



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

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

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

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 78 ■ Sayı/Number 4 ■ Yıl/Year 2021

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına

On behalf of General Directorate of Public Health

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

EDİTÖR

EDITOR IN CHIEF

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

EDİTÖR YARDIMCILARI

DEPUTY EDITORS

Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN (TOBB ETÜ Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Demet CANSARAN-DUMAN (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enst.)

Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Dr. Öğrt. Üye. Pınar KAYNAR (Hitit Üniversitesi Alaca Avni Çelik MYO)

YAYIN KURULU

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK (Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Fatih BAKIR (Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Selin NAR-ÖTGÜN (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Doç. Dr. Cemile SÖNMEZ (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Doç. Dr. Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK (Marmara Üniversitesi Pendik EAH)

Gıda Müh. Şule ŞENSES-ERGÜL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

İSTATİSTİK EDİTÖRLERİ

STATISTICAL EDITORS

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

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

İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

ENGLISH LANGUAGE EDITOR

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

TEKNİK KURUL

TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMERT (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Zeynep KÖSEOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Selahattin TAŞOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Gülşay GÜLTAY (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

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

Baskı ve Cilt / Press and Binding :

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

Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

Aralık - 2021 / December - 2021

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç

Anna PAPA, Yunanistan

Aziz SANCAR, ABD

Cristina DOMINGO, Almanya

Daniel MOTLHANKA, Botsvana

Dwight D. BOWMAN, ABD

Isme HUMOLLI, Kosova

Isuf DEDUSHAJ, Kosova

Iva CHRISTOVA, Bulgaristan

Johan LINDH, İsveç

Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail

Manfred WEIDMANN, İngiltere

Paul HEYMAN, Belçika

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba

Sıraç DİLBER, İsveç

Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya

Takashi AKAMATSU, Japonya

Varalakshmi ELANGO, Hindistan

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Abdülkadir HALKMAN, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADİLOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Aykut ÖZKUL, Ankara

Ayşegül GÖZALAN, Alanya

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Ankara

Banu ÇAKIR, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Afyonkarahisar

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Cemile SÖNMEZ, Ankara

Çağatay GÜLER, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ASLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Ebubekir CEYLAN, Ankara

Emrah RUH, Kıbrıs

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fehminaz TEMEL, Ankara

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

Gülnaz ÇULHA, Hatay

Gülnur TARHAN, Adıyaman

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

Hanefi ÖZBEK, İzmir

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

I) YAYIN İLKELERİ

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

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

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

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

Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.

Dergide yayımlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

II) ETİK KURALLAR

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

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

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

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

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

III) YAZIM KURALLARI

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

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

Yayımlanmak üzere gönderilecek yazılar;

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

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

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

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

a. Yazımın başlığı kısa olmalı ve küçük harfle yazılmalıdır.

b. Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.

c. Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka yazılmalıdır. Herhangi bir ticari ürün ve/veya şirketle bir ilişki yoksa, başvuru yazısında belirtilmelidir.

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

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

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

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

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

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

8. Araştırma yazıları;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TÜRK HİJYEN VE DENEYSSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAYIN İLKELERİ YAZIM KURALLARI

- **Kitap:** Yazar(lar)ın soyadı adının baş harf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.
- **Örnek:** Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immun Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.
- **Kitap bölümü:** Bölüm yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i ed/eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.
- **Örnek:** Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.
- **Web adresi:** Eğer doğrudan "web" adresi referans olarak kullanılacaksa adres ile birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarih de belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.
- **Kongre bildirisi:** Entrala E, Mascaro C. New structural findings in Cryptosporidium parvum oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October,10-14, Izmir-Turkey. 1994.
- **Tez:** Bilhan Ö. Labirent savakların hidrolik karakteristiklerinin deneysel olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005. GenBank/DNA dizi analizi: Gen kalıtım numaraları ve DNA dizileri makale içinde kaynak olarak gösterilmelidir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi için "National Library of Medicine" adresinde "National Center for Biotechnical Information (NCBI)" bölümüne bakınız.
- **Şekil ve Tablolar:** Her tablo veya şekil ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, "Tablo 1." şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne

yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*,+,,+,+, v.b.) kullanılmalıdır. Fotoğraflar "jpeg" formatında ve en az 300 dpi olmalıdır. Baskı kalitesinin artırılması için gerekli olduğu durumlarda fotoğrafların orijinal halleri talep edilebilir.

9. **Araştırma Makalesi** türü yazılar için kaynak sayısı **en fazla 40** olmalıdır.
10. **Derleme** türü yazılarda tercihen yazar sayısı ikiden fazla olmamalıdır. Yazar(lar) daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olması; bu deneyimlerini derleme yazısında tartışmalı ve kaynak olarak göstermelidir. Derlemelerde Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (**en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir**) ve anahtar sözcükler bulunmalıdır. Derleme türü yazılar için kaynak sayısı **en fazla 60** olmalıdır.
11. **Olgu sunumlarında** metin yedi sayfayı aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet ve anahtar sözcükler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgu sunumu türü yazılar için kaynak sayısı **en fazla 20** olmalıdır.
12. **Editöre Mektup:** Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulu'nun inceleme ve değerlendirmesinin ardından yayınlanır. Editöre Mektup bir sayfayı aşmamalı ve kaynak sayısı **en fazla 10** olmalıdır.
13. **Teknik Rapor** türü yazılar ilgili alanda önemli katkısı olabilecek bilgileri içermelidir. Teknik raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce olmak üzere anahtar kelimeler yer almalıdır. Kaynak sayısı **en fazla 10** olmalıdır.
14. Bu kuralara uygun olmayan metinler kabul edilmez.
15. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

ETİK İLKELER

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

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

ÇIKAR ÇATIŞMASI POLİTİKASI

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

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

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

YAYIN POLİTİKASI ve SÜRECİ

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

Makalelerin tıbbi ve etik sorumluluğu yazarlara ve telif hakları THDBD'ye aittir. Makalelerin ve kaynakların içeriğinden, yayımlanan makalelerdeki veriler, fikirler ve ifadelerden yazarlar sorumludur; editörler, yayın kurulu ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bu konularda herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Makaleler gönderildikten sonra öncelikle editörler tarafından değerlendirilmektedir. Editörler hakem değerlendirme sürecinden önce makalelerin THDBD yazım kurallarına uygun yazılıp yazılmadığını değerlendirmektedirler. Bu kurallara göre yazılmayan makaleler değerlendirilmeye alınmamaktadır. Sonrasında, makalenin değerlendirilmesi için iki hakem atanır. Hakemler aynı alanda yayınları olan uzmanlar arasından seçilir. Makaleler ihtiyaç halinde istatistik editörü tarafından da kontrol edilebilir. Tüm makaleler İngilizce dil editörü tarafından da incelenir. Hakemlere değerlendirme için 20 gün süre verilmektedir ve eğer herhangi bir düzeltme istenirse yazarların gerekli düzeltmeleri yapmak için 30 gün süresi vardır. Editör, editör yardımcıları, istatistik editörü ve İngilizce dil editörü kabul edilen makalenin asıl anlamını değiştirmeyen küçük düzeltmeler yapabilirler.

THDBD, bireysel kullanıcıları ve kurumların ücretsiz kullanımını mümkün kılan açık erişimli bir dergidir. Kullanıcıların makalelerin tam metinlerine, yayıncı veya yazarın izin almadan erişim sağlayarak, okuma amaçlı yüklemeye, kopyalama, dağıtma, çıktı alma, arama yapma işlemlerini gerçekleştirmelerine olanak verir. Bu sistem açık erişimli BOAI[1] tanımlaması ile uyumludur.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Tele : (0312) 565 55 79

Faks : (0312) 565 55 91

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

I) PUBLISHING POLICY

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

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

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

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

The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles The authors must fully obey the ethics of research and publication.

The copyright of the article published in the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology belongs to the Journal. Copyright fee is not paid to the authors.

II) ETHICAL RULES

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

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

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

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

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

III) WRITING RULES

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

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

Articles to be submitted for publication;

* Should have a high scientific level, be original and suitable for reference.

* Information and references should contain up-to-date data for the last 5 (five) years.

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

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

a. The title should be short and written in lower case.

b. The short title should not exceed 40 characters.

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

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

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

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

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

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

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

8. Research Articles;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Periodicals:** Author(s) Last Name initial(s) name of author(s) (if there are six or fewer authors, all authors should be written; if the number of authors are seven or more, only the first six of the authors should be written and the rest as

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

“et al”). The title of the article, the abbreviated name of the journal according to the Index Medicus, Year; Volume (Issue): The first and last page numbers.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **GenBank / DNA sequence analysis:** DNA sequences of genes and heredity

numbers should be given as references in the article. For more information, check “National Library of Medicine” and “National Center for Biotechnical Information (NCBI)”.

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

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

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

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

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

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

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

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

ETHICAL PRINCIPLES AND PUBLICATION POLICY

ETHICAL PRINCIPLES

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

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

CONFLICT OF INTEREST POLICY

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

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

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

PUBLICATION POLICY

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

The authors are responsible for the scientific and ethical liability of the manuscripts and the copyright of the manuscripts belongs to the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology. Authors are responsible for the contents of the manuscript and the references. The data, opinions and statements of published articles are authors' responsibility, and the Editors, Editorial Board and Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Public Health deny any responsibility on these subjects.

All manuscripts are underwent an initial process by the Editors after the submission. Editors firstly evaluates whether the manuscript is prepared according to the journal's manuscript submitting rules before peer review process. Manuscripts which are not appropriate for those rules will not be evaluated. Then, two reviewers are assigned for manuscript evaluation. Reviewers are selected among specialists who also have publications in literature in the same medical field. Articles might be checked by the statistical editor in addition if needed. All manuscripts are also inspected for English grammatical and manuscript preparation rules. 20 days are given for reviewer and, if any corrections are required, the author(s) has 30 days to make the requested corrections. The Editor-in-Chief, Associate Editors, statistical editor and English language editor may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main meaning of the manuscript.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI[1] definition of open access.

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

General Directorate of Public Health

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 55 91

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

YAYIN İLKELERİ

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

YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

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

EDITORIAL POLICY

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

CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne
www.turkhijyen.org adresinden online olarak makale gönderilebilir
Submissions can be made online at the address www.turkhijyen.org
to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Scopus

ResearchGate

CAS[®]

A division of the American Chemical Society

Google
scholar beta

Academic Journals Database
disseminating
quality controlled scientific knowledge

EBSCO
HOST Electronic
Journals
Service

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

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

TUBITAK
ULAKBİM

TURK MEDLINE
TÜRK MEDLINE

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

GENAMICS[™]
...research from your desktop

medoanet
Mediterranean Open Access Network

Open
J-Gate

İLETİŞİM

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editörlüğü

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

Tel: 0312 565 55 79

Faks: 0312 565 55 91

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

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

www.turkhijyen.org

CORRESPONDENCE

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

■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. Comparison of laboratory findings in PCR-positive and IgM-positive Crimean-Congo hemorrhagic fever cases
 PCR-pozitif ve IgM-pozitif Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
 Yasemin COŞGUN, Dilek MENEMENLİOĞLU, Ahmet SAFRAN, Burcu GÜRER GİRAY, Esma ÖDEVLİ, Seda GÜDÜL HAVUZ, Erkan ÖZMEN, Ali Korhan SİĞ, Ahmet AYDEMİR, Dilek YAGCI ÇAĞLAYIK, Gülay KORUKLUOĞLU, Seher TOPLUOĞLU, Selçuk KILIÇ
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.77854 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 401 - 410 
2. An altmetric study: Social attention based evaluation of top-100 publications about the COVID-19 pandemic from notification of the first case to the 6th month
 Altmetrik bir çalışma: COVID-19 pandemisinde ilk vakanın bildiriminden 6 ay sonrasına dek sosyal medya atıflarında liste başı olan 100 yayının değerlendirilmesi
 Mehmet DOKUR, Nüket GÜLER BAYSOY, Betül BORKU UYSAL, Mehmet KARADAĞ, Mahmut DEMİRBİLEK
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.66743 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 411 - 442 
3. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies
 Anti nükleer antikörlerin pozitif saptandığı hastalarda immunoblotting test sonuçlarının değerlendirilmesi
 Demet GÜR VURAL, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, İlkur BIYIK, Kemal BİLGİN, Asuman BİRİNCİ
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.24482 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 443 - 450 
4. Van yöresinde izole edilen dermatofitlerde tür tayini
 Species determination in dermatophytes isolated in Van region
 Hasan IRMAK, Hamza BOZKURT
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.96337 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 451 - 466 
5. Analysis of videos about malaria on YouTube: Evaluation of the Turkish and English content
 Sıtma ile ilgili YouTube videolarının analizi: Türkçe ve İngilizce içeriklerin değerlendirilmesi
 Sümeyye KAZANCIOĞLU, Hürrem BODUR
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.09699 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 467 - 476 
6. Turhal Devlet Hastanesi'ne kene ısırması ile başvuran olguların değerlendirilmesi
 Evaluation of the cases applied to Turhal State Hospital with tick-bite
 Emine TÜRKÖĞLU, Sedef Zeliha ÖNER
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.56689 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 477 - 486 
7. Hastanemiz cerrahi kliniklerine başvuran hastalarda preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı
 Preoperative HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevalence in patients admitted to surgical clinics of our hospital
 Hakan İGAN, Hayrunisa HANCI
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.61214 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 487 - 492 
8. Evaluation of retina and nerve fiber layers with swept source optic coherence tomography in inflammatory bowel diseases
 İnflamatuvar barsak hastalıklarında swept source optik koherens tomografi ile retina ve sinir lifi tabakalarının değerlendirilmesi
 Cenk Zeki FİKRET, Nil İrem UÇGUN, Filiz YILDIRIM, Enver AVCI, Mevlüt HAMAMCI
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.92342 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 493 - 498 
9. Ankara ve Kaş yöresindeki kedilerde *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin Sabin-Feldman boya testi ile araştırılması
 Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in cats in Ankara and Kaş region with Sabin-Feldman dye test
 Gül Bengisu GÜREL, Cahit BABÜR, Banuçiçek YÜCESAN, Özcan ÖZKAN
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.56563 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 499 - 506 
10. Trichomoniasis in pregnant women in South-East Iran: Diagnosis, frequency and factors affecting Güneydoğu İran'daki hamile kadınlarda *Trichomoniasis*: Tanı, sıklık ve etkileyen faktörler
 Alireza SALİMİ KHORASHAD, Vahid RAİSSİ, Anita Saleh MOHAMMADZADE, Soudabeh ETEMADİ, Omid RAİESİ, Maryam Mansouri NİA, Sadigheh Nouri DALİR
 Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.67984 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 507 - 516 

11. **Kandidemide epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi**
Evaluation of epidemiological features, risk factors and clinical course in candidemia
Pınar KORKMAZ, Duru MISTANOGLU ÖZATAĞ, Şevket YALIN, Aynur GÜLCAN, Hatil ASLAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.05926 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

517 - 524



12. **Farklı esansiyel yağların in vitro antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi**
Evaluation of in vitro antimicrobial effect of different essential oils
Rukiye ASLAN, Ayşe Hümeysra TAŞKIN KAFA, Mürşit HASBEK, Cem ÇELİK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.87864 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

525 - 534



13. **Investigation of chemical and microbiological properties of leblebi (roasted chickpeas) sold unpackaged in Çorum province**
Çorum ilinde paketsiz satılan leblebilerin kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin incelenmesi
Gamze Nur MÜJDECI, Filiz KAYALAR, Gülsün MEHDER, Fatma KILIÇ
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.44342 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

535 - 544



14. **Geriatrik enfeksiyonların epidemiyolojisi ve mortaliteye etkili faktörler**
Epidemiology of geriatric infections and factors affecting mortality
Sabahat ÇEKEN, Duygu MERT, Gökür YAPAR TOROS, Yüksel KOLUKISA, Habip GEDİK, Gülşen İSKENDER, Mustafa ERTEK
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.57704 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

545 - 554



■ Derleme / Review

15. **Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde diyet fitokimyasallarının olası rolleri**
The potential roles of dietary phytochemicals in the prevention and treatment of obesity
Büşra TURAN DEMİRCİ, Zehra BÜYÜKTUNCER
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2021.39260 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

555 - 566



Comparison of laboratory findings in PCR-positive and IgM-positive Crimean-Congo hemorrhagic fever cases

PCR-pozitif ve IgM-pozitif Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Yasemin COŞGUN¹ (ID), Dilek MENEMENLİOĞLU² (ID), Ahmet SAFRAN³ (ID), Burcu GÜRER GİRAY⁴ (ID), Esmâ ÖDEVİLİ⁵ (ID), Seda GÜDÜL HAVUZ⁶ (ID), Erkan ÖZMEN⁷ (ID), Ali Korhan SİĞ⁸ (ID), Ahmet AYDEMİR¹ (ID), Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK⁹ (ID), Gülay KORUKLUOĞLU¹ (ID), Seher TOPLUOĞLU³ (ID), Selçuk KILIÇ¹⁰ (ID)

ABSTRACT

Objective: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) develops in one-fifth of the individuals infected with the CCHF virus. The clinical course progresses very rapidly and can result in death within 7-10 days. The aim of this study is to determine whether there is a difference between the PCR-positive period and the IgM-positive period in terms of laboratory findings and to investigate the effect of the difference, if any, on the course of the disease.

Methods: Results of 5131 serum samples submitted to public health laboratories for the diagnosis of CCHF between January 1, 2015, and December 31, 2017, were included in the study. PCR and IFA IgM test results of these samples and other laboratory findings of the patients were evaluated. Findings were compared between fatal and non-fatal cases.

Results: When laboratory results of the PCR-positive period and IgM-positive period were compared, there was a statistically significant difference in terms

ÖZET

Amaç: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığı, KKKA virüsü ile enfekte bireylerin beşte birinde meydana gelir. Hastalığın klinik seyri çok hızlı ilerleyerek 7-10 gün içinde ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, laboratuvar bulguları açısından PCR-pozitif dönem ile IgM-pozitif dönem arasında fark olup olmadığını belirlemek, varsa farklılığın hastalığın seyrine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: 1 Ocak 2015 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında KKKA tanısı amacıyla halk sağlığı laboratuvarlarına gönderilen 5131 serum örneği çalışmaya dahil edildi. Bu örneklerin PCR ve IFA-IgM testi sonuçları ve hastaların diğer laboratuvar bulguları değerlendirildi. Yaşamını sürdüren ve ölümcül seyreden hastaların bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: PCR-pozitif dönem ve IgM-pozitif döneme ait laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında, kreatinin değeri, trombositopeni varlığı (<150.000), 20.000'in

¹Republic of Turkey, Ministry of Health, Public Health General Directorate, Microbiology Reference Laboratories and Biological Products Department, National Virology Reference Laboratory

²Hacettepe University Vaccine Institute

³Republic of Turkey, Ministry of Health, Public Health General Directorate, Zoonotic and Vector Borne Diseases Department

⁴Republic of Turkey, Ministry of Health, Ankara Provincial Health Directorate, Public Health Laboratory

⁵Republic of Turkey, Ministry of Health, Istanbul Provincial Health Directorate, Public Health Laboratory

⁶Republic of Turkey, Ministry of Health, Samsun Provincial Health Directorate, Bafra State Hospital

⁷İzmir Katip Celebi University, Atatürk Training and Research Hospital

⁸Republic of Turkey, Ministry of Health, Balıkesir Provincial Health Directorate, Atatürk State Hospital

⁹Marmara University, Pendik Training and Research Hospital

¹⁰University of Health Sciences, Gulhane Institute of Defensive Health Sciences



İletişim / Corresponding Author : Yasemin COŞGUN

Adnan Saygun Caddesi, No: 55 F blok 1. kat 06410 Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : yasemincoşgun2006@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 07.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.77854

Coşgun Y, Menemenlioğlu D, Safran A, Gürer Giray B, Ödevli E, GÜDÜL Havuz S, Özmen E, Siğ AK, Aydemir A, Yağcı Çağlayık D, Korukluoğlu G, Topluoğlu S, Kılıç S. Comparison of laboratory findings in PCR-positive and IgM-positive Crimean-Congo hemorrhagic fever cases. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 401 - 410

of creatinine value, presence of thrombocytopenia (<150,000), platelet count below 20,000, and creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and international normalized ratio (INR) levels ($p<0.05$). In the PCR-positive period, all of these findings were observed to increase detrimentally for the patient. In fatal cases; Presence of thrombocytopenia, platelet count of $\leq 20,000/\mu\text{L}$, $>2.5 \text{ mg / dL}$ creatinine level, and CK, LDH and INR values were found to be significantly higher ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, the PCR-positive period, or the period in which viremia continues, was found to be a critical period in which all findings deteriorated for the patients. Furthermore, the presence of thrombocytopenia with platelet levels below 20,000/ μL was the most common mortality-related finding ($p<0.001$). CK, LDH, and INR elevations were determined as other findings related to mortality. We believe these results will assist clinicians in predicting the prognosis and clinical management of the disease.

Key Words: CCHF, thrombocytopenia, fatality

altında trombosit sayısı, kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). PCR-pozitif dönemde tüm bu bulguların hasta açısından olumsuz yönde arttığı görüldü. Ölümcül seyreden olgularda; trombositopeni varlığı, $\leq 20.000 / \mu\text{L}$ trombosit sayısı, $>2.5 \text{ mg / dL}$ kreatinin düzeyi, ve CK, LDH ve INR değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda PCR-pozitif dönem veya vireminin devam ettiği dönem hastalar için tüm bulguların kötüleştiği kritik bir dönem olarak bulundu. Ayrıca, 20.000 / μL 'nin altında olan trombositopeni varlığı, ölümlle ilişkili en sık bulguydu ($p<0.001$). Mortalite ile ilgili diğer bulgular CK, LDH ve INR yükselmeleri olarak belirlendi. Bu sonuçların, hastalığın prognozunun tahmin edilmesi ve klinik yönetiminde klinisyenlere yardımcı olacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: KKKA, trombositopeni, ölüm

INTRODUCTION

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a zoonotic disease caused by the CCHF virus, which is a segmented, single-stranded, negative-polarized, enveloped RNA virus of the genus Nairovirus, belonging to the family Bunyaviridae, found in the arbovirus group. Transmission is caused by saliva and feces that the tick releases during bloodsucking (1,2). Symptoms of CCHF disease in humans are very severe, and the clinical picture develops in one-fifth of the individuals infected with the virus; the clinical course progresses very rapidly and can result in death within 7-10 days (1,3). Confirmed cases of CCHF were diagnosed for the first time in Turkey in 2002, and the disease still continues to be a public health

problem in some areas of the country; since 2002, a total of 10,543 cases were reported (4). Despite the increase in the number of annual cases until 2009, in the following years, the number of cases gradually decreased due to the continuous education of the public and health workers, the awareness of the public about the disease, tick control by application of acaricides to livestock, the timely and correct treatment approaches of experienced physicians, and other unknown reasons (4). Furthermore, it is seen that the case fatality rate in Turkey, which is around 5%, is much lower than the rates reported from other countries in which CCHF cases are found (4). The prognosis is worse in patients with hemorrhagic

findings (5,6).

There are four different periods of CCHF infection: the incubation, prehemorrhagic, hemorrhagic, and recovery periods. The incubation period is usually 1-3 days if the infection occurred with a tick bite; however, it may take up to 9 days. If the contamination is caused by contaminated blood, body fluids, tissues, or waste, this period lasts 5-6 days and can even last up to 13 days. The prehemorrhagic period lasts about 3 days (1-7 days). During this period, symptoms such as fever, headache, fatigue, joint and muscle pain, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, sore throat, and jaundice are seen. The disease is most commonly seen as petechiae-purpura in the hemorrhagic period. Epistaxis, hemoptysis, melena and hematuria are common clinical symptoms. It usually takes 2-3 days. In severe cases, diffuse intravascular coagulation, shock, nervous system dysfunction, coma, liver failure, kidney failure, and respiratory failure may develop. Death usually occurs between the 5th and 14th days of the disease (6,7). The recovery period begins within 10-20 days after the onset of the disease (1,2,6-8). Thrombocytopenia is a laboratory finding that is always seen in cases of CCHF disease. Elevation of alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), and LDH levels are followed by elevated levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), CK, and bilirubin (3-5). Significant deterioration occurs in prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and other clotting tests. (4-6). In non-fatal cases the laboratory findings, including complete blood counts and biochemical tests, usually, reach normal levels within 5-9 days (6-8). CCHF should be considered in cases of symptoms such as fever, myalgia, bleeding, tick bite history, residence in endemic areas or travel to these areas, suspected contact history, exposure to known viruses, platelet counts of $<150,000/\text{mm}^3$, and leukopenia (4,9). Some researchers have proposed some criteria in order to develop severity scoring systems to predict the prognosis and mortality of the disease (10-12).

These criteria consist of demographic, clinical and laboratory findings and constitute scores such as severity grading score (SGS) system and severity scoring index (SSI) that try to predict prognosis (11,12). Molecular and serological tests are used for laboratory diagnosis in CCHF. PCR positivity in clinical specimens, CCHF virus IgM positivity in serum samples or fourfold increase in specific IgG positivity are accepted as laboratory-positive (13-14). However, in severe cases, antibody response may not be detected (5,15). PCR is positive in the first 9-day period, and IgM is positive in the period between 7 days and four months after the onset of the disease (5,13,16). Clinically, the period of viremia and PCR positivity corresponds to the incubation, prehemorrhagic, and hemorrhagic periods, while the detection of IgM starts in the hemorrhagic period and continues for several months. IgG antibodies can also be found in serum at about days 7-10 of the disease and can be detected for up to five years (16). The aim of this study is to determine whether there is a significant difference between the PCR-positive period and IgM-positive period of CCHF in terms of disease findings and to investigate the effect of this difference in determining the prognosis of the disease.

MATERIAL and METHOD

Results of serum samples submitted to our public health laboratories for the diagnosis of CCHF between January 1, 2015, and December 31, 2017, were included in this study. A total of 5131 samples, 3317 of which were PCR and IgM negative, were included in the study. According to the laboratory algorithm, a sample sent to the laboratory for the first time from a patient is firstly PCR tested, reported if positive, and IgM test is not applied because it is diagnosed. If the expected second sample is sent at least 10 days after the same patient, only IgM test is applied, PCR test is not applied. Because now it is the time period where PCR becomes negative and IgM formation is expected. If the PCR test is found to be negative in

the first sample, the IgM test is definitely applied and if the IgM is positive, it means that the viremia period has passed and the antibody has started to form. The extract from each sample was tested using a real-time PCR kit (Altona, Hamburg, Germany) and its system (Rotor-Gene, Qiagen) for the presence of the CCHF virus. The IIFT CCHFV Mozaic 2 commercial kit (Euroimmun, Lübeck, Germany) was used for the CCHF virus IgM assay, and the results were examined under fluorescence microscopy. In addition to laboratory findings such as thrombocytopenia, platelet count, INR, and creatinine, CK, and LDH levels, demographic and anamnesis findings such as age, sex, and history of tick bite, or tick contact were also examined. Creatinine level was accepted as a criterion for renal failure at 2.5 mg / dL and above (17). Findings were compared according to PCR and IFA IgM positivity. Findings of non-fatal and fatal cases were also compared. The data were obtained from patient and laboratory information systems and laboratory book records and organized as an excell file.

Statistical analysis

Non-parametric data were expressed as medians and min-max, categorical data as percentages. Student's t-test was used to compare continuous

variables and Chi-square test was used for categorical variables. Proportions for categorical variables were compared using the chi square test. A value of $p < 0.05$ was considered significant in all analyses. The data were analyzed using SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

This study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee Number 2 (Date: 01.09.2021 and Number: E. Kurul - E2-21-770).

RESULTS

The average age of the patients was determined as 46.4 years. Considering the distribution by gender, 59.1% (882) of the patients were male and 40.9% (610) were female. Median age (min-max) was 49 (0-90) for females and 49 (0-84) for males and were similar.

Of the 5131 sera sent with CCHF prediagnosis, 1296 were positive for CCHF virus by PCR, 518 were positive for IFA IgM, and 3317 were negative for both PCR and IFA IgM. IFA IgM positivity was detected in the second samples sent to the laboratory from 321 PCR-positive patients. In only 197 of 1493 CCHF cases, the first samples were PCR-negative and IgM-positive (Table 1).

PCR-positive results, PCR-negative/IgM-positive results, and PCR-negative/IgM-negative results were

Table 1. Classification of patient and sample numbers according to PCR and IgM test results

Characteristics of the patients and sample groups	Number of cases or samples	Total number of cases	Total number of samples
Patient group with PCR positive results and the first sample received	1296	Total number of laboratory confirmed cases: 1493	Total number of samples: 5131
Patient group with PCR negative -IgM positive results and only one sample	197		
Patient group with PCR negative -IgM negative results and only one sample	3317		
Patient group whose 2 samples came 10 days apart and the first sample was PCR positive and the second sample was IgM positive	321		
Total number of IgM positive samples	518 (197 + 321)		

evaluated with other anamnesis and laboratory findings of the patients. When the laboratory results are compared, in the PCR positive group; creatinine value, presence of thrombocytopenia (<150,000), rate of platelet count below 20.000 and CK, LDH and INR levels were significantly higher than IgM positive group ($p < 0.05$). In the PCR-positive cases, all of these findings were elevated unfavorably for the patient. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of tick bite history ($p = 0.2187$). When laboratory results of the patients with fatal and non-fatal cases were compared, significant differences were found between creatinine level, presence of thrombocytopenia, thrombocyte levels of 20.000/ μL and less, and high CK, LDH and INR ($p < 0.05$) (Figure 1). In patients with PCR-negative/IgM-negative CCHF tests, the creatinine level was found to be significantly higher than in the CCHF-positive (PCR or IgM) group. In the negative group, the presence of thrombocytopenia, high INR, CK, and LDH levels was also quite common. When our study was evaluated in terms of tick biting history; There was

no significant difference between PCR-positive and PCR-negative / IgM-positive cases. Tick bite history was 59% in the PCR positive group, while 56% in the IgM positive group. Approximately 40% of the PCR and IgM negative patient group had a history of tick bite. The mortality rate was 4.1% (61/149) for the average of three years. All laboratory findings of the patients were higher in deceased patients, than that in non-fatal cases ($p < 0.05$). While PCR positivity was more prominent than IgM in fatal cases (p is $< .00001$), it was observed that IgM positivity was predominant in non-fatal ones (p is $< .00001$). However, history of tick bite was significantly more common in the latter group ($p = 0.0007$) (Figure 2).

DISCUSSION and CONCLUSION

Since CCHF is a disease with a variable clinical severity, determining some criteria in order to predict the prognosis of the disease can guide the clinician (5,6). There are some studies in this field on various

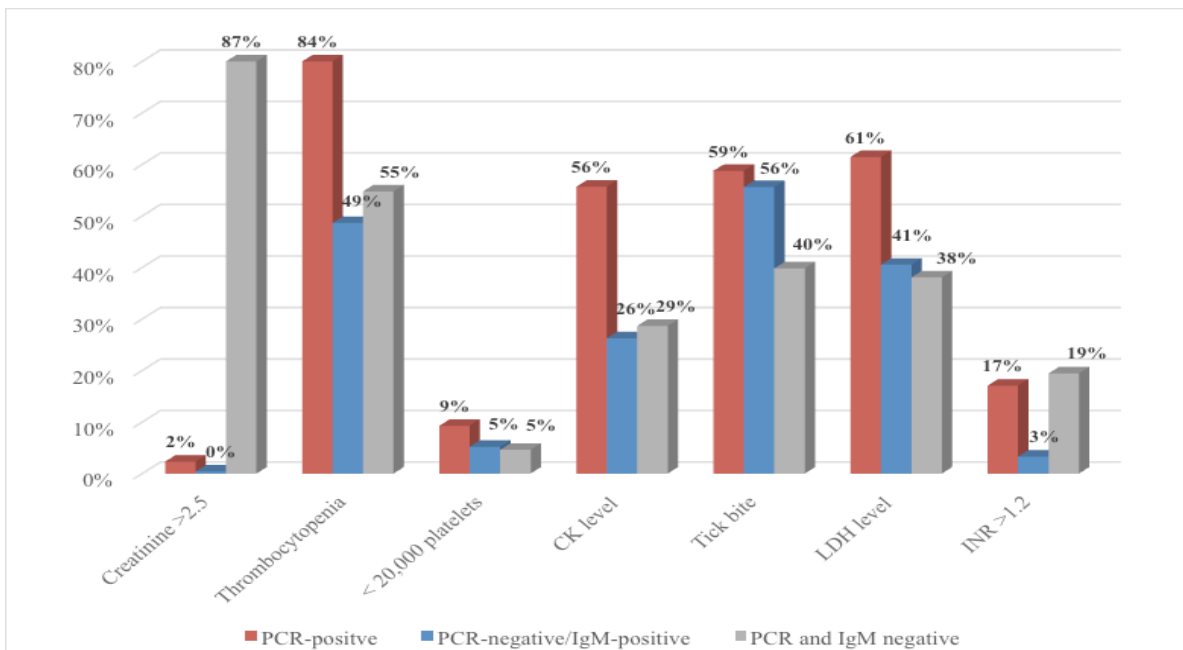


Figure 1. Laboratory findings of confirmed cases

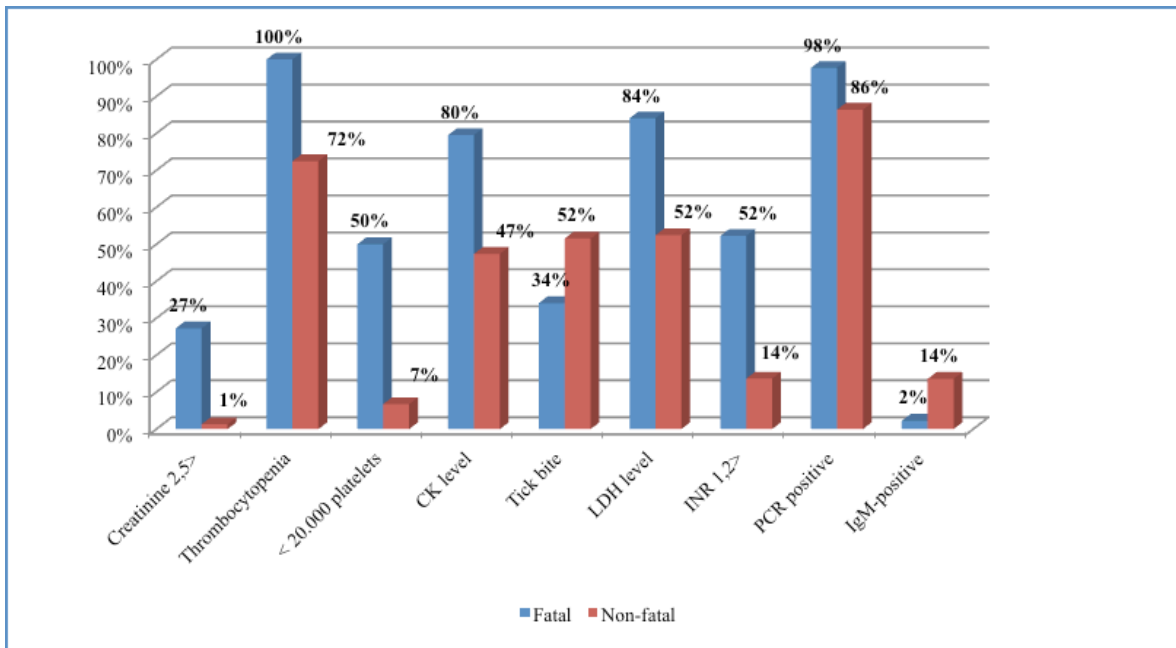


Figure 2. Laboratory findings of fatal and non-fatal cases

patient groups (10-12). In our study, 59.1% of the patients were male and 40.9% were female. Similarly, Sumer et al. (18) reported that 51.8% of CCHF patients were male, and 48.2% were female. Also, in a study by Bilgin et al. (19), 51.6% of patients were male and 48.4% were female. Thus, in consistent with other studies carried out in Turkey, a higher disease incidence was determined in men (18,19). This may be due to the fact that men are more likely to visit areas inhabited by ticks than women.

The average age of the patients included in our study was 46.4 years, which remained unchanged across the three years of our study. This age group might have been engaged in agriculture and livestock. Alternatively, the symptoms might be more apparent in this age group. Accordingly, average age of the patient group that required hospitalization was reported to be between 40 and 50 years, in previous studies (8,11,20).

In our study, 87% of 1493 cases determined in a 3-year period were diagnosed with the PCR test, 13% of them were found to be negative for the PCR

test and were diagnosed with IgM test positivity. This shows that serological tests must also be evaluated in cases that are found negative by PCR. This may be due to many reasons such as the late admission of patients with milder clinical findings to the hospital, overcoming the viremia period, the short duration of the viremia period, and the development of rapid antibody response.

When the laboratory findings of the PCR-positive and IgM-positive cases were compared; creatinine elevation, thrombocytopenia, platelet count below 20,000/ μ L, and CK, LDH, and INR elevations were significantly more prevalent in the PCR-positive cases. These findings show that laboratory findings or vital functions worsen during the viremia period. From another point of view, showing that these findings are progressing in a bad direction shows that the virus is still not cleared from the body and continues to damage. When these are coupled with endothelial damage, coagulation disorders, or organ failure during viremia, it is vital that the patient be diagnosed early by PCR testing and provided with

appropriate treatment (10,19,26).

In the IgM positive period, the fact that the laboratory findings are significantly better indicates that the patient started to recover with the immune response produced against the virus, and in fact, IgM positivity may be a good indicator. While PCR positivity was more prominent than IgM in fatal cases, IgM positivity was found to be predominant in non-fatal cases. Antibody development can be considered as a sign of good prognosis, the risk of death is higher as long as viremia continues and PCR positivity is seen. In some patients, an antibody response does not develop and, viremia continues, leading to cases which are usually very severe or fatal. Kaya et al. (5) reported that there was a correlation between fatalities and the absence of IgG production; while the serum anti-CCHF virus IgG levels in non-fatal cases increased rapidly during the monitoring period, insufficient IgG levels were seen in fatal cases. In patients with PCR-negative/IgM-negative CCHF tests, the creatinine level was found to be significantly higher than in the CCHF-positive (PCR or IgM) group. In the negative group, the presence of thrombocytopenia, high INR, CK, and LDH levels was also quite common. The high incidence of these findings in the negative group indicates that clinicians were aware of CCHF in the presence of these findings and sent samples to the laboratories.

When our study was evaluated in terms of tick biting history; There was no significant difference between PCR-positive and PCR-negative / IgM-positive cases. Tick bite history was 59% in the PCR positive group, while 56% in the IgM positive group. In other words, about 60% of the cases accepted as CCHF cases had a history of tick bite, and 40% did not. Even if there is no history of tick bite, it has been possible to detect these cases by sending samples to the laboratory from patients with findings suggestive of CCHF. In the studies, it has been reported that there is a history of tick bites in 55% to 65% of the cases. In our study, 57.9% of the patients with positive

CCHF tests had a history of tick bite. Similarly, Bilgin et al. (19), Hasanoglu et al. (20), Kaya et al. (5), and Copper et al. (6) reported it as 57.8%, 62.6%, 64.5% and 60%, respectively.

Interestingly, 40% of the CCHF PCR and IgM negative patient group had a history of tick bite. In this group of patients, despite the history of tick bite and presence of CCHF-like clinical and laboratory findings, there may be various reasons for not detecting positivity in the laboratory. If the patient is still considered to be a clinical case of CCHF, a new sample may need to be sent. Factors such as sampling time, suitable sample, appropriate sample transfer conditions, sensitivity of the test kit should be examined. If CCHF disease is excluded after laboratory results in the group with tick bite history, it should be kept in mind that other tick-borne viral or bacterial agents should also be investigated. On the other hand, in cases without tick bite history there may be various reasons such as contact with animals with ticks, contact with CCHF cases, separation of the tick after sucking blood and swelling, and the patient not being aware of this.

In studies in Turkey, mortality rates were calculated to be about 5% (4,14,21), whereas this rate is much higher in other countries reporting cases of CCHF (15,22). In our study, the average three-year mortality rate among CCHF cases was calculated as 4.13% (61/1492), which is similar to the average mortality rate in our country (4,21). The reason why the mortality rates due to CCHF disease in Turkey are lower than in other countries, can be explained by factors such as the strong surveillance system maintained in our country, the experience of physicians in the regions where the disease is endemic, prevention from the disease, early diagnosis and treatment thanks to strong training strategies (4,14,21).

When the laboratory findings of fatal and non-fatal cases are compared, creatinine elevation (>2.5), the presence of thrombocytopenia, platelet count below 20,000/ μ L, and elevated CK, LDH, and INR

levels were found to be significantly more common in fatal cases than non-fatal cases. Some studies have reported that these and additional findings can be used to predict fatal or poor prognosis (5,10-12,23-27). Tasdelen et al. reported that, advanced age, late admission, low platelet count, prolonged PT and PTT values, and elevated AST, ALT, CK, and LDH levels might be early indicators of poor prognosis in patients with CCHF (25). Kazancıoğlu et al. reported that elevated urea and aPTT levels were associated with mortality in CCHF patients (28). Mardani et al. found no difference in hemoglobin, platelet, AST, and GGT levels and erythrocyte sedimentation rates between the fatal and non-fatal cases. However, they reported that leukocyte counts were significantly lower and ALT, ALP, LDH, CK, and C-reactive protein levels were significantly higher in the fatal cases (9). Swanepoel et al. reported that in the early stages of the disease, if platelet counts are lower than $20 \times 10^9/L$, AST levels are above 200 U/L, ALT levels are above 50 U/L, aPTT is 60 seconds or more, or fibrinogen is 110 mg/dL or lower, the risk of mortality is above 90% (10). Hasanoglu et al. reported that the probability of survival in patients with AST of >1130 U/L, ALT of >490 U/L, CK of >505 U/L, LDH of >980 U/L, platelet count of $<23,000$, and creatinine of >1.4 was significantly reduced (20).

