed. Veteriner Farmakoloji Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayınevi, 2007: 603-4.
18. Anonymous. Using insect and tick repellents safely. College of Agricultural Sciences, Agricultural Research and Cooperative Extension. pubs.cas.psu.edu/freepubs/pdfs/uo211.pdf, 18.03.2010.
19. Moore SJ, Debboun M. History of Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. Insect Repellents Principles, Methods, and Uses. London. CRC Press, 2006: 3-17.
20. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect Repellents: Historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58 (5): 865-71.

21. Peterson C, Coats J. Insect Repellents - Past, present and future. *Pesticide Outlook*, 2001; 154-8.
22. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: An overview. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36 (2): 243-9.
23. Frances SP, Debboun M. User Acceptability: Public Perceptions of Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 397-402.
24. Anonymous. The Tick Bite Prevention & The Use of Insect Repellents. The Connecticut Agricultural Experiment Station. www.caes.state.ct.us, 18.03.2010.
25. Anonymous. Tick Repellents. Massachusetts Department of Public Health (MDPH), www.mass.gov, 18.03.2010.
26. Bissinger BW, Roe RM. Tick repellents: past, present, and future. *Pesticide Biochem Physiol*, 2009; 96: 63-79.
27. Strickman D. Older Synthetic Active Ingredients and Current Additives. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 361-79.
28. Nentwig G. Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol Res*, 2003; 90: S40-S48.
29. McMahon C, Kröber T, Guerin PM. In vitro assays for repellents and deterrents for ticks: Differing effects of products when tested with attractant or arrestment stimuli. *Med Vet Entomol*, 2003; 17: 370-8.
30. Costanzo SD, Watkinson AJ, Murby EJ, Kolpin DW, Sandstrom MW. Is there a risk associated with the insect repellent deet (N,N-Diethyl-M-Toluamide) commonly found in aquatic environments? *Sci Total Environ*, 2007; 384: 214-20.
31. Osimitz TG, Murphy JV, Fell LA, Page B. Adverse events associated with the use of insect repellents containing N,N-Diethyl-M-Toluamide (Deet). *Regul Toxicol Pharmacol*, 2010; 56: 93-9.
32. Frances SP. Efficacy and safety of repellents containing Deet. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 311-22.
33. Antwi FB, Shama LM, Peterson RKD. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008; 51: 31-6.
34. WHO. Environmental Health Criteria 94: Permethrin. Geneva. World Health Organization, 1990.
35. Tomlin CDS. *The Pesticide Manual*, 2nd Edition. UK. British Crop. Protection Council, 1997.
36. EMEA. Permethrin Summary Report (2). London. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and Information Technology, Committee For Veterinary Medicinal Products, 2000.
37. Prakash S, Vijayaraghavan R, Sekhar K. DEPA: Efficacy, Safety, and Use of N,N-Diethyl Phenylacetamide, A Multi-Insect Repellent. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 341-4.
38. Frances SP. Picaridin. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 337-40.
39. Moore SJ, Lenglet A, Hill N. Plant-Based Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 276-96.
40. Puccetti G. IR3535 (Ethyl Butylacetylaminopropionate). In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 353-9.
41. Garboui SS., Jaenson TGT, Palsson K. Repellency of MyggA natural spray (Para-Menthane-3,8-Diol) and Rb86 (Neem Oil) against the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the field in East-Central Sweden. *Exp Appl Acarol*, 2006; 40: 271-7.
42. Strickman D. PMD (p-Menthane-3,8-Diol) and Quwening. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 347-50.
43. Schwantes U, Dautel H, Jung G. Prevention of infectious tick-borne diseases in humans: Comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-formulations against *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Parasit Vectors*, 2008; 1-8.
44. Csuk R, Niesen A, Tschuch G, Moritz G. Synthesis of a natural insect repellent isolated from Thrips. *Tetrahedron*, 2004; 60, 6001-4.
45. Anonymous. Using Insect Repellents Safely. California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, www.cdpr.ca.gov, 20.04.2009.