In summary, in our study, creatinine level of >2.5 and CK, LDH, and INR elevations were significantly more common in fatal cases compared to non-fatal cases. Thrombocytopenia was found in 84% of the non-fatal cases and all of the fatal cases. Platelet counts of $20,000/mm^3$ or less were present in 50% of the fatal cases, but only 8% of the non-fatal cases had platelet counts below 20,000. A history of tick bite was statistically significantly more common in non-fatal cases. It is an interesting finding that the presence of tick bites in deceased patients was lower than the rate seen in non-fatal cases. It is thought that deceased patients might not have noticed the tick bite, or there was no tick bite history and they contracted the virus due to direct contact with the

body fluids of animals that were carrying the virus. This may lead to a more lethal outcome as these patients might have presented to the hospital later, creating a delay in their treatment. In patients with a history of tick bite, it was thought that the probability of survival increased due to reasons such as early removal of the tick, exposure to less virus load, and earlier treatment.

The limitations of our study include the inability to examine findings such as AST, ALT increase, PT-aPTT prolongation in CCHF disease, the absence of IgM results in the first samples with PCR positivity, PCR and IgG test not performed on second samples and the analyzed data covering only a three-year period.

In conclusion, in our study, the PCR-positive cases displayed elevated levels of creatinine value, presence of thrombocytopenia ($<150,000$), platelet count below 20,000, and CK, LDH, and INR levels than PCR-negative/IgM-positive. Furthermore, the presence of thrombocytopenia, particularly with platelet levels below 20,000, was the finding most associated with mortality. CK, LDH, and INR elevations were determined as other parameters related to mortality. It is beneficial to use PCR and serological tests together in the laboratory diagnosis of CCHF. Indication of antibody formation by the evaluation of a second set of samples in CCHF cases in 10 days after PCR positivity is detected may be an indicator for the good prognosis of the patient as well as for the confirmation of the laboratory diagnosis. The fact that the patient was in the PCR positive period, did not develop antibodies, and the platelet count was below 20,000 were the most important risk factors in terms of fatality. Interestingly, the presence of a history of tick bite was among the criteria for good prognosis. Clinical parameters are important as indicators to predict the prognosis of the patient and the probability of death. Since laboratory findings provide quantitative and objective data, it is much more beneficial to develop and use severity scoring systems using these parameters. We believe that

our results will assist clinicians in case management, such as in commenting on the prognosis of the disease, administering supportive care, starting or

interrupting ribavirin therapy, admitting the patient to the intensive care unit, or referring the patient to a better equipped hospital.

ACKNOWLEDGMENT

We want to thank all the physicians, assistant health personnel, and laboratory staff involved in the management of these CCHF patients.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee Number 2 (Date: : 01.09.2021 and Number: E. Kurul - E2-21-770).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:203-14.
2. Akın L. Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:134-43.
3. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *ANKEM Derg* 2009;23:234-40.
4. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-kkka> (Accessed 08.09.2019).
5. Kaya S, Elaldi N, Kubar A, Gursoy N, Yilmaz M, Karakus G, et al. Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *BMC Infect Dis.* 2014;28:14:416.
6. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* 2005;54:385-9.
7. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: klinik özellikler. *KLİMİK Derg* 2004;17:59-61.
8. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1379-84.
9. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1613-8.

10. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11:794-800.
11. Bakir M, Gozel MG, Koksali I, Asik Z, Gunal O, Yilmaz H, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:325-30.
12. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1270-4.
13. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, Ghiasi SM, Mirahmadi R, Haeri A, et al. Surveillance and laboratory detection system of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. *Transbound Emerg Dis.* 2008;55:200-4.
14. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011;90:85-92.
15. Keshtkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, Mardani M, Holakouie-Naieni K. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Antiviral Res.* 2013;100:20-8.
16. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11:801-6.
17. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care.* 2009;13(3):211. doi:10.1186/cc7759.
18. Sumer A. The evaluation of the patients who were admitted to the emergency department of Kaş State Hospital because of tick biting. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2010;16:49-53.
19. Bilgin G, Ataman Hatipoglu C, Altun S, Bulut C, Kinikli S, Demiröz AP. An investigation of pulmonary findings of Crimean-Congo haemorrhagic fever patients. *Send to Turk J Med Sci.* 2014;44:162-7.
20. Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, Kocak Tufan Z, Yagci-Caglayik D, Guven T, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. *J Clin Virol.* 2016;75:42-6.
21. Inci A. The Prevalence of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever and the Significance of Geographic, Climatic Features, and Tick Abundance, *Klimik Derg.* 2015;28: 68-71.
22. Durrani AB, Shaikh M, Khan Z. Congo crimean hemorrhagic Fever in balochistan. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007;17:543-5.
23. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştug A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008; 12:374-9.
24. Yilmaz G, Koksali I, Topbas M, Yilmaz H, Aksoy F. The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: severity prediction criteria. *J Clin Virol.* 2010;47:361-5.
25. Tasdelen Fisgin N, Tanyel E, Doganci L, Tulek. Risk factors for fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct.* 2009;39:158-60.
26. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, Yilmaz M, Akinci E, Eren S, et al. Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Clin Lab Anal.* 2010;24:163-6.
27. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA, Ertem GT, Erdinc FS, Kilic EK, et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010;42:516-1.
28. Kazancioglu S, Akinci E, Baştug A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, et al. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? *Turk J Med Sci.* 2016;46:328-34.

An altmetric study: Social attention based evaluation of top-100 publications about the COVID-19 pandemic from notification of the first case to the 6th month

Altmetrik bir çalışma: COVID-19 pandemisinde ilk vakanın bildiriminden 6 ay sonrasına dek sosyal medya atıflarında liste başı olan 100 yayının değerlendirilmesi

Mehmet DOKUR¹ (ID), Nüket GÜLER BAYSOY² (ID), Betül BORKU UYSAL³ (ID), Mehmet KARADAĞ⁴ (ID), Mahmut DEMİRBİLEK¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Altmetrics, or alternative-metrics, have recently emerged as a web-based metrics measuring the impact of an individual article in social media accounts with an emphasis on the public attention/engagement with the research output. Aim of this study is to perform mid-2020 altmetric analysis of top-100 articles about COVID-19 that provoked the most online attention.

Methods: Altmetric Explorer search was performed in June 3th ,2020. After ranked by altmetric attention score (AAS: an automatically calculated weighted count of all of the attention a research output has received in social media), articles that are not related by COVID-19 were excluded and the first-100 COVID-19-related articles were analyzed. Variables evaluated were (I) AAS, (II) dimensions-badge (interactive visualizations that showcase the citation data origins for individual publications), (III) month of publication, (IV) distribution of web-sources, (V) demographic-breakdown type distributions of citations, (VI) geographic-breakdown type distributions of citations, (VII) level-of-evidence (decided using SIGN-Criteria) (VIII) Q-categories of

ÖZET

Amaç: "Altmetrik" veya "alternatif" ölçümler, tek bir makalenin sosyal medya hesaplarındaki etkisini ölçen yeni bir değerlendirme türüdür ve kamuoyunun makaleye gösterdiği ilgiyi dikkate alan web tabanlı ölçümlerdir. Bu çalışmanın amacı, 2020 ortalarında COVID-19 hakkında en fazla çevrimiçi ilgiyi uyandıran ilk 100 bilimsel yayının altmetrik analizini yapmaktır.

Yöntem: Makale taraması 3 Haziran 2020 tarihinde Altmetric Explorer web sitesinde gerçekleştirilmiş, tüm makaleler aldıkları AAS (Altmetric Attention Score; bir araştırma çıktısının sosyal medyada aldığı tüm ilginin otomatik olarak hesaplanan ağırlıklı sayımı) değerine göre yüksekte düşüğe sıralandıktan sonra COVID-19 ile ilişkisi olmayanlar elenmiş ve COVID-19 ile ilişkili ilk 100 makale analiz edilmiştir. Araştırmada incelenen değişkenler şunlardır: (I) AAS, (II) dimensions-badge (tek bir yayın için atıf verilerinin kökenlerini gösteren etkileşimli görselleştirme), (III) makalenin yayımlandığı ay, (IV) web kaynaklarının dağılımı, (V) atıfların demografik dağılımı, (VI) atıfların coğrafi dağılımı, (VII) SIGN-kriterlerine göre makalenin kamt

¹Biruni University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Istanbul

²Biruni University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul

³Biruni University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul

⁴Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Hatay



İletişim / Corresponding Author : Mehmet DOKUR

Eski Londra Asfaltı No: 11 Florya - Küçükçekmece 34250 İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail : mdokur@biruni.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 08.11.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.66743

Dokur M, Güler Baysoy N, Borku Uysal B, Karadağ M, Demirbilek M. An altmetric study: Social attention based evaluation of top-100 publications about the COVID-19 pandemic from notification of the first case to the 6th month. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 411 - 442

scientific journals, and (IX) h-index. Descriptive and correlational statistics were performed. Kruskal-Wallis test was used for AAS and dimensions-badge value comparisons while post-hoc analyses were performed by Dunn test. Spearman correlation coefficients were calculated to detect linear relationship between numerical variables. Analyses were performed by SPSS-23.0 and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Most (74%) of the disseminated articles were published in Q1-journals while evidence levels were mostly level-3/level-4. Content of the first 3 articles was about the impact of non-pharmaceutical interventions, origin of COVID-19 and chloroquine usage, respectively. There was no significant difference between AAS in different months ($p=0.673$) but dimensions-badges in January were significantly higher ($p < 0.05$). There was a weak positive correlation between AAS and dimensions-badge ($r=0.250$; $p=0.017$).

Conclusion: Dimensions-badge and AAS results revealed that academia discussed COVID-19 much more in the first-month of pandemic, but then interests continued parallelly in academia and other social media platforms, including public. Academicians have discussed experiences of large-patient series but public preferred what is potentially protective or risky for them. Although enormously fast accumulation and dissemination of new scientific publications were witnessed, it seems sens-clinique rather than strict evidence-based-advice transferred to journals. Because infodemic is another emerging problem, every scientist should be ethically more responsible about the publication they choose to disseminate. Interpretations/public-messages of scientists might also be critical, given the fact that only 15% of discussed Covid-19 articles was in level-1/level-2 evidence.

Key Words: Altmetrics, COVID-19, public health, social attention, infodemic, web-based metrics, electronic platforms, level-of-evidence

düzeyi (VIII), dergilerin Q-kategorileri ve (IX) h-indeksi. Tanımlayıcı istatistikler ve korelasyon analizi yapılmış; AAS ile dimensions-badge değerleri karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi, post-hoc analizlerde Dunn testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi tespit etmek için Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Analizler SPSS 23.0 ile gerçekleştirilmiştir ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Sosyal medyada paylaşılmış makalelerin çoğu (%74) Q1 dergilerde yayımlanırken, kanıt düzeyleri çoğunlukla düzey-3 ve düzey-4 seviyesinde kalmıştır. İlk 3 makalenin içeriği sırasıyla, ilaç dışı müdahalelerin etkisi, COVID-19'un kökeni ve klorokin kullanımı ile ilgilidir. Farklı aylarda AAS değerleri arasında anlamlı bir fark yok iken ($p=0,673$), dimensions-badge değerleri Ocak ayında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). AAS ile dimensions-badge değerleri arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.250$; $p=0.017$).

Sonuç: Dimensions-badge ve AAS incelemeleri, pandeminin ilk ayında akademinin COVID-19'u daha fazla tartıştığını, ancak sonrasında ilgilerin halk dahil diğer sosyal medya platformlarında paralel olarak devam ettiğini göstermektedir. Akademisyenler geniş hasta serilerine ilişkin deneyimleri tartışırken, halk, kendileri için potansiyel olarak koruyucu veya riskli olanı paylaşmayı tercih etmiştir. Yeni bilimsel yayınlar hızlı şekilde birikmiş ve sosyal medya platformlarında paylaşılmış olmasına karşın, dergilere kanıta dayalı kesin tavsiyelerden ziyade, sezgisel yönelimlerin (sens clinique) aktarıldığı hissedilmektedir. Ortaya çıkan infodemi sorunu nedeniyle, her bilim insanı, paylaşmayı seçtiği yayın konusunda etik açıdan daha fazla sorumluluk duymalıdır. Tartışılan COVID-19 makalelerinin yalnızca %15'inin düzey-1 ve düzey-2 kanıtta olduğu gerçeği göz önüne alındığında, bilim insanlarının yorumları ve halka açık mesajları kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Altmetrik, COVID-19, halk sağlığı, sosyal ilgi, infodemi, web-tabanlı ölçümler, elektronik platformlar, kanıt düzeyi

INTRODUCTION

The rapidly spreading outbreak of SARS-CoV-2, which first emerged in Wuhan, Hubei Province in China in December 2019, was declared a global pandemic on 11th March 2020 and the disease officially named COVID-19 on February 12, 2020, by the World Health Organization (WHO) (1,2). Propagation of the pandemic is so fast and devastating that there were 6 287 771 confirmed cases and 379 941 deaths globally on June 3, 2020, when the web search was performed in this Altmetric Explorer study (3). COVID-19 is so new and secretive that attracts attention in every walk of life. Because there is very limited background about this new virus and disease, newly generated scientific knowledge being shared intensely with great interest in electronic platforms creating a huge flow of information in a short time interval.

Altmetrics are “a spectrum of social media-based metrics” (4) or a newly emerged web-based-metrics promptly measuring the “dissemination impact” of an individual article in social media accounts (5) and stands for the abbreviation for “alternative metrics” or “article-level metrics” (6). Contrary to citation-based metrics (such as journal impact factor and h-index) which reflect the citing dynamics of articles or books, this new method also detects, lists, and evaluates articles most discussed/disseminated in electronic literature, social media accounts, blogs, podcasts, and news media (7). Altmetrics reflect the attention of the general public; in other words, they emphasize the public attention/engagement with the research output. Altmetrics therefore complete citation-based metrics with qualitative data (8). Citation-based methods are criticized because they are slow (9), weak (10), and based on journals, not the articles they contain (11). On the other hand, altmetrics are “quicker to accumulate” and “capture more diverse impacts” (www.altmetric.com) (12). Because citations take a long time to accumulate but altmetrics eliminate time-cite-based bias and reflecting the social media interest in a standard

mathematical approach, we decided altmetric analysis is a good quantification way for the evaluation of COVID-19 pandemic related article-burst.

This study aims to perform an Altmetric Explorer search at the 6th month of the declaration of the first case of SARS-CoV-2 and to evaluate top-100 publications about COVID-19 that provoked the most online attention; thus, exhibiting an insight into the impact of scientific milieu on different platforms in mid-year of the pandemic.

MATERIAL and METHOD

This web-based study does not necessitate approval by an ethics committee because the authors performed a secondary analysis of the published documents and no patient data was used. All authors declare that the research was conducted following the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”. “The Altmetric Explorer” web database used in this study is available on a site license basis, so approval was gained from its original organization in the United Kingdom.

Altmetric Explorer search was performed on 03rd June 2020, within the 6th month of the declared initial case of COVID-19. Because publications about the COVID-19 pandemic were already on the top-ranked ones on the Altmetric Explorer website, there was no need to use keyword-based search. Therefore, all publications are ranked by their Altmetric Attention Score (AAS: an automatically calculated weighted count of all of the attention a research output has received in social media), publications that are not related to COVID-19 were excluded and the first 100 COVID-related publications were analyzed. This method enabled us to avoid key-word related misses and reflected the real rating of articles in Altmetric Explorer (www.altmetric.com).

Variables evaluated in this study are listed below:

(I) Altmetric Attention Score (AAS): The Altmetric attention score is an automatically calculated, weighted count of all of the attention a research output has received. The score of a publication rises as more people mention it. It simply shows where citations originate from; namely, they originate from public policy documents, mainstream media, online reference managers (Mendeley), post-publication peer-review platforms (Publons, Pubpeer), Wikipedia, Open Syllabus Project, patent offices (IFI CLAIMS), blogs, citations (including Web of Science), research highlights from Faculty Opinions, social media (Twitter, LinkedIn, Google+, Sina Weibo and Pinterest) or Multimedia and other online platforms (YouTube, Reddit). In the webpage of Altmetric Explorer (www.altmetric.com) each web source has given a unique color and citation origins exhibited in donut shape in a weighted manner. The amount of each color in the donut changes depending on which sources a research output has received attention from, so one can understand at a glance that where an individual publication was cited most (12).

(II) Dimensions-badge: Dimensions-badge is the summary of the web origin of citations about the publication in concern. It is a special calculation that summarizes 4 different metrics of a publication: (a) total citations, (b) recent citations, (c) Field Citation Ratio (FCR) indicating the relative citation performance of an article when compared to similarly-aged articles in its Fields of Research area and (d) Relative Citation Ratio (RCR) is an article-level metric that indicates the relative citation performance of an article when compared to other articles in its area of research, as defined by the subject area of the articles that cite it (12).

(III) Month of publication: In this study, we evaluated how AAS and dimensions-badge values distributed and changed on monthly basis for top-100 publications. Distribution of AAS and dimensions-badge mean values of articles are given in scientific journal basis, also. Correlation between dimensions-

badge and AAS values were evaluated and detailed with regression analysis.

Additionally, **(IV) distribution of web sources**, **(V) demographic breakdown type**, and **(VI) geographic breakdown type distributions of citations/disseminations for top-100 COVID-19 publications** were summarized.

(VII) Level of evidence of the research: SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Criteria were used to decide evidence levels of publications in concern (13) (<https://www.sign.ac.uk/media/1052/sign100.pdf>). Briefly; Level-1: meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs; Level-2: systematic reviews of case-control or cohort studies; cohorts, case-control studies; Level-3: Nonanalytical studies, such as case reports, case series; Level-4: Expert opinion, animal studies, physiologic laboratory studies. In this altmetric study, the level of evidence distribution of top-100 COVID-19 publications is summarized.

Among those top-100 publications, articles published in scientific journals are also evaluated according to some bibliometric aspects, as given in items (H) and (I).

(VIII) Q-categories of journals that contain the articles in concern. The Q categories of the journals reflect the citation performance of a given journal and its place in the community of journals in the given scientific category (14). In this study, journal ranking quartiles (Q1 to Q4) of those articles detected from the webpage of Scimago (15) and summarized with descriptive statistics.

(IX) Hirsh (h)-index: The h-index is an author-level metric that measures both the productivity and citation impact of the publications of a scientist or scholar (16). After h-index of the author in concern in the publication were noted from Web of Science; bibliometric (h-index) and altmetric parameters (AAS and dimensions-badge) were compared and interpreted.

Statistical analysis

Descriptive and correlational statistics were performed; mean \pm SD/min-max for numerical and number/percentage for categorical values are given. Kruskal-Wallis test was used for altmetric and dimensions-badge value comparisons while post-hoc analyses were performed by Dunn test. Spearman correlation coefficients were calculated to detect a linear relationship between numerical variables. Beta coefficients were estimated by univariate linear regression analysis. All statistical analyses were performed by using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 21.0 package program and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Descriptive Data

Among the top-100 publications with the highest AAS in Altmetric Explorer homepage (<https://www.altmetric.com/>), 67 was related to COVID-19 and the top-100 COVID-19 publications were extracted amongst the first 145 AAS-ranked publications. The top-100 publication list is given in Appendix 1 with some basic descriptive values such as where it is published; the main subject, AAS, and dimensions-badge values of each publication. Briefly, the content of the first 3 articles was about the impact of non-pharmaceutical interventions on virus transmission, the origin of SARS-CoV-2 and, chloroquine usage, respectively. Publication-year was 2020 for 96% of publications; two were published in 2015 while one in 2007 and one in 2005. The distribution of top-100 publications on monthly basis is shown in Figure 1.

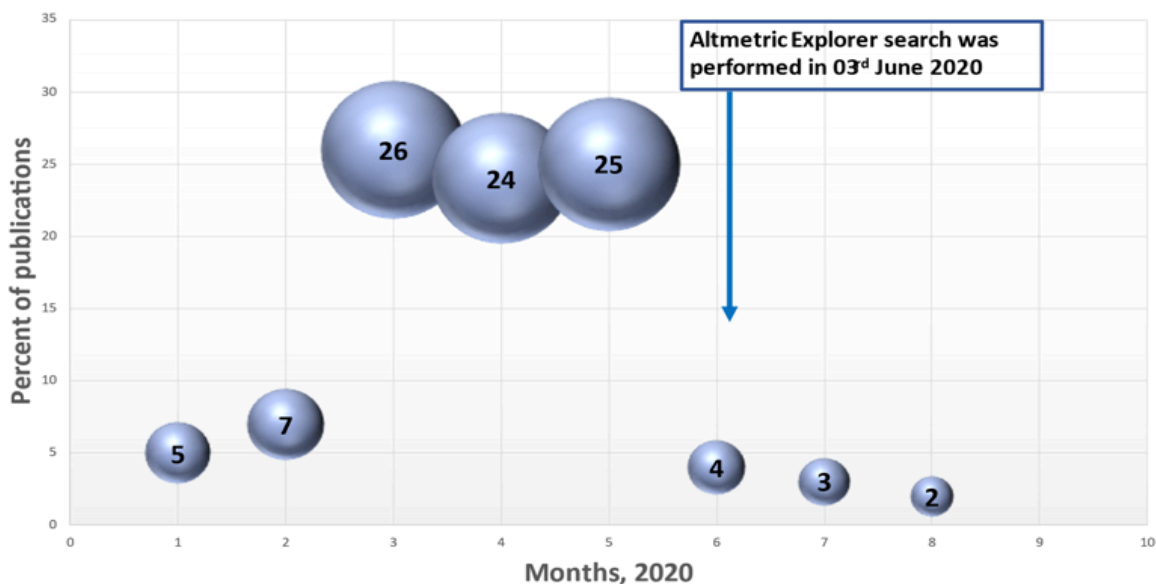


Figure 1. Monthly distribution of top-100 publications

Articles in June, July, and August are the ones declared to be accepted for publication for that month.

*4 (4%) of the articles published in different years, not in the first 6 months of the pandemic, and categorized differently (#16 published in December 2015; #35 published in October 2007; #3 published in March 2005; #20 published in August 2015)

The number of publications in January and February is only 5 and 7 respectively, while a nearly equal number of publications exist in March (n=26), April (n=25), and May (n=24).

The main scientific areas of top-100 COVID-19 publications are summarized in Figure 2 while the main content/main idea of publications is given in Figure 3 and Table 1. Predominated scientific areas

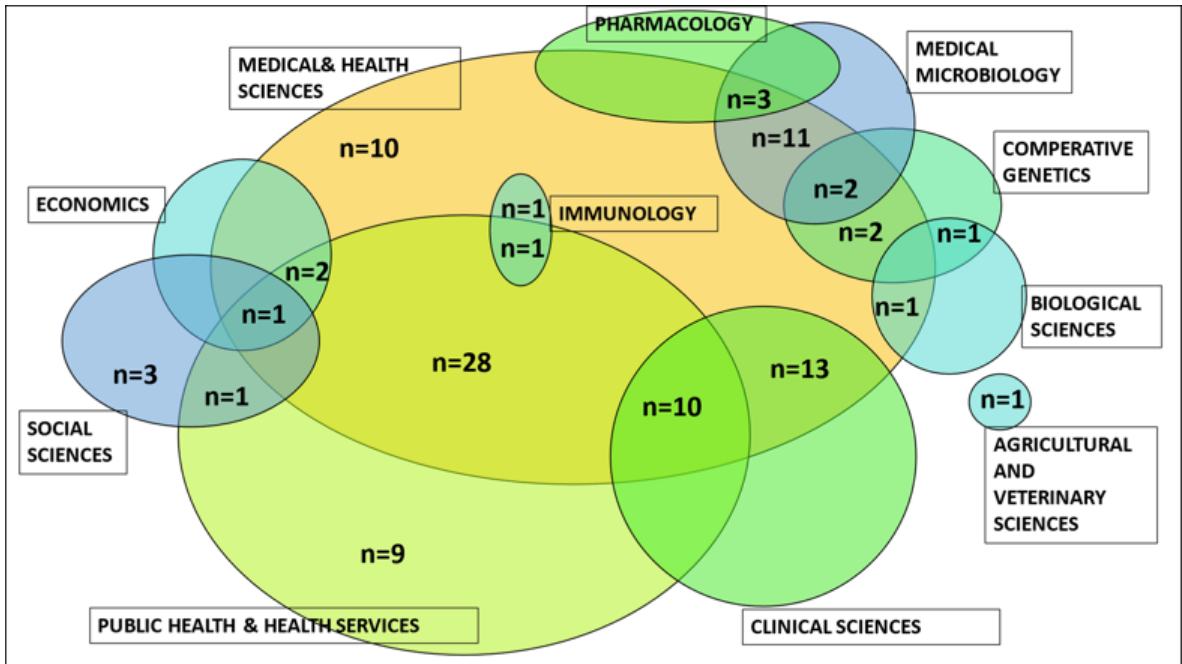


Figure 2. Main scientific areas of top-100 COVID-19 publications

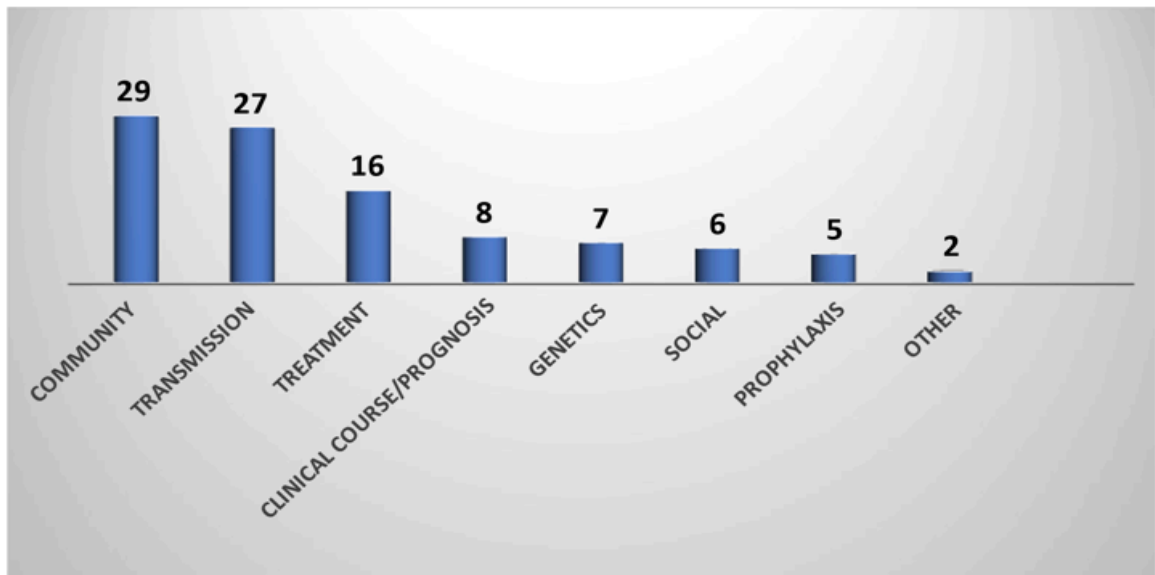


Figure 3. The main content of top-100 COVID-19 publications

Table 1. Distribution of the main idea of top-100 COVID-19 publications

Main Content	Main Idea of Publication	N
Community (n=29)	Scenario comparisons to predict the impact of nonpharmacological preventive methods for public	1
	Broader evaluation of the situation-Lessons from the disease	1
	Broader evaluation of the situation in a specific area	
	*Cities, places...	6
	*Approach evaluation	2
	*In cruise ship	2
	*Dynamics in a specific area	1
	Broader evaluation of the situation in a specific area and time	5
	1st case in a specific area	1
	Broader evaluation of the situation in a specific group	
	* General	3
	* In children	1
	*Fitness dance class	1
	*Research risks in specific groups	1
	*Specific groups dynamics	1
	*Outbreak dynamics	1
	Remote effects on population-psychological	1
	Different effects of country-based measures	1
Transmission (n=27)	Seroprevalence; estimated population prevalence	1
	Spread	1
	Lack of documentation of spread	1
	Protective equipment	6
	Transmission in general	5
	Viral persistence on surfaces	1
	Viral pathogenicity/ viability of virus on surfaces	1
	Viral shedding	1
	Virus load	1
	Incubation period	1
	Indoor transmission	1
	Transmission-temperature humidity	1
	Reducing the transmission in the community	1
	Airborne transmission	1
	Transmission-case	2
	Transmission dynamics	1
	Transmission via asymptomatic person	1

Table 1 (cont.) . Distribution of the main idea of top-100 COVID-19 publications

Main Content	Main Idea of Publication	N
Treatment (n=16)	Hydroxychloroquine	5
	Plasma	1
	Ivermectin	1
	Remdesivir	3
	Azithromycin/ hydroxychloroquine	2
	Remdesivir/ hydroxychloroquine	1
	Azithromycin clearance	1
	Ritonavir	1
	Adverse effects-mortality increase	1
Clinical course and prognosis (n=8)	Clinical features	1
	Clinical course-risk-mortality	1
	Severe outcomes	1
	Outcomes in specific body systems	1
	Risky conditions for the emergence of disease in an individual	1
	Clinical characteristics in a specific area and people	1
	Laboratory characteristics of people in a specific area	1
	Severity estimates, bias	1
Genetics (n=7)	Viral genomics/genetic origin	1
	Spike protein	1
	General-biology and genetics	5
Social (n=6)	Economic effects	2
	Female academic	1
	Social evaluation of the situation	2
	Global spread origin	1
Prophylaxis (n=5)	Prophylaxis in general	3
	Prophylaxis with BCG	2
Other (n=2)	Reinfection prevention	1
	Laboratory-seroconversion	1
TOTAL		100

of top-100 COVID-19 publications are medical and health sciences; followed by public health/ health services and clinical medicine. Clinical microbiology, comparative genetics/genomics, pharmacology, social sciences, and economics are the other prominent aspects. The main contents of publications can be

grouped in order as (A) community-related (evaluation of the situation in specific places and groups in specific times; especially estimates about the impact of nonpharmacological preventive methods for the public; n=28), (B) transmission (seroprevalence, spread, experimental and theoretic estimates;

n=27), (C) treatment (mainly hydroxychloroquine, azithromycin, ivermectin, remdesivir, ritonavir, plasma; n=16), (D) clinical course and prognosis (clinical and laboratory characteristics, biases in severity estimates, severe outcomes, mortality risk; n=8), (E) genetics (virus genomics and spike protein; n=7), (F) social (including economic aspects and global spread origin; n=6), (G) prophylaxis (in general and with BCG; n=5), (H) other (seroconversion and prevention of reinfection; n=2).

Journal Q Categories And Level Of Evidence

While 84 of those top-100 publications were published in journals, 16 were found in electronic resources other than journals. Q categories of publications in journals were listed as follows; seventy-four (88,1%) were in Q1, nine (%10,7) in Q2, and one (%1,2) in Q4 categories. Percentages of publications are 5%, 7%, 28%, and 47% for Level 1, Level 2, Level 3, and Level 4 evidence, respectively. Figure 4 summarizes the distribution of top-100 COVID-19 publications based on journal Q categories and level of evidence.

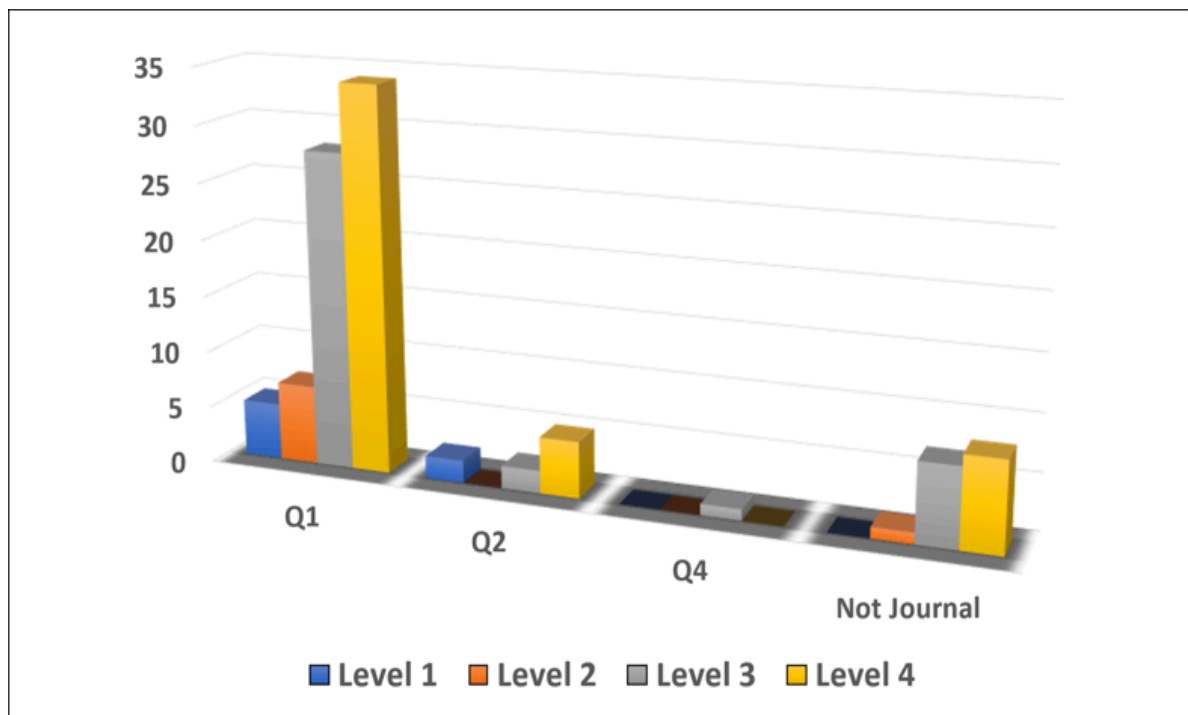


Figure 4. Distribution of top-100 COVID-19 publications based on journal Q categories and level of evidence

*SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Criteria were used to decide evidence levels of publications in concern (Sign 100, 2015) (<https://www.sign.ac.uk/media/1052/sign100.pdf>).

Level-1: meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs;

Level-2: systematic reviews of case-control or cohort studies; cohorts, case-control studies;

Level-3: Non-analytic studies, such as case reports, case series;

Level-4: Expert opinion, animal studies, physiologic laboratory studies

Journal categories (Q1, Q2, Q3, and Q4) detected from Web of Science. Publications that are not published in scientific journals but published only in electronic sources such as Medrxiv, Biorxiv, Mendeley, etc. categorized as "Not Journal".

Altmetric Attention Score And Dimensions-Badge

Mean AAS was $9958,07 \pm 7543,15$ (min-max: 5178-66129) and mean dimensions-badge value was $270,21 \pm 566,96$ (min-max: 1-3800). Dimensions-badge value and AAS representation of the #3 article of top-100 COVID-19 publications given as an example in Figure 5. The distribution of mean values of

altmetric attention score (AAS) and dimensions-badge on scientific journal-basis and publication-year basis are shown in Table 2. There was no significant difference in AAS on monthly comparisons ($p=0,673$) but the dimensions-badge mean value in January was significantly higher than in other months ($p<0,05$) (Table 3).

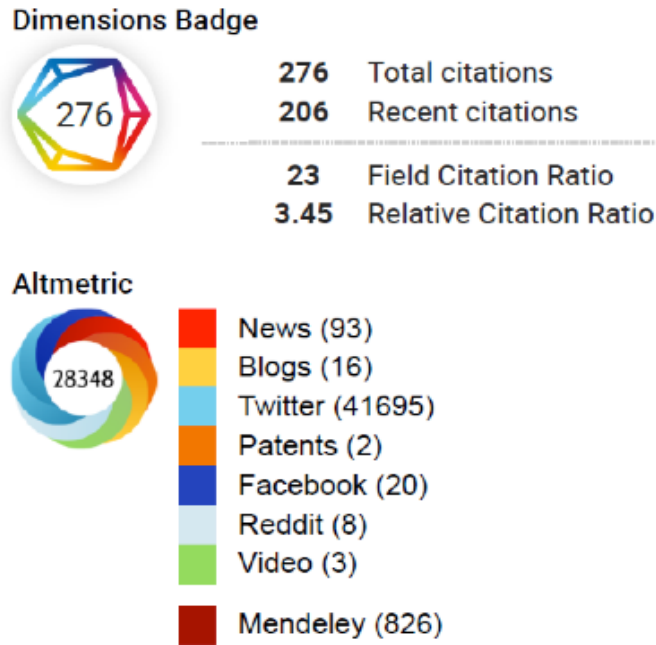


Figure 5. Altmetric attention score (AAS) and dimensions-badge of the #3 article of top-100 COVID-19 publications

Table 2. Journal-based and publication-year-based distributions of mean values of altmetric attention score (AAS) and dimensions-badge

	%	AAS mean	Dimensions- badge mean
Publication Years			
2020	96	9714,62	274,40
2015	2	12722,50	119,50
2007	1	9167,00	206,00
2005	1	28348,00	276,00
TOTAL	100		

Table 2 (cont.). Journal-based and publication-year-based distributions of mean values of altmetric attention score (AAS) and dimensions-badge

	%	AAS mean	Dimensions- badge mean
Journals			
New England Journal of Medicine	19	9301,42	413,84
The Lancet	12	8074,00	551,83
Nature	8	13038,50	113,63
JAMA	7	8758,71	581,29
Medrxiv*	6	10301,50	46,00
Science	6	10920,67	89,50
Emerging Infectious Diseases	4	9076,75	23,75
MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)	4	8576,75	47,75
BMJ (British Medical Journal)	3	8266,00	33,00
Annals of Internal Medicine	2	7745,50	176,50
Biorxiv*	2	7449,00	35,00
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA	2	7434,50	30,50
SSRN Electronic Journal	2	10135,50	38,50
Antiviral Research	1	12525,00	61,00
Bioscience Trends	1	8033,00	363,00
Cell Research	1	7286,00	740,00
Clinical Microbiology Reviews	1	9167,00	206,00
International Journal of Antimicrobial Agents	1	9912,00	530,00
Journal of Hospital Infection	1	12802,00	242,00
Journal of Medical Virology	1	5532,00	159,00
Journal of Travel Medicine	1	5712,00	48,00
Medecine & Maladies Infectieuses	1	5540,00	74,00
National Science Review	1	7234,00	140,00
Pediatrics	1	7410,00	252,00
Travel Medicine and Infectious Disease	1	6829,00	6,00
Virology Journal	1	28348,00	276,00
Subtotal	90	9438,80	270,21
Dimensions-badge value cannot be calculated by altmetric com**	10	1320,11	---
TOTAL	100	9958,07	270,21

*Not journal but an electronic area accumulating pre-print versions of articles in the peer-review process; so, AAS and dimensions-badge values of those articles can be calculated by altmetrics.com, thus grouped in "journal" categories in this table.

**#1, #33, #50, #53, #12, #26, #41, #45, #71, #82

Table 3. The monthly based comparisons of altmetric attention score (AAS) and dimensions- badge mean values

	Altmetric attention score (AAS)			Dimensions-badge		
	Mean±SD	Median	P	Mean±SD	Median	P
January	8284,50±4058,28	6667,5	0,673	^a 1177,75±1776,20	449,5	0,009
February	8201,71±2884,49	6812,0		^b 477,57±769,55	242,0	
March	10930,41±11457,39	8436,0		^b 333,83±467,65	144,5	
April	10430,75±7175,37	7294,5		^b 237,83±496,43	58,0	
May	8386,52±3427,03	7364		^b 58,86±91,94	23,0	
June	10461,50±4560,76	8601,5		^b 242,00±71,53	252,0	
July	11711,00±3234,13	11295,0		^b 49,67±23,63	58,0	
August	13605,67±12797,49	7114,0		^b 93,33±158,20	3,0	

P-value was obtained from the Kruskal-Wallis test. (post hoc test: Dunn).

a) Details of specific electronic sources

Specific electronic sources that give citations to top-100 COVID-19 publications in concern, number of citations given in this specific electronic source to the publication (only top-3 publications are given due to page/space limitations), ranking number of the publication based on AAS, some other descriptive (Mean±SD, min-max) values of citations of top-100 COVID-19 articles are summarized in Table-4. Also, a detailed version covering top-10 publications disseminated in each electronic source is given in Appendix 2. When carefully look at what is disseminated, one can notice different electronic sources interested in different articles in general. Top-10 interested publications in Twitter (the leader and the representative of public part of disseminations) was #1, #2, #10, #3, #13, #8, #5, #6, #11, #28 while #73, #21, #16, #35, #3, #13, #48, #20, #63, #51 for Mendeley (reflecting mostly academicians).

b) Geographic breakdown type distributions

The geographic breakdown type distribution of citations is given in Figure 6. The first 5 country

contributing citations for each publication were documented; then total distribution for 100 publications calculated and summarized in that Figure. United States (19%), United Kingdom (18%), and Canada (11,6%) were the countries generating half of the citations. Mean values of the distribution of citations/electronic disseminations from different demographic groups for top-100 articles are given in Table 5 and the demographic breakdown type distribution of each of those 100 publications summarized in Figure 7. The mean value of citations from members of the public is the highest (13076,54; min-max:1423-140452); followed by scientists, practitioners, and science communicators such as journalists, bloggers, or editors.

c) Demographic breakdown type distributions

Mean values of citations/electronic disseminations from different demographic groups for top-100 articles are given in Table 5, while the demographic breakdown type distribution of citations/electronic disseminations for each of those top-100 publications summarized in Figure 7.