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

A		H	
ABİKE F.;	1/13 - 2/79 - 4/173	HACİÖMEROĞLU M.;	1/45
AKDEMİR C.;	4/161	HAMAMCI B.;	2/73 - 3/121 - 4/185
ALTINTAŞ N.;	1/27	İ	
ÁLVAREZ G.;	3/13	İLHAN H.;	3/153
ARAS S.;	1/33 - 2/85	J	
ARSLAN E.;	4/179	JEFFERIES M.;	1/45
ATAMBAY M.;	1/21	K	
AYCAN Ö.M.;	1/21	KARABABA A.O.;	1/1
AYDIN C.;	1/21	KARAKAŞ A.;	3/153 - 4/179
AYKUT O.;	3/135	KAYA M.;	2/73 - 3/121 - 4/185
B		KESKİN N.;	4/161
BAKKALOĞLU Z.;	3/135	KOLUMAN A.;	2/57
BAMPI L.N.D.S.;	4/189	M	
BAŞARAN E.;	2/85	MİMAN Ö.;	1/21
BAŞARI F.;	4/167	O	
BAYKAN Z.;	3/127	OĞUZKAYA-ARTAN M.;	3/127
BRİTO K.;	3/113	P	
C		PAYASLI A.;	2/79
CAN-DEMİRDÖĞEN B.;	2/97 - 3/135	T	
CANSARAN-DUMAN D.;	1/33 - 2/85	TAPISIZ Ö.L.;	2/79
Ç		TEMİZKAN O.;	2/79
ÇALIŞKAN M.;	2/65	TURHAN V.;	3/153 - 4/179
ÇETİNKAYA Ü.;	2/73 - 3/121 - 4/185	TÜRKER T.;	4/179
ÇINARKA H.;	1/27	V	
ÇOKSÜER H.;	4/161	VARDAR-KANLİTEPE Ç.;	1/33
D		VILLAFRANCA R.C.;	3/13 - 4/189
DEMİR N.;	1/27	Y	
DİNLER O.;	4/199	YAMAN O.;	2/73 - 3/121 - 4/185
DÖNDERİCİ A.;	4/167	YAVUZ O.;	4/199
DÖNDERİCİ Z.S.;	4/167	YAZAR S.;	2/73 - 3/121 - 4/185
DURUSOY R.;	1/1 - 3/139	YAZICI Y.;	1/27
DÜNDER İ.;	1/13	YILMAZ H.;	1/27
G		Z	
GONZÁLEZ M.E.;	3/13	ZENGEROĞLU S.;	1/13 - 2/79 - 4/173
GUILHEM D.;	4/189		

YILLIK DİZİN / ANNUAL INDEX

Sayı / Number: 1 Cilt / Vol: 67 Yıl / Year: 2010

1.	Raika DURUSOY, Ali Osman KARABABA.....	1-12
	Sağlık Bakanlığı Eğitim Hastaneleri Bulaşıcı Hastalıkları Daha Yüksek Oranda Bildiriyor <i>Ministry of Health's Education Hospitals are More Likely to Notify Communicable Diseases</i>	
2.	Faruk ABİKE, Sema ZENGEROGLU, İlkan DÜNDER.....	13-19
	Epitelial Olmayan Over Kanselerinde PCNA Ekspresyonu ve Prognosta Etkileri <i>PCNA Expression in Non-Epithelial Ovarian Tumors and Correlation of Prognosis</i>	
3.	Özlem MİMAN, Ö. Makbule AYCAN, Cemalettin AYDIN, Metin ATAMBAY.....	21-26
	Hidatik Kistte Canlılık Tayininde İdeal Boyanma Kalitesi İçin Kullanılan Eozinin Konsantrasyonu Ne Olmalı ? <i>What Should Be The Concentration of Eosin to Qualification of Ideal Staining for Viability Determination on Hydatid Cyst ?</i>	
4.	Yelda YAZICI, Nagihan DEMİR, Halit ÇINARKA, Hülya YILMAZ, Nedime ALTINTAŞ.....	27-32
	Trabzon Göğüs Hastalıkları Hastanesi Çalışanlarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı <i>Seroprevalances of HBV, HCV and HIV Among Healthcare Workers of Trabzon Chest Diseases Hospital</i>	
5.	Çiğdem VARDAR-KANLİTEPE, Sümer ARAS, Demet CANSARAN-DUMAN.....	33-43
	Bitki İslahında Moleküler Belirteçlerin Kullanımı ve Gen Aktarımı <i>Application of the Molecular Marker and Gene Transfer in Plant Breeding</i>	
6.	Meryem JEFFERIES, Mustafa HACİÖMEROĞLU.....	45-51
	Gateway Klonlama Teknolojisine Genel Bakış: Daha Hızlı, Daha Kolay, Daha Etkin Bir Klonlama Yöntemi <i>General View on Gateway Cloning Technology: Faster, Easier, More Accurate Cloning Method</i>	