Table 4. Some descriptive values about specific electronic sources that give citations to top-100 COVID-19 publications in concern (short top-3 version)

The specific electronic source that gives citations to top-100 COVID-19 publications in concern	Number of citations given in this specific electronic source (only top-3)*	Ranking number of publication based on AAS	Mean±SD of citations of top-100 COVID-19 articles in concern on this specific electronic source	Min-Max values of citations of COVID-19 articles in concern on this specific electronic source
Tweeters&tweets	154442	#1	14781,77±17971,95	0-154442
	73357	#2		
	63684	#10		
Mendeley downloads& saves	3442	#73	113,06±467,24	0-3442
	2581	#21		
	1065	#16		
News outlets	933	#4	238,41±166,55	4-933
	626	#1		
	604	#37		
Facebook pages& posts	132	#2	25,48±21,68	0-135
	102	#54		
	91	#44		
Blogs&Blog posts	117	#1	25,48±19,62	0-117
	92	#4		
	74	#2		
Reddit(ors)& reddit threads	33	#17	10,64±8,52	0-33
	33	#89		
	32	#74		
Policy source& documents	7992	#83	2,18±1,47	1-6
	6	#14		
	6	#28		
Videos&video uploaders	17	#32	2,26±3,24	0-17
	13	#2		
	11	#14		
Wikipedia pages&references	12	#69	1,89±1,47	0-12
	11	#14		
	10	#31		
Q&A thread	3	#17	0.20±0,51	0-3
	2	#1		
	2	#14		
F1000 reviews	1	#17	0,32±0,47	0-1
	1	#14		
	1	#59		

*The top-10 version of this table is given in Appendix 2 to clarify the different scattering patterns of articles in specific electronic sources. There were no citations to those top-100 publications from Academic Source, News Media Stories, Publons, Pubpeer, LinkedIn, Pinterest pins, SinaWeibio posts. Electronic sources giving only one citation in total were Research Highlight Platforms (for #2); CiteULike (for #35) and Book Reviews (for #28). Peer-Review Site posts gave only two citations, one for #85 and one for #94. Patent Websites created a total of 3 citations (two for #3 and one for #35). Google+ posts gave a total of 6 citations (three citations for #33, two for #20, and one for #16) to top-100 publications in concern.

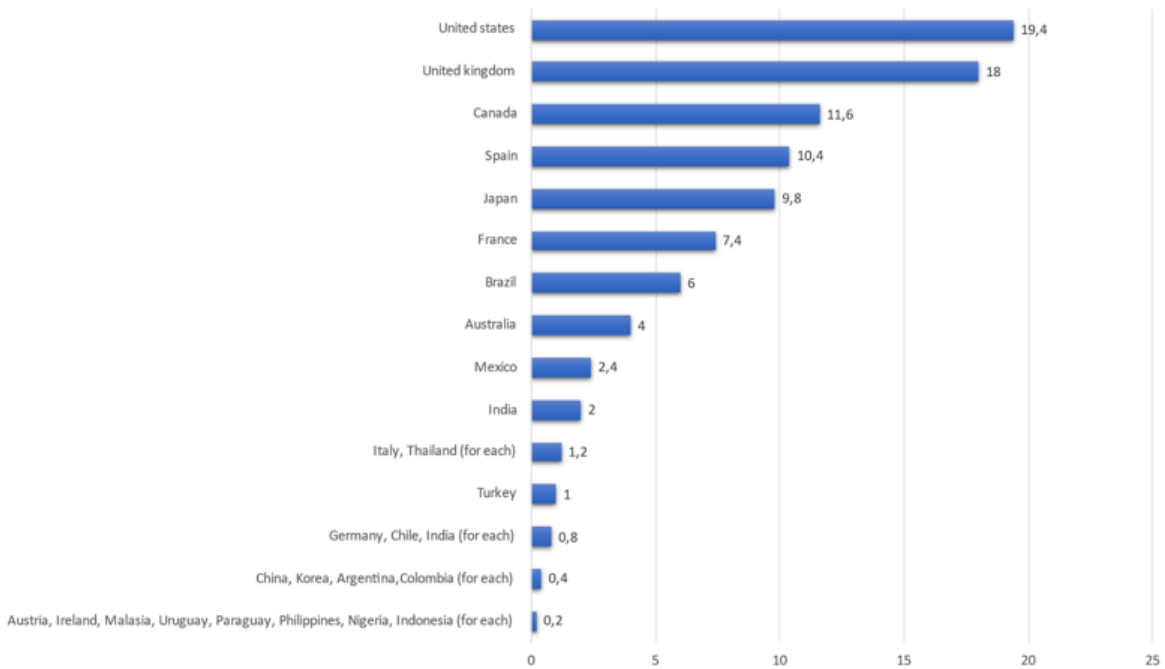


Figure 6. Geographic breakdown type distribution of citations for top-100 COVID-19 publications

Table 5. Mean values of citations and electronic disseminations from different demographic groups for top-100 articles

	Mean \pm SD	Min-Max
Members of the public*	13076,54 \pm 16564,23	1423-140452
Scientists	905,91 \pm 931,90	61-7182
Practitioners	487,56 \pm 371,86	54-2973
Science communicators (journalists, bloggers, editors)	279,14 \pm 368,19	11-3185

*Altmeter Explorer website defines the group as “people who do not tweet links to scholarly publications”.

d) Correlation and regression analysis of altmetric and bibliometric parameters

Correlation analysis of AAS, dimensions-badge, and h index summarized in Table 6. There was a weak positive correlation between two altmetric parameters (namely, AAS and dimensions-badge) ($r=0.250$; $p=0.017$). But when correlations between altmetric (AAS and dimensions-badge) and bibliometric (h-index) parameters were analyzed,

there was no significant correlation ($p>0.05$). Regression analysis of AAS and dimensions-badge summarized with the scatterplot given in Figure 8. Univariate linear regression analysis reveals that 6.2% of the variation in AAS was explained by dimensions-badge. 1 unit increase in dimensions-badge resulted in a 1.1 increase in AAS. Model to estimate AAS was

$$Y_{\text{Altmetric Attention Score}} = 9188.61 + 1.1 * X_{\text{Dimensions-Badge}}$$

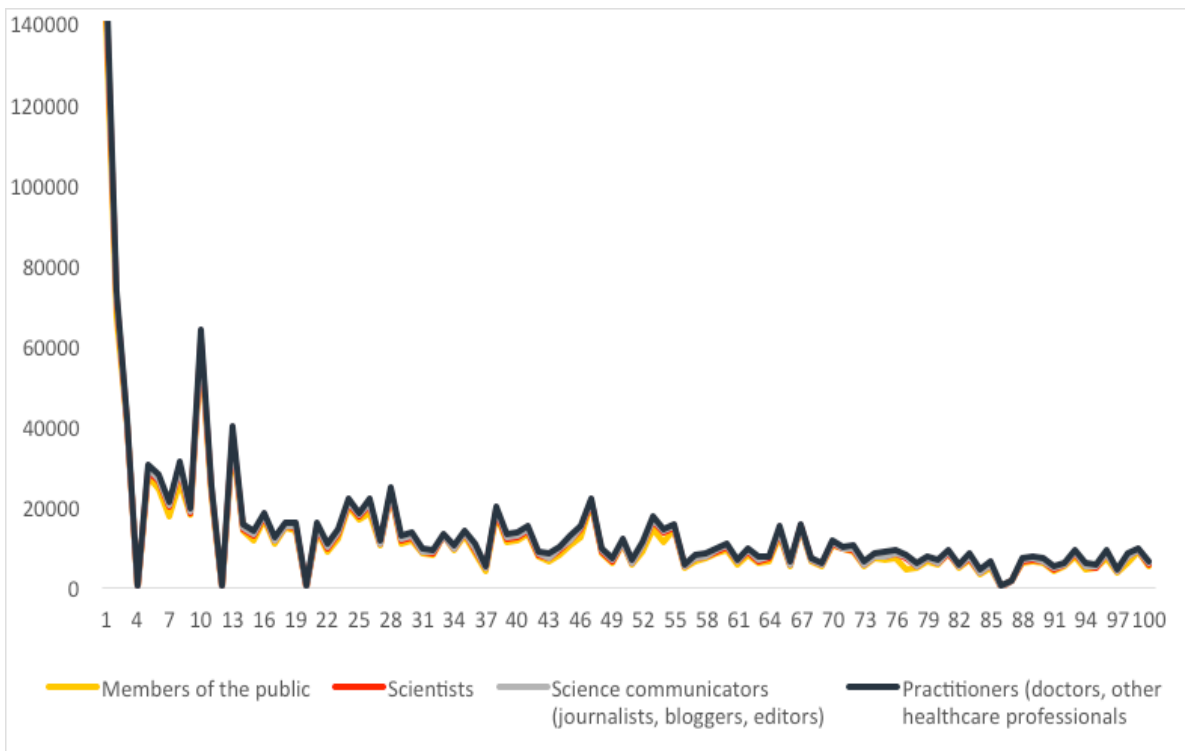


Figure 7. Demographic breakdown type distribution of citations and electronic disseminations for each of those top-100 publications

“Member of the public” is defined as “person who do not tweet links to scholarly publications” on the Altmetric Explorer website.

Table 6. Correlation analysis of altmetric attention score (AAS), dimensions-badge, and h index

		AAS	Dimensions-badge
Dimensions-badge	r	0,250	
	p	0,017	
	n	90	
H Index	r	-0,002	-0,057
	p	0,982	0,615
	n	84	79

r was obtained from the spearman rank correlation coefficient.

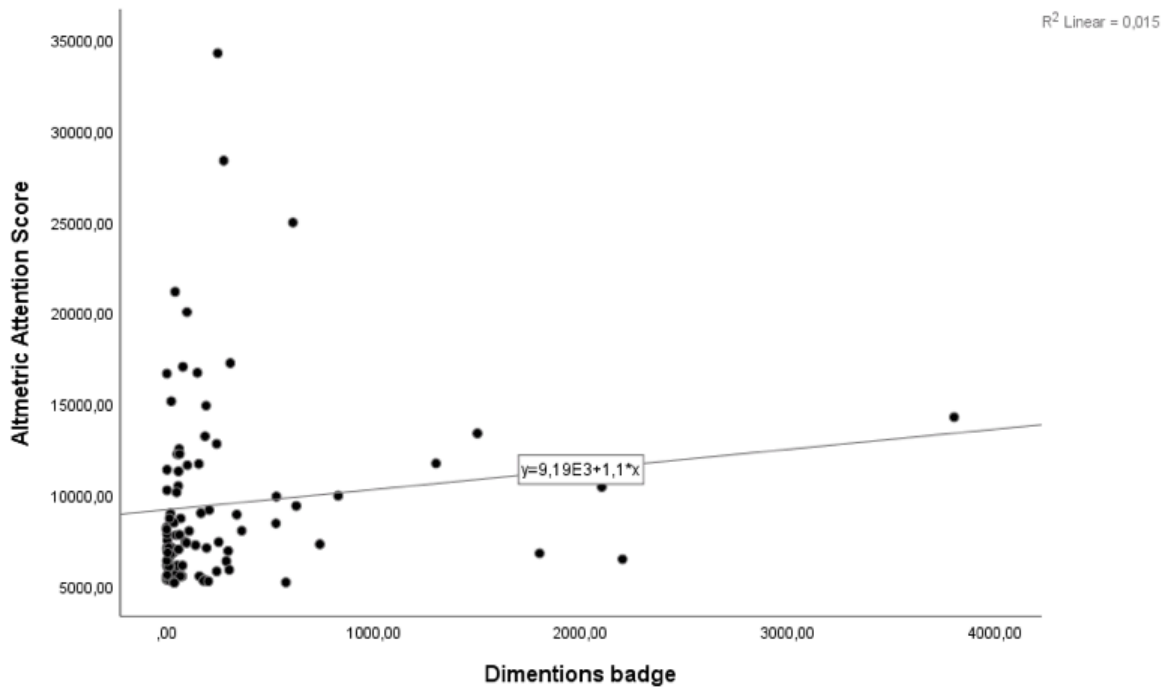


Figure 8. Scatterplot of altmetric attention score and dimensions-badge regression analysis

DISCUSSION and CONCLUSION

In the first 6th month of COVID-19 pandemic, there was a surge of scientific knowledge dissemination globally. COVID-19 is the most popular scientific content disseminated in social media at the beginning of June 2020; namely, 6-months-after the notification of the first case by the Chinese Government or 3-months-after the declaration of the pandemic by the World Health Organization. The matter is so popular that 100 of the first 145 most remarkable publications is about COVID-19 regardless of the publication date, discipline, or scientific area on the Altmetric Explorer website.

The content of the most-disseminated 100 publications seems parallel to the incognita phase of the pandemic. The main content of publications can be listed in descending order as follows: community-related (evaluation of the situation in specific places and groups in specific times, especially estimates

about the impact of nonpharmacological preventive methods for the public); transmission (seroprevalence, spread, experimental and theoretic estimates); treatment (mainly hydroxychloroquine, azithromycin, ivermectin, remdesivir, ritonavir, plasma); clinical course and prognosis (clinical and laboratory characteristics, biases in severity estimates, severe outcomes, mortality risk); genetics (virus genomics and spike protein), social (including economic aspects and global spread origin), prophylaxis (in general and with BCG); seroconversion and prevention of reinfection. Eventually, what shapes the publications as well as the share-tendencies in electronic sources are the needs of people who are confronted with an unfamiliar threat, the curiosity, and some expert assumptions with previous connotations. For example, the top-3 publications were about the impact of non-pharmaceutical interventions on virus transmission (17), the origin of SARS-CoV-2 (18), and, chloroquine usage (19), respectively.

Scientifically productive 3 countries [United States (19%), United Kingdom (18%), and Canada (11,6%)] generated the half of the citations. The other foremost countries were Spain, Japan, France, Brazil, Australia, Mexico, India, Italy, Thailand, Turkey, Germany, Chile, China, Korea, Argentina, Colombia, Austria, Ireland, Malaysia, Uruguay, Paraguay, Philippines, Nigeria, Indonesia. Some of those countries were the ones effected by the pandemic badly. So, the relationship between the fluctuations in the epidemic curve in global context and the citations of countries can be searched in future studies.

Not surprisingly, publication year was 2020 for all top-100 publications, except 4 of them: (A) #3 discussing chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread (August 2005) reflecting a hope for COVID-19 treatment (B) #16 laboratory study discussing a SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence (November 2015) probably reflecting the curiosity about the origin of the pandemic (C) #20 cluster-randomized trial comparing cloth masks with medical masks in healthcare workers (March 2015) reflecting the prioritized protective need for healthcare workers and (D) #35 severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection (October 2007) reflecting a need for a background knowledge that potentially related to COVID-19. All other publications are newly generated and cited/disseminated during the epidemic.

Although enormously fast accumulation and dissemination of new scientific publications were witnessed, it seems sens clinique rather than strict evidence-based advice has transferred to Q1 scientific journals as well as to policy documents within the 6th month of the pandemic. Most (74%) of the disseminated publications were published in Q1 scientific journals but evidence levels of those articles were mostly level-4 (n=47) and level-3 (n=38). In epidemiology, the level of evidence is very crucial for what we can or cannot conclude from a publication. On 7th

and 8th of April, the WHO Information Network for Epidemics (EPI-WIN) held a global online consultation on managing the COVID-19 infodemic and the first principle declared was “interventions and messages must be based in science and evidence” (20). Infodemic is a new terminology gathering the terms “information” and “epidemic” defined by the WHO as “overabundance of information - some accurate and some not - that occurs during an epidemic” (21). Publications with controversies or with a low level of evidence status (namely level III or level IV) may be kept back for journals by scientists, while scientists/practitioners/science communicators may prefer to share publications with more concrete results with a high level of evidence (namely level I or level II) in their electronic sources during this pandemic. Eventually, scientists do their share of diminishing infodemic about COVID-19.

When we carefully look at what kind of scientific knowledge was disseminated during the first 6-months of the pandemic, one can easily notice that different electronic sources were interested in different articles in general.

In Twitter, which is the leader and the representative of the public part of disseminations, top-10 publications were #1 (is there a benefit of personal protective equipment usage on COVID-19 mortality or healthcare demand?), #2 (can the origin of the virus be pangolins rather than bats?), #10 (urgent and undeferrable need of personal protective equipment for healthcare facilities), #3 (chloroquine treatment effectiveness on SARS-CoV-1), #13 (successful treatment with convalescent plasma), #8 (evidence about surgical face masks could prevent transmission of human coronaviruses and influenza viruses from symptomatic individuals), #5 (seroprevalence and estimate of how many people infected in Santa Clara County, California), #6 (understanding the future effects of COVID-19 transmission), #11 (COVID-19 outbreak associated with air conditioning in a restaurant in China) and #28 (clinical characteristics of coronavirus disease

2019 in China).

In Mendeley, on the other hand, reflecting mostly academican part of disseminations, preferentially shared #73 (clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan), #21 (characteristics of and important lessons from 72.314 cases from China), #16 (a SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence), #35 (severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection), #3 (chloroquine for SARS-CoV-1 treatment), #13 (treatment with convalescent plasma), #48 (response to COVID-19 in Taiwan big data analytics, new technology, and proactive testing), #20 (cloth masks compared with medical masks in healthcare workers), #63 (experience about 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City), #51 (turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions, potential implications for reducing transmission of COVID-19).

Thus, we can easily understand that within the 6th month of the pandemic academicians preferred to disseminate experiences of large-patient series while the public preferred to disseminate implications about what is potentially protective or risky for them. But interestingly, treatment modalities are disseminated not only by academicians/scientists but also by the public. Therefore, it is wise not to share uncertain treatment options on electronic platforms. For example, articles about hydroxychloroquine (that had been used in SARS-CoV-1 treatment) shared as a worth-trying drug in SARS-CoV-2 in electronic platforms and the record-breaking number of citations and disseminations were given to articles related to chloroquine (in our study 10% of articles related to chloroquine/hydroxychloroquine; #3,#27,#32,#42,#47,#55,#58,#67,#90,#95). Later on, preliminary large-scale randomized controlled trials and meta-analyses have failed to show any survival benefit and even some authors declared about potential harms of hydroxychloroquine prophylaxis/treatment in COVID-19 (22-24); eventually, controversies about

the efficacy and safety of hydroxychloroquine in COVID-19 treatment had emerged (25). While innocent scientific prudence turned into a gain for authors, journals, and websites in terms of citations; it had probably risen the infodemic in public. Because infodemic is another emerging problem adding on COVID-19 pandemic, information generator groups should remind themselves honesty is crucial and misleading messages for the public may have enormous consequences compared to easily repairable or revisable consequences in the world of science.

Another clue for this suggestion comes from the analysis of dimension-badge and AAS in our study. Results reveal that academia discussed and disseminated publications related to COVID-19 much more in the first month of pandemic (dimensions-badge mean value in January was significantly higher than in other months); but then knowledge transfer propagated parallelly in academia and other platforms, including the public (there was no significant difference in AAS on monthly comparisons). Tweets are the main distributor of publications (Table 4) and publications forwarded mostly by public members rather than scientists, practitioners, or science communicators (journalists, bloggers, editors) (Table 5). Because the discussions propagated parallelly in those groups for each of the top-100 publications (Figure 7), we may assume that the initiator of the dissemination was the scientists, practitioners, and science communicators. Consequently, every scientist/ practitioner/ communicator should be careful, or more ethically responsible, about the publication they choose to disseminate. Although EPI-WIN specifically works for diminishing infodemic, scholarly also undertaken the responsibility.

On the other hand, because the public shares knowledge that seems beneficial or risky for them, dissemination of important scientific knowledge about COVID-19 in social media platforms may be a good device for health professionals who wants

to affect the public's knowledge and attitudes. Their interpretation and clear explanatory public messages might also be critical, considering only 15% of discussed COVID-19 articles were in level-1 and level-2 evidence.

Eventually, the results of our study emphasize the importance of communication of scientists with the public. A recent digital epidemiological study investigating the COVID-19 related web search behaviors using Google trends revealed that Google searches related to COVID-19 in Turkey rapidly increased following around 30th January 2020 when the epidemic was announced in China, then clear peak was seen around 26th February 2020 when the number of infections rapidly increased in Italy, the apex point was seen around 11th March 2020 when the announcements of the first case in the country (synchronized with the declaration of the pandemic) and public attention continued parallelly with the massive precaution measures for 26 days (26). Since scientific knowledge affects everyday life, scientists should be aware of their hidden impact; should not forget they are talking with the public when they are discussing or sharing something on electronic platforms.

We found a positive correlation between the weighted count of all of the attention a research output has received (namely, AAS) and the summary of the web origin of citations about the publication in concern (namely, dimensions-badge). Although the correlation is weak, two altmetric parameters are related to each other. Eventually, the relative citation performance of an article when compared to similarly-aged articles in its fields of research area, relative citation performance of an article when compared to other articles in its area of research (namely, dimensions-badge) effects the raised score of a publication by people's mentions (namely, AAS). Expectedly, we found that those two altmetric parameters (namely, AAS and dimensions-badge) that measures the "dissemination impact" of an individual article in social media accounts were not significantly

correlated with h-index (a bibliometric parameter and an author-level metric measuring productivity and citation impact of the publications of a scientist or scholar). These relatively new "altmetric parameters" gives an insight about the what is "hot" in the web or what is "popular nowadays" for people, independent from the "words of popular authors. Thus, altmetric look to COVID-19 in this mid-year evaluation reflects what is more popular for people rather than what most cited-authors said.

Altmetric analysis may be a good quantification way for the evaluation of COVID-19 pandemic related article-burst, but it has some limitations (27). First of all, altmetrics "don't tell the whole story" (12). Unless we give a detailed look at "who talks and says what" in electronic platforms, we may not interpret the situation completely by altmetrics. Although the main dissemination route is Twitter for Altmetric Explorer, it gathers other disseminations generated by very different platforms in a limited amount. Within the 6th month of pandemic contribution of electronic sources were as follows in descending order: Tweepers&tweets, Mendeley downloads&saves, news outlets, Facebook pages&posts, blogs&blog posts, Reddit(ors)&reddit threads, policy source&documents, videos&video uploaders, Wikipedia pages&references, Q&A thread, F1000 reviews (Table 4). Remarkably, one publication in policy document group (#83: an editorial about "war of US with COVID-19", published in April 2020 and summarizing "the six steps to mobilize and organize the nation.... that enables...to defeat COVID-19 by early June, in 10-weeks) (28) doubles the cites of the most popular publication in Mendeley (article #73 summarizing the clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan) (7992 versus 3442 citations) (29). In other words, an opinion may be more popular than strict scientific observations, in electronic platforms. Thus, we should admit the qualitative aspects of altmetrics, even though we list publications via using mathematically calculated scores, namely AAS.

In conclusion, the first 6 month of pandemic

- COVID-19 was highly attractive topic in both scientific and public platforms worldwide, but evidence levels were unsatisfactory in general.

- There was a surge of scientific knowledge dissemination globally on electronic platforms but most have a relatively poor scientific evidence level

- Academicians preferred to disseminate experiences of large-patient series while the public preferred to disseminate implications about what is potentially protective or risky for them

- Altmetrics may reflect what is more popular for people rather than what most cited-authors said

- Treatment modalities for COVID-19 are disseminated not only by academicians/scientists but also by the public. Therefore, it is wise for academicians/scientists not to share uncertain treatment options on electronic platforms, to be ethically more responsible about the publication chosen to disseminate, and eventually to combat with infodemia.

Appendix 1. The top-100 publication list with some basic descriptive values of each publication

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#1	Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand	Neil M Ferguson	Scenario comparisons to predict the impact of nonpharmacological preventive methods for public	Imperial College COVID-19 Response Team Report, London	Projection, via scenarios	4	66129	NC
#2	The proximal origin of SARS-CoV-2	Kristian G. Andersen	Viral genomics/ genetic origin	Nature Medicine	Comment, letter	4	34244	247
#3	Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread	Martin J Vincent	Drug treatment- chloroquine	Virology Journal	Laboratory study, cell culture	4	28348	276
#4	Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1	Neeltje van Doremalen	Viral pathogenicity/ viability of the virus	New England Journal of Medicine	Laboratory study, comparison	4	24951	610
#5	COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California	Eran Bendavid	Community-seroprevalence; estimated population prevalence	Medrxiv	Cross sectional, seroprevalence	3	21146	42
#6	Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post-pandemic period	Stephen M. Kissler	Transmission-spread	Science	Projection	4	20034	99
#7	Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2)	Ruiyun Li	Transmission- lack of documentation of spread	Science	Simulative estimation	4	17233	308
#8	Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks	Nancy H. L. Leung	Transmission-protective equipment	Nature Medicine	RCT	1	17029	79
#9	COVID-19— Navigating the Uncharted	Anthony S. Fauci	Transmission	New England Journal of Medicine	Comment, editorial	4	16706	149
#10	In Pursuit of PPE	Andrew W. Arstenstein	Transmission-protective equipment	New England Journal of Medicine	Comment, letter	4	16658	2

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#11	COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020	Jianyun Lu	Transmission	Emerging Infectious Diseases	Case-series	3	15133	23
#12	WITHDRAWN. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag	Prashant Pradhan	Genetic-spike protein	Withdrawn (And put on Biorxiv till editors complete the review process)	Comment, in Biorxiv	4	14900	17
#13	Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma	Chenguang Shen	Treatment-plasma	JAMA	Case-series	3	14895	191
#14	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China	Chaolin Huang	Clinical features	The Lancet	Case report	3	14271	3800
#15	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	Fei Zhou	Clinical course-risk-mortality	The Lancet	Retrospective cohort	2	13376	1500
#16	A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence	Vineet D Menachery	Genetic	Nature Medicine	Laboratory study	4	13214	186
#17	Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents	Guenter Kampf	Transmission-persistence of the virus on surfaces	Journal of Hospital Infection	Review	4	12802	242
#18	The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>	Leon Caly	Treatment-ivermectin	Antiviral Research	Laboratory study, cell culture	4	12525	61
#19	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	Yeming Wang	Treatment-remdesivir	The Lancet	RCT, multicenter	1	12244	63
#20	A cluster-randomized trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers	C Raina MacIntyre	Transmission-protective equipment	BMJ Open	RCT, cluster	1	12231	53
#21	Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention	Zunyou Wu	Community-lessons from disease- broader evaluation of the situation	JAMA	Case series	3	11727	1300
#22	Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12- March 16, 2020.	Stephanie Bialek	Prognosis-severe outcomes	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	Cross-sectional	3	11699	156

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#23	Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19	Xi He	Transmission-viral shedding	Nature Medicine	Estimation via cases	3	11626	101
#24	Indoor transmission of SARS-CoV-2	Hua QIAN	Transmission-indoor	Medrxiv	Cross-sectional evaluation of cases	3	11381	3
#25	High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19	Jingyuan Wang	Transmission-temperature humidity	SSRN Electronic Journal	Case-control	2	11295	58
#26	Reducing the transmission of SARS-CoV-2	Kimberly A. Prather	Transmission-community reducing the transmission-	Science	Comment	4	11262	NC
#27	Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19	Joseph Magagnoli	Treatment-hydroxychloroquine	Medrxiv	Two group comparison for treatment, interventions	2	10488	57
#28	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China	Wei-Jie Guan	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	New England Journal of Medicine	Cross-sectional, descriptive	3	10431	2100
#29	High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice –Skagit County, Washington, March 2020	Lea Hamner	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	Cross-sectional, descriptive	3	10253	3
#30	Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery	Desmond Sutton	Community-broader evaluation of the situation in a specific group	New England Journal of Medicine	Comment, letter	4	10145	49
#31	First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States	Michelle L Holshue	1st case in a specific area	New England Journal of Medicine	Case report	3	9948	828
#32	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	Gautret P	Treatment-azithromycin/hydroxychloroquine	International Journal of Antimicrobial Agents	Two group comparison for treatment, nonrandomized	2	9912	530
#33	Engineered bat virus stirs debate over risky research	Declan Butler	Other-research risks-risk in specific groups	Nature News & Comments	Comment	4	9619	NC
#34	Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany	Camilla Rothe	Transmission-case	New England Journal of Medicine	Case report	3	9394	626
#35	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection	Vincent C C Cheng	Prophylaxis	Clinical Microbiology Reviews	Review	4	9167	206
#36	Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19	Jonathan Grein	Treatment-remdesivir	New England Journal of Medicine	Retrospective analysis of treatment effects	3	9000	166
#37	The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application	Stephen A Lauer	Transmission-incubation period	Annals of Internal Medicine	Estimation via cases	3	8976	19

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#38	Pandemics Depress the Economy, Public Health Interventions Do Not: Evidence from the 1918 Flu	Sergio Correia	Other-economic effects	SSRN Electronic Journal	Review	4	8919	339
#39	Offline: COVID-19 and the NHS-"a national scandal"	Richard Horton	Situation	Lancet	Comment	4	8711	15
#40	High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Steven Sanche	Community-dynamics in a specific area	Emerging Infectious Diseases	Estimation via cases, modeling	3	8705	68
#41	Reviving the US CDC	No authors	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	The Lancet	Comment, editorial	4	8496	NC
#42	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19	Joshua Geleri	Treatment-hydroxychloroquine	New England Journal of Medicine	Observation of treatment effects	3	8478	36
#43	A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19	Bin Cao	Treatment-ritonavir	New England Journal of Medicine	RCT	1	8436	528
#44	Coronavirus: the first three months as it happened	No authors	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	Nature	News	4	8211	1
#45	Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Derek K Chu	Transmission-protective equipment	The Lancet	Metaanalysis	1	8203	NC
#46	Do us a favor	H. Holden Thorp	Other- social evaluation	Science	Comment, editorial	1	8102	1
#47	Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in the treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies	Jianjun Gao	Treatment-hydroxychloroquine	Bioscience Trends	Comment, letter	4	8033	363
#48	Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing	C Jason Wang	Community-broader evaluation of the situation in a specific area (approach evaluation)	JAMA	Comment, viewpoint	4	8018	109
#49	The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission	Valentyn tadnytskyi	Transmission-airborne	Proceedings of The National Academy of Sciences of The USA	Estimation via cases	3	7862	3
#50	COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism	Wenzhong Liu	Prognosis- outcomes in specific body systems	Chemrxiv	Lab study, physiologic	4	7851	NC
#51	Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions	Lydia Bourouiba	Transmission-protective equipment	JAMA	Comment, insight	4	7804	63

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#52	Lack of Reinfection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2	Linlin Bao	Other-reinfection prevention	Biorxiv	Lab study, animal experiment	4	7787	47
#53	SARS-CoV-2 RNA concentrations in primary municipal sewage sludge as a leading indicator of COVID-19 outbreak dynamics	Jordan Peccia	Community-outbreak dynamics	Medrxiv	Correlational study	3	7712	NC
#54	The race for coronavirus vaccines: a graphical guide	Ewen Callaway	Prophylaxis	Nature	News	4	7501	4
#55	Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial	Zhaowei Chen	Treatment-hydroxychloroquine	Medrxiv	RCT (randomized controlled trial)	1	7430	90
#56	Epidemiology of COVID-19 Among Children in China	Yuanyuan Dong	Community-broader evaluation of the situation in a specific group	Pediatrics	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	7410	252
#57	Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing	Luca Ferretti	Transmission-case	Science	Estimation via cases, modeling	3	7364	97
#58	Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro	Manli Wang	Treatment-remdesivir-hydroxychloroquine	Cell Research	Lab study, cell culture	4	7286	740
#59	On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2	Xiaolu Tang	Genetic	National Science Review	Lab study, genetic	4	7234	140
#60	Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea	Shin Young Park	Transmission-case	Emerging Infectious Diseases	Descriptive, cross-sectional	3	7114	3
#61	Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2	Bette Korber	Genetic	Biorxiv	Lab study, genetic	4	7111	23
#62	An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study	Lucio Verdon	Community-specific groups dynamics	The Lancet	Retrospective cohort	2	7110	11
#63	Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area	Safiya Richardson	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	JAMA	Descriptive, cross-sectional	3	7088	193
#64	Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes	Peter Forster	Genetic	Proceedings of The National Academy of Sciences of The USA	Lab study, genetic	4	7007	58
#65	The UK's public health response to COVID-19	Gabriel Scally	Community-broader evaluation of the situation in a specific area	BMJ Open	Comment, editorial	4	6984	3

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#66	Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection	Lei Fang	Prognosis-risky situations for catching the disease	The Lancet Respiratory Medicine	Comment, letter	4	6924	298
#67	Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France	Matthieu Million	Treatment-hydroxychloroquine azithromycin	Travel Medicine and Infectious Disease	Retrospective analysis of treatment effects	3	6829	6
#68	Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020	Leah F Moriarty	Community-broader evaluation of the situation in a specific area (cruise ships)	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	A descriptive evaluation of total cases of a specific area	3	6812	31
#69	Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia	Rui Wang	Transmission	New England Journal of Medicine	Case series	3	6790	1800
#70	Coronavirus cases have dropped sharply in South Korea. What's the secret to its success?	Dennis Normile	Community-broader evaluation of the situation in a specific area (approach evaluation)	Science	News	4	6742	20
#71	A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers	Ming Gao	Transmission	Respiratory Medicine	Descriptive, cross-sectional	3	6694	NC
#72	Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients (RETRACTED later on)	Seongman Bae	Prevention-personal protective equipment	Annals of Internal Medicine	Intervention study, comparison	3	6572	14
#73	Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China	Dawei Wang	Clinical characteristics in a specific area and people	JAMA	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	6469	2200
#74	Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, nonrandomized, first-in-human trial	Feng-Cai Zhu	Prophylaxis	The Lancet	A nonrandomized clinical trial, phase 1	2	6381	2
#75	Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Preliminary Report	John H Beigel	Treatment-remdesivir	New England Journal of Medicine	RCT, preliminary results	2	6373	6
#76	Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019	Roman Wölfel	Laboratory characteristics of a specific area and people	Nature	Case series, virologic evaluation	3	6358	289
#77	The pandemic and the female academic	Alessandra Minello	Social-female academic	Nature	News	4	6125	2
#78	Responding to COVID-19 – A Once-in-a-Century Pandemic?	Bill Gates	Social-evaluation of situation	New England Journal of Medicine	Comment	4	6122	77

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#79	Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study	Aaron Miller	Prognosis; prophylaxis with BCG	Medrxiv	Correlational study	3	6118	51
#80	Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering	Philip Anfinrud	Transmission-dynamics	New England Journal of Medicine	Comment	4	6081	20
#81	Wuhan seafood market may not be source of novel virus spreading globally	Jon Cohen	Social-global spread origin	Science	Comment	4	6049	12
#82	SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019	Antoine Deslandes	Community-broader evaluation of the situation in a specific area and time	International Journal of Antimicrobial Agents	A descriptive study, short communication	4	6045	NC
#83	Ten Weeks to Crush the Curve	Harvey V Fineberg	Social community-broader evaluation of the situation in a specific area and time	New England Journal of Medicine	Comment, editorial	4	6014	7
#84	The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence	Samantha K Brooks	Community-remote effects-psychological	The Lancet	Comment, editorial	4	5885	303
#85	COVID-19 and Italy: what next?	Andrea Remuzzi	Community-broader evaluation of the situation in a specific area and time	The Lancet	Review	4	5798	242
#86	COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures	Joachim Rocklöv	Community-broader evaluation of the situation in a specific area (cruise ship)	Journal of Travel Medicine	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	5712	48
#87	Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19	Nigel Curtis	Prophylaxis with BCG	The Lancet	Comment, letter	4	5601	4
#88	COVID-19: four-fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate	Michael Day	Community-broader evaluation of the situation in a specific area and time; transmission-asymptomatic cases	British Medical Journal (BMJ)	Comment, news	4	5583	43
#89	High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church - Arkansas, March 2020.	Allison Jame	Community-broader evaluation of the situation in a specific area and time	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	5543	1
#90	No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection	Jean Michel Molina	Treatment-azithromycin clearance	Medecine & Maladies Infectieuses	A clinical trial, letter	3	5540	74
#91	Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population	Daniel F. Gudbjartsson	Community-broader evaluation of the situation in a specific area and time	New England Journal of Medicine	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	5538	66

Rank Of Article	Title Of The Publication	First Author	Main Subject Of The Article	Where Published	Type Of The Publication	Level Of Evidence	AAS	Dimensions-Badge
#92	Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV	Wei Ji	Genetic	Journal of Medical Virology	Estimation via phylogenetics	4	5532	159
#93	Cluster of Coronavirus Disease Associated with Fitness Dance Classes, South Korea	Sukbin Jang	Community-broader evaluation of the situation in a specific group (fitness dance class)	Emerging Infectious Diseases	A descriptive evaluation of total cases of an area	3	5355	1
#94	How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?	Roy M Anderson	OTHER-country-based measures different effects	The Lancet	Estimation via cases, modeling	4	5332	182
#95	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State	Eli S. Rosenberg	Treatment-adverse effects-mortality increase	JAMA	Retrospective cohort study	2	5310	13
#96	SARS-CoV-2 Infection in Children	Xiaoxia Lu	Community-broader evaluation of the situation in a specific group (children)	New England Journal of Medicine	Comment, letter	4	5285	179
#97	Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis	Robert Verity	Prognosis-severity estimates, bias	The Lancet Infectious Diseases	Estimation via cases, modeling	3	5255	202
#98	A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans	Fatima Amanat	Laboratory-seroconversion	Medrxiv	Methodologic study, serological assay development	3	5246	33
#99	SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients	Lirong Zou	Transmission-virus load	New England Journal of Medicine	Descriptive study, letter	3	5199	576
#100	Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control COVID-19	Monica Gandhi	Transmission-via asymptomatic person	New England Journal of Medicine	Comment, editorial	4	5178	38

RCT: Randomized controlled trial; NC: Not calculated by the Altmetric Explorer.

Appendix 2. Some descriptive values about specific electronic sources that give citations to top-100 COVID-19 publications in concern (long top-10 version)

The specific electronic source that gives citations to top-100 COVID-19 articles in concern	Number of citations given in this specific electronic source (top-10)	Ranking number of publication based on AAS	Mean value of citations of top-100 COVID-19 articles in concern (on this specific electronic source)	Min-Max values of citations of COVID-19 articles in concern
Tweeters&tweets	154442	#1	14781,77±17971,95	0-154442
	73357	#2		
	63684	#10		
	41695	#3		
	39639	#13		
	31006	#8		
	30101	#5		
	27601	#6		
	25090	#11		
	24425	#28		
Mendeley downloads& Mendeley saves	3442	#73	113,06±467,24	0-3442
	2581	#21		
	1065	#16		
	981	#35		
	826	#3		
	796	#13		
	466	#48		
	376	#20		
	278	#63		
	269	#51		
News outlets	933	#4	238,41±166,55	4-933
	626	#1		
	604	#37		
	595	#2		
	574	#87		
	555	#6		
	545	#15		
	543	#22		
	516	#14		
	460	#21		
Facebook pages& facebook posts	132	#2	25,48±21,68	0-135
	102	#54		
	91	#44		
	84	#4		
	60	#17		
	58	#71		
	55	#9		
	55	#21		
	53	#66		
	52	#14		

The specific electronic source that gives citations to top-100 COVID-19 articles in concern	Number of citations given in this specific electronic source (top-10)	Ranking number of publication based on AAS	Mean value of citations of top-100 COVID-19 articles in concern (on this specific electronic source)	Min-Max values of citations of COVID-19 articles in concern
Blogs&Blog posts	117	#1	25,48±19,62	0-117
	92	#4		
	74	#2		
	73	#14		
	60	#21		
	59	#22		
	56	#28		
	54	#7		
	52	#32		
	50	#15		
Reddit(ors)& Reddit threads	33	#17	10,64±8,52	0-33
	33	#89		
	32	#74		
	28	#40		
	28	#6		
	26	#18		
	24	#2		
	24	#33		
	24	#9		
	24	#29		
Policy source& Policy documents	7992	#83	2,18±1,47	1-6
	6	#14		
	6	#28		
	6	#69		
	5	#1		
	5	#21		
	5	#15		
	4	#22		
	4	#97		
	4	#73		
Videos&video uploaders	17	#32	2,26±3,24	0-17
	13	#2		
	11	#14		
	11	#47		
	11	#1		
	9	#16		
	9	#17		
	8	#9		
	7	#58		
	7	#55		

The specific electronic source that gives citations to top-100 COVID-19 articles in concern	Number of citations given in this specific electronic source (top-10)	Ranking number of publication based on AAS	Mean value of citations of top-100 COVID-19 articles in concern (on this specific electronic source)	Min-Max values of citations of COVID-19 articles in concern
Wikipedia pages& Wikipedia references	12	#69	1,89±1,47	0-12
	11	#14		
	10	#31		
	9	#81		
	8	#2		
	8	#94		
	7	#51		
	6	#43		
	6	#58		
	6	#70		
Q&A thread	3	#17	0.20±0,51	0-3
	2	#1		
	2	#14		
	1	#2		
	1	#4		
	1	#37		
	1	#31		
	1	#59		
	1	#38		
	1	#51		
F1000 reviews	1	#17	0,32±0,47	0-1
	1	#14		
	1	#59		
	1	#38		
	1	#31		
	1	#37		
	1	#40		
	1	#6		
	1	#49		
	1	#7		

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study does not require Ethics Committee Approval.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, et al. The first 75 days of novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: Recent advances, prevention, and treatment. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17(7):2323.
2. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (COVID-19) Situation Report - 135. *WHO Bull* 2020;(June). Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200603-covid-19-sitrep-135.pdf?sfvrsn=39972feb_2.
4. Haustein S, Costas R, Larivière V. Characterizing social media metrics of scholarly papers: The effect of document properties and collaboration patterns. *PLoS One*, 2015;10(3):1-21.
5. Olmeda-Gómez C, Perianes-Rodríguez A. Altmetrics as a research specialty (*Dimensions*, 2005-2018). *Prof la Inf*, 2019;28(6):2005-18.
6. Bornmann L, Haunschild R. Alternative article-level metrics: The use of alternative metrics in research evaluation. *EMBO Rep*, 2018;19(19):e47260.
7. Williams AE. Altmetrics: An overview and evaluation. *Online Inf Rev*, 2017;41(3):311-7.
8. Melero R. Altmetrics - A complement to conventional metrics. *Biochem Medica*, 2015;25(2):152-60.
9. Brody, T, Harnad, S, & Carr L. Earlier Web usage statistics as predictors of later citation impact. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006;57(8):1060-72.
10. Priem J, Taraborelli D, Groth P. Alt-metrics: a manifesto. *Alt-metrics*, 2010; 2(3-4):100-2.
11. Priem J, Hemminger BM. *Scientometrics 2.0: Toward new metrics of scholarly impact on the social Web*. *First Monday*, 2010; 15(7).
12. Altmetric Explorer website [Internet]. 2020. Available from: www.altmetric.com.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)-100: A handbook for patient and carer representatives. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.sign.ac.uk/media/1052/sign100.pdf>.
14. Asan A, Aslan A. Quartile Scores of Scientific Journals: Meaning, Importance and Usage. *Acta Medica Alanya* 2020;4(1):102-8.
15. Scimago Journal Rankings [Internet]. 2020. Available from: <https://www.scimagojr.com/journalrank.php>.
16. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(46):16569-72.

17. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-16-COVID19-Report-9.pdf>.
18. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 2020;26(4):450-2.
19. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*, 2005; 22(2):69.
20. World Health Organization (2020). An ad hoc WHO technical consultation managing the COVID-19 infodemic: call for action, 7-8 April 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334287>.
21. World Health Organization. Infodemic management: a key component of the COVID-19 global response. *Wkly Epidemiol Rec* 2020;95(16):145-60.
22. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*, 2020;103(4):1635-1639.
23. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2020;35(11):3308-14.
24. Kumar J, Jain S, Meena J, Yadav A. Efficacy and safety of hydroxychloroquine/ chloroquine against SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother*, 2021;27(6):882-9.
25. Bansal P, Goyal A, Cusick A, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med*, 2021;53(1):117-34.
26. Avci K. Türkiye’de COVID-19 ile ilgili web arama davranışlarının incelenmesi : Google trendleri kullanan bir dijital epidemiyoloji çalışması Investigation of COVID-19 related web search behaviors in Turkey : A digital epidemiology study using google trends. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2021;78(2):133-46.
27. Patthi B, Prasad M, Gupta R, Singla A, Kumar JK, Dhama K, et al. Altmetrics - A collated adjunct beyond citations for scholarly impact: A systematic review. *J Clin Diagnostic Res*, 2017;11(6):ZE16-20.
28. Fineberg HV. Ten Weeks to Crush the Curve. *N Engl J Med*, 2020;382(17):e37.
29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*, 2020;323(11):1113.

Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies

Antinükleer antikörlerin pozitif saptandığı hastalarda immunoblotting test sonuçlarının değerlendirilmesi

Demet GÜR VURAL¹ (ID), Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI¹ (ID), İlknur BIYIK¹ (ID), Kemal BİLGİN¹ (ID), Asuman BİRİNCİ¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Autoimmune diseases occur as a result of the immune response to self antigens and tissues of the organism and the detection of autoantibodies is very important in the diagnosis of these disorders. Antinuclear antibodies (ANA) autoantibodies generated against to nuclear/ cytoplasmic components of the cell are important diagnostic criteria for connective tissue diseases. Currently, a number of methods are available for the detection of ANA. The gold standard method for the detection of ANA is Indirect Immunofluorescence Antibody (IIFA) assay using Hep2 (human laryngeal epidermoid carcinoma). When positive results are observed, Extractable Nuclear Antigen(ENA) tests follow as a means of confirming the diagnosis. Identification of the specific extractable nuclear antigens is warranted because this may further differentiate between the distinct types of autoimmune connective tissue diseases. In this study, were analyzed retrospectively that ENA test results in patients with positive ANA IIFA test.

Methods: Antinuclear antibodies were tested for a total of 3000 patients admitted to various clinics of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty. Each serum sample was studied at 1: 100 dilution in accordance with the

ÖZET

Amaç: Otoimmün hastalıklar, organizmanın kendi doku ve hücrelerine karşı immün yanıt gelişmesi sonucu oluşmaktadır ve bu hastalıkların tanısında otoantikörler büyük önem taşımaktadır. Anti nükleer antikör (ANA) adı verilen, hücre nükleusu ve/veya sitoplazmasındaki nükleer yapılara karşı gelişen otoantikörler, bağ doku hastalıklarında önemli bir tanı kriteridir. Günümüzde, ANA pozitifliğinin saptanması amacıyla geliştirilmiş bir çok yöntem bulunmaktadır. ANA tespiti için altın standart yöntem, Hep2 (insan laryngeal epidermoid karsinoma) hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen İndirekt İmmüno Floresan Antikör (IIFA) testidir. Pozitif sonuçlar gözlemlendiğinde, tanıyı doğrulamanın bir yolu olarak, ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) testleri takip eder. Spesifik ekstrakte edilebilir nükleer antijenlerin tanımlanması, otoimmün bağ dokusu hastalıklarının farklı tipleri arasındaki ayrımı sağlayabilir. Bu çalışmada, ANA IIFA testi pozitif olan hastalarda ENA test sonuçlarını retrospektif olarak inceledik.

Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerine başvuran toplam 3000 hasta için Anti nükleer antikörler test edildi. Her serum numunesi 1: 100 dilüsyonda

* This manuscript, presented as a paper poster at the International XXXVIII. Turkish Microbiology Congress.

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Samsun



İletişim / Corresponding Author : Demet GÜR VURAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD 55200 Samsun - Türkiye

E-posta / E-mail : demet.gur@yandex.com

Geliş Tarihi / Received : 05.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 14.12.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.24482

Gür Vural D, Tanrıverdi Çaycı Y, Biyık İ, Bilgin K, Birinci A. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 443 - 450

manufacturer's recommendations (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) and staining pattern with fluorescence intensity was evaluated with immunofluorescence microscope. ENA was investigated by immunoblotting method (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) in 640 ANA positive sera.

Results: Distribution of the patients included in the study, 2192 (73.07%) were female and 808 (26.93%) were male. 640 samples detected as ANA positive. When we look at the distribution of ANA patterns in positive samples; granular 173 (27.03%), granular and cytoplasmic granular 98 (15.31%), homogenous and granular 67 (10.47%) were the most common. When the ENA profiles of the ANA-positive samples were examined, 557 (83.7%) were found to be positive and 83 (12.97%) were negative. According to our study, SSA (26.88%), SSB (17.81%), Sm / RNP (17.66%) were the first three places in the ENA positivite.

Conclusion: Our ANA positivity rate was found to be compatible with the literature. The pattern distribution is similar to the data of our region. After the first screening with IIFA, looking for different antigens with the immunoblot test; not only it is a cost effective approach;but also facilitate the diagnosis of autoimmune diseases.

Key Words: ANA (AntinuclearAntibody), Indirect Immunofluorescence Antibody (IIFA), Extractable Nuclear Antigen (ENA)

üreticinin (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) önerileri doğrultusunda çalışılmış, immunfloresan mikroskopta boyanma paterni ve floresans şiddeti değerlendirilmiştir. ANA pozitif olarak tespit edilen 640 numunede immunoblot yöntemi (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) ile ENA test edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 2192'si (%73,07) kadın, 808'i (%26,93) erkekti. 640 numune ANA pozitif olarak tespit edilmiştir. Pozitif örneklerde ANA paternlerinin dağılımına baktığımızda;173 granüler (%27,03), 98 granüler+sitoplazmik granüler (%15,31), 67 homogen+granüler(%10,47) en sık saptanmıştır. ANA pozitif örneklerin ENA profilleri incelendiğinde 557'si (%83,7) pozitif, 83'ü (%12,97) negatif bulundu. ENA pozitifliklerinde ilk üç sırayı SSA (%26,88), SSB (%17,81), Sm/RNP (%17,66) aldı.

Sonuç: ANA pozitiflik oranımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Patern dağılımı da bölgemiz verilerine benzerdir. IIFA ile ilk tarama ardından immunoblot test ile farklı antijenlere bakılması; maliyet etkin bir yaklaşım olmakla birlikte; otoimmün hastalıkların tanısını kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: ANA (Antinükleer antikor), İndirekt İmmunfloresan antikor (IIFA), Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen (ENA)

INTRODUCTION

Antinuclear antibodies (ANA) are originally referred to autoantibodies that produced against nuclear antigens and some other antigens that present in the cell cytoplasm or membrane (1). The presence of ANA is used as a screening test for the diagnosis

of autoimmune diseases especially for rheumatologic disorders. Approximately 25% of the community has ANA positivity but the prevalence of significantly elevated levels is about 2.5% which indicates an autoimmune disease. The gold standard for the

detection of ANA is indirect immune fluorescence assay (IIFA) that has a lot of advantages like the detection of patterns which indicate certain diseases (2,3,4). However, it is labour-intensive, and technical interpretation of the results can be subjective (5).

Some proteins found in the nucleus of the cell can be extracted using saline, and are called Extractable Nuclear Antigens (ENAs). Among ENAs, Smith (Sm) antigen is a nonhiston acidic ribonucleoprotein with low molecular weight; SS-A is a protein playing role in the process of mRNA, SS-B is a phosphoprotein playing role as a cofactor for RNA polymerase III; Scl-70 antigen is defined as DNA topoisomerase I, and Jo-1 is the histidyl-tRNA synthetase enzyme (6). Analysis of the reactivity to ENAs may be of help to distinguish between the different types of autoimmune connective tissue diseases (7). It is known that, presence of antibodies against the Smith (Sm) antigen are specific for SLE (8), and the presence of anti-Sjogren's Syndrome (SS)A and/or-SSB antibodies are a sign for Sjogren's Syndrome (9, 10). In addition to having diagnostic potential, detection of anti-ENA antibodies is prognostically significant, too. Presence of anti-SSA in the circulation of the pregnant woman might cause neonatal lupus erythematosus and/or congenital heart block in the newborn (11,12), and presence anti- of Topo-I antibodies anticipates a more serious course of disease in systemic sclerosis (SSc) (13). In this study, it is aimed to evaluate extractable nuclear antigen test results in patients who were determined positive for anti-nuclear antibody, retrospectively.

MATERIAL and METHOD

Ondokuz Mayıs University Clinic Researchs Ethic Committee approval (Date: 01.10.2021 and Number: B.30.2.ODM.0.20.08/579) was obtained for this study.

ANA and anti ENA test results were retrospectively evaluated from clinical samples sent to Medical Microbiology Laboratory between January 2016-December 2018.

Antinuclear antibodies were tested for a total of 3000 patients admitted to various clinics of Ondokuz -Mayıs University Medical Faculty. Each serum sample was diluted as 1:100, and the presence of ANA and pattern was evaluated with ANA-IIFA. The commercial IIFA kit (Euroimmun AG, Lübeck, Germany), which contains HEP-2 and monkey liver cells together as a tissue for ANA IIFA testing, was used. In accordance with the manufacturer's recommendations, patient serum were studied with 1/100 dilution titers. Prepared preparations were evaluated at a fluorescence microscope (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) at a magnification of 400x. The results were reported qualitatively (+, ++, +++, +++) according to the fluorescence intensity of the slides and their patterns.

The samples that were detected as ANA positive subsequently tested for ENA. Samples were stored at - 20°C till the study. A total of 640 ANA-positive samples were tested for anti-ENA using. Anti-ENA profile immunoblot method (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) was studied.

RESULTS

Of the patients included in the study, 2192 (73.07%) were female and 808 (26.93%) were male.

The distribution of the clinics as follows; rheumatology 1285 (42.83%), physical therapy 345 (11.5%) and hematology 213 (7.10%)(Table 1). Total of 640 (21.33%) serum samples were found to be positive for ANA IIFA. The distribution of ANA patterns in positive samples; speckled n=173 (27.03%), speckled and cytoplasmic granular n=98 (15.31%), homogen and speckled n=67 (10.47%) were the most common (Figure 1and Figure 2). It was detected that 557 (83.7%) ENA positive and 83 (12.97%) ENA negative in ANA positive patients. The ENA profiles of the ANA-positive samples were; SSA (26.88%), SSB (17.81%), Sm / RNP (17.66%) were the firstthree places in the ENA positivity (Table 2).

Table 1. Distribution of the clinics

Clinic	Number(%)
Pediatric Nephrology	31 (1,03)
Child Health and Diseases	49 (1,63)
Internalmedicine	82 (2,73)
Dermatology	123 (4,10)
InfectiousDiseases	30 (1,00)
Physical Medicine and Rehabilitation	345(11,50)
Gastroenterology	59(1,97)
Chest Diseases	180(6,00)
Eye diseases	161(5,37)
Hematology	213(7,10)
Nephrology	113(3,77)
Neurology	187(6,23)
Rheumatology	1285(42,83)
Pediatrics Other ¹	36(1,2)
Other ²	106(3,53)

Pediatrics Other^{*1}: PediatricAllergy, PediatricSurgery, PediatricEndocrinology, PediatricInfection, PediatricGastroenterology, PediatricHematology, PediatricImmunology, PediatricCardiology, PediatricNeurology, Newborn.

Other^{*2}: Emergency, Anesthesiology, Neurosurgery, Endocrinology, General Surgery, Thoracic Surgery, Gynecology and Obstetrics, Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Oncology, Orthopedics andTraumatology, Psychiatry, Urology, Intensive Care Unit.

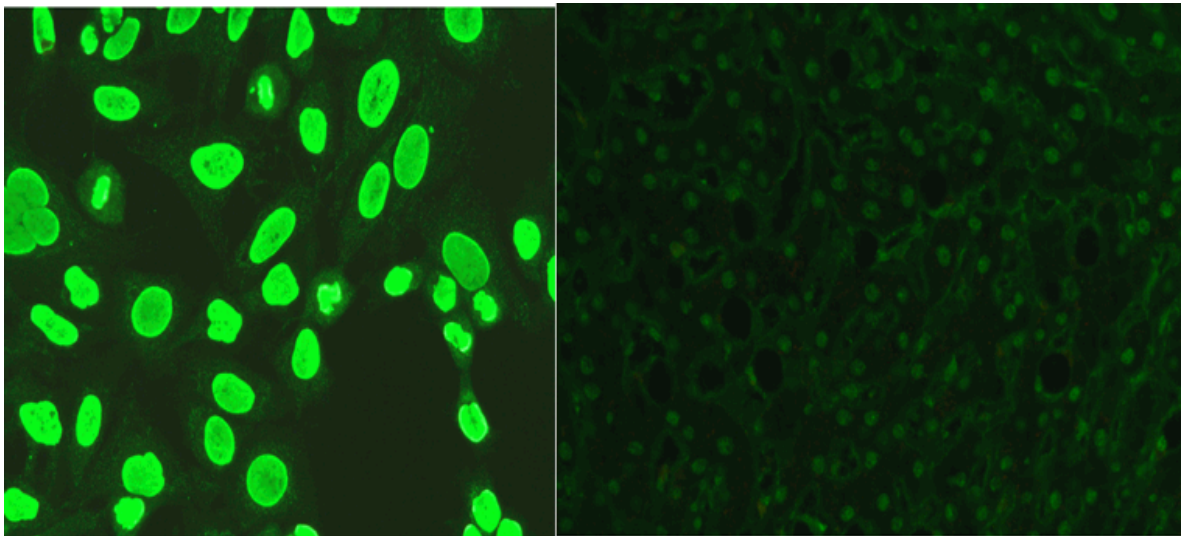


Figure 1. Homogen pattern in Hep-2 (x400) and liver tissue

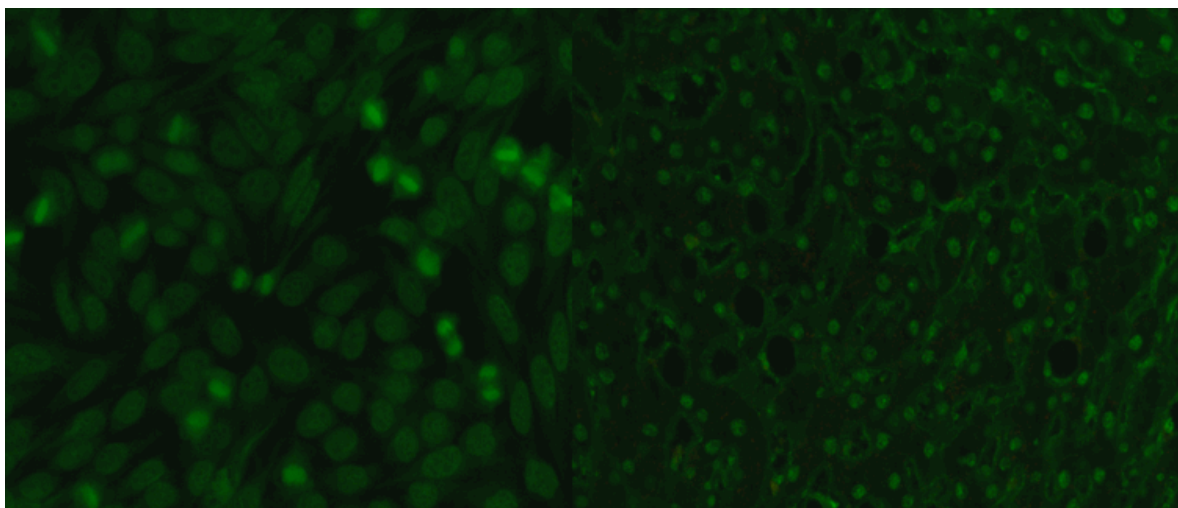


Figure 2. Homogen + speckled pattern in Hep-2 (x40) and liver tissue

Table 2. Comparison of ANA patterns and ENA profiles of the patients

		ENA							Total	%
		Anti Scl-70	Anti JO-1	Anti-ss-A	Anti-ss-B	Anti Sm/RNP	Anti-Sm			
ANA Patterns	Homogen+Speckled	10	10	10	12	16	9	67	10,47%	
	Cytoplasmic granular + Nuclear membrane	3	1	2	5	1	2	14	2,19%	
	Speckled	13	25	50	29	32	24	173	27,03%	
	Speckled + Cytoplasmic granular + Homogen	5	0	1	2	4	3	15	2,34%	
	Speckled + Dense fine speckled	2	5	5	4	1	2	19	2,97%	
	Homogen	3	1	4	0	4	2	14	2,19%	
	Speckled + Cytoplasmic granular	3	8	39	17	17	14	98	15,31%	
	Nucleolar	2	1	3	1	3	1	11	1,72%	
	Speckled + Nucleolar	0	2	18	9	1	3	33	5,16%	
	Cytoplasmic granular	0	8	3	4	2	3	20	3,13%	
	Other	18	8	22	16	19	10	93	14,53%	
	Negative	9	13	15	15	13	18	83	12,96%	
	Total	68	82	172	114	113	91	640	100,00%	
	%	10,63%	12,81%	26,88%	17,81%	17,65%	14,22%	100,00%		

DISCUSSION and CONCLUSION

The autoantibodies which are seen in autoimmune diseases are against to nuclear and cytoplasmic components of the cells (13). Early detection of autoantibodies has always played an important role in predicting and diagnosing autoimmune disorders, especially for the patients suspected with overlapped syndromes and complex conditions. Anti-nuclear antibodies (ANA), as detected by indirect immunofluorescence, are hallmarks of autoimmune connective tissue diseases. Identification of the specificity for extractable nuclear antigens (ENA) is warranted because this may further differentiate between the distinct types of autoimmune connective tissue diseases (7).

The presence of Antinuclear antibody is more common in women. Sex hormones (especially estrogens) play a significant role in the development of autoimmune diseases and predispose the female sex to more frequent occurrence of these diseases (14). This results with the knowledge of the autoimmune diseases are more frequent in women(13,15,16,17). And in this study, the majority of the patients with suspected autoimmune disease were women (73.07%).

In our study, most of the samples were sent from the rheumatology department (42.83%) to our laboratory with the suspicion of autoimmune disease. This result is similar with the study of Karakeçe et al. (18). Likewise; in the study of Çelikkilek et al., they found the most common positivity in rheumatology department (17). Since autoantibodies has played a consolidate role in diagnosis of systemic autoimmune disorder, it is expectable that positivity rates are higher in the samples of the patient admits to of rheumatology department.

Anti-nuclear antibodies (ANA) represent important diagnostic markers in various autoimmune rheumatic conditions (e.g., systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, dermatomyositis, mixed connective tissue diseases, and

rheumatoid arthritis), with an increasingly recognized relevance to disease prediction and prognosis (13). In our study, ANA positivity rate was found to be 21.33%. ANA positivity rates were reported to be between 8-35% in Turkey (13,19).

The American College of Rheumatology (ACR) and international committees recommend HEp-2 IIF as the Standard screening method for ANA detection (4,5,21). Up to 30 different ANA staining patterns have been described today including both nuclear as well as cytoplasmic staining patterns. The most common patterns include the homogeneous, speckled, nucleolar, and centromere pattern(7). This study, when the positivity of patients with ANA IIFA was examined, the highest observed ANA pattern was found to be speckled. In the study from Trabzon province, Kaklıkkaya et al. found that the most common pattern was speckled pattern similar like our study (21). This result is similar to the literature (16,17,20,23).

Identification of the specificity for extractable nuclear antigens (ENA) is provided because this may further differentiate between the distinct types of autoimmune connective tissue diseases. At the same time some of ANA patterns are very rare and most technicians in routine laboratories are not trained to distinguish them all. (7). In our study, ENA positivity was found in 83.7% of ANA IIFA positive samples. Yumuk et al. found 79.5% ANA positivity in their study (23). According to our study, SSA (26.88%), SSB (17.81%), Sm / RNP (17.66%) were the first three places in the ENA positivity in ANA-positive samples. According to the results of ENA test that Afşar et al. performed in ANA positive patients in 2007, they detected at least one antigen in 171 of 215 (79.5%) patients and antibodies against the SS-A/Ro-52 antigen were the most common antibodies(3). Also, Yumuk et al. detected antigen positivity with ENA in 126 (60.5%) of 208 ANA positive patients and antibodies against SS-A antigen were the most. (23)

In our study, no antigen was detected in ENA test in 12.97% of ANA positive patients. Antibodies against

seven antigens are sought in our test strip. Therefore, there may be antibody positivity to antigens other than the seven antigens we studied. The presence of other antigens should be considered in the presence of clinical suspicion in patients who have been positively detected by the IIFA test and whose ENA test is negative.

In conclusion, ANA IIFA should be used as a screening test for suspected autoimmune disease. ENA testing should be performed for detection and verification of the relevant antigen. ENA tests are both diagnostically and prognostically significant because they support the detection of specific antigens especially in the diagnosis of rheumatological diseases such as SLE, Sjogren's Syndrome, Systemic sclerosis.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by Ondokuz Mayıs University Clinic Researchs Ethic Committee (Date: 01.10.2021 and Number: B.30.2.ODM.0.20.08/579).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Smeenk RJ. Antinuclear antibodies: cause of disease or caused by disease? *Rheumatology*, 2000;39(6):581-4.
2. Yılmaz Ö, Karaman M, Ergon MC, Bahar İH, Yuluğ N. Konnektif doku hastalıklarının tanısında Antinükleer (ANA) ve Anti-doublestranded DNA (anti-dsDNA) antikorlarının önemi. *T Parazitoloj Derg*, 2005;29:287-290.
3. Afşar İ, Şener AG, Vural A, Hızlı N, Türker M. Anti nükleer antikorların pozitif saptandığı hastalarda immunoblotting test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*, 2007;37(1):39-42.
4. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*, 2010;69:1420-2.
5. Au EY, Ip WK, Lau CS, Chan YT. Evaluation of a multiplex flow immunoassay versus conventional assays in detecting autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Hong Kong Med J*, 2018;24(3):261-9.
6. Us D, Şener B, Haşçelik G, Günalp A. Investigation of the Presence of Antibodies to Extractable Nuclear Antigens (Anti-ENA) by Immunoblot Techniques in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Mikrobiyoloji Bul*, 1997;31:155-63.

7. Damoiseaux JG, Tervaert JW. From ANA to ENA: How to Proceed? *Autoimmunity Reviews*, 2006;5(1):10-7.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31:315 - 24.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 2002;61:554 - 8.
10. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, Bias WB, Arnett FC, Provost TT. Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1984;63:362-78.
11. Singen BH, Akhter JE, Weinstein MM, Sharp GC. Congenital complete heart block and SSA antibodies: obstetric implications. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;152:655-8.
12. Hu PQ, Fertig N, Medsger Jr TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2003;48:1363-73.
13. Gdcođlu H, Yaman G, ıkman A, alışır U, Berkař M. Retrospective evaluation of immunoblotting (IB) test results in anti-nuclear antibody positive patients. *Turkish J Clin Lab*, 2011;2:59-62.
14. Grniak G B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*, 2018; 56, 4: 243-8.
15. Li QZ, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y, veark. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*, 2011;13(2):R38.
16. Mengelođlu Z, Taş T, Kocoglu E, Aktaş G, Karabrk S. Determination of anti-nuclear antibody pattern distribution and clinical relationship. *Pak J Med Sci*, 2014;30:380-3.
17. elikbilek N, zdem B, Açıkgöz ZC. Evaluation of Anti-Nuclear antibody test results in clinical practice. *J Microbiol Infect Dis*, 2015;5(2):63-8.
18. Karakeçe E, Atasoy AR, akmak G, ve ark. Bir niversite hastanesinde antinkleer antiko rpozitiflikleri. *Turk J Immunol*, 2014;2:58.
19. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde İFA Yntemiyle alışılan Otoantikr Sonularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Turk J Immunol*, 2017; 5(3)77-81.
20. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:17-23
21. Kaklıkkaya N, Akineden A, Topbaş M, Aydın F. Determination of anti-nuclear antibody seroprevalence in adult age groups in Trabzon province. *Balkan Med J*, 2013;30:343-4
22. Evrensel N, Arslan F, Gödekmerdan A. Antinükleer antikörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Kasım, 10-13, Antalya-Türkiye. 2013
23. Yumuk Z, alışkan ř, Gündeř S, Willke A. Anti-Nükleer antikörlerin araştırılması ve saptanmasında kullanılan teknikler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2005;35(1):40-4

Van yöresinde izole edilen dermatofitlerde tür tayini

Species determination in dermatophytes isolated in Van region

Hasan IRMAK¹ (ID), Hamza BOZKURT² (ID)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Van yöresinde yüzeysel mikozlara yol açan etkenlerin neler olduğu ve hangi sıklıkta bulduklarının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma, yüzeysel mantar enfeksiyonu olduğu düşünülen 1074 hastadan alınan örneklerde yapıldı. Bu örneklerin 342 (%31.84)'si ayak, 237 (%22.07)'si el, 208 (%19.37)'i saçlı deri, 197 (%18.34)'si gövde, 47 (%4.38)'si kasık ve 43 (%4.00)'ü tırnak bölgesinden alındı. Alınan tüm örnekler önce direkt mikroskopik olarak incelendi, daha sonra etkenlerin izolasyonu amacıyla ikişer adet *Sabouraud Dextroz Agar* (SDA), *Patates Dextrose Agar* (PDA), *Mikobiyotik Agar* (MBA) ve *Dermatofit Selektif Agar* (DSA) besiyerlerine ekildi. Ekimlerden birisi 22-26°C ısıda, diğeri 37°C'ye ayarlanmış etüvde inkübe edildi. İzole edilen dermatofitler önce üreme hızı, yüzey görünümü, yüzey örgüsü, yüzey pigmenti, koloni tabanında pigment oluşumu, oda ısısında ya da 37°C'de üreyip ürememe özellikleri gibi makroskopik özellikleri açısından incelendi, daha sonra selofan bant yöntemi ile Laktofenol Pamuk Mavis preparasyonu hazırlanarak dermatofitlerin hif ve spor yapıları gibi mikroskopik özellikleri incelenerek kaydedildi. Ayrıca, identifikasyonda üreaz oluşturma ve kıl delme deneyi gibi yöntemlerden de yararlandı.

ABSTRACT

Objective: In this study, It was aimed to investigate what are the factors that cause superficial mycoses and how often they are present in the Van region.

Methods: This study was made in specimens taken from 1074 patients with superficial fungal infection. Of these specimens, 342 (31.84%) foot, 237 (22.07%) hand, 208 (19.37%) haired skin, 197 (18.34%) body, 47 (4.38%) inguinal region and 43 (4%) nail specimens were taken. Before taken all specimens were examined microscopically, later on, in order they were inoculated in two *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), *Potato Dextrose Agar* (PDA), *Mycobiotic Agar* (MBA) and *Dermatophyte Selective Agar* (DSA) for isolate of agent. One of this inoculation was incubated in room temperature at 22-26°C, the other was incubated in the incubator at 37°C. Isolated dermatophytes were examined microscopically on growth rate, surface appearance, surface shape, surface pigment occurrence in bottom of colony, reproduction quality in room temperature and at 37°C, later on hyphae and spore structures of dermatophytes were examined microscopically, preparing lactophenol cotton blue by selophan band method. In addition, urease and hair perforating examination were used.

* Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde 1995-1997 yılları arasında yapılan tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara

²T.C. Sağlık Bakanlığı, Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Hasan IRMAK

Sağlık Mahallesi, Adnan Saygun 2. Cad. No: 55 E Blok. Park Girişi Sıhhiye - Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : hsn.irmak@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 06.12.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.96337

Irmaç H, Bozkurt H. Van yöresinde izole edilen dermatofitlerde tür tayini.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 451 - 466

Bulgular: 1074 örneğin 215 (%20.02)'inde direkt mikroskopi pozitifliği, 221 (%20.58)'inde ise kültür pozitifliği saptandı. Alınan örneklerden 179'unda dermatofit, 42'sinde *Candida* olmak üzere toplam 221 örnekten etken izole edildi. Kültürlerden izole edilen 179 dermatofitin dağılımında; 93 (%51.96)'ü *T. rubrum*, 51 (%28.49)'i *T. mentagrophytes*, 13 (%7.26)'ü *T. violaceum*, 9 (%5.03)'ü *T. schoenleinii*, 8 (%4.47)'i *E. floccosum*, 3 (%1.68)'ü *T. tonsurans* ve 2 (%1.15)'si *T. verrucosum* olarak saptandı. Bu dermatofitlerin izole edildikleri vücut bölgelerine göre dağılımında ise; ayak ve tırnakta *T. rubrum*'un, gövde ve kasıkta en sık *T. mentagrophytes*'in, saçlı deride *T. violaceum*'un en sık etkenler oldukları görüldü, ellerde ise *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in aynı oranlarda etken oldukları saptandı.

Sonuç: Van yöresinde yapılan bu araştırmada *Microsporum* cinsi dermatofitlere hiç rastlanmaması ilgi çekici bulundu.

Anahtar Kelimeler: Trichophyton, dermatofit, yüzeysel mantar enfeksiyonu, dermatomikoz, Van yöresi

Results: Of 1074 samples, it was found in 215 (20.02%) direct microscopy positive, in 221 (20.58%) culture positive. Agent was isolated in 179 dermatophytes and 42 *Candida* in totally 221 samples. In 179 dermatophytes isolated from culture; 93 (51.96%) *T. rubrum*, 51 (28.49%) *T. mentagrophytes*, 13 (7.26%) *T. violaceum*, 9 (5.03%) *T. schoenleinii*, 8 (4.47%) *E. floccosum*, 3 (1.68%) *T. tonsurans* and 2(1.15%) *T. verrucosum* were found. Distribution of isolated dermatophytes the most seen in different body areas in nails and foot was *T. rubrum*, in body and inguinal region was *T. mentagrophytes*, in haired skin was *T. violaceum*, *T. rubrum* and *T. mentagrophytes* were isolated at the same rate in hands.

Conclusion: In this study conducted in the Van region, It is interesting that it has never been found *Microsporum* genus dermatophytes.

Key Words: Trichophyton, dermatophyte, superficial fungal infection, dermatomycosis, Van region

GİRİŞ

Deri; vücudumuzu mikroorganizmalardan koruyan bir bariyer olmakla birlikte bazı mikroorganizmaların yaşaması için elverişli ortam oluşturmaktadır. (1)

Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotikler, sitostatikler, kortikosteroidler ve başka immunosupressif ilaçların daha fazla kullanılması, ışın tedavisi ve bazı cerrahi girişimler sonucu mantarların ölümcül hastalıklara neden olabilmeleri, mikoloji alanındaki çalışmalara yaygınlık ve hız kazandırmıştır (2).

Mantarlar, insanlarda parazitik enfeksiyonlara ve enfeksiyon hastalıklarına sebep olmaktadır. Mantarlarla meydana gelen enfeksiyon hastalıklarına mikoz denilmektedir. Mikozları; mantarların, vücudun

yüzeysel ve derin kısımlarını işgal etmelerine göre yüzeysel ve derin mikozlar olarak ikiye ayırmanın pratik bazı faydaları vardır.

Dermatofitler; yüzeysel mikoz etkenlerinden önemli bir grubu oluşturur ve *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* cinslerinden oluşmaktadır. Bunlar insan ve hayvan keratinli dokularına yerleşerek dermatofitozis denilen enfeksiyona sebep olurlar ki bu, önemli bir fungustatik madde olan hydroxyproline'in keratinde bulunmamasıyla ilgilidir.

Toplumun eğitim ve sosyoekonomik düzeyi, iklim koşulları, yaş ve mesleki özellikler dermatofitozların

yayılımında önem taşımaktadır. Dermatofitlerle mücadelede bölgelere göre floranın tespit edilmesi, antifungal ajanlara duyarlılıklarının araştırılması, hastalara erken tanı konularak tedavinin erken ve zamanında yapılmasını sağlayacaktır. (3)

Çalışmamızda, bölgemizde daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle Van ve yöresinde yüzeysel mikozlara yol açan etkenlerin neler olduğu ve hangi sıklıkta bulduklarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, yüzeysel deri enfeksiyonlu hastalardan alınan örneklerde, enfeksiyon etkeni mantarların varlığının mikroskopik olarak saptanması ve hastalık etkenini kültür yöntemleri ile izole ederek mikroskopik ve makroskopik bulguların yanı sıra, değerlendirmeye katkısı olan diğer özelliklerinin incelenmesi ile mantarların cins ve tür identifikasyonu yapılmıştır.

Çalışmada alınan sonuçlar; bölgede, ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılıp yorumlanmıştır.

Dermatofitler, insan ve hayvanların keratinli dokularında enfeksiyon oluştururlar. Derinin keratinli kısımlarında parazit olarak yaşayabildikleri gibi, bazıları toprakta da yaşayabilirler. Dermatofit cinsleri arasında ortak özellikler fazladır. Hepsi keratofildirler, oluşturdukları enfeksiyonların klinik bulguları ve seyirleri birbirine çok benzer. Lezyonlardan yapılan preparatlarda miçelyum ve artrospor halinde görülürler (4-8).

Dermatofitlerin bazılarında her bölgede, bazılarında da belirli yörelerde rastlamak mümkündür. Dünyanın çeşitli bölgelerine özel dermatofit floraları olmasına rağmen, flora zamanla değişebilmektedir (9).

Dermatofitlerin kaynakları enfeksiyonlu insanlar, memeliler ve çok seyrek olarak kanatlılardır. Bazı dermatofitler ise belirli topraklarda çoğalabilirler. Hayvancıl dermatofitlerin enfeksiyonları için kaynaklar; kedi, köpek, inek, at ve bazı yaban hayvanlarıdır. Hayvanlardan insana bulaşan dermatofitlerin insandan insana bulaşabilme yeteneği azdır. Bunlar birkaç pasajdan sonra insanı

hastalandırma güçlerini yitirirler (9).

Dermatofitler insanlara enfeksiyon kaynağına direkt temas veya mantarlı eşya ve diğer vasıtalarla indirekt olarak bulaşır ve salgınlara yol açabilirler. Bu bakımdan enfeksiyonluların saçları, kılları, deri döküntüleri, şapkaları, tarakları, fırçaları bulaşmada rol oynadıkları gibi berber takımları, yıkanma yerlerinin zeminleri, sinema ve tiyatroların koltukları, jimnastik salonlarının tırmanma ipleri, alafranga tuvaletlerin oturma yerleri bulaşmaya neden olabilirler (9-13).

Dermatofit enfeksiyonlarının toplumdaki sıklığını etkileyen faktörler arasında eşey, yaş, iş ve yaşayış sayılabilir. Büklümler dermatofitozu genellikle erkeklerin hastalığı olup baş dermatofitozu erkek çocuklarında kız çocuklarından daha sık görülmektedir. Hayvanlarla uğraşanlarda ve kırsal kesimde yaşayanlarda hayvancıl dermatofitlerle meydana gelen ve çoğunlukla fazla yangılı seyreden dermatofit enfeksiyonlarına daha çok rastlanmaktadır (9).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlüğü'nün yazılı izni ile gerçekleştirilen tıpta uzmanlık tezi kapsamında Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne 12.07.1995 ile 03.01.1997 tarihleri arasında başvuran dermatofitoz ön tanılı 1074 hastadan alınan deri kazıntısı, tırnak ve saç örneklerinde yapılmıştır. Etken olarak elde edilen 32 *Candida* ve 179 dermatofit suşu çalışmaya dâhil edilmiştir.

A. Örnek Alımı:

Örnek olarak, lezyonun vücuttaki yerleşim yerine göre deri kazıntısı, saç, kıl ve/veya tırnak kazıntısı alındı.

Deri ve tırnaktan örnek alınmadan önce lezyon ve çevresi %70'lik etil alkolle silindi. Deri lezyonlarında kazıntı, steril bistüri ile lezyonun aktif kenar kısımlarından ve varsa vezikül tepesinden alındı.

Tırnak lezyonlarında ise tırnak derince kazınarak yeni enfekte olmuş tabakalara ulaşıldı ve buradan alınan örnekler steril *Petri* kutularında toplandı.

Saç ve kıl örneklerinin alımında, kırılmış saçlar cımbız ile çekilerek veya kökleri bistüri ile kazınarak örnek alındı. Alınan saç ve/veya kıl örnekleri steril bir *Petri* kutusunda toplandı.

B. Direkt Mikroskopik İnceleme (KOH preparasyonu):

Direkt incelemede mantar izlenimini verebilecek organik maddelerin ortadan kaldırılması ve mantar elemanlarının daha iyi görülebilmesi amacıyla %10'luk KOH süspansiyonu kullanıldı.

Bunun için temiz bir lam üzerine kazıntı örneğinden bir miktar konulduktan sonra üzerine bir-iki damla %10'luk KOH eklendi. Preparat üzerine temiz bir lamel kapatıldı. Preparat, kaynamasına özen gösterilerek alttan hafifçe birkaç kez ısıtıldı veya içine ıslatılmış pamuk konulmuş *Petri* kutusu içinde, nemli ortamda 15 dakika oda ısısında bekletildi.

Bu şekilde hazırlanmış preparat üzerine parmakla hafifçe bastırılarak, kazıntı örneğinin lam-lamel arasında ince bir tabaka yapacak şekilde yayılması sağlandıktan sonra mikroskopta önce küçük sonra büyük büyütme ile incelendi. Maya mantar hücreleri, artrosporlar, hif parçaları ve sporların varlığı araştırıldı.

C. Örneklerin Ekimi:

Alınan örneklerin ekiminde Sabouraud Dextroz Agar (kloramfenikollü), Patates Dextroz Agar, Dermatofit Selektif Agar ve Mikobiyotik Agar kullanıldı. Her örnek, 2 adet SDA, 2 adet PDA, 2 adet DSA ve 2 adet MBA besiyerine ekildi. Ekimlerin yarısı 37°C'de, diğer yarısı ise 26°C'de enkübe edildi. Ekimler için kalın çengel öze kullanıldı. Mantar üretme süresince tüplerin ağızlarını kapatmak için pamuk tıkaçlar kullanıldı. Ekim yapılan besiyerlerinin kurumalarını önlemek için etüvlerin en alt gözüne açık bir kap içinde su konuldu. Ekimler dört hafta süreyle haftada iki kez izlendi. Üreyen mantarların

saklanması esnasında tüpler lastik tıkaçla kapatıldı.

D. Kültürlerin Makroskopik İncelemesi:

Ekim yapılan besiyerleri 2-3 günde bir incelendi. Hızlı üreyen mantarların ekimin birinci haftasında, orta ve yavaş üreyenlerin ise ikinci ya da üçüncü haftasında üredikleri görüldü.

Mantar kolonileri çıplak gözle ve büyüteçle incelenip aşağıdaki özellikler araştırılarak kaydedildi:

- Üreme Hızı: Yavaş üreyenlerin genellikle küçük koloni yaptıkları görüldü.
- Yüzey Görünümü: Kıvrımlı, siğil gibi ya da düzgün, düz, yassı veya küme yapmış koloniler görüldü.
- Yüzey Örgüsü: Havasal miçelyumu çok az olan kolonilerin macun gibi ya da çıplak; havasal miçelyumu belirgin olan kolonilerin tüylü, pamuğumsu veya gevşek tüylü; havasal miçelyum üzerinde çok sayıda spor içeren kolonilerin ise pudramsı veya taneli görünümde oldukları saptandı.
- Yüzey pigmenti olup olmadığı araştırıldı.
- Koloni tabanında pigment olup olmadığına bakıldı.
- Oda ısısında (26°C'de) veya 37°C'de üreyip üremedikleri, her iki ısı derecesinde üreyenlerin ısıya göre koloni yapısındaki değişiklikler araştırıldı

E. Kültürlerin Mikroskopik İncelemesi:

Kültürlerin mikroskopik olarak incelenmesi için üreme görülen kültürlerden 60 mm. çapındaki *Petri* plaklarına dökülen antibiyotiksiz Sabouraud Dextroz Agar ve Patates Dextroz Agar besiyerlerine pasajlar yapıldı. Üremenin görüldüğü ısılarda enkübe edildi. Gerekli görülen durumlarda PDA besiyeri blokları kullanılarak lam kültürleri de yapıldı. Pasajlarda üreme görüldükten sonra, erken ve geç dönemlerde ayrı ayrı preparasyonlar yapılarak mikroskopta hif ve spor yapıları incelenerek kaydedildi.

- Kültürlerin mikroskopik incelenmesinde çabuk bir yöntem olması, küf mantarlarının ince

yapısını, mantar elemanlarının biçim ve dizilişlerini daha iyi göstermesi nedeniyle selofan bant yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle hazırlanan preparasyonlar mikroskopun önce küçük, sonra da büyük büyütmesiyle hif ve spor yapıları incelenerek özellikleri kaydedildi.

b. Mantar kültür pasajlarında üreyen *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in ayırımında, PDA'da pudramsı ve uyduları olan koloni yapanlar, koloni tabanında kırmızı pigment oluşturmayanlar, kıl delme deneyi olumlu olanlar ve güçlü üreaz etkinliği gösterenler *T. mentagrophytes*; PDA'da özgün kırmızı pigment yapanlar, üreaz etkinliği göstermeyen veya zayıf üreaz etkinliği gösterenler, kıl delme deneyi olumsuz olanlar ise *T. rubrum* olarak değerlendirildi.