Sayı / Number: 2 Cilt / Vol: 67 Yıl / Year: 2010

1.	Ahmet KOLUMAN.....	57-64
	Piliç Kümesleri ve Kesimhanelerinde <i>Campylobacter jejuni</i> Kontaminasyonunun Belirlenmesi <i>Detection of <i>Campylobacter jejuni</i> Contamination in Poultry Houses and Slaughterhouses</i>	
2.	Mustafa ÇALIŞKAN.....	65-71
	Sentetik Piretroid Bir İnsektisit Olan Tetrametrin'in Albino Fare (<i>Mus musculus</i>)'lerin Serum Proteinleri Üzerine Etkileri <i>The Effects of the Synthetic Pyrethroid Insecticide Tetrametrin on the Serum Proteins of Albino Mice (<i>Mus musculus</i>)</i>	
3.	Muhittin KAYA, Berna HAMAMCI, Ülfet ÇETİNKAYA, Ozan YAMAN, Süleyman YAZAR.....	73-77
	Bir Lisede Öğrenim Gören Yabancı Uyruklu Erkek Öğrencilerde Selofan-Bant Yöntemi ile <i>Demodex</i> sp. Araştırılması <i>Investigation of <i>Demodex</i> sp. Using Cellophane Tape Method in Foreign Male Students in a High School</i>	
4.	Faruk ABİKE, Sema ZENGEROĞLU, Osman TEMİZKAN, Ahmet PAYASLI, Ömer Lütfi TAPISIZ.....	79-84
	Seröz ve Müsinöz Over Kanseleri ile Ki-67 İlişkisi <i>Correlation Between Ki-67 and Serous-Mucinous Ovarian Carcinomas</i>	
5.	Esin BAŞARAN, Sümer ARAS, Demet CANSARAN-DUMAN.....	85-96
	Genomik, Proteomik, Metabolomik Kavramlarına Genel Bakış ve Uygulama Alanları <i>General Outlook and Applications of Genomics, Proteomics and Metabolomics</i>	
6.	Birsen CAN DEMİRDÖĞEN.....	97-112
	Organofosfatlı Pestisit Zehirlenmeleri ve Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Enziminin Organofosfat Metabolizmasındaki Rolü <i>Organophosphate Pesticide Poisonings and the Role of Serum Paraoxonase 1 (PON1) Enzyme in Organophosphate Metabolism</i>	