F. Araştırmada Kullanılan Besiyeleri:

1. *Sabouraud Dekstroz Agar* (antibiyotikli)
2. *Sabouraud Dekstroz Agar* (antibiyotiksiz)
3. *Patates Dekstroz Agar*
4. *Mikobiyotik Agar*
5. *Üre Besiyeri*

Üre besiyeri özellikle *Trichophyton* türlerinin identifikasyonunda üreaz etkinliğinin araştırılmasında kullanıldı. Ekim yapıldıktan sonra bir hafta süreyle besiyeri kontrol edildi. *T. mentagrophytes* türlerinin, bu süre içerisinde kuvvetli üreaz etkinliği göstererek besiyerinin rengini pembe-kırmızı renge dönüştürdükleri, *T. rubrum* türlerinin ise ya hiç üreaz etkinliği göstermedikleri veya çok zayıf üreaz etkinliği gösterdikleri saptandı.

6. *Dermatofit Selektif Agar*

G. Laktofenol Pamuk Mavisini Boyama Yöntemi:

Merck firmasının ürettiği hazır boya süspansiyonu kullanıldı. Boyama yöntemi (selofan bant yöntemi) ise şu şekilde yapıldı:

a. Kullanılan lamın genişliğinden daha az genişlikte selofan bant alınarak lamın boyundan daha uzun kesildi.

b. Bantın yapışkan kısmı dışa gelecek ve "U" yapacak şekilde kıvrılarak pens ile tutuldu.

c. Selofan bantın yapışkan yüzü mantar kolonisinin yüzeyine iyice bastırılıp çekildi.

d. Bir lam üzerine konulmuş bir damla Laktofenol pamuk mavisini üzerine selofan bant hava kabarcıkları olmayacak şekilde sıkıca yapıştırıldı.

e. Mikroskopun önce küçük, sonra büyük büyütmesi ile incelenerek mantarların ince yapısı gözlemlendi.

H. Kıl Delme Deneyi:

a. Küçük çocuklardan alınan açık renkli ve 1 cm uzunluğunda kesilmiş saçlar bir *Petri* kutusu içine konularak otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi.

b. Steril bir *Petri* kutusuna bu saçlardan 8-10 adet konuldu. Üzerine 20-25 ml steril damıtık su ve süzme ile sterililmiş %10'luk maya ekstresinden 0.1 ml ilave edildi.

c. Mantar kültüründen alınan misel parçacıkları saçların üzerine ekildi.

d. Oda ısısında 4 haftaya kadar ya da üreme saptanıncaya kadar tutuldu. Bu süre içinde her hafta 1-2 saç parçası alınarak temiz bir lam üzerine konuldu. Lam üzerine 1-2 damla laktofenol pamuk mavisini damlatılarak üzerine lamel kapatıldı. Alevde hafifçe ısıtıldıktan sonra mikroskopta incelendi. Saçı dikey olarak delen ve koni biçiminde delmeler yapan mantar hifleri arandı. Saçı bu biçimde delen türler *T. mentagrophytes*, beklenen süre içinde delmeyenler ise *T. rubrum* olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız, 12.07.1995 ile 03.01.1997 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve yüzeysel mantar enfeksiyonu olduğu düşünülen 1074 hastadan alınan örnekler üzerinde yapılmıştır.

Değerlendirmeye alınan hastaların yaşları 2 ile 75 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 29.8 olarak tespit edildi. Yaş ve cinse göre hasta gruplarının dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yaş ve cinsine göre hasta gruplarının dağılımı

	0-15 Yaş		15-45 Yaş		45 Yaş Üstü		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	118	10.99	377	35.10	87	8.10	582	54.19
Kadın	104	9.68	312	29.05	76	7.08	492	45.81
Toplam	222	20.67	689	64.15	163	15.18	1074	100.00

Değerlendirmeye alınan 1074 materyalin direkt mikroskopik incelemesinde; 215 (%20.02) olguda direkt mikroskopi pozitifliği, 859 (%79.98) olguda ise direkt mikroskopi negatifliği tespit edilmiştir.

Ekimleri yapılan 1074 materyalin 221 (%20.58)'i kültür pozitif, 853 (%79.02)'ü ise kültür negatif olarak tespit edilmiştir.

Direkt mikroskobisi pozitif olanlardan 192 (%89.3)'ünde kültür pozitifliği saptanmış, kültürde üreyenlerin 29 (%10.7)'u ise direkt mikroskobisi negatif olan örneklerde üremiştir. Üreme görülen 221 materyalin 179'unda dermatofit, 42'sinde *Candida* türleri üredi.

1074 Materyalin vücuttaki anatomik bölgelere göre dağılımı ele alındığında, hastalardan 342'sinin ayağından, 237'sinin elinden, 208'inin saçlı derisinden, 197'sinin gövdesinden, 47'sinin kısığında, 43'ünün tırnağından materyal alınmıştır.

Bu bölgelerden alınan materyallerin direkt mikroskopik sonuçları incelendiğinde ise; ayaktan alınan örneklerin 76 (%22.22)'sında, elden alınanların 28 (%11.81)'inde, saçlı deriden alınanların 37 (%17.79)'sinde, gövdeden alınanların 24 (%12.18)'ünde, tırnaktan alınanların 29 (%61.70)'unda, kısıktan alınanların 21 (%48.84)'inde direkt mikroskopik bulguları pozitif (+) olarak bulunmuştur.

Etken olarak izole edilen dermatofitlerin vücut bölgelerine dağılımları sayısal ve oransal olarak Tablo 2'de ve Tablo 3'de verilmiştir.

Yine bu bölgelerden alınan materyallerden yapılan kültürlerin sonuçları incelendiğinde; ayaktan alınanların 80 (%23.39)'inin, elden alınanların 32 (%13.5)'sinin, saçlı deriden alınanların 32 (%15.32)'sinin, gövdeden alınanların 29 (%14.72)'unun, kısıktan alınanların 16 (%34.04)'sının ve tırnaktan alınanların 32 (%74.42)'sinin kültürlerinde üreme saptanmıştır.

Kültürlerden izole edilen 179 dermatofitten; 93 (%51.95)'ü *T. rubrum*, 51 (%28.49)'i *T. mentagrophytes*, 13 (%7.26)'ü *T. violaceum*, 9 (%5.03)'ü *T. schoenleinii*, 8 (%4.47)'i *E. floccosum*, 3 (%1.68)'ü *T. tonsurans* ve 2 (%1.12)'si *T. verrucosum* olarak tanımlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4'de izole edilen dermatofitlerin, vücut bölgelerine göre kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı sayıları ve oranları verilmiştir.

Tablo 4'de görüldüğü gibi, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. violaceum* ve *T. tonsurans* erkeklerde daha fazla bulunduğu halde, *T. schoenleinii* ve *E. floccosum* kadınlarda daha fazla, *T. verrucosum* ise eşit olarak bulunmuştur.

Tablo 2. İzole edilen dermatofitlerin vücut bölgelerine dağılımları

Etkenler	Yerleşim yeri							Oran (%)
	Ayak	El	Saçlı deri	Gövde	Tırnak	Kasık	Toplam	
<i>T. rubrum</i>	55	14	3	7	9	5	93	51.95
<i>T. mentagrophytes</i>	18	14	2	10	1	6	51	28.49
<i>T. violaceum</i>	-	-	13	-	-	-	13	7.26
<i>T. schoenleinii</i>	-	-	9	-	-	-	9	5.03
<i>E. floccosum</i>	-	1	-	4	-	3	8	4.47
<i>T. tonsurans</i>	-	-	3	-	-	-	3	1.68
<i>T. verrucosum</i>	-	-	1	1	-	-	2	1.12
Toplam	73	29	31	22	10	14	179	100.00

Tablo 3. İzole edilen dermatofitlerin vücut bölgelerine dağılımları (%)

Etkenler	Yerleşim yeri					
	Ayak (%)	El (%)	Saçlı deri (%)	Gövde(%)	Kasık (%)	Tırnak (%)
<i>T. rubrum</i>	75.34	48.275	9.68	31.82	35.71	90
<i>T. mentagrophytes</i>	24.66	48.275	6.45	45.45	42.86	10
<i>T. violaceum</i>	-	-	41.94	-	-	-
<i>T. schoenleinii</i>	-	-	29.03	-	-	-
<i>E. floccosum</i>	-	3.45	-	18.18	21.43	-
<i>T. tonsurans</i>	-	-	9.68	-	-	-
<i>T. verrucosum</i>	-	-	3.22	4.55	-	-
Toplam	100	100	100	100	100	100

Tablo 4. Üreyen dermatofitlerin, erkek ve kadınlarda bölgesel oranları

Erkek / Kadın	Ayak		El		Saçlı deri		Gövde		Tırnak		Kasık		Toplam		Oran (%)	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
<i>T. rubrum</i>	36	19	9	5	3	-	5	2	6	3	4	1	63	30	68	32
<i>T. mentagrophytes</i>	13	5	10	4	-	2	5	5	1	-	5	1	34	17	67	33
<i>T. violaceum</i>	-	-	-	-	9	4	-	-	-	-	-	-	9	4	69	31
<i>T. schoenleinii</i>	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	-	3	6	33	77
<i>E. floccosum</i>	-	-	-	1	-	-	1	3	-	-	2	1	3	5	37.5	62.5
<i>T. tonsurans</i>	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3	-	100	-
<i>T. verrucosum</i>	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	1	50	50
Toplam	49	24	19	10	18	13	122	10	7	3	11	3	116	63	64.8	35.2

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dermatofitler insanlardaki diğer enfeksiyon etkenleri ile kıyaslanacak olursa, tuttuğu yer olarak azımsanmayacak kadar yaygın oldukları ve çeşitli enfeksiyon tabloları oluşturdukları görülmektedir. Tırnak, saç ve deriye ait stratum corneum gibi keratinize dokularda, konağın parazite tepkisi ile birlikte incelenen bir enfeksiyon oluştururlar ki bu hastalığa dermatofitoz denilmektedir. Bunun yanında toprak kaynaklı maya ve küf şeklindeki deriyi tutan mantarların da dermatofitlere benzer enfeksiyonlar oluşturdukları bilinmektedir. Çok sık olarak rastlanmayan, yüzeysel enfeksiyonları kapsayan bu hastalıklar “dermatomikoz” adı altında diğer mantar enfeksiyonları ile birlikte incelenmektedir (4, 14-20).

Toprak, hayvan ve insan gibi çeşitli kaynaklar yoluyla bulaşabilen dermatofitler, dünyanın her yerinde, bulunduğu yöreye özel bir flora yapısı göstermektedir. Ayrıca, dermatofitlerin etkin şekilde enfeksiyon oluşturan tiplerinin de bölgelere göre farklılaşan bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir (4, 14-20).

Olguların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı:

Çalışmamızda dermatofitozlu hastalar arasında erkeklerin oranı %54.19, kadınların oranı ise %45.81 olarak bulunmuştur. Bu orana göre erkek grubu kadın grubundan fazla olarak tespit edilmiştir. En fazla dermatofit görülen yaş grubu olarak da %64.15 oranıyla 15-45 yaş grubu tespit edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda dermatofitozların erkek ve kadınlardaki oranları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Çeşitli çalışmalarda dermatofitozuların erkek ve kadınlardaki oranları

	ERKEK %	KADIN %
Berktaş (21)	66.5	33.5
Metin (22)	85.24	14.76
Yavuzdemir (23)	72	38
Öztunalı ve ark. (24)	60.5	39.5
Kılık ve ark. (25)	88	12
Ural ve ark. (26)	50	50
Yeğenoğlu ve ark.(27)	55.6	44.4
Sürücüoğlu ve ark. (28)	60	40
Sundaram (29)	50	50
Radev ve ark. (30)	50	50
Radev ve ark. (31)	58.6	41.4
Ginter (33)	65.8	34.2
Mercantini (34)	26	74
Lehenkari ve ark. (35)	54	46
Çalışmamızda	54.19	45.81

Görüldüğü gibi ülkemizde yapılan pek çok çalışmada dermatomikoz ön tanısıyla kliniğe başvuran hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu görülmüş olup bu özellik bizim çalışmamızla uyumludur (2, 36-38).

Çalışmamızdan farklı olarak Libya'da Radev ve ark. (30), İspanya'da Calvo ve ark. (32), Türkiye'de Albayrak ve ark. (39) ve İtalya'da Mercantini (58)'nin çalışma grubunda kadınların erkeklerden fazla olduğu

bildirilmiştir.

Direkt Mikroskopi Sonuçları:

Araştırmamızda incelenen 1074 örneğin direkt mikroskopi sonuçlarında %20.02 oranında pozitiflik ve %79.98 oranında negatiflik bulunmuştur.

Çeşitli yayınlarda dermatofitozlu hastalarda direkt mikroskopi pozitiflik oranları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Çeşitli yayınlarda dermatofitozlu hastalarda direkt mikroskopi pozitiflik oranları

	Pozitiflik %
Berktaş (21)	71.28
Ural ve ark. (26)	100
Sürücüoğlu ve ark. (28)	46.2
Soyuer ve ark. (39)	45.7
Sundaram (29)	74.73
Robertson (41)	45.7
Simaljakova ve ark. (42)	90
Çalışmamızda	20.02

Çalışmamızda direkt mikroskopi pozitifliği oranının düşük görünmesinin sebebi, dermatofit olabileceği şüphesi bulunan materyallerin de çalışmamıza dâhil edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Kültür Pozitifliği:

Çalışmamızda incelemeye alınan 1074 örnekten, 179'unda dermatofit ve 42'sinde Candida olmak üzere toplam 221 örneğin kültüründe üreme saptanmıştır. 853 örnekte ise üreme olmamıştır. Alınan örneklerden dermatofit izolasyon oranı ise %20.58 olarak

saptanmıştır.

Çeşitli yayınlarda dermatofitozlularda kültür pozitifliği oranları Tablo 7'de verilmiştir.

Görüldüğü gibi, kültür pozitifliği değişik oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda kültür pozitifliği oranının düşük görülmesinin sebebi, mikroskopi pozitifliğinde olduğu gibi, dermatofit olabileceği şüphesi bulunan materyallerin de çalışmamıza dâhil edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Tablo 7. Dermatofitozlularda kültür pozitifliği oranları

	Kültür pozitifliği (%)
Berktaş (21)	64.1
Metin (22)	38.5
Yavuzdemir (23)	48.4
Öztunalı ve ark. (24)	10.4-51.75
Kılık ve ark. (25)	27.7
Ural ve ark. (26)	77.1
Yeğenoğlu ve ark. (27)	34.9
Sürücüoğlu ve ark. (28)	29.5
Soyuer ve ark. (40)	41
Dalkılıç ve ark. (43)	28.9
Öztürkcan ve ark. (44)	16.81
Berktaş ve ark. (45)	63.46
Sundaram (29)	55.7
Calvo ve ark (32)	26.5
Omidynia ve ark. (50)	9
Mercantini ve ark. (34)	49.6
Robertson (41)	69-83
Simaljakova ve ark. (42)	85
Enriquez ve ark. (49)	36.3
Nwobu ve ark. (46)	41
Obasi ve ark. (47)	69
Bienias ve ark. (48)	30
Lehenkari ve ark (35)	18
Çalışmamızda	20.58

İzole Edilen Dermatofit Oranları:

Araştırmamızda incelenmeye alınan örneklerin 179'unda dermatofit izole edilmiştir. İzole edilen bu 179 dermatofitin dağılımında ise %51.96 oranında *T. rubrum*, %28.49 oranında *T. mentagrophytes*, %7.26 oranında *T. violaceum*, %5.03 oranında

T. schoenleinii, %4.47 oranında *E. floccosum*, %1.68 oranında *T. tonsurans* ve %1.15 oranında *T. verrucosum* saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda üretilen dermatofit oranları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çeşitli çalışmalarda üretilen dermatofit oranları (% olarak verilmiştir)

	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. schoenleinii</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. verrucosum</i>	Diğer
Berktaş (21)	68.63	24.51	-	-	4.9	-	0.98	-
Metin (22)	52.54	37.29	0.85	-	9.32	-	-	-
Yavuzdemir (23)	81.6	11	-	-	3.6	-	1.8	2
Öztunalı (24)	29.12	23.52	5.6	11.2	14.88	-	-	15.68
Kılık (25)	75	15	-	-	-	-	-	10
Yeğenoğlu (27)	39.13	39.13	4.3	-	-	-	-	17.44
Sürücüoğlu (28)	75.1	12.9	-	-	2.4	-	0.2	9.4
Albayrak (39)	56.0	-	-	-	-	-	-	44.0
Soyuer (40)	72.7	15.1	-	-	3	-	6	3.2
Dalkılıç (43)	32.5	32.5	-	18	4.9	-	-	12.7
Kölemen (51)	46	16	5	-	14	-	5	14
Karaman (52)	73	9	-	-	-	-	-	18
Öztunalı (54)	30	23	-	-	13	-	-	44
Berktaş (45)	69.51	24.40	-	-	6.09	-	-	-
Ulu (60)	80.3	2.9	0.5	-	10.3	-	-	6
Kılıç (61)	29	29	-	3.6	14.5	0.9	-	13
Saniç (62)	46.3	25.8	7.9	0.8	16.7	2.5	-	-
Sundaram (29)	19.7	63.8	5.3	-	5.9	-	-	5.3
Radev (31)	2.35	14.6	64.8	-	-	-	-	18.25
Calvo (32)	11.8	61.5	-	-	7.6	-	3.3	15.8
Ginter (33)	49.6	40.2	-	-	5.1	-	5.1	-
Mercantini (34)	30	57	-	-	-	-	-	13
Obasi (47)	24.6	-	-	-	1.5	-	-	73.9
Ratka (63)	34.3	45.4	-	-	-	-	-	20.3
Sinski (65)	54.8	6	-	-	2	31.3	0.2	15.7
Pereiro (66)	24.6	21.4	-	-	11	-	3.1	39.9
Casal (67)	10.7	22.7	-	-	18.3	-	-	48.3
Svejgaard (68)	41	-	-	-	-	-	-	59
Çalışmamızda	51.96	28.49	7.26	5.3	4.47	1.68	1.15	-

Bütün bu araştırmalarda da görüldüğü gibi hemen tüm araştırmalarda en sık saptanan etkenler; *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *E. floccosum*'dur. Ayrıca, yapılan

bazı araştırmalarda da bu etkenler arasında *T. rubrum* oranının giderek artarak diğer ikisinin önüne geçtiği belirtilmekte olup çalışmamızla uyumludur.

Lezyonların Vücutun Anatomik Bölgelerine Göre Dağılımı:

Araştırmamızdaki lezyonların vücutun anatomik bölgelerine göre dağılımına baktığımızda, dermatofitlerin en çok (%31.84) ayak bölgesinde

yerleştiği, bunu %22.07 ile el, %19.37 ile saçlı deri, %18.34 ile gövde, %4.38 ile kasık ve % 4 ile tırnak lezyonlarının izlediği saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda üretilen dermatofitlerin vücutun anatomik bölgelerine göre dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. Çeşitli çalışmalarda üretilen dermatofitlerin vücutun anatomik bölgelerine göre dağılımı (% olarak verilmiştir)

	Ayak	El	Saçlı deri	Gövde	Kasık	Tırnak
Berktaş (21)	48.71	11.80	5.13	10.77	8.72	14.87
Metin (22)	54.23	1.69	1.69	4.23	13.56	26.43
Yavuzdemir (23)	48.71	11.80	5.13	10.77	8.72	14.87
Kılık (25)	-	-	12	88	-	-
Sürücüoğlu (28)	49.45	-	0.44	27.47	-	22.64
Dalkılıç (43)	31	-	12.4	45	9.4	2.3
Karaman (52)	80	-	-	-	-	-
Saniç (62)	47.8	3.9	0.3	4.4	16	27.6
Radev (31)	13.2	9.9	26.7	5.2	-	-
Ginter (33)	60	18.5	3.9	5.3	9.3	-
Omidynia (50)	5	7.3	62.9	10.4	7.3	1.5
Robertson (41)	56	-	13	11	5	15
Enriquez (49)	6.82	-	36.36	27.27	18.18	11.36
Şahin (80)	40	-	-	-	-	-
Guiguemde (81)	43	11	9	-	-	17
Çalışmamızda	31.84	22.07	19.37	18.34	4.38	4

Kölemen'in (79) yaptığı bir çalışmada lezyonların sıklık sırası; ayak parmak arası, kasık, baş, tırnak, gövde ve el olarak saptanmıştır.

Sivas'ta Öztunalı ve ark.nın (24) yaptığı bir çalışmada lezyonların en fazla bulunduğu bölgelerin sıralaması; ayak parmak arası, gövde, baş, saçlı deri ve tırnak olarak kaydedilmiştir.

Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi en fazla

dermatofitoz görülen vücut bölgesi, ayak parmak arası (*T. pedis*) olup bizim çalışmamızla uyumludur. Ayrıca, birçok çalışmada ayaklarda görülen dermatofitoz oranının gün geçtikçe arttığı da vurgulanmaktadır (23, 24, 82).

Sonuç olarak, Van yöresinde yaptığımız bu çalışmada *Microsporum* cinsi dermatofitlere hiç rastlanmaması ilgi çekici bulunmuştur.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tümbay E. Derinin Mantar İnfeksiyonları. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1785 - 97.
2. Ergin Ç, Ergin Ş, Yaylı G, Baysal V. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine Başvuran Hastalarda Dermatofitoz Etkenleri. Türk Mikrobiyol Cem Der, 2000; 30: 121-24.
3. Özekinci T, Özbek E, Gedik M, Topçu M, Tekay F, Mete M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Dermatofitoz Etkenleri Dicle Tıp Dergisi, 2006; 33: 19-22.
4. Ajello L. Present Day Knowledge of Imperfect Epidermophyton, Microsporum and Trichophyton Species. Hautarzt, 1978; 29:6.
5. Allen DE, Snyderman R, Meadows L, Pinnel SR. Generalized Microsporum audouinii infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. AM. J. Med., 1977; 63: 991.
6. Arat L. Bazı Mantar Türlerinin Klotrimazole Hassasiyet Durumu, Uzmanlık Tezi, İst. Tıp Fak. Deri Hast. Frengi Klin. 1975.
7. Bear RL, Rosenthal SA. The biology of fungus infections of the feet, JAMA, 1996; 197.
8. Volk WA, Brown JC. Basic Microbiology. 8 th Ed., Addison-Wesley Educational Publishers Inc., p: 648-52, 1997.
9. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. Bas-kı, Doyuran Matbaası, İstanbul, 1995.
10. Ajello L, Padhye A. Manual of Clinical Microbiology, Washinton DC, 1980.
11. Rippon JV. Medical Mycology, 2. Baskı, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1982.
12. Rippon JV. The Superficial Mycoses, Burrows. Text Book of Microbiology, W.B. Saunders Company, 1979.
13. Frobisher M, Forest R. Microbiology in Health and Disease. W. B. Saunders Company, 1975.
14. Rippon JV. Medical Mycology, 2. Baskı, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1982.
15. Emmonds CV, Binford CH, Utz JP. Medical Mycology, 2. Baskı, Lea Febiger, Philadelphia, 1970.
16. Ajello L. Geographic Distribution and Prevalence of the Dermatophytes. Ann N Y Acad Sci, 1960; 89: 30.

17. George LK. Epidemiology of the Dermatophytes Sources of Infection, Modes of Transmission and Epidemicity. *Ann N Y Acad Sci*, 1960; 89: 77.
18. Rippon JW. Elastase production by ringworm fungi. *Science*, 1967; 157: 947.
19. Rippon JW, Garber ED. Dermatophyte pathogenicity as a function of mating type and associated enzymes. *J. Invest Dermatol.* 1969; 53: 445.
20. Bilgili ME, Sabuncu İ, Saraçoğlu ZN, Ürer SM, Kiraz N, Akgün Y. Kliniğimize Başvuran Dermatofitozlu Olgulardan İzole Edilen Dermatofit Türleri. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 185-90.
21. Berktaş M. Dermatofitlerde Tür Tayini ve Gaziantep Yöresindeki Durumları. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. 1993.
22. Metin A. Samsun ve Çevresinin Dermatofit Florası. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. Dermatoloji AD. 1994.
23. Yavuzdemir S. Dermatofitoz klinik tanımlı olgulardan izole edilen etkenler. *Mikrobiyol. Bült.* 1993; 2 (27): 100-6.
24. Öztunalı Ö, Hakgüdener Y, Gürel M. Sivas yöresinde izole edilen dermatofitler. *Mikrobiyol. Bült.* 1985; 1 (19): 9-14.
25. Kılık M, Fazlı AŞ. Dermatophytes encountered in skin infections in Kayseri, Central Anatolia. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*, Free Paper, p: 298, 21-23 May, İzmir, 1986.
26. Ural A, Ergenokon G, Kot S. Tinea Capitis Favosa, A Report on and analysis of 241 cases in Erzurum. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*, Free Paper, p: 293, 21-23 May, İzmir, 1986.
27. Yeğenoğlu Y, Azizlerli G, Kavala M, Özarmağan G, Saylan T. Fungal species causing onychomycoses and skin infections in patients admitted to the department of dermatology, İstanbul Faculty of Medicine, During the Last Two Years. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*. Free Paper, p: 278, 21-23 May, İzmir, 1986.
28. Sürücüoğlu, S., Türker, M., Üremek, H., Ellidokuz, H., Kıpıcı, A.: İnfeksiyon Dergisi, 1997; 11 (1): 63-5.
29. Sundaram MB. Superficial mycoses in Madras, India. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*. Free Paper, p: 263, 21-23 May, İzmir, 1986.
30. Radev, S. and Kane, J.: Concerning the dynamics of the Trichophytoses among subtropical populations of the Half-Desert Tarhuna district, Libya, *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*, Free Paper, p: 256, 21-23 May 1986, İzmir.
31. Radev S, Balabanoff AV, Kane J. A study of 1275 cases of mycoses. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*. Free Paper, p: 208, 21-23 May, İzmir, 1986.
32. Calvo RC, Rezusta A, Salvo S, Gomez-Lus R. Incidence of dermatophytes in Zaragoza, Spain. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*. Free Paper, p: 251, 21-23 May, İzmir, 1986.
33. Ginter G. Behavior of various fungal strains during the past decades. *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*. Free Paper, p: 233, 21-23 May, İzmir, 1986.
34. Mercantini R, Caprilli F, Fuga C G, Palamara G, Prignano G, Valenzano L, et al. : The epidemiology of onychomycoses in Rome, Italy, *FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals*, Free Paper, p: 217, 21-23 May, İzmir, 1986.
35. Lehenkari E, Silvennoinen-Kassinen S. Dermatophytes in Northern Finland in 1982-1990, *Mycoses*, 1995; 38 (9-10): 411-4.
36. Bilgili ME, Sabuncu İ, Saraçoğlu ZN, Ürer SM, Kiraz N, Akgün Y. Kliniğimize Başvuran Dermatofitozlu Olgulardan İzole Edilen Dermatofit Türleri. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 185-90.
37. Pekbay A, Saniç A, Yenigün A, Ekinci B, Atilla S, Kosif E, Özcan F. Çalışanlarda Yüzeysel Mikoz Prevelansı ve Etken Mantarların Belirlenmesi. *O. M.Ü Dergisi*, 2000; 17: 45-9.
38. Güdücüoğlu H, Akdeniz N, Bozkurt H, Aygül K, İzci H, Berktaş M. Beden Eğitimi Bölümü Öğrencilerinin Yüzeysel Mantar Hastalıkları Açısından Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 2006; 13: 53-5.

39. Albayrak H, Aydın Kurç M, Raimoğlu O, Yanık ME, Eren Topkaya A. Tekirdağ Bölgesi Dermatofitoz Hastalarının Klinik, Demografik ve Laboratuvar Sonuçları. *Namık Kemal Tıp Dergisi NKMJ*, 2020; 8(2): 234-9.
40. Soyuer Ü, Dalkılıç E, Fazlı AŞ, Demirçelik A: The clinical importance of bacterial flora in dermatophytoses, FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, Free Paper, p; 187, 21-23 May, İzmir, 1986.
41. Robertson VJ. Survey of dermatophyte species in Harare, Zimbabwe, FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, Free Paper, p: 258, 21-23 May, İzmir, 1986.
42. Simaljakova M, Skutilova E. Mycotic infections in childhood, *Bratisl Lek Listy*. 1995; 96 (3): 122-6.
43. Dalkılıç E, Kökcan İ, Orak S, Aşçı Z. Dermatophytes isolated in Elazığ and vicinity between 1983 and 1985, FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, Free Paper, p: 297, 21-23 May, İzmir, 1986.
44. Öztürkcan S, Yalçın N, Akıncı S, Ünlügüneş G, Bakıcı MZ: Son üç yılda kliniğimizde onikomikoz etkeni olarak saptadığımız mantarlar, *Mikrobiyol Bul*, 1994; 28 (4): 345-51.
45. Berktaş M, Güngör S, Balcı İ. Gaziantep yöresinde saçsız derinin mantar enfeksiyonlarında etiyolojik ajanlar, *Gaziantep Ü. Tıp Fak Derg*, 1993; 4 (2): 148-51.
46. Nwobu RA, Odugbemi T. Fungi causing dermatophytoses in Lagos, Nigeria, *East Afr Med J*, 1990; 67 (4): 246-9.
47. Obasi OE, Clayton YM. Dermatophyte fungi in the Guinea Savannah region of Nigeria, and the changing phase of dermatophytosis in Nigeria, *Mycoses*, 1989; 32 (8): 381-5.
48. Bienias L, Włodarczyk W. Dermatofitozlar ve etiyolojisi in Lodz, Poland, *Mycoses*, 1990; 33 (11-12): 581-6.
49. Enriquez A. Imported dermatophytosis: a retrospective analysis of 44 cases, 8. European Congress of Clinical Microbiology and Infection, Lausanne, Switzerland, May: 25-28, Abstract, 3 (2) 308-9, 1997.
50. Omidynia, E. , Farshchian, M. , Sadjjadi, M, Zamanian, A., Rashidpouraei, R.; A study of dermatophytoses in Hamadan, The governmentship of West Iran, *Mycopathologia*. 1996; 133 (1): 9-13.
51. Kölemen F, Özgen A. Ankara ve çevresinin dermatofitik florası, *Lepra Mec*, 1976; 7: 273-9.
52. Karaman A, Tümbay E, Demir O. İzmir'de askerlerde görülen dermatofitoz insidansı ve etkenleri, *Lepra Mec*, 1981; 12 (3): 136-44.
53. Tümbay E, Bilgehan H, Altan N. İzmir ve çevresinde dermatofitoz etkenleri, XVI. Türk Mikrobiyol Kong, Serbest Bildiri, 318, 24-26 Ekim, İzmir, 1974.
54. Öztunalı Ö. Sivas'ta askerlerde yüzeysel mikoz etkenleri ve etkenlerin saklanması, Cumhuriyet Ü Sağlık Bilimleri Enst Mikrobiyol, ABD, Doktora Tezi, 1988.
55. Kılık M, Fazlı AŞ, Özbal Y, Aşçıoğlu Ö. Kayseri ve çevresinde dermatofitler, XX. Türk Mikrobiyol Kong, Serbest Bildiri, 53, 5-7 Ekim, İzmir, 1982.
56. Tümbay E, Gezen C, Kınacıgil HT, Karaman A, Demir O. Ege bölgesinde son dokuz yılda saptanan saçsız derinin mantar bulaşlarındaki etkenler, XX. Türk Mikrobiyol Kong, Serbest Bildiri, 55, 5-7 Ekim, İzmir, 1982.
57. Tümbay E, Gezen C, Kınacıgil HT, Karaman A, Demir O. Ege bölgesinde son dokuz yılda saptanan onikomikoz etkenleri, XX. Türk Mikrobiyol Kong, Serbest Bildiri, 56, 5-7 Ekim, İzmir, 1982.
58. Tümbay E, Gezen C, Kınacıgil HT, Karaman A, Demir O, Önder M. Ege bölgesinde *Trichophyton rubrum* bulaşlarının sıklığı, XX. Türk Mikrobiyol Kong, Serbest Bildiri, 57, 5-7 Ekim, İzmir, 1982.
59. Tümbay E, İnci R, Gezen C, Karaman A, Karakartal G, Solak S, et al. Pattern of Dermatophytes in the Aegean Region of Turkey, FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, Free Paper, p: 299, 21-23 May, İzmir, 1986.
60. Ulu Ü, Okuyan M, Bahar HL, Çakır N. Dermatophytes in İzmir, Turkey, FEMS Symposium of Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, Free Paper, p: 277, 21-23 May, İzmir, 1986.
61. Kılıç H, Şahin FU. Klinik ve mikrobiyolojik olarak dermatofitoz tanısı konulan olgularda etken olan dermatofitlerin saptanması, *Mikrobiyol Bul*, 27 (3): 1993; 196-202.

62. Saniç A, Günaydın M, Durupınar B, Turanlı AY, Pekbay, A., Seçkin D, ve ark. Samsun ve yöresinde izole edilen dermatofitler, Mikrobiyol Bul, 1996; 30 (1): 57-64.
63. Ratka P, Slusarczyk E, Wasik-Gaska B. Fungal flora in mycoses among the populations of the south eastern Poland, Przegł Dermatol, 1990; 77 (2): 107-10.
64. Medvedeva EA, Teregulova GA, Zileeva SA, Chistiakova EV, Fakhretdinova Kh S. The dynamics of dermatomycetes in the Bashkir ASSR in 1979-1987, Vestn Dermatol Venerol, 1990; (2): 58-60.
65. Sinski JT, Kelley LM. A Survey of dermatophytes from human patients in the United States from 1985 to 1987, Mycopathol, 1991; 114 (2): 117-26.
66. Pereiro Miguens M, Pereiro M, Pereiro M Jr. Rewiev of dermatophytoses in Galicia from 1951 to 1987, and comparison with other areas of Spain, Mycopathol, 1991; 113 (2): 65-78.
67. Casal M, Linares MJ, Fernandez JC, Solis F. Dermatophytes and dermatophytosis in Cordoba (Spain), Enform Infect Mikrobiol Clin, 1991; 9 (8): 491-4.
68. Svejgaard E, Christophersen J, Jelsdorf HM. Tinea pedis and erythrasma in Danish Recruits, clinical signs, prevalence incidence and correlation to atopy, JAMA Dermatol, 1986; 14 (16): 993-9.
69. Mackenzie DW. Imported fungal infections, Postgrad Med J, 1979; 55 (647): 595-7.
70. Rippon JW. Fourty four years of dermatophytes in a Chicago clinic (1944-1988), Mycopathol, 1992; 119 (1): 25-8.
71. Di Silverio A, Brazzelli V, Brandozzi G, Barbarini G, Maccabruni A, Saocchi S: Prevalence of dermatophytes and yeast (*Candida* spp. *Malassezia* *furfur*) in HIV patients, a study of former drug addicts, Mycopathol, 1991; 114 (2): 3-107.
72. Smith KJ, Neafie RC, Skelton HG, Barrett TL, Graham JH, Lupton GP. Majocchi's granuloma, J Cutan Pathol, 1991; 18 (1): 28-35.
73. Watanabe S. Dermatophytosis of the external auditory meatus, J Med Vet Mycol, 1986; 24 (6): 485-6.
74. Song M, Achten G. Atopy and dermatophyte infection in children, Dermatol, 1984; 168 (3): 147-9.
75. Hay RJ, Campbell CK, Wingfield R, Clayton YM. A comparative study of dermatophytosis in coal miners and dermatological outpatients, Br J Ind Med, 1983; 40 (3): 353-5.
76. Hay RJ. Chronic dermatophyte infections, I clinical and mycological features, Br J Dermatol, 1982; 106 (1): 1-7.
77. Robertson MH, Rich P, Parker F, Hanifin JM. Ketoconazole in griseo fulvine resistant dermatophytosis, JAM Acad Dermatol, 1982; 6 (2): 224-9.
78. Mercantini R, Moretto D, Palamara G, Mercantini P, Marsella R. Epidemiology of dermatophytoses observed in Rome, Italy, between 1985 and 1993, Mycoses, 1995; 38 (9-10): 415-9.
79. Kölemen F. Dermatofitlerin yaş, cinsiyet ve anatomik bölgelere göre dağılımı, Lepra Mec, 1978; 9 (1): 64.
80. Şahin M, Yuluğ N. Ankara çevresinde rastlanan mantar bulaşıcı etkenlerinden dermatofit ve *Candida* türleri, Mikrobiyol Bul, 1977; 1 (11): 35-42.
81. Guiguemde TR, Tapsoba GP, Par JL, Sawadogo ON. Preliminary data on dermatomycoses in Ouagadougou (Burkina Faso), Med Trop (Mars), 1992; 52 (2): 151-5.
82. Erdem C, Erdem B. Ankara ve çevresinde görülen dermatofitozların klinik ve mikolojik özellikleri, Lepra Mec, 1986; 17: 16.

Analysis of videos about malaria on YouTube: Evaluation of the Turkish and English content

Sıtma ile ilgili YouTube videolarının analizi: Türkçe ve İngilizce içeriklerin değerlendirilmesi

Sümeyye KAZANCIOĞLU¹ (ID), Hürrem BODUR² (ID)

ABSTRACT

Objective: Malaria is an important mosquito-borne disease that affects half of the world's population (mainly in tropical and subtropical countries). The contents of internet videos, though popular sources of public health information, are often unverified and questionable.

Methods: In this study, the contents of the most relevantly viewed 150 videos (58 videos in English and 39 videos for Turkish were selected for further analysis) regarding malaria were analyzed on YouTube which is a popular source of health information.

Results: All videos had a total of 14 373 885 views, with 281 199 likes, 4810 dislikes, and 24 339 comments. The health information websites (n=38, 39.2%) were the major source of all videos. According to the source, there was a significant difference between Turkish and English videos (p<0.001). Health information websites are dominant sources for English videos (53.4%) and news agencies are dominant sources for Turkish videos (48.7%). 66 videos were classified as useful (68.0%, English (n=54), Turkish (n=12)) and 8 were classified as misleading (8.24%, English (n=2), Turkish (n=6)). The number of views, likes, views/day, and video power

ÖZET

Amaç: Sıtma, dünya nüfusunun yarısını (esas olarak tropik ve subtropikal ülkelerde) etkileyen sivrisinek kaynaklı önemli bir hastalıktır. İnternet videolarının içerikleri, halk sağlığı bilgilerinin popüler kaynakları olmasına rağmen, genellikle doğrulanmamış ve sorgulanabilir niteliktedir.

Yöntem: Bu çalışmada, popüler bir sağlık bilgi kaynağı olan YouTube'da sıtma ile ilgili en alakalı izlenen 150 videonun (58 İngilizce video ve 39 Türkçe video daha detaylı analiz için seçildi) içeriği analiz edildi.

Bulgular: Tüm videolar; 281.199 beğeni, 4.810 beğenmeme ve 24.339 yoruma sahip olarak, toplam 14.373.885 kez izlendi. Sağlık bilgisi veren web siteleri (n=38, %39.2) tüm videoların ana kaynağıydı. Kaynağa göre bakıldığında; Türkçe ve İngilizce videolar arasında anlamlı bir fark vardı (p<0,001). Sağlık bilgisi veren web siteleri İngilizce videolar için (%53,4), haber ajansları ise Türkçe videolar için (%48,7) ana kaynaklardı. 66 video faydalı (%68, İngilizce (n=54), Türkçe (n=12)) ve 8 video yanıltıcı (İngilizce (n=2), Türkçe (n=6)) olarak sınıflandırıldı. Yararlı videolarda izlenme, beğeni, izlenme/gün sayısı ve video güç indeksi (VPI) yanıltıcı

¹Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara

²Health Science University, Ankara City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Sümeyye KAZANCIOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya - Ankara - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 07.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 19.11.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.09699

Kazancıoğlu S, Bodur H. Analysis of videos about malaria on YouTube: Evaluation of the Turkish and English content. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 467 - 476

index (VPI) in the useful videos were higher than misleading videos. The length was positively correlated with the number of views, dislikes, likes, comments, views/day, and VPI. The DISCERN score of videos was positively correlated with length, the number of views, dislikes, likes, comments, views/day, and VPI.

Conclusion: In today's globalizing world, it is more important to create contents that will provide accurate information about malaria for the people living or traveling in endemic areas on the internet platforms like YouTube.

Key Words: Malaria, Plasmodium, internet, YouTube, mosquito-borne diseases, travel-related infections

videolara göre daha yüksek bulundur. Video uzunluğu ile görüntülenme, beğenme, beğeni, yorum, görüntüleme/gün ve VPI arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. DISCERN skoru ile uzunluk, görüntüleme sayısı, beğenme, beğeni, yorum, görüntüleme/gün ve VPI arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Sonuç: Globalleşen günümüz dünyasında; YouTube gibi internet platformlarında, endemik bölgelerde yaşayan veya seyahat eden kişiler için sıtma hakkında doğru bilgi verecek içeriklerin oluşturulması önemli hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sıtma, Plasmodium, internet, YouTube, sivrisinek kaynaklı hastalıklar, seyahat ilişkili enfeksiyonlar

INTRODUCTION

Malaria is an important tropical disease that has been seen since the ancient times of human history. It is infecting more than three million people in nearly 100 countries each year and resulting in more than 400 000 deaths. Although it is endemic in African countries, it continues to be a global health problem in many parts of the world (1). Since 2015, the World Health Organization (WHO) European Region has been free of malaria. Therefore, malaria has been imported to Europe by travelers and migrants from endemic areas (2-4). Today, there is no indigenous case in Turkey, but imported malaria cases have been seen in workers returning from endemic countries (5,6).

Globally, 219 million malaria cases and 409 000 malaria-related deaths have occurred in 2019. Whereas there was a significant decrease in malaria mortality rates from 2015 to 2000, it remained at a similar level in 2020 as in 2015 (1). Death is an

unexpected condition for the disease which has effective treatment, defined source, and transmission route. Despite the preventive strategies, about 3 billion people were still at risk of being infected with malaria. Therefore, people need to access correct information about malaria. Studies demonstrated that online platforms and social media are the major sources of medical information (7,8). Unfortunately, none of these platforms are peer-reviewed and they may include a lot of misleading information (9).

YouTube, the most commonly used video-sharing site has more than 2 billion views per day. Every minute a new video is being uploaded and an average user spends at least 15 minutes per day on YouTube (7). During the outbreaks, relevant YouTube videos were watched millions of times (9-11) During the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, it was suggested to the public to stay at home for reducing transmission. But this situation can cause

a delay in the treatment-seeking for febrile diseases such as malaria (1). The quality of information on other infectious diseases on YouTube has been evaluated before (12-14). We are not aware of any studies evaluating the role of YouTube as a source of information on malaria. The study aimed to review and evaluate the contents of the most relevant malaria videos on YouTube.

MATERIAL and METHOD

On April 5 and 6, 2021 the search process was conducted on YouTube by using both English and Turkish keywords as “Malaria”, “Plasmodium”, and, “Sıtma”. The first 50 results were recorded in a separate list based on each keyword. There are no videos in Turkish for the keyword of “Plasmodium”.

The default YouTube algorithm of relevance was used. The video uniform resource locators (URLs) were saved in a list for further analysis. Of the 150 videos screened, 58 videos in English and 39 videos for Turkish were included in further analysis. Irrelevant videos such as other languages for English videos, videos with no sound or headings, duplicates, and videos longer than 15 minutes were excluded. An analysis of 250 top YouTube channels demonstrates that the optimal length for a YouTube video is between 10 and 16 minutes, therefore the 15-minute was accepted as a threshold value in this study (15) (Figure 1).

The list of videos was analyzed by two independent infectious disease specialists (SK and HB). Approval from the Institutional Review Board was not required as YouTube is a public website and the present study did not include any patient data.

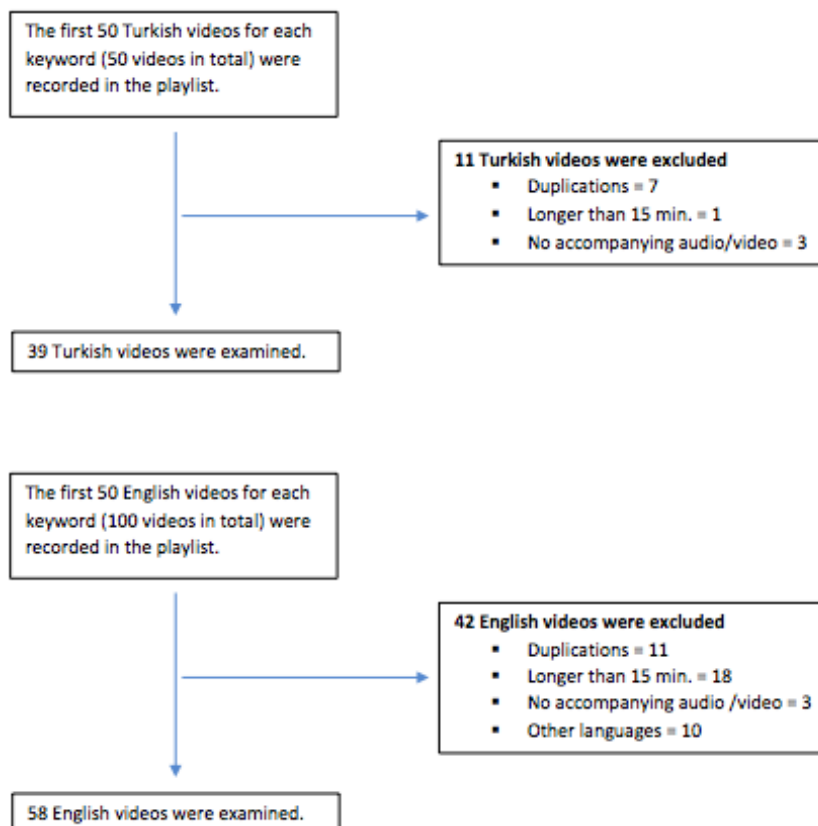


Figure 2. Screening process for videos

Evaluation of the Contents

The descriptive characteristics, the name of the videos, their upload date, length, view counts, likes, dislikes, comments, and the sources were recorded. The source of videos was categorized into one of four groups: ministry or academic institutions or hospitals, news agencies, health information websites, and others (independent users). Modified DISCERN score for reliability and medical information was conducted. This score has five criteria and each criterion is ranked as 1-0 (yes-no) and scored between zero and five (Supplementary Table 1) (16). A video power index (VPI) was calculated for each video (17).

$$\text{Video Power Index} = \frac{\text{View ratio} \times \text{Like Ratio}}{100}$$

$$\text{View Ratio} = \frac{\text{Views}}{\text{Days since upload}} \quad \text{Like Ratio} = \frac{\text{Likes} \times 100}{\text{Likes} + \text{Dislikes}}$$

Videos were classified as useful if they contained scientific and reliable information about the disease (transmission, signs/symptoms, screening, treatment, and prevention). The videos which include false information were classified as misleading. The videos uploaded from the news channel were coded as news updates.

Videos were grouped based on the number of subscribers of the uploaded channel. This classification is based on YouTube's number of subscribers used for "creator awards". It was grouped as "ordinary" for $\leq 100\,000$, "silver" for $100\,000-999\,999$, "gold" for $1\,000\,000-9\,999\,999$, and "diamond" for $\geq 10\,000\,000$ (18).

Statistical Analysis

All statistical calculations were made using the "SPSS for Windows version 21" software program (IBM Corporation, IL). Comparisons for categorical variables were executed using the Pearson chi-square test or Fisher's exact test. Kolmogorov-Smirnov test was performed to check the normality

of the continuous variables. Quantitative data were expressed as median (min-max) values in the tables. Categorical data were written as frequency (n) and percentages (%). Differences between the two groups were compared using the Mann-Whitney U test. Kruskal Wallis test was used for comparisons of more than two groups and the significant ($p < 0.05$) results from the Mann-Whitney test (with Post hoc Bonferroni correction) were performed. Correlation analyses were performed using the Spearman correlation coefficient. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Ninety-seven videos had a total of 14 373 885 views, with 281 199 likes, 4 810 dislikes, and 24 339 comments. The days since the videos were uploaded ranged from 115 to 3 500 days, whereas the video lengths ranged from 0.16-15.56 minutes. The health information websites ($n=38$, 39.2%) were the major source of videos. According to the source, there was a significant difference between Turkish and English videos ($p < 0.001$). Health information websites are dominant sources for English videos (53.4%) and news agencies are dominant sources for Turkish videos (48.7%). The videos (23.7%) uploaded from the news channels were coded as news updates. The VPI and DISCERN scores of the English videos were significantly higher than Turkish videos (Table 1).

From a total of 97 videos; 66 were classified as useful (68%, English ($n=54$), Turkish ($n=12$)) and 8 were classified as misleading (English ($n=2$), Turkish ($n=6$)). The number of views, likes, views/day, VPI were higher in the useful videos than the misleading videos (Table 2). In 66 useful videos, the number of views, likes, dislikes, comments, views/day, VPI and DISCERN scores of the English videos ($n=54$) were significantly higher than Turkish videos ($n=12$). There was no difference in the percentages containing information about the prevalence, transmission, sign/symptoms, screening, treatment/outcome (Table 3).

Table 1. Descriptive characteristics of English and Turkish videos

	English (n=58)	Turkish (n=39)	Total (n=97)	P-value
Source				
Ministry/academic/hospital	7 (12.1)	2 (5.1)	9 (9.3)	<0.001
Health information websites	31 (53.4)	7 (17.9)	38 (39.2)	
News agency	2 (3.4)	21 (53.8)	23 (23.7)	
Other	18 (31.1)	9 (23.1)	27 (27.8)	
Days since release date	1279 (202-3500)	1090 (115-3269)	1165 (115-3500)	0.086
Video length (minutes)	4.67 (0.40-15.56)	2.59 (0.16-14.57)	4.05 (0.16-15.56)	0.016
VPI	27.64 (0-1637.73)	0 (0-222.3)	4.65 (0-1637.73)	<0.001
DISCERN score	3 (1-5)	2 (0-4)	3 (1-5)	<0.001

Data are n (%) or median (min-max). VPI: Video power index.

Table 2. Content evaluation of videos by descriptive characteristics

	Useful (n=66)	Misleading (n=8)	P-value
Source			
Ministry/academic/hospital	8 (12.1)	1 (12.5)	
Health information websites	37 (56.1)	1 (12.5)	
Other	21 (31.8)	6 (75.0)	
Days since release date	1196 (115-3500)	582 (135-2780)	0.237
Video length (minutes)	5.29 (0.16-15.56)	3.95 (0.49-14.57)	0.577
Number of views	20012 (21-1125784)	1823 (165-11109)	0.011
Views/day	18.50 (0-1761)	1 (0-19)	0.012
Number of likes	209 (0-14000)	19 (2-237)	0.024
Number of dislikes	9 (0-540)	3 (0-28)	0.112
Number of comments	11 (0-1298)	3 (0-65)	0.449
VPI	17.5 (0-1637.73)	0.9 (0-18.24)	0.012
DISCERN score	3 (2-5)	1 (0-2)	<0.001

Data are n (%) or median (min-max). VPI: Video power index.

Table 3. Detailed content analysis and descriptive characteristics of useful videos by language

	English (n=54)	Turkish (n=12)	P-value
Source			
Ministry/academic/hospital	7 (13.0)	1 (8.3)	
Health information websites	30 (59.25)	7 (58.3)	
Other	17 (27.75)	4 (33.4)	
Frequency	32 (59.3)	8 (66.7)	0.635
Transmission	50 (92.6)	11 (91.71)	1.000
Signs-symptoms	28 (51.9)	8 (66.7)	0.351
Screening/testing	22 (40.7)	4 (33.3)	0.751
Treatment/outcomes	29 (53.7)	5 (41.7)	0.450
Days since release date	1274.50 (202-3500)	1090 (115-3046)	0.184
Video length (minutes)	5.29 (0.40-15.56)	5.29 (0.16-10.49)	0.740
VPI	32.16 (0-16.37.73)	0.46 (0-14.10)	<0.001
DISCERN score	3 (2-5)	3 (2-3)	0.001

Data are n (%) or median (min-max). VPI: Video power index.

The DISCERN score of 0 (indicating the least reliable videos) was satisfied by eight (8.25%) videos, while the best total score of 5 (indicating the most reliable videos) was satisfied by seven (7.21%) videos. In the correlation analysis of all videos; there were positive moderate correlations between the length and the number of views, dislikes, likes, comments, views/day, and VPI. There were positive weak correlations between DISCERN score and the length, the number of views, dislikes, likes, comments, views/day, and VPI (Table 4).

Channels classified by the number of subscribers and features of malaria-related videos were compared. There were only two “diamond” channels in English and no “diamond” channel in Turkish. Due to the low number, two “diamond” channels were not included in the statistical analysis. There was no statistically significant difference between the three

groups for days since release day, length, and DISCERN score. Although the percentage of useful videos was higher in “gold” channels, no statistical difference was found between the groups. “Gold” channels had statistically significantly higher numbers of view/day, view, likes, dislikes, and comments and VPI than “silver” and “ordinary” channels (Table 5).

Twenty-one of the 97 videos (21.6%) were released after 11 February 2020 when COVID-19 was named (19). The median of days between the release date of these videos and COVID-19 was 114. (min-max; 42-334). Fourteen of these videos (66.7%) were in Turkish and 8 of them contains misleading information about malaria and COVID-19 treatment.

The kappa value for the interobserver agreement was found at 0.825 for Turkish videos and 0.874 for English videos.

Table 4. Correlation coefficients between the length, DISCERN score, and other parameters of videos

	Video Length (minutes)		DISCERN Score	
	ρ	P-value	ρ	P-value
Days since release date	-0.610	0.556	0.016	0.874
Video length (minutes)	-	-	0.207	0.042
Number of views	0.443	<0.001	0.389	<0.001
Views/day	0.469	<0.001	0.330	0.001
Number of likes	0.504	<0.001	0.394	<0.001
Number of dislikes	0.472	<0.001	0.274	0.007
Number of comments	0.455	<0.001	0.220	0.030
VPI	0.464	<0.001	0.321	<0.001
DISCERN score	0.207	0.042	-	-

VPI: Video power index.

Table 5. Evaluation of videos according to the channels classified by the number of subscribers

	Ordinary (n=49)	Silver (n=38)	Gold (n=8)	P-value
Days since release day	968 (115-3500)	1472 (219-3479)	796 (202-2846)	0.087
Length	3.23 (0.16-15.22)	4.14 (0.45-14.16)	5.48 (0.5-15.56)	0.748
View	4700 (21-196800)	5800 (57-1028751)	162016 (1903-1125784) ^{a,b}	0.001
View/day	2 (0-81)	5.5 (0-548)	255.5 (0-1761) ^{a,b}	0.003
Likes	26 (0-1500)	67.5 (0-14000)	3300 (0-12000) ^{a,b}	0.005
Dislikes	3 (0-123)	4 (0-359)	79 (0-540) ^{a,b}	0.009
Comments	2 (0-112)	6.5 (0-786)	97.5 (0-528) ^{a,b}	0.010
VPI	1.8 (0-76.95)	4.05 (0-515.12)	247.84 (0-1637.73) ^{a,b}	0.003
DISCERN score	3 (0-5)	3 (0-5)	3 (1-3)	0.563
Subscriber count	7240 (0-95200) ^{a,c}	399000 (102000-759000) ^{b,c}	2055000 (661000-2610000) ^{a,b}	<0.001
Usefulness	33 (67.3%)	25 (65.8%)	7 (87.5%)	0.469

Data are n (%) or median (min-max). VPI: Video power index.

a; statistically significant than silver group, b; statistically significant than ordinary group, c; statistically significant than the gold group.

DISCUSSION and CONCLUSION

Communicable diseases such as HIV, tuberculosis, and malaria affect billions of people around the world and cause nearly a million deaths every year (20). Health literacy has become a considerable concept across the globe in recent years. In today's world, social media has a big and increasing role in health literacy. The quality of online health information, however, remains questionable (21). More than 80% of all Americans use internet searches to access health information (22). The percentage of internet searches about health is 55% in Turkey (23). As a result of a literature search for similar studies, this study seems to be the first comprehensive one that is investigating the content of YouTube videos on malaria. Malaria remains a significant public health problem requiring intense action. It is widespread in tropical and subtropical regions. The disease spreads by an infected female *Anopheles* mosquito and can be reduced by preventing mosquito bites through the use of nets, insect repellents, or mosquito-control measures. Several medications are available for prophylaxis in travelers to the endemic areas. Malaria causes typically nonspecific flu-like symptoms such as fever and myalgia and should be kept in mind especially in those people living in endemic areas or having a travel history to those regions (4,24). These days when all over the world is experiencing the COVID-19 pandemic, it is important to increase the knowledge and awareness of people about malaria to prevent misdiagnosis and delay in treatment.

YouTube presents various unverified information about malaria from different sources that range from international health agencies to personal experiences. The health information websites are dominant sources for English videos and news agencies are dominant sources for Turkish videos in the study. Some of the Turkish videos presented by news agencies are related to the use of chloroquine and hydroxychloroquine during the treatment of COVID-19. This is due to the dominance of searching COVID-19 treatment and leads lack of video sources in the best search list for the people who want to get information about malaria.

Additionally, it was seen that few malaria-related

videos were released after COVID-19. Although the WHO has three and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has one video in the top of 100 English videos, no video is found by Turkish national health organizations including the Ministry of Health in the top 50 Turkish videos. The number of videos presented on social media by the government or academic institutions is not sufficient, which can be explained by the lack of interest of these institutions in social media platforms.

Most of the malaria-related videos were released from "ordinary" (50.5%) and "silver" (39.2%) channels. "Gold" channels released a small part of the videos (8.2%), but most of these videos were useful (87.5%). As expected; the numbers of views, view/day, likes, dislikes, and comments were higher in videos uploaded by "gold" channels. With these results, it can be interpreted that it is necessary to increase the number of health-related content in "gold" channels. Also, health-related content on silver and ordinary channels with high video uploads should be evaluated in terms of information quality.

The percentage of useful videos was 68% (n=66 of 98 videos). In studies evaluating videos about infectious diseases, approximately 58.8% and 70.3% of the videos on YouTube were reported to be useful (10,25). There was a significantly higher viewership of the useful videos ($p=0.011$). The current content on YouTube in English is more informative. There were only two misleading videos among the included 58 English videos. The most frequently mentioned part of the disease was transmission in useful videos. Prevalence, signs/symptoms, and treatment/outcome were mentioned in nearly half of the videos. But screening/testing was the least mentioned part. The information about the diagnosis of malaria, which can be made with a simple blood smear or rapid card test, should be given to more people through social media platforms.

The modified DISCERN score was used for assessing the reliability of the videos. In total, only seven videos had the best overall score of 5, while the median DISCERN score of useful videos was 3. English videos had a higher median DISCERN score than Turkish videos. The DISCERN score of all videos was positively

correlated with length, the number of viewerships, likes, dislikes, and comments. With these results, it can be interpreted that people have more interest in reliable videos.

VPI is an index to measure the power of social media and has been used before (9,10). The median VPI of useful videos was higher than the misleading videos. According to the usefulness, Turkish videos had a lower VPI score.

This study presents some limitations. The first is that YouTube is a highly dynamic platform, where viewership and content change daily. The results may change according to the date of the search. Secondly, the results may change according to the keywords used in the search. Our search was limited to the first 50 videos for each keyword. It was explained previously that YouTube users do not tend to watch videos after a couple of pages (26).

In conclusion, in this study, English and Turkish

videos on YouTube about malaria were investigated from the informative and release source perspectives. Each video entered into the list was watched, evaluated, and compared. It was concluded that YouTube videos contain a significant amount of information on malaria. The English videos are more informative than Turkish videos. It can be thought that by increasing the number of videos uploaded by health institutions such as the CDC or WHO, it will be easier for people to access correct information about malaria. The majority of the Turkish videos source was presented by news agencies; those and personal experience videos include misleading unchecked information. International and national health agencies and academic institutions should release more informative videos on malaria and they should increase their interest in those information-sharing platforms considering social media is a constantly growing center to get news and information.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Ugur Kazancioglu for his help in analyzing English videos. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study does not require Ethics Committee Approval.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization 2020. World Malaria Report. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>.
2. Martini M, Andrea A, Riccardi N, Orsini D. Fifty years after the eradication of Malaria in Italy. The long pathway toward this great goal and the current health risks of imported malaria. *Pathog Glob Health* 2021;18: 1-9.
3. Kendjo E, Thellier M, Noël H, Jauréguiberry S, Septfons A, Mouri O, et al. Mortality from malaria in France, 2005 to 2014. *Euro Surveill* 2020; 25(36): 1900579.
4. Brindicci G, Santoro CR, Loconsole D, Martinelli D, Prato R, Lonerio G, et al. A Cluster of Cryptic *Plasmodium falciparum* Malaria in African Migrants in Southern Italy, October 2017. *Vector-Borne and Zoonotic Dis* 2020; 20(12):927-31.

5. T.C. Ministry of Health 2019. Health Statistics Yearbook. Available at: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40566,health-statistics-yearbook-2019pdf.pdf>.
6. Alver O, Ener B. Bursa'da 2013-2014 yılları arasında sıtma epidemiyolojisi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2018; 75(1): 37-42.
7. Madathil KC, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. Healthcare information on YouTube: a systematic review. *J Health Inform*, 2015; 21: 173-194.
8. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, Carroll JK, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res*, 2013; 15(4): e85.
9. Ataç Ö, Özalp YC, Kurnaz R, Güler OM, İnamlık M, Hayran O. YouTube as an information source during the Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Evaluation of the Turkish and English content. *Cureus*, 2020; 12(10): e10795.
10. Bora K, Das D, Barman B, Borah P. Are internet videos useful sources of information during global public health emergencies? A case study of YouTube videos during the 2015-16 Zika virus pandemic. *Pathog Glob Health*, 2018; 112: 320-8.
11. Nagpal SJS, A Karimianpour D, Mukhija D, Mohan D, Brateanu A. YouTube videos as a source of medical information during the Ebola hemorrhagic fever epidemic. *Springerplus*, 2015; 4: 457.
12. Kallur A, Albalbissi A, Carillo-Marin I, Boonpheng B, Kallur L, Kherallah, Y, et al. Doctor YouTube's opinion on seasonal influenza: A critical appraisal of the information available to patients. *Digit Health*, 2020; 6: 1-6.
13. Ortiz-Martinez Y, Ali-Salloum W, González-Ferreira F, Molinas-Argüello J. HIV videos on YouTube: helpful or harmful. *Sex Transm Infect*, 2017; 93(7): 481.
14. Ortiz-Martínez Y, Castellanos-Mateus S, Rojas-Moreno H, Suárez-Molina J. YouTube videos as a source of Hepatitis C-related information: A cross-sectional study. *Travel Med Infect Dis*, 2020; 37: 101708.
15. Twinword.com, 6 common features of top 250 YouTube channels. Available at: <https://www.twinword.com/blog/features-of-top-250-YouTube-channels/>.
16. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health*, 1999; 53: 105-11.
17. Erdem MN, Karaca S. Evaluating the accuracy and quality of the information in kyphosis videos shared on YouTube. *Spine* 2018; 43: 1334-39.
18. YouTube creator awards. Available at: <https://www.YouTube.com/creators/how-things-work/programs-initiatives/awards/>.
19. World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
20. World Health Organization 2015. Accelerating Progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis, and neglected tropical diseases. Available at: <https://www.who.int/about/structure/organigram/html/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/>.
21. World Health Organization 2013. Health literacy the solid facts. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128703/e96854.pdf>.
22. Chen YY, Li CM, Liang J, Tsai CC. Health information obtained from the internet and changes in medical decision making: questionnaire development and cross-sectional survey. *J Med Internet Res*, 2018; 20(2): e47.
23. Statista 2018. Sources of healthcare information for individuals in Turkey as of 2018. Available at: <https://www.statista.com/statistics/890853/sources-of-healthcare-information-turkey/>.
24. Pannu AK. Malaria today: advances in management and control. *Trop Doc*, 2019; 49: 160-4.
25. Khatri P, Singh SR, Belani NK, Yeong YL, Lohan R, Lim WL, et al. YouTube as source of information on 2019 novel coronavirus outbreak: a cross sectional study of English and Mandarin content. *Travel Med Infect Dis*, 2020; 35: 101636.
26. MacLeod MG, Hoppe DJ, Simunovic N, Bhandari M, Philippon MJ, Ayeni OR. YouTube as an information source for femoroacetabular impingement: a systematic review of video content. *Arthroscopy*, 2015; 31: 136-42.

Turhal Devlet Hastanesi'ne kene ısırması ile başvuran olguların değerlendirilmesi

Evaluation of the cases applied to Turhal State Hospital with tick-bite

Emine TÜRKOĞLU¹ (ID), Sedef Zeliha ÖNER² (ID)

ÖZET

Amaç: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Tokat'ta endemik olarak görülen, ölümcül seyrebilen zoonotik bir hastalıktır. Bu çalışmada kene ısırması ile başvuran olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi, erken dönemde laboratuvar bulgularının gerekliliğinin tartışılması, KKKA tanısı alan hastaların takip ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada Turhal Devlet Hastanesi' ne 1 Mayıs - 30 Eylül 2019 tarihleri arasında, kene ısırması nedeni ile başvuran olgular değerlendirildi. Hastaların geliş muayenelerinden sonra 3., 7., 10. ve 14. günlerde semptomları ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. KKKA açısından şüpheli olgular kliniğe yatırılarak kesin tanı için viral genom ve/veya özgül antikor testleri yapıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerine hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya 105'i (%59) erkek olmak üzere 178 olgu dahil edildi. Olguların yaşları 1-89 arasında değişmekteydi. En sık başvuru Haziran (n=56, %31.8) ayında idi. Olguların 115'i (%64.6) tarım ve hayvancılıkla uğraşmakta idi, 144'ü (%80.9) kene ısırmasının olduğu ilk gün hastaneye başvurmuştu, 88 (%49.4) hastada kene hastanede sağlık personeli tarafından çıkarılmıştı. Dört

ABSTRACT

Objective: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a fatal zoonotic disease that is endemic in Tokat. The aim of this study was to investigate the demographic, clinical and laboratory findings of the patients presenting with tick bite, to discuss the necessity of laboratory tests in early stage, and to evaluate the follow-up and treatment results of patients with CCHF.

Methods: In this study, cases applied to Turhal State Hospital between 1 May - 30 September 2019 with tick bite were evaluated. Symptoms and laboratory tests were evaluated on the 3rd, 7th, 10th and 14th days after the patients' arrival. Patients with suspected CCHF were hospitalized and viral genome and/or specific antibody tests were performed for diagnosis. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were obtained from hospital automation system.

Results: In this study 105 male (59%), a total of 178 cases were evaluated. Their ages ranged from 1 to 89 years. Most of the cases were applied in June (n = 56, 31.8%). Of the cases, 115 (64.6%) were engaged in agriculture and animal husbandry, 144 (80.9%) were admitted to the hospital on the first day of tick bite, 88 (49.4%) of them, tick were removed by the health

¹Turhal Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Turhal, Tokat

²Turhal Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Turhal, Tokat



İletişim / Corresponding Author : Emine TÜRKOĞLU

Mareşal Fevzi Çakmak Mah. Nurkavak Cad.no: 50 Turhal / Tokat - Türkiye

E-posta / E-mail : eminee43@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 14.12.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.56689

Türkoğlu E, Öner SZ. Turhal Devlet Hastanesi'ne kene ısırması ile başvuran olguların değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 477 - 486

(%2.24) hasta KKKA tanısı almıştı. İnkübasyon süresi 1-13 gündü. KKKA grubunda istatistiksel açıdan baş ağrısı, miyalji ve bulantı anlamlı olarak fazlaydı ancak hiçbir laboratuvar bulgusunda anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Kene ısırması ile başvuran olgularda kene uygun bir teknikle ve vakit kaybetmeden çıkarılmalıdır. Semptomu olmayan olgularda belirli aralıklarla laboratuvar tetkiklerinin yapılması KKKA hastalığının erken tanısı için yol gösterici olmadığı gibi maliyet etkin de değildir. Kene ısırması sonrası yeni başlayan bulantı, baş ağrısı ve miyalji yakınması olan hastalarda lökopeni, trombositopeni, AST, ALT ve LDH yüksekliği saptanması halinde kişi KKKA hastalığı açısından dikkatle izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kene ısırması, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, laboratuvar belirteçleri, Tokat

employeeer in hospital. Four patients (2.24%) were diagnosed as CCHF. The incubation time was 1-13 days. Statistically headache, myalgia and nausea were significantly higher in CCHF group but there was no significant difference in any laboratory findings.

Conclusion: In cases presenting with tick bite, the tick should be removed with a suitable technique, immediately. Performing laboratory tests at regular intervals in patients without symptoms is not a guide for early diagnosis of CCHF and it is not cost effective. If leukopenia, thrombocytopenia, AST, ALT and LDH elevations are detected in patients with nausea, headache and myalgia after tick bite, they should be carefully monitored for CCHF.

Key Words: Tick-bites, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, laboratory markers, Tokat

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), keneler tarafından taşınan Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsinde yer alan bir RNA virusunun etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Literatürdeki ilk KKKA olguları 1944 yıllarında Rusya'nın Kırım bölgesindeki ateş, hemorajik sendrom ve şokla seyreden Sovyet askerleridir. Virusun ilk izolasyonu 1967'de yapılmış ve "Kırım Hemorajik Ateşi virusu" adı verilmiştir. Kongo Cumhuriyeti'nde 1956 yılında, benzer yakınmaları olan bir hastadan izole edilen virüsle, aynı antijenik yapının saptanması üzerine virusa "KKKA virusu" adı verilmiştir (1-3).

KKKA olguları, dünya genelinde Afrika, Asya, Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa'ya uzanan bir coğrafyada 30'dan fazla ülkede görülmektedir. Olguların çoğunluğu Türkiye, Rusya, İran ve Bulgaristan'dan bildirilmektedir (4). Ülkemizde ilk kez Tokat ilinde bildirilen KKKA olguları İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde endemik

olarak görülmektedir. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) verilerine göre 2008-2017 yılları arasında 8742 olgu bildirim yapılmış ve ölüm oranı %4.6 bulunmuştur (5).

Turhal, Türkiye'de ilk KKKA vakasının tanımlandığı, sporadik ve salgın şeklinde KKKA vakalarının görüldüğü, Tokat ili sınırları içerisinde bir ilçedir. İltıman iklimi, bitki örtüsü ve hayvancılığın önemli bir geçim kaynağı olması, KKKA virusunun ana vektörü olan ixodid cinsi keneler için uygun bir doğal ortam sağlar (6). HSGM'nin 2017 verilerine göre Tokat ilinde KKKA insidansı 100.000'de 8.1'dir (5).

Bu çalışmada hastalığın endemik olarak görüldüğü Tokat ili Turhal ilçesinde kene ısırması ile başvuran olguların demografik bulgularının, klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının incelenmesi, halkın hastalığın semptomları hakkında bilgilendirilmesi, erken dönemde laboratuvar bulgularının gerekliliğinin tartışılması, KKKA tanısı alan hastaların takip ve

tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın uzun dönem sonuçları olarak; hastalığın endemik görüldüğü bu bölgede hastaların kene ısırması sonrası yapması gerekenler hakkında bilgilendirilmesi ile vaka sayısında azalma sağlanması ve tanıda laboratuvar belirteçlerinin maliyet etkin kullanılmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada Turhal Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine, 1 Mayıs - 30 Eylül 2019 tarihleri arasında, kene ısırması nedeni ile başvuran olgular değerlendirildi. Çalışmaya 178 hasta dahil edildi. Tüm hastalar KKKA bulgularına yönelik bilgilendirildi ve herhangi bir yakınma olması durumunda beklemeden sağlık kurumuna başvurmaları önerildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet adresi, başvuru zamanı, kenenin tutunduğu vücut bölgesi, kenenin farkedilme ve çıkarılma zamanı ile çıkarılma şekli, semptomlar, semptomların başlama zamanı, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına hasta dosyasından ulaşıldı.

Kene ısırması nedeniyle başvuran olgulara tam bir fizik muayene yapıldı ve tüm vücut bölgeleri inspeksiyonla değerlendirildi. Kene saptanan olgularda, pens ile kene çıkarıldı, antiseptik solüsyon ile o bölgenin temizliği yapıldı. Tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CK), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) tetkikleri istendi. Hastalar geliş muayenelerinden sonra 3., 7., 10. ve 14. günlerde kontrole çağrıldı. Her kontrolde semptomları sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi.

Lökopeni ; lökosit sayısının $4.000/mm^3$ ' in altında olması, trombositopeni; trombosit sayısının $150.000/mm^3$ ' in altında olması olarak tanımlandı. Anemi 15 yaş altında hemoglobin (Hb) değerinin yaş grubuna

göre standart değer 2g/dL altı olarak, 15 yaş üstü erkekte 13 g/dL'nin, kadında ise 12 g/dL'nin altında olması olarak tanımlandı. AST ve ALT değerlerinin kadında 35 U/L, erkekte 50 U/L' nin üstünde olması yüksek AST, ALT; CK değerinin kadında 145 U/L, erkekte 171 U/L'nin üstünde olması yüksek CK; LDH değerinin 247 U/L'nin üstünde olması yüksek LDH; PT değerinin 15/sn'nin üstünde olması uzamış PT; aPTT değerinin 45/sn'nin üstünde olması uzamış aPTT olarak değerlendirildi

Tam kan sayımı Sysmex XE 2100 marka hemogram cihazı (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Almanya) ile, biyokimyasal ölçümler Beckman Coulter AU680 marka cihaz (Beckman Coulter, Inc., Kaliforniya, ABD) ile, koagülasyon ölçümleri Succeeder SF-8100 marka cihaz (Beijing Succeeder Technology Development Co., Ltd., Pekin, Çin) ile yapıldı.

“KKKA için şüpheli olgu”; ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, artralji, halsizlik, ishal ve kanama bulgularından en az ikisinin varlığına ek olarak tam kan sayımında anemi, lökopeni, trombositopeni, yüksek ALT, AST, CK, LDH ve/veya uzun PT, aPTT değerlerinden bir ve birkaçının olması olarak tanımlandı.

KKKA şüpheli olgu tanımına uyan tüm hastalar kliniğe yatırıldı. Kliniğe yatırılan hastalardan kesin tanı için HSGM, Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı'na kan numunesi gönderilerek gerçek zamanlı-real time revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) yöntemi ile viral genom ve/veya immünfloresan (IFA) yöntemi ile immünglobulin (Ig) M antikorları araştırıldı. Bu testlerden en az birinde pozitiflik saptanması durumunda olgular “kesinleşmiş KKKA olgusu” olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin hesaplanmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk

testleri) incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) verilerek yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher testi kullanıldı. Değişkenler gruplar arasında Student's T testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Araştırma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.09.2021 tarihli ve 21-KAEK-197-83116987-699 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

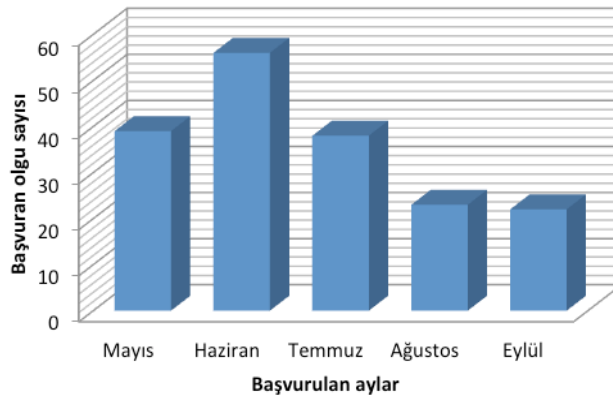
BULGULAR

Çalışmaya 1 Mayıs - 30 Eylül 2019 tarihleri arasında, kene ısırması nedeni ile başvuran 178 olgu dahil edildi. Olguların %59'u (n=105) erkek, %41'i (n=73) kadın idi. Yaşları 1-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 44.7 ± 20.8 idi.

Hastaneye başvuruların %21.9'u (n=39) Mayıs, %31.5'i (n=56) Haziran, %21.3'i (n=38) Temmuz, %12.9'u (n=23) Ağustos, %12.4'ü (n=22) Eylül ayında olmuştur (Şekil 1).

Olguların %46.6'sı (n=83) ilçe merkezinde, %41.6'sı (n=74) ilçe köylerinde, %41.6'sı (n=21) ise çevre ilçe ve köylerde yaşamaktaydı. Olguların %64.6'ü (n=115) tarım ve hayvancılıkla uğraşmakta idi, %35.4'ünün (n=63) son 15 gün içerisinde kırsal alan ziyareti mevcuttu, %5.6'sının (n=10) birden fazla kene ısırma öyküsü vardı. Olguların %30.9'unda (n=55) alt ekstremitte, %25.8'sinde (n=46) göbeksirt, %17.4'ünde (n=31) baş-boyun, %14.6'sında (n=26) üst ekstremitte, %11.3'ünde (n=20) ise kasık-genital bölgeden kene tutunma öyküsü vardı. Hastaların %49.4'ünde (n=88) kene hastanede sağlık personeli tarafından çıkarılmıştı. Hastaların %80.9'u (n=144) kene ısırmasının olduğu ilk gün hastaneye başvurmuştu. Aynı gün hastaneye başvurmayanların ortalama başvuru süresi 3.2 ± 3.5 gün idi (1-15 gün). KKKA tanısı almayanların %82.8'i (n=144) aynı gün hastaneye başvurmuşken, KKKA tanısı alanlarda ise bu sürenin uzadığı görüldü (Ortalama başvuru süresi 5.5 gün). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.001$).

KKKA tanısı alanların hepsinde poliklinik başvurularında en az dört semptom vardı. Bu hastalarda miyalji ve karın ağrısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı. Hastalarda görülen semptomlar ve sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Olguların aylara göre dağılım

Tablo 1. Kene tutunması ile başvuran olgularda görülen semptomlar ve sıklıkları

Semptomlar	Tüm hastalar (n=178)	KKKA tanısı alan (n=4)	KKKA tanısı almayan (n=174)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Herhangi bir Semptom	52(29.2)	4 (100)	48 (27.6)	0.007*
Ateş	21(11.8)	3 (75)	18 (10.6)	0.29*
Baş ağrısı	14(7.9)	3 (75)	11 (6.3)	0.05*
Miyalji	10(5.6)	3 (75)	7 (4)	0.01*
Halsizlik	28(15.7)	3 (75)	25 (14.4)	0.61*
Karın ağrısı	6(3.4)	3 (75)	3 (1.7)	0.003*
Bulantı	14(7.9)	3 (75)	11 (6.3)	0.05*
Kusma	5(2.8)	1 (25)	4 (2.3)	0.27*
İshal	7(3.9)	2 (50)	5 (2.9)	0.08*
Burun kanaması	1(0.6)	1 (25)	-	0.39*
Kaşıntı	8 (4.5)	-	8 (4.6)	1*
Lokal kızarıklık	2 (1.1)	-	2 (1.1)	1*

*Fisher testi

Kene ısırması nedeniyle başvuran ve KKKA hastalığı gelişmeyen hastaların başvuru anında yapılan laboratuvar incelemelerinde %67.2'sinde (n=117) patolojik bulgu saptandı. KKKA tanısı alan hastaların birinde hastaneye başvurusunun ilk gününde laboratuvar parametreleri tamamen normaldi. Bu hastanın kene temasının 7. gününde lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, CK yüksekliği gelişti. Onuncu günde trombositopeni ve LDH yüksekliği gelişti. Diğer 3 olgununda takip eden günlerde başlangıçta normal olan laboratuvar parametrelerinde de bozulmalar izlendi. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. KKKA tanısı alan ve almayan hastaların laboratuvar bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Kene ısırması ile başvuran olguların %5' i (n=9) KKKA şüpheli vaka tanımına uymakta idi. Bu hastalardan KKKA ön tanısı ile HSGM' ye serum gönderildi. Tüm olguların %2.24'ü (n=4) KKKA tanısı aldı. Bu hastaların %1.68' inde (n=3) PCR ile, %0.56'sında (n=1) ise IgM pozitifliği ile KKKA tanısı konuldu. Bu hastaların özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

KKKA ön tanısı ile kliniğe yatırılan 9 hastanın 6'sına ribavirin tedavisi başlandı. PCR ve IgM sonuçları negatif gelen 2 hastanın tedavisi kesildi. Tanısı kesinleşen hastalardan ikisinin tedavisi 10 güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi. Takipleri esnasında hiçbir hastaya kan ve kan ürünü takılmadı. Diğer 2 hastanın ise takiplerde trombosit değerleri hızla düştüğü için üst merkeze sevk edildi. Orada hastaların ribavirin tedavisini tamamladığı ve sekelsiz taburcu edildiği öğrenildi.

Tablo 2. Kene tutunması ile başvuran olguların başlangıç laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Tüm hastalar (n=178)	KKKA tanısı alan (n=4)	KKKA tanısı almayan (n=174)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Lökopeni	2(%1.1)	1(%25)	1(%0.6)	0.45*
Anemi	43(%24.2)	-	43(%24.7)	0.57*
Trombositopeni	32(%18)	2(%50)	30 (%17.2)	0.53*
AST yüksekliği	9(%5.1)	2(%50)	7 (%4)	0.16*
ALT yüksekliği	9(%5.1)	-	9 (%5.2)	0.2*
CK yüksekliği	51(%28.7)	2(%50)	49 (%28.2)	0.32*
LDH yüksekliği	13(%7.3)	1(%25)	12(%6.9)	0.26*
PT uzaması	21(%11.8)	1(%25)	20 (%11.5)	0.39*
aPTT uzaması	3(%1.7)	-	3 (%1.7)	1*

*Fisher testi

Tablo 3. KKKA tanılı hastaların özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Yaş	51	48	69	61
Yaşadığı yer	Köy	Köy	Köy	Köy
Başvuru ayı	Mayıs	Temmuz	Haziran	Haziran
Kenenin tutunma bölgesi	Alt ekstremitte	Alt ekstremitte	Üst ekstremitte	Göbek-sırt
Kenenin çıkarılma şekli	Evde-kendisi	Evde-kendisi	Evde-kendisi	Evde-kendisi
Hastaneye başvurana dek geçen süre (gün)	4	7	15	4
Kene tutunması ile semptom başlaması arasında geçen süre (gün)	1	7	13	3
Semptomlar	Ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, karın ağrısı	baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma	Ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, bulantı, ishal	Ateş, miyalji, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, ishal, burun kanaması
Laboratuvar bulguları	Trombositopeni, CK yüksekliği	AST yüksekliği	Trombositopeni, AST, CK ve LDH yüksekliği, PT uzaması	Laboratuvar bulguları normal

TARTIŞMA ve SONUÇ

KKKA, enfekte kenelerden insanlara bulaşan ve özellikle endemik bölgelerde (Sivas, Tokat, Yozgat, Amasya gibi) yaşayan kişilerin yaşamını büyük ölçüde etkileyen viral bir hastalıktır. Hastalık ülkemizde 2020 yılında ilk defa Tokat'ta görülmüştür (2). Tekin ve ark.'nın 2010'da Tokat ilinde yaptığı bir çalışmada hastalığın seroprevalansı genel popülasyonda %4.6, kene ısırıklarında ise %10 olarak bulunmuştur (6). Gönen' in Tokat ilçesi olan Erbaa'da yaptığı bir çalışmada kene ısırması ile başvuran olgulardan %2.5' inde KKKA hastalığı geliştiği bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ise bu oran %2.24 olarak bulunmuştur.

Çalışmada yer alan olguların %59'unu erkekler oluşturmaktadır. Gök Kazan ve ark.'nın Tokat merkezde yaptığı bir çalışmada olguların %56'sını, Kandış ve ark.'nın Yozgat'ta yaptığı bir çalışmada ise %59.1'ini erkekler oluşturmaktadır (2,8). Bulgular literatür ile benzerdir. Hastalarda erkek cinsiyetin fazla olması, erkeklerin tarım ve hayvancılık ile daha fazla uğraşmaları ve dolayısıyla kene ile temasın daha sık olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Olguların %64.6' sını tarım ve/veya hayvancılık ile uğraşmaktaydı. Çiftçiler ve hayvancılıkla uğraşanlar KKKA hastalığı açısından riskli grupta yer alır (3). Uluğ'un Mardin'de yaptığı bir çalışmada da kene tutunması ile gelenlerin %85.2' si tarım ve/veya hayvancılık ile uğraşmaktadır. Çalışmadaki bulgular literatürle benzer bulunmuştur.