Sayı / Number: 3 Cilt / Vol: 67 Yıl / Year: 2010		
1.	Maria Elena GONZÁLEZ, Roberto Cañete VILLAFRANCA, Giselle ÁLVAREZ, Katia BRITO..... <i>Giardia duodenalis</i> Enfeksiyonlarının Tedavisinde Nitazoksanid: Seknidazol İle Karşılaştırmalı Bir Çalışma Nitazoxanide for the Treatment of <i>Giardia duodenalis</i> Infection: a Comparative Trial with Secnidazole	113-119
2.	Berna HAMAMCI, Ülfet ÇETİNKAYA, Ozan YAMAN, Muhittin KAYA, Süleyman YAZAR..... Kayseri'deki Yabancı Uyruklu Lise Öğrencilerinde <i>Fasciola hepatica</i> Antikorlarının Araştırılması Investigation of <i>Fasciola hepatica</i> Antibodies in Foreign High School Students in Kayseri	121-126
3.	Müge OĞUZKAYA-ARTAN, Zeynep BAYKAN..... Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Bunu Etkileyen Faktörler The Evaluation of Knowledge and Influential Factors of Sexually Transmitted Diseases of Health Services Vocational College Students	127-133
4.	Birsan Can DEMİRDÖĞEN, Osman AYKUT, Zekiye BAKKALOĞLU..... Sigara Filtresinde Domuz Kanı Var mı ? Do Cigarette Filters Contain Pig's Blood ?	135-137
5.	Raika DURUSOY..... Laboratuvarların Bulaşıcı Hastalık Sürveyansında Doğrudan Rolü, Farklı Ülke Örnekleri ve Türkiye İçin Öneriler The Direct Role of Laboratories in the Surveillance of Communicable Diseases, Examples From Different Countries and Suggestions for Turkey	139-151
6.	Ahmet KARAKAŞ, Handan İLHAN, Vedat TURHAN..... Hayvan ve İnsan İsrınlıkları: Profilaksi ve Tedavi Yaklaşımı Animal and Human Bites: Prophylaxis and Approach to the Treatment	153-160

Sayı / Number: 4 Cilt / Vol: 67 Yıl / Year: 2010		
1.	Cihangir AKDEMİR, Nadi KESKİN, Hakan ÇOKSÜER..... Kütahya'da Vajinal Akıntılı Olgularda <i>Trichomonas vaginalis</i> Görülme Sıklığının Klasik Mikroskopi ve DNA Hibridizasyon Yöntemleriyle Araştırılması A Survey of Prevalence of <i>Trichomonas vaginalis</i> in Cases with Vaginal Discharge in Kütahya by Classic Microscopy and DNA Hybridization	161-166
2.	Zöhre Seray DÖNDERİCİ, Aytaç DÖNDERİCİ, Feşem BAŞARI..... Kaynak Sularının Fiziksel ve Kimyasal Kaliteleri Üzerine Bir Araştırma An Investigation on Physical and Chemical Quality of Spring Waters	167-172
3.	Faruk ABİKE, Sema ZENGEROĞLU..... Epitelyal Over Karsinomlarında PCNA Ekspresyonu PCNA Expression in Epithelial Ovarian Carcinomas	173-178
4.	Ahmet KARAKAŞ, Türker TÜRKER, Erol ARSLAN, Vedat TURHAN..... Van İlindeki Özel Bir Tıp Merkezine Başvuran Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella Duyarlılığının Araştırılması Investigation of Rubella Susceptibility Rate Among Women of Childbearing Age in a Private Medical Center, Van Province, Turkey	179-184
5.	Süleyman YAZAR, Ozan YAMAN, Ülfet ÇETİNKAYA, Berna HAMAMCI, Muhittin KAYA..... Bir Süredir Türkiye'de Yaşayan Nijeryalı Bir Öğrencide <i>Schistosoma haematobium</i> Enfeksiyonu <i>Schistosoma haematobium</i> Infection in a Nigerian Student Residing for a Period in Turkey	185-188
6.	Dirce GUILHEM, Luciana Neves Da Silva BAMPI, Roberto Cañete VILLAFRANCA..... Araştırmada Sorumluluklar: Sponsorların Rolü Responsibilities In Research: The Roles of Sponsors	189-197
7.	Oral DİNLER, Oğuzhan YAVUZ..... Kenelerden Korunmak Amacıyla Kullanılan Repellent (Kovucu) Maddeler Ve Toksikolojik Değerlendirilmesi Repellent Compounds Used for Protection From Ticks and Their Toxicological Evaluation	199-212

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE

REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI / REFİK SAYDAM NATIONAL PUBLIC HEALTH AGENCY

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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

Yayınlanmasını 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 evaluation by 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.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı / Refik Saydam National Public Health Agency

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

Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

Cemal Gürsel Cad. No: 18 06100 Sıhhiye-ANKARA-TÜRKİYE

Tel/Phone: 0312 458 23 64

Faks/Fax: 0312 458 24 08

e-posta/e-mail: turkhijyen@rshm.gov.tr