Vektör kenelerin hareketleri sıcak iklimlerde artmaktadır. Ülkemizde KKKA olgularına Mart-Ekim ayları arasında rastlanmakta olup %60'ı Haziran ve Temmuzda görülmektedir (3). Yordan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %41 oran ile Göztaş'ın yaptığı çalışmada ise %28 oran ile en sık başvurunun Haziran ayında olduğu görülmüştür (9,10). Bu çalışmada ilkbahar ve yaz aylarındaki olgular dahil edilmiş ve en fazla başvurunun %31 oran ile Haziran ayında olduğu görülmüştür.

Erişkinlerde alt ekstremitede, çocuklarda ise baş-boyun bölgesinde ısırılma daha sık görülmektedir (11).

Sümer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %34 oran ile, Kandış ve ark.'nın çalışmasında da %23.2 oran ile en sık kene ısırma bölgesi alt ekstremitelerdir (8,12). Bu çalışmada da olguların çoğu erişkin yaş grubundadır ve kenenin en sık (%30.9) ısırıldığı vücut bölgesi alt ekstremitelerdir.

Kene ısırması sonrası hastaların yaklaşık yarısında (%49.4) kene hastanede sağlık çalışanı tarafından çıkarılmıştı. Gök Kazan ve ark.'nın Tokat'ta yaptığı çalışmada da benzer şekilde olguların %50.1' inde kene hastanede çıkarılmıştı. Çalışmamızda keneyi evde çıkardıktan sonra aynı gün hastaneye başvuran hasta sayısı da yüksekti. Olguların %80.9' u ilk gün hastaneye başvurmuştu. Kömürlüoğlu ve ark.'nın çocuk hastalarla yaptığı bir çalışmada da hastaların %73.6' sını ilk gün acile başvurmuştu (11). Çalışmamızda hastaneye erken başvuru oranı oldukça yüksekti. Bu sonuç bölge halkının kene ile bulaşan hastalıklar konusunda bilinçli olduğunu düşündürmektedir.

Kene vücuda tutunup kan emdiği yerden, hiç vakit kaybetmeden, çıplak el ile dokunmamak koşuluyla, öldürülüp ezilmeden, ağız kısmıyla birlikte koparılmadan yavaşça çıkarılmalıdır. Kene ne kadar erken çıkarılırsa hastalığın bulaşma riski de o kadar azalır. Keneler üzerine sigara basmak, kolonya, gaz yağı gibi maddeler dökmek kenenin kasılmasına sebep olarak vücut içeriğini kan emdiği kişiye aktarmasına sebep olacağı için yapılmamalıdır. Kişi keneyi kendi çıkaramadığı durumda sağlık kurumuna başvurmalıdır (5). Çalışmada olguların yaklaşık yarısı keneyi evde çıkarmıştı. KKKA gelişen hastaların tümü keneyi evde kendisi çıkarmıştı. Hastaların keneyi evde ne şekilde çıkardıkları bilgisine ulaşılamadı. Bu sonuç hastalığın endemik olduğu bölgelerde halkın kenenin çıkarılma şekli konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ülkemizde İl Sağlık Müdürlükleri aracılığıyla KKKA vakası saptanan yerleşim merkezlerine gidilerek oradaki bölge halkı hastalığa yönelik ve hastalığın gelişmemesi için alınması gereken önlemlere yönelik birebir bilgilendirilmektedir. Birebir eğitimle birlikte hastalığın semptomlarını anlatan, kene ısırmasını

engellemek için alınması gereken tedbirleri anlatan, kenenin ne şekilde çıkarılması gerektiğini anlatan görsel içerikli broşürler dağıtılmaktadır. Endemik bölgede yaşayan ve keneyle temas edebilecek riskli meslek grubuna yönelik bu eğitimler artırılabilir. Artan eğitimlerle bölge halkı bilinçlendikçe KKKA hastalığı gelişme riskinin azalacağı görüşündeyiz. Ayrıca daha önce halkın KKKA ile ilgili bilgi düzeyini ölçmeye yönelik yapılan çalışmalarda büyük çoğunluk televizyondan bilgi edindiğini belirtmiştir (13,14). Bu da bilgi edinme araçları arasında televizyonun da önemini vurgulamaktadır.

Hastalık inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelasan dönem olmak üzere 4 evreden oluşur. İnkübasyon süresi 3-7 gündür (2,15). Bu çalışmada, KKKA tanısı alan olgularda hastalığın inkübasyon süresi, ortalama 5 gündü. Bir hastada inkübasyon süresi uzamış olup 13 gündü. Literatürde inkübasyon süresinin uzun olduğu vaka bildirimleri mevcuttur. Meriç Koç ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada inkübasyon periyodu 30 gün, Kaya ve ark.'ları ise 53 gün olan bir hasta bildirmiştir (16,17).

Prehemorajik dönemde ateş, baş ağrısı, myaljiler, baş dönmesi, ishal, bulantı-kusma, döküntü, konjunktivit görülebilir (15). KKKA tanısı alan olguların hepsinin başvuru esnasında semptomları vardı. Literatürle benzer şekilde ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal hastalarda görülen semptomlardı. Bu semptomların içinde miyalji ve karın ağrısı KKKA gelişmeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak daha fazlaydı. Kömürlüoğlu ve ark.'nın çalışmasında KKKA tanısı alan hastalarda baş ağrısı, kusma ve halsizlik, Göktaş'ın çalışmasında ise bulantı, kusma ve baş ağrısı istatistiksel olarak fazla görülmüştü (10,11).

Hastalığın 3-5. günlerinde hemorajik dönem gözlenir. Bu dönemde epistaksis, peteşi, ekimoz, melena, dış eti kanaması, hematoma, hemoptizi, hematüri, hematemez, hematokezya, melena, vajinal kanama, batın içi kanama görülebilir (18). Takiplerde hastalarda saptanabilir kanama bulgusu

gelişmedi. Hb değerlerinde düşme olmadı.

Hastalığın 10-20. günlerinde konvelasan dönem gözlenir. Ülkemiz verilerine göre ölüm oranı %5'tir (15). Takiplerde tüm olgular şifa ile taburcu edildi. Ölümle sonuçlanan vaka olmadı.

KKKA hastalarında tam kan sayımında trombositopeni, lökopeni ve biyokimyasal testlerde AST, ALT, LDH, CK düzeylerinde yükselme görülür. PT ve aPTT uzar, INR artar (18). Göztaş'ın yaptığı çalışmada, KKKA tanısı olan hastalarda olmayanlara kıyasla, lökopeni ve AST, ALT, LDH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı (10). Mostafavi ve ark.'nın çalışmasında ise lökopeni, trombositopeni ve AST, ALT yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı (19). Diğer taraftan Oğuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada; kene ısırması dışında ek yakınması olmayan olgularda laboratuvar tetkiklerinin yapılmasının faydası görülmemiştir (20). Çalışmamızda da lökopeni, trombositopeni ile AST, CK ve LDH yüksekliği KKKA hastalarında daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir hastada ise başvuru gününde tüm tetkikleri normaldi. Hastaların KKKA ile uyumlu semptomlarında artma ile birlikte laboratuvar bulgularında değişiklikler olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte KKKA tanısı almayan hasta popülasyonunun %68'inde ilk başvuruda laboratuvar parametrelerinden en az birinde anormallik vardı. En çok görülen anormallik CK yüksekliği ve anemiydi. Bu durum semptomu olan hastalarda laboratuvar değişikliklerinin daha anlamlı olacağını düşündürmektedir.

Kesin tanı hastalığın dönemine göre; RT-PCR, virüs izolasyonu ve/veya IgM/ IgG antikorlarının saptanması ile konur (3). PCR ilk 9 günde pozitifken, Ig'ler 7. günde pozitifleşmeye başlar. IgM 4 aya, IgG ise 5 yıla kadar pozitif kalır (1). Bu çalışmada da erken dönemde başvuran 3 kişide tanı PCR ile konurken, kene tutunmasının 15. gününde başvuran hastada IgM pozitifliği ile konuldu.

Tedavi, destek tedavi ve kanama kontrolünün sağlanmasıdır. Ribavirin erken dönemde başlanırsa mortalite üzerine olumlu etkileri vardır (1,13). Bu

çalışmada da KKKA tanısı alan hastalara literatürde önerildiği şekilde ribavirin başlanarak tedavileri 10 güne tamamlandı. Mortal seyirli hasta olmadı. KKKA gelişen hastalarda mortalite gelişmemesi KKKA açısından şüpheli hastalara erken dönemde ribavirin başlanması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak; kene ısırması ile başvuran olgularda kene uygun bir teknikle ve vakit kaybetmeden çıkarılmalıdır. KKKA gelişen tüm hastaların keneyi evde kendilerinin çıkardığı tespit edildiğinden, halkın kenenin doğru çıkarılması ve akabinde o bölgenin antiseptik solüsyonla temizlenmesi konusunda bilinçlendirilmesi için saha çalışmalarının gerektiği sonucuna varılmıştır. Kene çıkarıldıktan sonra kişiye hastalık ile ilgili bulgular anlatılmalı, iki hafta içinde

yeni başlayan yakınması olursa hemen hastaneye başvurması gerektiği belirtilmelidir. Semptomu olmayan olgularda belirli aralıklarla laboratuvar tetkiklerinin yapılması KKKA hastalığının erken tanısı için yol gösterici olmadığı gibi maliyet etkin de değildir. Kene ısırması sonrası yeni başlayan bulantı, baş ağrısı ve miyalji yakınması olan hastalarda lökopeni, trombositopeni, AST, ALT ve LDH yüksekliği saptanması halinde kişi KKKA hastalığı açısından dikkatle izlenmelidir. Çoğu çalışmada kene ısırmasını takiben 10 günlük sürenin KKKA açısından risk taşıdığı belirtilse de, özellikle Tokat ili gibi endemik bölgelerde inkübasyon süresinin uzayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

TEŞEKKÜR

Olguların laboratuvar tanısı ve sürveyans için desteğinden dolayı HSGM, Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı ile Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 02.09.2021 ve Karar No: 21-KAEK-197-83116987-699).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Med Mal Infect*, 2019;49(8):574-85.
2. Gök Kazan F, Sümer H. Tokat İl Merkezinde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Ön Tanısıyla Hastanede Yatan Hastaların, KKKA Hastalığı Hakkında Bilgi Düzeyi. *Ankara Med J*, 2019;(1):381-95.
3. Papa A, Weber F, Hewson R, Weidmann M, Koksall I, Korukluoglu G, et al. Meeting report: First International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*, 2015;120:57-65.
4. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med*, 2015;46(3):180-9.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Erişim 29 Ekim 2019. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/zoonotikvektorel-kkka>.
6. Tekin S, Barut S, Bursalı A, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in risk groups in Tokat Province of Turkey. *Afr J Microbiol Res*, 2010;4(3):214-7.
7. Gönen İ. Tokat ili Erbaa Devlet Hastanesine başvuran kene tutunması olgularının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011;68 (2):79-84.
8. Kandış H, Katırcı Y, Uzun H, Güneş H, Kara İH, Geyik MF. Endemik Bir Bölgede Kene Isırığı Nedeniyle Acil Servise Başvuran Olguların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Düzce Tıp Derg*, 2010;12(1):18-23.
9. Yardan T, Baydın A, Başol N, Duran L, Sünbül LM. Kene Isırması Sonucu Acil Servise Başvuran Hastaların Epidemiyolojik Açısından Değerlendirilmesi. *J. Exp. Clin. Med*, 2010;26(4):153-6.
10. Gozdas HT. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever suspected cases admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey between 2014-2017. *Afri Health Sci*, 2019;19(1):1433-40.
11. Kömürlüoğlu A, Arıkan K, Karadağ Öncel E, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB. Kene Tutunması ile Başvuran Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf*, 2017;11:7-14.
12. Sumer A. Kene ısırığı nedeniyle Kaş Devlet Hastanesi Acil Servisine başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 2010;16:49-53.
13. Keten HS, Ölmez S, Keten D ve ark. Kahramanmaraş'ta aile sağlığı merkezlerine başvuran hastaların kırım kongo kanamalı ateşi konusunda bilgi ve tutumları. *Gaziantep Med J*, 2014;20(2):160-4.
14. Öztürk A, Horoz D, Borlu A, Balcı E, Gün İ. Sağlık ocağına başvuran erişkinlerin kırım kongo kanamalı ateşi konusunda bilgi ve tutumları. *Erciyes Tıp Derg*, 2011;33(2):121-8.
15. Ergönül Ö. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tedavisi ve Ribavirin Kullanımı. *Klimik Derg*, 2016;29(1):2-9.
16. Meriç Koç M, Willke A. A case of Crimean-Congo hemorrhagic fever with long incubation period in Kocaeli, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2012;46(1):129-33.
17. Kaya A, Engin A, Güven AS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *Int J Infect Dis*, 2011;15(7):449-52.
18. Eren Gök Ş. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *Okmeydanı Tıp Derg*, 2016;32 (Ek sayı):13-9.
19. Mostafavi E, Pourhossein B, Chinikar S. Clinical symptoms and laboratory findings supporting early diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *J Med Virol*, 2014;86(7):1188-92.
20. Oğuz S, Korkmaz V, Kurt F, Tekin D, Suskan E. Çocuk acil servisinde kene tutunması: asemptomatik olgularda laboratuvar gerekli mi? *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015;72(2):109-14.

Hastanemiz cerrahi kliniklerine başvuran hastalarda preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı

Preoperative HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevalence in patients admitted to surgical clinics of our hospital

Hakan İGAN¹ (ID), Hayrunisa HANCI² (ID)

ÖZET

Amaç: Cerrahi branşlarda çalışan sağlık personeli HBV, HCV, HIV enfeksiyonları açısından ciddi risk altındadır. Bu çalışmanın amacı Doğu Anadolu Bölgesi'nde bulunan hastanemizdeki cerrahi klinik hastalarında preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansının geriye dönük olarak belirlenmesidir.

Yöntem: Ocak 2017 - Kasım 2018 tarihleri arasında cerrahi girişim için hastaneye yatışı yapılan 9720 hastada preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı geriye dönük olarak araştırıldı.

Bulgular: Preoperatif hastaların 3976'sı (%40,9) kadın 5744'ü (%59,1) erkek idi. Hastaların tümünde anti-HIV negatif bulunurken 194 (%2) hastada HBsAg, 68 hastada (%0,7) anti-HCV pozitifliği saptandı. Kadın hastaların 48 (%1,2)'inde, erkek hastaların 146 (%2,5)'sında HBsAg pozitifliği saptandı. Anti-HCV açısından ise kadın hastaların 25 (%0,6)'i, erkek hastaların 43 (%0,7)'ü pozitif bulundu. Pozitifliklerin en çok 51-60 yaş aralığında, en az 11-20 yaş aralığında görüldüğü tespit edildi.

Sonuç: Hasta sayısı açısından benzer çalışmalara göre daha fazla hasta sonucunun değerlendirildiği çalışmamızdaki sonuçlar diğer çalışmalardaki sonuçlara

ABSTRACT

Objective: Medical staff working in surgical branches are at serious risk for HBV, HCV and HIV infections. The aim of this study is to retrospectively determine the preoperative HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevalence in surgical patients of our hospital in the Eastern Anatolian Region of Turkey.

Methods: Preoperative HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevalence of 9720 patients who were hospitalized for surgery between January 2017 and November 2018 were researched retrospectively.

Results: 3976 (40.9%) of the preoperative patients were female and 5744 (59.1%) were male. Anti-HIV negative was found in all patients, whereas HBsAg positivity was detected in 194 (2%) patients and anti-HCV positivity was found in 68 (0.7%) patients. HBsAg positivity was found in 48 (1.2%) of female patients, 146 (2.5%) of male patients. In terms of anti-HCV, 25 (0.6%) of female patients and 43 (0.7%) of male patients were positive. Maximum positivities was observed at 51-60 age range whereas minimum positivity was at 11-20 age range.

Conclusion: Although the results of our study, in which more patient results were evaluated compared

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzurum
²Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, Erzurum



İletişim / Corresponding Author : Hayrunisa HANCI

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD Erzurum - Türkiye

E-posta / E-mail : hayrunisa.hanci@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 14.12.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.61214

İgan H, Hancı H. Hastanemiz cerrahi kliniklerine başvuran hastalarda preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 487 - 492

yakın olmakla beraber HBsAg oranları bizim çalışmamızda biraz daha düşük bulundu ve bu durum aşı uygulamaları sonucu HBV enfeksiyonu görülme sıklığının düşüşte olmasıyla ilişkilendirildi. Bölgelerdeki HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansları ne olursa olsun hastalığın pencere döneminde olabileceği de düşünülerek tüm hastalar potansiyel taşıyıcı gibi kabul edilmeli ve ameliyatlarda esnasında sağlık personeli mutlaka kişisel koruyucu önlemler almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anti-HCV, anti-HIV, HBsAg, preoperatif hasta, seroprevalans

to similar studies in terms of number, were similar to those in other studies; HBsAg rates were slightly lower in our study, and it was related to the overall decline of HBV infections as a result of vaccination. Regardless of regional seroprevalances of HBsAg, anti-HCV and anti-HIV, it should be taken into consideration that the disease could be at window phase, so all patients must be accepted as vectors and medical staff must take extra personal precautions during surgery.

Key Words: Anti-HCV, anti-HIV, HBsAg, preoperative patient, seroprevalence

GİRİŞ

Çalışma ortamları, sağlık çalışanlarını enfeksiyonlar açısından risk altında bırakmaktadır (1). Özellikle hasta materyalleri aracılığıyla bulaşabilen etkenler ciddi mesleki enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2). Viral hepatitler Asya ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sorundur (3). Başta acil servislerde, laboratuvarlar, hemodiyaliz üniteleri ve cerrahi branşlarda çalışanlar olmak üzere tüm sağlık personeli insan immünyetmezlik virüsü (HIV), hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virüsleri açısından risk altında olup bu durum sağlık çalışanlarında korku, ve strese neden olmaktadır. Bu etkenlerin yayılımı kan ve diğer vücut sıvılarına temas, delici-kesici alet yaralanmaları veya kontamine materyallere temas ile olmaktadır (4,5). Genel olarak cerrahi kliniklerde çalışan hekimlerin diğer hekimlere oranla bu durumla daha fazla karşı karşıya kaldıkları ve ameliyathane personelinin ameliyatların yarısında hastalara ait kan veya vücut sıvıları ile temas durumu yaşadığı bildirilmektedir (5,6). Hepatit B virüsünün enfekte vücut sıvılarındaki yoğunluğu, kurumuş kan ve cansız yüzeylerde günlerce canlılığını koruması HBV bulaşıcılığının HIV'e göre 100 HCV'ye karşı 10 kat

daha fazla olmasına neden olmaktadır (1). Dünyada HBV seroprevalansı açısından ortalarda bulunan ülkemizde Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerindeki HBV seroprevalansının diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (7,8). Bu çalışmanın amacı Doğu Anadolu Bölgesi'nde bulunan hastanemizdeki cerrahi klinik hastalarında preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansının geriye dönük olarak belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemize Ocak 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında cerrahi girişim için yatışı yapılan 9720 hastada preoperatif HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı geriye dönük olarak araştırıldı. Hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testleri için ELISA yöntemi [COBAS 4000 (E 411) Roche Diagnostics Turkey] kullanıldı.

Araştırma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.10.2021 tarihli ve KAEK-2021/18-263 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya cerrahi girişim için farklı kliniklere yatırılıp yapılan 3976'sı (%40,9) kadın 5744'ü (%59,1) erkek toplam 9720 hasta dahil edildi. Hastaların tümünde anti-HIV negatif bulunurken, 194 (%2) hastada HBsAg, 68 hastada (%0,7) anti-HCV pozitifliği saptandı. Pozitif sonuçların en çok 51-60 yaş aralığında, en az

11-20 yaş aralığında görüldüğü belirlendi. Yaş grubu ve cinsiyete göre HBsAg veya anti-HCV pozitifliği saptanan hasta oranları tablo 1'de görülmektedir. HBsAg veya anti-HCV pozitifliği kadınlarda 73 (%0,75) hastada görülürken erkeklerde 189 (%1,94) hastada saptandı. Kadın ve erkek hastalardaki HBsAg ve anti-HCV oranları tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Yaş grubu ve cinsiyete göre HBsAg veya anti-HCV pozitifliği saptanan hasta oranları

Yaş aralığı	Kadın (n)	Yüzde (%)	Erkek (n)	Yüzde (%)
11-20	2	2,7	0	0
21-30	3	4,1	21	11,1
31-40	5	6,9	28	14,8
41-50	5	6,9	29	15,3
51-60	26	35,6	40	21,2
61-70	19	26	28	14,8
71-80	12	16,4	28	14,8
81 ve üstü	1	1,4	15	8
Toplam	73	100	189	100

Tablo 2. Kadın ve erkek hastalarda HBsAg ve anti-HCV oranları

Cinsiyet	HBsAg	Yüzde (%)	anti-HCV	Yüzde (%)
Kadın	48	1,2	25	0,6
Erkek	146	2,5	43	0,7
Toplam	194	2	68	0,7

TARTIŞMA ve SONUÇ

Cerrahi branşlarda çalışan sağlık personeli HBV, HCV, HIV enfeksiyonları açısından ciddi risk altındadır (1). Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenlerine maruz kalan sağlık çalışanlarının üçte ikisi HBV ile karşılaşmaktadır. (9). Dünya genelinde her yıl

500 bin-700 bin insanın HBV enfeksiyonu ve buna bağlı komplikasyonlardan dolayı hayatını kaybettiği bildirilmektedir (10). HBV taşıyıcılığı dünyada sosyoekonomik seviye ve bölgelere bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte ülkemiz HBV taşıyıcılığı açısından orta endemik, HCV taşıyıcılığı açısından düşük endemik bölgeler arasındadır (8,11). Türkiye'de

yaklaşık 5-7 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve taşıyıcılık oranlarının batı bölgelerine kıyasla doğu bölgelerinde daha fazla olduğu bildirilmektedir (10,12). Otuz yılı aşkın süredir tüm dünyada kullanılan HBV aşıları yüksek riskli grup başta olmak üzere enfeksiyondan korunmak isteyen herkese uygulanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü dünya genelinde tüm yenidoğanlar için HBV aşısı uygulamasını önermektedir (10,13). Erken yaşlarda edinilen HBV enfeksiyonuyla kronikleşme arasında arasındaki ilişkinin ispatlanmış olması da yenidoğanlarda aşılamanın önemini ortaya koymaktadır (14).

Yaşla birlikte HBV enfeksiyonunu seroprevalansının arttığı bildirilmektedir (10). Toy ve ark. (15) çalışmalarında ülkemizde HBsAg seroprevalansının 0-14 yaş aralığında %3,23; 15-24 yaş aralığında %5,77; 25-34 yaş aralığında %7,08 ve 35-65 yaş aralığında %6'nın üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir. Duran ve ark. (14) 0-18 yaş arası 208 çocuk hastada anti-HBs pozitifliğini %68,3, HBsAg pozitifliğini %0 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da HBsAg ve anti-HCV pozitiflikleri en çok 51-60 yaş aralığında, en az 11-20 yaş aralığında görülmüştür. Genel olarak çalışmalarda ortaya çıkan bu durum aşılama uygulamaları ve toplumsal bilincin giderek artmasıyla ilişkilendirilebilir.

Kronik hepatitlerin etiolojisinde HCV'nin rolünün de gün geçtikçe arttığı bildirilmektedir. İlerleyen yıllarda HBV'ye karşı yürütülen aşı çalışmaları sayesinde HBV ile ilgili hastalıkların azalacağı ve neticede kronik hepatitlerin en önemli etkeninin HCV olacağı tahmin edilmektedir (16). Bununla birlikte HCV ile enfekte hastalarda HBV enfeksiyonu varlığının da klinik tabloyu olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (17). İnci ve ark. (18) çalışmalarında 22351 hastada HBsAg, 19070 hastada anti-HCV araştırmış ve seropozitiflik oranlarını sırasıyla %4,05 ve %0,66 olarak saptamışlardır. İnci (19) bir başka çalışmada ise HIV'le enfekte kişilerde HBV ve HCV seroprevalansını araştırmış ve hastalarda %5,9 HBV pozitifliği, %4,4 oranında HCV pozitifliği tespit etmiştir. Dünya genelinde ülkelere göre HCV seroprevalansında

da farklılıklar mevcuttur. Ortadoğu ve Afrika ülkelerinde %5 civarında olan HCV seroprevalansı kuzey Avrupa ve Amerika'da %0,01-0,05 civarındadır (20). Ülkemizde ise HCV seroprevalansının %0,2-2,6 arasında olduğu bildirilmektedir (14). Doğu illerinden Tunceli'de yapılan bir çalışmada 3489 hastanın %0,94'ünde (33 hasta) anti-HCV pozitifliği tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda 9720 preoperatif hastanın 68 (%0,7)'inde anti-HCV saptanmış ve sonuçlar ülkemizdeki diğer sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Cerrahi uygulamalar esnasında meydana gelebilecek delici-kesici alet yaralanmaları sonucu sağlık personelinin kan ile temas etmesi çeşitli enfeksiyonlar açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Konu ile ilgili yapılan bir çalışma cerrahi branşlardaki mesleki yaralanma oranının dahili branşlara oranla 5,5 kat fazla olduğunu göstermiştir (22,23). Bu rakam sağlık çalışanlarının koruyucu önlemler almasının ve ameliyatlar öncesinde hastaların klinik durumları hakkında bilgi edinmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Girgin ve ark. (4) çalışmalarında genel cerrahi kliniğindeki 486 preoperatif hastada HBsAg seroprevalansının %6,6; anti-HCV seroprevalansının %1,6 olduğunu tespit etmişler ve anti-HIV pozitifliği saptamamışlardır. Erdem ve ark. (1) 480 kalp cerrahisi hastasında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansını sırasıyla %1, %1,2 ve %0 olarak bildirmişlerdir. Farklı bir çalışmada ürolojik cerrahi kliniği hastalarında preoperatif HBsAg ve anti-HCV pozitifliği sırasıyla; %3,1 ve %0,4 olarak tespit edilmiştir (5). Sayhan (24) çalışmasında preoperatif hazırlık için anestezi polikliniğine başvuran 994 hastada HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansını sırasıyla %1,5; %0,1 ve %0 olarak saptamıştır. Karaayak Uzun ve ark. (2) 4367 preoperatif hastanın %7,7'sinde HBsAg, %2,3'ünde anti-HCV pozitifliği bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca anti-HIV pozitif 5 hastanın 2'si doğrulama testi neticesinde pozitif kabul edilmiştir. Mardin'de yapılan bir çalışmada çocuk cerrahi polikliniğine başvuran 0-16 yaş arası

307 çocuk ‘‘Ulusal Hepatit B Aşı Programı’’(UHBAP) uygulamasından önce ve sonra doğanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve UHBAP uygulamasından sonra HBsAg oranının anlamlı şekilde düştüğü tespit edilmiştir (25). Çalışmamızda çeşitli cerrahi kliniklerden 9720 preoperatif hastanın 194 (%2)’ünde HBsAg, 68 (%0,7)’inde anti-HCV pozitifliği tespit edilirken anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır. Sayı açısından benzer çalışmalara göre daha fazla hasta sonucunun değerlendirildiği çalışmamızdaki sonuçlar diğer çalışmalardaki sonuçlara yakın olmakla beraber HBsAg oranları bizim çalışmamızda biraz daha düşük bulunmuştur. Bu durum yıllar içinde HBsAg seroprevalansının genel olarak düşüşte olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak gerek sağlık çalışanlarının gerek toplumun aşılınması ile HBV enfeksiyonlarının önüne geçmek mümkündür. Bununla birlikte önümüzdeki yıllarda kronik hepatitlerin en önemli etkeninin HCV olacağına dair bildirimler de göz önünde bulundurularak yayılımın önlenmesi için sağlık çalışanları ve toplumdaki bilincin artırılmasının hedeflenmesi uygun olacaktır. Bölgelerdeki HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansları ne olursa olsun hastalığın pencere döneminde olabileceği de düşünülerek tüm hastalar potansiyel taşıyıcı olarak görülmeli ve ameliyatlarda esnasında sağlık personeli mutlaka kişisel koruyucu önlemler almalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 18.10.2021 ve Karar no: KAEK-2021/18-263).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Erdem K, Taş T, Tekelioğlu ÜY, Buğra O, Akkay A, Demirhan A ve ark. Kalp cerrahisi hastalarında hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü seroprevalansı. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 2013; 20(1): 14-7.
2. Karaayak Uzun B, Er H, Güngör S, Pektaş B, Demirci M. Preoperatif hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği. *J Clin Exp Invest*, 2013; 4 (4): 449- 52.
3. Demirpençe Ö, Işık Tezcan S, Değirmen E, Mert D, Gümüş A, Çelen MK. Batman Devlet Hastanesine başvuran kişilerde hepatit ve HIV serolojisinin sonuçları. *Viral Hepat J*, 2012; 18(1): 6-10.
4. Girgin S, Temiz H, Gedik E, Gül K. Genel cerrahi hastalarında preoperatif HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı. *Dicle Tıp Derg*, 2009; 36(4): 283-7.
5. Demir T, Yenice MG, Sarıkaya K. Ürolojik cerrahiye alınacak hastalarda operasyon öncesi HBs-Ag, anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik oranlarının değerlendirilmesi. *Selçuk Üniv Tıp Derg*, 2011; 27(4): 201-4.
6. Hosoglu S, Akalin S, Sunbul M, Otkun M, Ozturk R. Predictive factors for occupational bloodborne exposure in Turkish hospitals. *Am J Infect Control*, 2009; 37(1):65-9.

7. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*, 2013; 27(2): 128-34.
8. Akçalı A, Şener A, Tatman Otkun M, Akgöz S, Otkun AM. Üçüncü basamak bir hastanede sağlık çalışanlarında hepatit B seroprevalansı. *Viral Hepat J*, 2013; 19(1): 36-40.
9. Özgüler M, Saltık Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, kızamık ve kızamıkçık seroprevalansı. *Klimik Derg*, 2016; 29(1): 10-4.
10. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen I, Günel Ö, Kaynar T ve ark. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşma raporu. *Klimik Derg*, 2014; 27(1): 2-18.
11. Denk A, Özer Balın Ş. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği. *Fırat Tıp Derg*, 2016; 21(3): 125-8.
12. Şahin M, Zencir M, Gözübüyük AA, Pektaş BA. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis B surface and anti-Hepatitis C virus among pregnant women residing in Şırnak province. *Viral Hepat J*, 2018; 24(1): 7-11.
13. Özmert EN. Dünya’da ve Türkiye’de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Cocuk Sag Hast Derg*, 2008; 51: 168-75.
14. Duran F, Kaya A, Zararsız A, Şahin İO, Aslaner Aldemir B, Kekeç Bostancı P ve ark. Hastanemize başvuran 0-18 yaş arası çocuklarda hepatit B, hepatit C ve hepatit D seroprevalansı. *J Pediatr Inf*, 2017; 11: 1-6.
15. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*, 2011; 337(11): 2-12.
16. Öner M, Güney A, Halıcı M, Argün M, Kafadar İ. Ortopedik cerrahi uygulanan olgularda hepatit B ve hepatit C prevalansı: 10 yıllık retrospektif çalışma. *Genel Tıp Derg*, 2007; 17(3): 167-71.
17. Yılmaz Karadağ F. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda hepatit B seroprevalansının araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(4): 287 - 92.
18. İnci A, Çavuş E, Altay G, Dardeh F, Kazezoğlu C, Şanlı K ve ark. İstanbul’da bir eğitim ve araştırma hastanesi’ne başvuran hastalarda HBsAg, anti-HBs, anti-HCV seroprevalansı. *İKSST Derg*, 2015; 7(1): 22-5.
19. İnci A. HIV’le infekte olgularda hepatit B ve hepatit C seroprevalansının araştırılması. *Klimik Derg*, 2018; 31(1): 34-6.
20. Arabacı F, Oldacay M. Çanakkale ilinde farklı diyaliz merkezlerinde tedavi gören hastalarda hepatit B, C seroprevalansı ve hepatit kronikleşme oranları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009; 66 (4): 161-7.
21. Demirpençe Ö, Şahin H, Gümüş A, Kormaz E, Hakim F, Uysal F. HbsAg and antiHCV seroprevalence in an eastern province of Turkey. *CMJ*, 2016; 38(1): 29-34.
22. Bayır H, Yıldız İ, Koçoğlu E, Kurt AD, Koçoğlu H. Yoğun bakım ünitesi hastalarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Turk J Intensive Care*, 2015; 13: 75-8.
23. Halpern SD, Asch DA, Shaked A, Stock P, Blumberg EA. Inadequate hepatitis B vaccination and post-exposure evaluation among transplant surgeons: Prevalence, correlates, and implications. *Ann Surg*, 2006; 244(2): 305-9.
24. Sayhan H. Anestezi polikliniğine başvuran hastalarda preoperatif HbsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı. *Van Tıp Derg*, 2015; 22(2): 80-3.
25. Üstün C, Basuguy E, Devci U. Çocuk cerrahi polikliniğine başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Nobel Med*, 2009; 5(1): 4-9.

Evaluation of retina and nerve fiber layers with swept source optic coherence tomography in inflammatory bowel diseases

İnflamatuvar barsak hastalıklarında swept source optik koherens tomografi ile retina ve sinir lifi tabakalarının değerlendirilmesi

Cenk Zeki FİKRET¹ (ID), Nil İrem UÇGUN² (ID), Filiz YILDIRIM³ (ID), Enver AVCI⁴ (ID), Mevlüt HAMAMCI⁵ (ID)

ABSTRACT

Objective: To evaluate ocular involvement in inflammatory bowel diseases (IBD) with swept source optical coherence tomography and to determine whether the detected parameters can be disease activation criteria.

Methods: 57 eyes of 30 patients with Ulcerative colitis (UC), 32 eyes of 16 patients with Crohn's Disease (CD) and 78 eyes of 53 healthy individuals were included in our study. Retinal Nerve Fiber thickness (RNFL), Ganglion cell layer (GCL ++), Central macular thickness (CMT) and Choroidal thickness (CT) measurements were done by swept source optical coherence tomography (SS OCT). Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was also detected in patients with CD. Blood C reactive protein (CRP), neutrophil, hemoglobin (HGB), and sedimentation values were measured in patients with UC and CD.

Results: The mean age was 38.6±8.8 in CD, 42.9±12.2 in UC, and 53.7±12.6 years in the control group. In CD, RNFL was significantly thicker and GCL ++ significantly thinner when compared with the control group. CMT values and CDAI values show a statistically significant negative correlation. There was negative

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH)'ndeki oküler tutulumu taranmış kaynaklı (swept source) optik koherens tomografi ile değerlendirmek ve tespit edilen parametrelerin hastalık aktivasyon kriteri olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı.

Yöntem: Çalışmamıza ülseratif koliti olan 30 hastanın 57 gözü, Crohn hastalığı olan 16 hastanın 32 gözü ve 53 sağlıklı bireyin 78 gözü dahil edildi. Retina Sinir Lifi kalınlığı (RNFL), Ganglion hücre tabakası (GCL++), Santral maküla kalınlığı (CMT) ve Koroid kalınlığı (CT) ölçümleri swept source optik koherens tomografi (SS OCT) ile yapıldı. Crohn hastalığı olan hastalarda da Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) tespit edildi. Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastaların kanında C reaktif protein (CRP), nötrofil, hemoglobin (HGB) ve sedimentasyon düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş ortalaması Crohn hastalığında 38.6±8.8, ülseratif kolitte 42.9±12.2 ve kontrol grubunda 53.7±12.6 yıl idi. Crohn hastalığında RNFL, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha kalın ve GCL++ anlamlı olarak daha ince idi. CMT değerleri ve CDAI değerleri, istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon

¹Ankara City Hospital, Department of Ophthalmology, Ankara

²University of Health Science, Ankara City Hospital, Department of Ophthalmology, Ankara

³Polatlı Duatepe Government Hospital, Clinic of Internal Medicine, Polatlı, Ankara

⁴Medicana Konya Hospital, Department of Internal Medicine and Hepato-Gastroenterology, Konya

⁵Gulhane Education and Training Hospital, Department of Internal Medicine and Hepato-Gastroenterology, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Filiz YILDIRIM

Hacettepe Univ. Medicine Faculty, Dep. of Medical Microbiology, Sıhhiye, Ankara - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 28.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 05.10.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.92342

Fikret CZ, Uçgun Nİ, Yıldırım F, Avcı E, Hamamcı M. Evaluation of retina and nerve fiber layers with swept source optic coherence tomography in inflammatory bowel diseases. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 493 - 498

correlation between CT and CDAI levels. UC patients were not different in RNFL compared to the control group, but GCL ++ was thin. Superior RNFL was thicker in patients with UC. There was no difference in CMT and CT measurements in all groups. The levels of HGB in the serum were significantly higher in the UC group than in the CD group. A significant difference was not detected when the levels of serum CRP, neutrophil, and sedimentation of the UC group compared with the CD group.

Conclusion: RNFL and GCL ++ thickness measurements may be determinative for ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease.

Key Words: Inflammatory bowel diseases, retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, optic coherens tomography

gösterdi. CT ve CDAI seviyeleri arasında negatif korelasyon vardı. Ülseratif kolit hastaları RNFL değerleri kontrol grubuna göre farklı değildi, ancak GCL++ daha ince bulundu. Ülseratif kolitli hastalarda superior RNFL'nin daha kalın olduğu saptandı. Tüm gruplarda CMT ve CT ölçümlerinde fark yoktu. Ülseratif kolit grubu Crohn hastalığı grubu ile karşılaştırıldığında serum HGB düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. Ülseratif kolit grubu Crohn hastalığı grubu ile karşılaştırıldığında serum CRP, nötrofil ve sedimantasyon düzeylerinde bir fark saptanmadı.

Sonuç: RNFL ve GCL++ kalınlık ölçümleri, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda oküler tutulum için belirleyici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, retina sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, optik koherens tomografi

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's Disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is considered a systemic disease as it coexists with extra-intestinal symptoms. Beside joints and skin, the eye is the third major tissue type prone to immune-mediated extra intestinal manifestations (1). Extraintestinal symptoms are the first signs in 10-20% of cases in IBD (2).

Nearly, 2% to 5% of patients with IBD experience ocular manifestations. Ocular symptoms have been reported to be more common in patients with CD (3.5-6.3%) than in patients with UC (1.6-4.6%) (3). Episcleritis, scleritis and uveitis are common ocular findings in inflammatory bowel disease (2). Studies have reported that posterior segment involvement in IBD is less than 1%. These patients had optic neuritis in 4% and cystoid macular edema in 20%. Other rare complications of the posterior segment are retinal vasculitis and serous retinal detachment due to posterior uveitis or posterior skleritis (4).

The pathophysiology of IBD is uncertain, but genetics, environment, psychological, microbiological and immunological factors have been reported to be influential. The pathophysiology responsible for extra intestinal involvement is the interaction of allergic and immune reactions and the accumulation of immune complexes in extra-intestinal areas (5, 6).

Swept source optic coherens tomography (SS-OCT) is more useful than spectral domain optical coherence tomography (OCT) in choroid imaging with deeper penetration effect. Whether the choroid is thin or thick it gives information about retinal diseases (7).

We measured central macular thickness (CMT), choroidal thickness (CT), retinal nerve fibre layer (RNFL), ganglion cell layer ++ (GCL++ = RNFL+ GCL+ Inner plexiform layer (IPL)) thickness, and blood parameters in patients with IBD, considering that it could also be affected by intraocular inflammation. We aimed to detect ocular involvement in IBD patients with SS-OCT.

MATERIAL and METHOD

SBÜ Ankara Numune City Hospital Ethic Committee and Human Ethical Committee approval (Date: 10.01.2019 and Number: E-18-2439) was obtained for this study, the tenets of the Declaration of Helsinki were observed. Written informed consent was obtained from all patients. This study is a cross-sectional prospective observational study.

57 eyes of 30 patients with UC, 32 eyes of 16 patients with CD and 78 eyes of 53 healthy individuals were included in our study.

RNFL, Inferior RNFL (IRNFL), Superior RNFL (SRNFL), GCL ++ (Ganglion cell layer+ RNFL+Inner plexiform layer), CMT and subfoveal CT measurements were done by swept source optical coherence tomography (DRI Triton swept source optical coherence tomography; Topcon, Tokyo, Japan). Blood C reactive protein (CRP), neutrophil, hemoglobin (HGB), and sedimentation values were measured in patients with UC and CD.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was also detected in patients with CD (8). Patients with CDAI scores of less than 150 were considered in remission and included in our study. CD patients in the asymptomatic remission period were included in the study.

Patients with IBD were included in the study after they were found to be in remission by monitoring their blood CRP, neutrophil, HGB and sedimentation values.

Patients with spherical equivalent values greater than ± 4.0 diopters, glaucoma, optic neuropathy, uveitis, retinopathy, ocular trauma and previous intraocular surgery were excluded. Patients with neurological and systemic vascular disease were also excluded from the study.

Ophthalmic examinations of all patients were performed.

Independent sample T-Test was used for statistical analysis of the data. Pearson's chi-square test and One-way ANOVA test were also used for analysis. Pearson correlation test was used to evaluate the relationship between the data. It was considered statistically significant when p value was less than 0.05.

RESULTS

Demographic data of the groups are shown in Table 1. The mean age was 38.6 ± 8.8 in CD, 42.9 ± 12.2 in UC, and 53.7 ± 12.6 years in the control group. The average age of the individuals included in the control group was found to be statistically significantly higher than the other groups ($p < 0.001$). Male gender in UC is significantly higher than other groups ($p < 0.001$).

In CD, RNFL ($p = 0.02$), IRNFL ($p = 0.02$) were significantly thick and GCL ++ ($p < 0.001$) was significantly thin when compared with the control group. A moderate positive correlation was found between RNFL values and sedimentation values in CD patients ($r = 0.50$, $p = 0.003$). IRNFL values had a

Table 1. Demographic data of the groups

	Crohn's disease (n=16)		Ulcerative colitis (n=30)		Control (n=53)		p
	n	%	n	%	n	%	
Female	13	81.3	11	36.7	25	64,1	<0,001*
Male	3	18.8	19	63.3	28	35.9	
Mean Age (Year)	38.6 \pm 8.8		42.9 \pm 12.2		53.7 \pm 12.6		<0,001*

high positive correlation with sedimentation value ($r=0.77$, $p<0.001$). It also shows moderate correlation with CRP value ($r=0.53$, $p=0.002$). There was a negative correlation between CMT and CDAI values ($r=-0.61$, $p=0.01$). Moderately negative correlation was found between CMT and sedimentation ($r=-0.57$, $p=0.001$), CRP ($r=-0.52$, $p=0.002$) values. There was statistically significant negative correlation between CT and CDAI levels ($r=-0.64$, $p=0.008$).

UC patients were not particularly dissimilar in RNFL compared to the control group.

The SRNFL value of UC patients included in the study was higher than the control group ($p<0.001$). IRNFL and GCL++ values of these patients were lower ($p<0.05$). There was a weak negative correlation

between SNRFL and neutrophil values of UC patients ($r=-0.27$, $p=0.04$).

When UC and Crohn's patients were compared with the control group, there was no difference in CMT and CT measurements ($p>0.005$). The parameters determined in the OCT are reported in Table 2.

The average CDAI of Crohn's patients is 79.0 ± 50.26 . Crohn's patients in the asymptomatic remission period were included in the study.

The levels of HGB in the serum were remarkably higher in the UC group than in the CD group. A significant difference was not detected when the levels of serum CRP, neutrophil, and sedimentation of the UC group compared with the CD group. Blood tests of individuals with IBD are shown in Table 3.

Table 2. The parameters determined in the OCT

	Crohn's disease	Ulcerative colitis	Control group	p
RNFL	114.72±10.65	111.37±8.61	109.22±11.15	0.02*
SNRFL	137.25±18.79	143.37±16.79	132.47±17.92	0.001**
IRNFL	152.28±19.53	133.21±13.75	142.49±19.03	0.02*** 0.01****
CMT	236.84±20.79	238.30±20.19	246.24±30.87	$p>0.05$
CT	328.59±54.95	329.91±72.29	310.67±60.45	$p>0.05$
GCL++	38.19±19.54	34.32±13.51	62.57±18.64	0.001*****

* In Crohn's Disease, RNFL was significantly thicker when compared with the control group.

** In Ulcerative colitis patients, SRNFL was significantly thicker when compared with the control group.

*** IRNFL was significantly thicker in Crohn's Disease when compared the patients with Ulcerative colitis and control group.

**** IRNFL was significantly thinner in the patients with ulcerative colitis when compared the control group.

***** GCL++ was significantly thinner in the patients with ulcerative colitis and Crohn's Disease when compared the control group.

Table 3. Blood tests of individuals with IBD

	Crohn's disease	Ulcerative colitis	p
Sedimentation	22.31±19.20	22.75±22.88	0.180
CRP	6.00±10.98	7.45±10.45	0.479
Neutrophil	5.13±1.80	5.32±3.13	0.268
HGB	12.76±1.27	13.14±2.21	<0,001*

*HGB levels were significantly higher in the patients with ulcerative colitis when compared the Crohn's Disease group.

DISCUSSION and CONCLUSION

In this study; GCL++ was observably thinner in the patients with UC and CD when compared the control group. We detected RNFL and IRNFL were relevantly thicker in CD, when compared with the control group. RNFL measurement was higher in patients with UC, but it was not significant. We evaluated that SRNFL values of UC patients were higher than the control group. In addition, patients with UC had lower IRNFL values.

Initial degenerative changes in the retina and optic nerve are asymptomatic and cannot be detected by diagnostic tests such as visual field. Measurement of GCL and RNFL thicknesses at early stages with OCT is important in reaching early diagnosis. According to information from the glaucoma continuum table, the first affected is GCL, then the RNFL is affected (9).

Optic neuropathy and optic neuritis are also seen in IBD (4). In optic neuropathy, edema and edema-related thickening are not observed in GCL. After neuronal cell death, thinning of GCL due to atrophy is detected. In the onset of optic neuritis, even if the optic nerve is clinically normal, thickening of RNFL is observed. Thinning in GCL is detected in 1 month. For this reason, the GCL measurement gives more information than the RNFL measurement. RNFL measurements in the first 2 months are thick due to edema and do not show axonal loss. RNFL thickness typically stabilizes by 6 months (10).

RNFL thinning was also detected in OCT measurements performed in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson Disease. In Multiple Sclerosis (MS), nerve damage occurs along with inflammatory and neurodegenerative mechanisms. Thinning in RNFL and GCL is also reported in MS Disease (10).

Optic nerve damage in IBD can be due to ischemia and inflammation. Neuroretinitis, papillitis, optic (demyelinating) neuritis or ischemic optic neuropathy can be seen in IBD. In addition, optic nerve damage due to intracranial hypertension may occur in IBD (11).

Neurological manifestations are more common than predicted in IBD. Thrombotic complications of the central nervous system are common in patients with IBD. MS Disease also can be detected in patients with IBD (12).

Therefore, it is useful to follow patients with IBD at regular intervals with OCT. Complications affecting the ocular and central nervous system can be detected at an early stage by monitoring GCL and RNFL in IBD.

Onal et al. found that there was no significant change in CT in IBD, but there was a significant correlation between CDAI and CT (13). He and colleagues found that the choroidal thickness increased in IBD, and they thought it was a determining marker for IBD (14). In our study, we did not find a remarkable difference in CT thickness in patients with IBD. Another important point is that although we did not find any difference in choroid thickness in IBD, but there was a correlation between CDAI ratio and CT in patients with CD.

In IBD patients, blood sedimentation, CRP, neutrophil, HGB values were examined to evaluate disease activity and severity. Patients with IBD were included in the study after they were found to be in remission by monitoring their blood CRP, neutrophil, HGB and sedimentation values. Correlations between OCT parameters and blood values measured in IBD patients indicate ocular involvement.

One of the common ocular pathologies in IBD is uveitis (0.05%-3.5%). Macular edema in patients with uveitis causes decreased visual acuity. OCT is the most effective noninvasive method used in the diagnosis and follow-up of macular edema (15-17). In our study, there was no difference between CMT and the control group for CMT. This may be due to the absence of active uveitis in our patients with IBD.

In conclusion: In our study, we found that RNFL and GCL ++ were affected in IBD patients with the swept source OCT. We think that RNFL and GCL ++ measurements are useful in early detection of ocular and central nervous system involvement in IBD. The

high mean age of the control group and the excess of male patients in UC patients caused our study to be limited. Ocular involvement should be kept in mind in IBD and patients should undergo ophthalmic

examination at regular intervals. Further research is needed to declare that OCT findings are useful in diagnosing and follow-up of IBD.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by SBÜ Ankara Numune City Hospital Ethic Committee and Human Ethical Committee (Date: 10.01.2019 and Number: E-18-2439).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015; 21: 1982-92.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine*, 1976; 55: 401-12.
- Velaso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. A Prospective Study of 792 Patients. *J Clin Gastroenterol*, 1996; 23(1): 29-34.
- Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopisov V, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos EV. Spectrum and Frequency of Ophthalmologic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Single-Center Study. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15: 29-34.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015; 12: 205-17.
- Yilmaz S, Aydemir E, Madem A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colo-rectal Dis*, 2007; 22: 1027-30.
- Zhou H, Chu Z, Zhang Q, Dai Y, Gregori G, Rosenfeld PJ, Wang RK. Attenuation Correction Assisted Automatic Segmentation for Assessing Choroidal Thickness and Vasculature With Swept-Source OCT. *Biomed Opt Express*, 2018; 9: 6067-80.
- Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 2013; 309: 2150-58.
- Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CB, Liebmann JM, Singh K, Wilson MR, Wilson R, Kanal BK. Risk Assessment in the Management of Patients With Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol*, 2004; 138: 458-67.
- Maldonado RS, Mettu P, El-Dairi M, Bahatti MT. The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. *Neurol Clin Pract*, 2015; 5: 460-9.
- Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2013; 7: 683-93.
- Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010; 4:115-24.
- Onal IK, Yüksel E, Bayrakceken K, Demir MM, Karaca EE, Ibis M, Alizadeh N, Sargin ZG, Hondur AM, Arhan M. Measurement and clinical implications of choroidal thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Arq Bras Oftalmol*, 2015; 78: 278-82.
- He k, Zhang P, Li X. Relationship between disease activity and choroidal thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2017; 37: 469-72.
- Troncoso LL, Biancardi AL, De Moraes Jr HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*, 2017; 23: 5836-48.
- Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, Vergados A, Patra S, Panos GD. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clinical Ophthalmology*, 2019; 13: 1761-77.
- Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye*, 2016; 30: 1277-92.

Ankara ve Kaş yöresindeki kedilerde *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin Sabin-Feldman boya testi ile araştırılması

Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in cats in Ankara and Kaş region with Sabin-Feldman dye test

Gül Bengisu GÜREL¹ (ID), Cahit BABÜR² (ID), Banuçiçek YÜCESAN³ (ID), Özcan ÖZKAN³ (ID)

ÖZET

Amaç: *Toxoplasma gondii*, insan dahil tüm hayvanları enfekte edebilme yeteneğine sahip, intrasellüler yerleşim gösteren, bir protozoon parazittir. Kedilerde ve insanlarda çoğunlukla asemptomatik seyretmesine rağmen, immün sistemi zayıf bireylerde ve gebelerde ciddi semptomlara sebep olabilmektedir. Bu çalışmada Ankara ve Kaş yöresindeki özel veteriner kliniklerine getirilen kedilerde Sabin-Feldman Boya Testi (SFBT) ile *T. gondii* antikorlarının sıklığı araştırılmıştır. Çalışma, halk sağlığı ve hayvan sağlığı alanlarında önemi bulunan toksoplazmozun kedilerdeki seroepidemiolojileri üzerine mevcut verilere katkı sağlamıştır.

Yöntem: Bu çalışmada altın standart olarak kabul edilen Sabin-Feldman Boya Testi kullanılmıştır. Test için ihtiyaç duyulan *T. gondii* suşu Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'nda idamesi sağlanan *T. gondii* TR01 suşudur ve analiz işlemleri burada yapılmıştır. Çalışma için Ankara ve Kaş yöresindeki veteriner kliniklerine getirilen kedilerden kan örnekleri toplanmış ve elde edilen serumlar ile SFBT 1/4, 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024 titrelerde çalışılmıştır.

ABSTRACT

Objective: *Toxoplasma gondii* is a protozoan parasite that exhibits intracellular placement, capable of infecting all animals, including humans. Although it is mostly asymptomatic in cats and humans, it can cause serious symptoms in low-immune individuals and pregnant women. In this study, the presence of *T. gondii* antibodies was investigated by Sabin-Feldman Dye Test (SFDT) in cats brought to private veterinary clinics in Ankara and Kas region. The study contributed to existing data on the seroepidemiology of toxoplasmosis in cats, which is of public health and animal health importance.

Methods: In this study, the Sabin-Feldman Dye test, which is considered the gold standard, was used. The *T. gondii* strain needed for testing is *T. gondii* TR01 strain, which was maintained at the National Parasitology Reference Laboratory, the Department of Microbiology Reference Laboratories and Biological Products, The General Directorate of Public Health of the Ministry of Health, and the analysis procedures were carried out here. Blood samples from cats brought to veterinary clinics in Ankara and Kas region were collected for the study and SFDT was studied at 1/4, 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024 titers with serums obtained.

* Bu çalışma Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Parazitoloji ABD'da Yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur (2021)

¹Petzone Veteriner Kliniği, Ankara

²Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı, Ankara

³Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Veteriner Parazitoloji AD, Çankırı



İletişim / Corresponding Author : Banuçiçek YÜCESAN

Aksu Mah. Sıhhiye Sok. No: 11 Çankırı - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 25.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 19.08.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.56563

Gürel GB, Babür C, Yücesan B, Özkan Ö. Ankara ve Kaş yöresindeki kedilerde *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin Sabin-Feldman boya testi ile araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 499 - 506

Bulgular: Çalışmaya 2 ay - 15 yaş arasındaki 30'u dişi ve 20'si erkek toplam 50 kedi dahil edilmiştir. Kedilerde %24 seropozitiflik saptanmıştır. Seropozitiflerin 10 tanesi 1/16 titrede, 2 tanesi ise 1/64 titrede pozitiflik vermiştir. Dişi kedilerin 4 tanesi (%33,33), erkek kedilerin ise 8 tanesi (%66,66) seropozitif çıkmıştır. İrk ve yaş arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır. Ev kedilerinde %66,66, sokak kedilerinde %25 ve hem ev hem de sokak kedilerinde seropozitiflik %8,33 olarak bulunmuştur. Kuru ve yaş mama ile beslenen kedilerin seropozitifliği, çiğ yiyecekler ile beslenenlerden yüksek çıkmıştır.

Sonuç: Bu parazitin sadece sokak kedilerinde değil ev kedilerinde de bulunabileceği dikkate alınmalı ve buna yönelik gerekli bilgilendirme çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, Sabin-Feldman Boya Testi, *Toxoplasma gondii*

Results: A total of 50 cats, 30 of them female and 20 of them male, were included in the study between the ages of 2 months and 15 years. According to this study, 24% seropositivity was found. 10 of the seropositives gave positivity at 1/16 titers and 2 gave positivity at 1/64 titers. 4 (33,33%) of female cats and 8 (66,66%) of male cats were seropositive. No coincidences were found between race and age. The rate in household cats was 66,66%, street cats 25% and positivity in both household and street cats was 8,33%. Seropositivity of cats fed dry and wet food was higher than those fed raw.

Conclusion: It should be taken into account that this parasite can be found not only in stray cats, but also in domestic cats, and the necessary information studies should be carried out for this purpose.

Key Words: Cats, Sabin-Feldman Dye Test, *Toxoplasma gondii*,

GİRİŞ

Toxoplasma gondii, dünyada yaygın olarak görülen, hücre içi yerleşim gösteren, insan dahil tüm canlıları enfekte edebilme yeteneğine sahip olan zoonoz bir parazittir (1). Tarihte ilk olarak 1908 yılında Nicol ve Manceaux tarafından, Tunus'da *Ctenodactylus gundii* adındaki bir kemirgenin çeşitli dokularından izole edilmiş ve görünüşü yaya benzediği için (Yunanca toxo=yay) bu isim verilmiştir (2). Sabin ve Feldman tarafından 1948 yılında, halen altın standart olarak kabul gören Sabin-Feldman Boya Testi (SFBT) tanımlanmıştır. Bununla birlikte birlikte çeşitli canlılar üzerinde yapılan çalışmalarla tüm dünyada parazitin yaygın olarak bulunduğu da tespit edilmiştir (2,3).

Toksoplazmozisin bireylerin yaşam tarzına, beslenme alışkanlıklarına, yaşam alanlarına, iklime bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (3,4). Ekonomik durumu kötü olan, hijyen kurallarının sağlanmadığı, temiz su bulunmayan ve çiğ/az pişmiş et tüketiminin

fazla olduğu ülkelerde enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (5,6). Sıcak ve nemli iklime sahip olan yerlerde soğuk ve kuru yerlere göre enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (3).

Toxoplasma gondii'nin asıl konağı kedigiller, ara konakları ise kedi ve insan dahil tüm omurgalılarıdır (5,7). Hastalığın bulaşmasındaki en temel faktör kedilerin dışkılarıyla etrafa saçtıkları ookistlerin, gıda ve su kaynaklarını enfekte etmesidir (8). Ayrıca transplasental olarak anneden yavruya geçiş de söz konusudur. Organ nakli, kan transfüzyonu ve arthropodlar ile de bulaşmanın şekillenebildiği bildirilmiştir (3).

Ara konaklar canlılar vücutlarında ookistler dışında *T. gondii*'nin diğer formları olan trofozoit ve bradizoitleri de bulundurabilmektedir (9). Enfeksiyonun akut döneminde trofozoitler hızla çoğalarak vücutta çeşitli dokulara yayılabilir. Trofozoitlerin bir kısmı bradizoitlere dönüşerek beyin,

kas, göz gibi dokularda yerleşir ve yavaş bir şekilde çoğalarak kronik evreyi başlatabilir. Bradzoitler, canlılığının hayatı boyunca dokularında kalacak olan doku kistlerine dönüşebilir. Kediler doku kisti içeren etleri tükettiklerinde kist içerisindeki bradzoitler bağırsaklarda serbest kalır ve epitel hücrelerine yerleşerek enteroepitelyal döngüyü başlatıp ookist oluşumuna sebep olur. Ookistler 7-20 gün boyunca dışkı ile atılır ve dış ortamda uygun şartlarda 1-5 gün içerisinde sporulasyon geçirerek enfektif hale gelir (6,8).

Enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik seyretmesine rağmen, gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonda konjenital anomalilere ve abortlara sebep olabilmektedir. İmmün sistemi düşük canlılarda (HIV, AIDS, İmmünsüpressif alan hastalar vb) ise ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (3). Son konak olan kedilerde enfeksiyon çoğunlukla latent olarak seyretmektedir (10,11).

Toksoplazmoz'un teşhisinde direk ve indirek çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Serolojik tanıda kullanılan SFBT altın standart olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (12).

Bu çalışma ile Ankara ve Kaş yöresindeki kedilerde *T. gondii* seropozitifliğinin SFBT ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ankara ve Kaş yöresindeki 2019-2020 yılları arasında özel veteriner kliniklerine muayene amacıyla getirilen 2 ay - 15 yaş arasındaki 30'u dişi ve 20'si erkek olmak üzere toplam 50 kedi incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan kan numuneleri, normal muayene için kliniklere gelen kedilerden alınan kanlardan artan numuneler olduğu için hayvan etik kurulu tarafından ayrı bir izin gerekmediği bildirilmiştir. Toplanan kedi serum örnekleri SFBT ile değerlendirilmiştir. Bu test halen dünyada altın standart olarak kabul görmektedir ve bu konuda uzman araştırmacılar tarafından yapılan özel bir testtir. Ayrıca Türkiye'de birçok çalışma da

bu yöntem ile gerçekleştirilmiştir.

Numuneler Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir. Kedilerden alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar numaralandırılıp steril tüplere aktarılmıştır. Numuneler test edilinceye kadar -20°C'de saklanmıştır. SFBT'de *T. gondii* antijeni olarak bu laboratuvarıda idamesi sağlanan *T. gondii* TR01 suşu kullanılmıştır (13). Bu deney için kullanılan trofozoitler 48-72 saat önce Swiss albino farelerinin periton boşluğuna enjekte edilerek elde edilmiştir. Ayrıca test için kullanılan metilen mavisi günlük olarak hazırlanmakta ve aktivatör serum kullanılmaktadır. Serumlar test edilmeden önce 30 dakika inaktivasyona tabi tutulmuştur. Devamında 1/4, 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024 titrelerde seri dilüsyonlar yapılmıştır. Daha sonra metilen mavisi ve aktivatör serum eklenerek mikroskop altında incelenmiştir. Mikroskopta inceleme yaparken %50'den fazlasının boyanmamış olduğu pozitif olarak değerlendirilmiştir (14).

İstatistiksel analiz

Analizler minitab 19 programı kullanılarak Ankara ve Kaş örnekleri için bağımsız iki kitle oranı Z testi uygulanmıştır. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

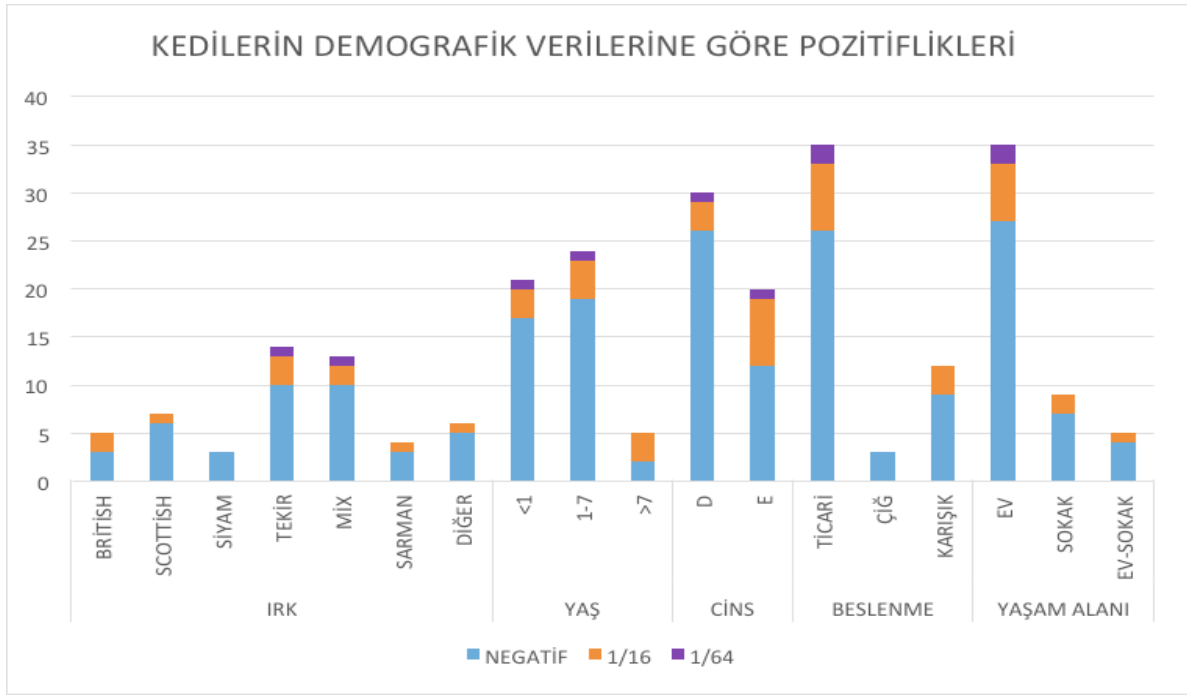
Araştırmaya 30'u dişi (%60) ve 20'si erkek (%40) olmak üzere farklı ırklardan toplam 50 kedi dahil edilmiştir. Dahil edilen ırklar; British (5), Scottish (7), Siyam (3), Tekir (14), Sarman (3), mix (13) ve diğerleridir (5). Kedilerin 21'i (%42) 1 yaşının altında, 24'ü (%48) 1-7 yaş ve arasında, 5'i (%10) ise 7 yaşının üzerinde olduğu görülmüştür. Bu kedilerin 35'i (%70) ev, 10'u (%20) sokak, 5'i (%10) hem sokak hem de ev ortamında yaşamlarını sürdürmekte; 35'i (%75,0) ticari gıda ile, 3'ü (%0) çığ gıda ile, 12'si (%25,0) karışık bir şekilde beslenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen kedilerin demografik özellikleri ve Sabin-Feldman boya testi sonuçları (n=50)

			Hayvan Sayısı	Pozitif Sayısı	Pozitif Yüzde %
Morfoloji	İrk	British	5	2	16,8
		Scottish	7	1	8,3
		Siyam	3	0	0
		Tekir	14	4	33,3
		Mix	13	3	25,0
		Sarman	3	1	8,3
		Diğer	5	1	8,3
	Cinsiyet	Dişi	30	4	33,3
		Erkek	20	8	66,7
	Yaş	<1	21	4	33,3
		1-7	24	5	41,7
		>7	5	3	25,0
Yaşam Alanı	Ev Kedisi		35	8	66,7
	Sokak Kedisi		10	3	25,0
	Ev-Sokak Kedisi		5	1	8,3
Beslenme Şekli	Ticari gıda ile beslenme		35	9	75,0
	Çiğ gıda ile beslenme		3	0	0
	Karışık beslenme		12	3	25,0

Sabin Feldman Boya Testi ile yapılan değerlendirme sonucunda; 50 numunedan 12'si (%24) seropozitif çıkmış; pozitiflerinde 10 tanesi 1/16 titrede, 2 tanesi ise 1/64 titrede pozitiflik vermiştir. Yapılan çalışma sonucuna göre; ticari mama ile beslenenlerin %75 ve Karışık bir şekilde beslenenlerin %25'i seropozitif bulunmuştur. İrk ve yaş arasında seropozitiflik yönünden bir ilişki bulunamamıştır. En yüksek seropozitiflik sokaktan sahiplenilmiş olan kedilerde (%75) görülmüştür (Şekil 1).

Araştırma için belirlenen kediler Ankara'dan ve Kaş ilçesinden temin edilmiştir. Toplanan bu numunelerin 9 adeti Kaş'dan, 41 adeti Ankara'dan temin edilmiştir. Ankara'dan toplananların 31 adeti negatif, 10 adeti pozitifdir (2 adet 1/64, 8 adet 1/16) ve Kaş'tan toplananların 7'si negatif, 2'si pozitifdir (1/16). Bu pozitiflikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Ankara ve Kaş örnekleri p değeri=0.888> 0.05 olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur.



Şekil 1. Kedilerin demografik verilerine göre pozitiflikleri (n=50)

Tablo 2. Kedilerden toplanan numunelerin test sonuçlarının dağılımı (n=50)

Numune	Negatif	Pozitif		Toplam
		1/16	1/64	
Kaş	7	2	0	9
Ankara	31	8	2	41
Toplam	38	10	2	50

TARTIŞMA ve SONUÇ

Toxoplasma gondii, tüm dünyada yaygın olarak görülen fırsatçı, protozoon bir parazittir. Kediler hem ara hem de son konak olabileme yeteneğine sahip oldukları için hem halk sağlığı hem de hayvan sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda *T. gondii* parazitiye yaklaşımın Tek Sağlık çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Dünya genelinde yapılmış olan araştırmalar doğrultusunda nüfusun %25,0-30,0'unun *T. gondii* yönünden enfekte olduğu görülmüştür (15). Cevzici ve Bakar'ın (2013) yapmış oldukları derlemede; *T. gondii* antikör seroprevalansı Avrupa, Amerika ve Türkiye'de sırasıyla %30,0, %15,8 ve %29,0 olmasına rağmen, Orta ve Güney Amerika ülkelerinde %60,0'ın üstünde

olduğu belirtilmiştir (16). Montazeri ve arkadaşları (2020) yapmış oldukları çalışmada, dünya genelindeki kedilerin %35,0-59,0'unun enfekte olduğunu bildirmişlerdir. En yüksek değerler Avustralya (%52,0) ve Afrika'daki (%51,0) evcil kedilerde; en düşük ise Asya'da (%27,0) görülmüştür. Vahşi kedilerde ise oranlar Afrika'da %74,0, Asya'da %67,0, Avrupa'da %67,0 ve Güney Amerika'da %66,0'dır (17).

Hatam ve arkadaşlarının (2021) çalışmasına göre ise, tüm dünyadaki ev kedilerinin seropozitiflik oranı % 37,5 olarak verilirken, vahşi kedilerde bu oranın % 64,0 olduğu bildirilmiştir. Kıta bazında incelendiğinde ise oranların önceki senelere kıyasla arttığı izlenmektedir (18).

Türkiye'de SFBT ve PCR yöntemleri kullanılarak farklı hayvanlarda *T. gondii* seropozitifliği araştırılmıştır (19-26). Örneğin; köpeklerde Kayseri yöresinde Real time PCR yöntemiyle seropozitiflik saptanmadığı halde (19), SFBT ile yine Kayseri yöresinde %49,5 (20), Gemlik yöresindeki askeri hara köpeklerinde %69,0 seropozitiflik saptanmıştır (26). Tek tırnaklılarda yapılan çalışmalarda seropozitiflik %10,4 bulunurken (23), Sığırlarda %66,0 ve koyunlarda %33,7 SFBT ile bulunmuştur (24). İlaveten SFBT ile bazı illerdeki evcil kanatlılarda %2,02 (25), değişik yırtıcı kuşlarda %0 ila %12,5 seropozitiflik saptanırken (21), bıldırcınların ise tamamı negatif bulunmuştur (22). Ayrıca farklı yıllar içerisinde kediler üzerinde yapılmış olan çalışmalarda seropozitiflikler Elazığ (%55,5) (12), Ankara (%66,6) (6), Niğde (%76,4) (7), Kırıkkale (%48,0) (11), Sivas (%78,0) (27), Kars (%44,0) (28) ve İzmir (%37,8) (29) olarak belirlenmiştir.

Bu araştırmalarda kedilerin yaş, cinsiyet, yaşam alanı, beslenme şekli gibi özellikleri de incelenmiştir.

Yaşın parazite maruz kalma bakımından önemli olduğunu savunan çalışmalar ve herhangi bir ilgisinin olmadığını savunan değerlendirmeler bulunmaktadır (28,30,31). Bu çalışmada ise 1 yaşın altındakilerde %33,3, 1-7 yaş arasında %41,6 ve 7 yaşın üzerindeki kedilerde %25,0 oranında seropozitiflik belirlenmiştir

Bazı çalışmalarda cinsiyetin enfeksiyona yatkınlık konusunda önemsiz olduğu bildirilmiştir (7,30,31). Ancak Miro ve arkadaşlarının (2004) yapmış oldukları çalışmada erkek kedilerde seroprevalans daha yüksek çıkmış ve bu durum kedilerin dışarda daha geniş bir alanda gezmelerine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Miro ve arkadaşlarını destekler bir şekilde yaşam alanı sokak olan erkek kedilerin seropozitiflik oranı dışılardan daha yüksek çıkmıştır.

Dış ortamda yaşayan ve avlanan kediler de enfeksiyona yatkınlık daha yüksektir ve yapılan birçok çalışma bunu kanıtlar niteliktedir (6,30,31). Ancak Defeo ve arkadaşları (2002), ev ve sokak kedileri arasında herhangi bir fark yoktur diye savunmaktadır (32). Yaptığımız çalışmada ise her ne kadar ev kedilerinde pozitiflik yüksek çıkmış olsa da bu kedilerin büyük bir kısmının geçmişte sokak ile bağlantıları olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu konu tam olarak ifade edilememiştir.

Sonuç olarak yapılan çalışmada çıkan seropozitivite diğer çalışmalara göre daha düşük çıksa da enfeksiyonun prevalansının devam etmekte olduğu görülmektedir. *T. gondii* halk sağlığı ve özellikle gebe kadınların enfeksiyonu geçirmeleri ile gelişebilecek komplikasyonlar açısından oldukça önemsenmesi gereken bir parazit hastalığıdır. Bu bağlamda toksoplazmoza karşı gerekli önlemler alınmalı ve kişiler bilgilendirilmelidirler.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sevinç, F. Sığırlarda Toxoplasmosis. Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları. Özcel, M.A. (ed). Cilt 1. Türk Parazit Der, 2013; 57-64, İzmir.
2. Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*—the first 100 years. J Eukar Microbiol, 2008; 55(6):467-475.
3. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol, 2000; 30(12-13):1217-58.
4. Hasanreisoglu M, Özdek Ş. Oküler Toksoplazmozis: Epidemiyoloji, Bulaş Yolları, Patogenez, Popülasyon Biyolojisi, Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi. J Ret Vitre, 2013; 235-46.
5. Dubey JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans. Second edition. CRC Press, 2009; 1-71, USA.
6. Yücesan B, Babür C, Koç N, Sezen F, Kılıç S, Gürüz Y. Ankara Yöresindeki Kedilerde 2016 Yılında Sabin-Feldman Dye Testi (SFDT) ile Anti-*Toxoplasma gondii* Antikorlarının Araştırılması. Türk Parazit Derg, 2019; 43(1):5.
7. Karatepe B, Babür C, Karatepe M, Kılıç S, Dündar B. Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies and intestinal parasites in stray cats from Niğde, Turkey. Italian J Anim Sci, 2008; 7(1):113-18.
8. Bowman DD, Hendrix CM, Lindsay DS, Barr SC. Feline Clinical Parasitology. First Edition. Iowa State University Press, 2002; 14-25, Iowa.
9. Bowman DD. Georgis' Parasitology for Veterinarians. Saunders Elsevier, Tenth Edition, 2014; 103-5, St. Louis, Missouri.
10. Baneth G, Thamsborg SM, Otranto D, Guillot J, Blaga R, Deplazes P, et al. Major parasitic zoonoses associated with dogs and cats in Europe. J Comp Pathol, 2016; 155(1):54-742.
11. Yasa DS, Kul O, Babür C, Deniz A, Pekcan Z, Pir Yİ. 2017. Kedilerde Toksoplazmoz tanısında seroloji, sitoloji ve polimeraz zincir reaksiyonunun tanısal değerlerinin araştırılması. Ank Üniv Vet Fak Derg, 2017; 64 (3):199-203.
12. Babür C, Aktaş M, Dumanlı N, Altaş MG. Investigation of Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in cats Using Sabin-Feldman Dye Test in Elazığ. Veteriner Bilimleri Dergisi. Euras J Vet Sci, 1998; 14(1):55-8.
13. Yucesan B, Guldemir D, Babur C, Kilic S, Cakmak A. Whole-genome sequencing of a *Toxoplasma gondii* strain from a Turkish isolate using next-generation sequencing technology. Acta Trop, 2021; 218, 105907.

14. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science*. 1948; 108: 660-3.
15. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. *Lancet*, 2004; 363(9425):1965-76.
16. Cevizci S, Bakar C. Halk Sağlığı Bakışıyla *Toxoplasma gondii*. *Türk Halk Sağ Derg*, 2013; 11(1):45-58.
17. Montazeri M, Galeh TM, Moosazadeh M, Sarvi S, Dodangeh S, Javidnia J, et al. The global serological prevalence of *Toxoplasma gondii* in felids during the last five decades (1967-2017): a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vec*, 2020; 13(1):1-10.
18. Hatam-Nahavandi K, Calero-Bernal R, Rahimi MT, Pagheh AS, Zarean M, Dezhkam A. et al. *Toxoplasma gondii* infection in domestic and wild felids as public health concerns: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2021; 11(1), 1-11.
19. Düzlü Ö. , İnci A. , Yıldırım A. , Önder Z. , Çiloğlu A. Investigation of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* tachyzoites in peripheral blood samples of dogs by TaqMan probe based Real Time PCR. *Ank Üniv Vet Fak Derg*, 2014; 61(4), 283-288.
20. İnci A, Babür C, Çam Y, İça A, 2002. Kayseri yöresinde köpeklerde *Toxoplasma gondii* (Nicolle ve Manceaux, 1908) seroprevalansı. *Türk Parazitol Derg*, 26: 221-223.
21. İnci A, Babür C, Çam Y, İça A. Kayseri yöresinde bazı yırtıcı kuşlarda Sabin- Feldman boya testi ile *Toxoplasma gondii* (Nicolle ve Manceaux, 1908) seropozitifliğinin araştırılması. *FÜ Sağlık Bil Derg*, 2002b; 16 (2): 177-179.
22. İnci A., Babür C., İşcan K.M, İça A. Bildiricilerde (*Coturnix coturnix japonica*) *Toxoplasma gondii* (Nicolle ve Manceaux, 1908) spesifik antikorlarının Sabin-Feldman boya testi ile araştırılması. *T Parazitol Derg*. 2002a; 26 (1): 20-22.
23. İnci A, Babür C, Aydın N, Çam Y, 2002. Kayseri yöresinde tek tırnaklılarda (at, eşek ve katır) *Toxoplasma gondii* (Nicolle ve Manceaux, 1908) ve *Listeria monocytogenes*'in seroprevalansı üzerine araştırmalar. *Fırat Üniv Sağ Bil Vet Derg*, 16(2): 181-185.
24. İnci A, Aydın N, Babür C, Çam Y, Akdongan C, Kuzan S. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda *Toxoplasmosis* ve *Brusellosis* üzerine seroepidemiolojik araştırmalar. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg*, 1999; 30: 41-6.
25. İnci A, Babür C, Dinçer Ş, Erdal E. Türkiye'nin bazı illerinde evcil kanatlılarda Sabin-Feldman boya testi ile anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının saptanması. *Türk Parazitol Derg*, 1998; 22: 420-3
26. İnci A, Babür C, Kalınbacak A, 1996. Gemlik askeri harası köpeklerinde anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının Sabin-Feldman boya testi ile araştırılması. *Türk Parazitol Derg*, 20: 413-416
27. Özçelik S, Güneş T, Saygı G. Sivas yöresi sokak kedilerinde indirek hemagglütinasyon yöntemiyle Anti *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türk Parazitol Derg*, 1991; 15(1):35-38
28. Erkilic EE, Mor N, Babür C, Kırmızıgül AH, Beyhan YE. The seroprevalans of *Toxoplasma gondii* in cats from Kars region, Turkey. *Israel J Vet Med*, 2016; 73:31-5
29. Karakavuk M, Can H, Selim N, Yeşilsiraz B, Atlı E, Şahar EA, et al. Investigation of the role of stray cats for transmission of toxoplasmosis to humans and animals living in İzmir, Turkey. *The J Infect Dev Count*, 2021; 15(01), 155-162
30. Özkan AT, Celebi B, Babür C, Lucio-Forster A, Bowman DD, Lindsay DS. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in cats of the Ankara region of Turkey using the Sabin-Feldman Dye Test and an indirect fluorescent antibody test. *J Parasitol*, 2008; 94, 817-820
31. Miró G, Montoya A, Jiménez S, Frisuelos C, Mateo M, Fuentes, I. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. *Vet Parasitol*, 2004; 126(3), 249-255
32. DeFeo ML, Dubey JP, Mather TN, Rhodes III RC. Epidemiologic investigation of seroprevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in cats and rodents. *Am J Vet Res*, 2002; 63(12):1714-7

Trichomoniasis in pregnant women in South-East Iran: Diagnosis, frequency and factors affecting

Güneydoğu İran'daki hamile kadınlarda *Trichomoniasis*: Tanı, sıklık ve etkileyen faktörler

Alireza SALİMİ KHORASHAD^{1,2} (ID), Vahid RAİSSİ^{3,4} (ID), Anita Saleh MOHAMMADZADE⁵ (ID), Soudabeh ETEMADI^{1,2} (ID), Omid RAİESİ^{3,6} (ID), Maryam Mansouri NİA¹ (ID), Sadigheh Nouri DALİR¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: *Trichomonas vaginalis* is considered to be the most prevalent cause of non-viral sexually transmitted infections globally and is a major health issue in developing countries. Since this flagellate protozoan parasite is associated with vaginitis, urethritis, cervicitis, and also pregnancy is one of the factors affecting trichomoniasis in women. Our aim is to identify the prevalence of trichomoniasis and the associated risk factors in pregnant women in the age group of 17-40 in the city of Zahedan (Southeast of Iran).

Methods: A cross-sectional study was conducted on 514 pregnant women who had referred to a midwifery clinic in Zahedan. Direct microscopic examination and Dorset egg medium culture were used to detect *T. vaginalis* in pregnant women. The demographic and personal records, along with the associated risk factors were collected using a questionnaire and then analyzed using the Frequency to calculate the age average, chi-square test, independent t-test with SPSS software version 20.

Results: The results showed that in 514 pregnant women, by the direct method, both the direct and

ÖZET

Amaç: *Trichomonas vaginalis*, küresel olarak viral olmayan cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların en yaygın nedeni olarak kabul edilir ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Bu kamçılı protozoan parazit, vajinit, üretrit, servisit ile ilişkili olduğundan ve ayrıca gebelik, kadınlarda trikomoniyazı etkileyen faktörlerden biridir. Amacımız, Zahedan (İran'ın Güneydoğu) şehrinde 17-40 yaş grubundaki hamile kadınlarda trikomoniyaz prevalansını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

Yöntem: Zahedan'da bir ebeklik kliniğine başvuran 514 gebe kadın üzerinde kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Direkt mikroskopik inceleme ve Dorset yumurta besiyeri kültürü, gebe kadınlarda *T. vaginalis*'i saptamak için kullanıldı. Demografik ve kişisel kayıtlar, ilişkili risk faktörleriyle birlikte bir anket kullanılarak toplandı ve daha sonra yaş ortalamasını hesaplamak için Frekans, ki-kare testi, SPSS yazılımı sürüm 20 ile bağımsız t-testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Sonuçlar 514 gebede, *T. vaginalis* için direkt yöntemle, hem doğrudan hem de kültür

¹Zahedan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology and Mycology, Iran

²Zahedan University of Medical Sciences, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center, Iran

³Tehran University of Medical Sciences, Faculty of Public Health, Department of Medical Parasitology and Mycology, Iran

⁴Lorestan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology and Mycology, Iran

⁵Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Pharmaceutical Sciences Research Center, Iran

⁶Ilam University of Medical Sciences, School of Allied Medical Sciences, Department of Parasitology, Iran



İletişim / Corresponding Author : Soudabeh ETEMADI

Zahedan Uni. of Med. Sci., Res. Inst. of Cellular and Molecular Sci. in Infectious Dis., Infectious Dis. and Tropical Med. Res. Center, Iran E-posta / E-mail : ssetemadi@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 10.02.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.67984

Salimi-Khorashad A, Raissi V, Mohammadzade AS, Etemadi S, Raiesi O, Nia MM, Dalir SN. *Trichomoniasis* in pregnant women in South-East Iran: Diagnosis, frequency and factors affecting. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(3): 507 - 516

culture methods and only culture method, 29(5.64%), 24(4.67%), and 24(4.67%) were reported positive sample for *T. vaginalis*, respectively. According to this result, there were significant differences between trichomoniasis and history of STI (OR=12,6; 95%CI=3,9-40,6) and previous abortion (OR = 6.840, CI:2.906-16.100) and vaginal discharge (OR= 2.9; 95%CI= 1.2-7.1) and antenatal care (OR=0.2; 95%CI= 0.1-0.7) in the studied infected pregnant women ($p<0.05$).

Conclusion: This study has raised several important points that could contribute to the research on infectious diseases of pregnancy were also discussed. This data proves that trichomoniasis during pregnancy should be considered an important health issue. Furthermore, by using parasitological diagnostic tests in pregnant women, the complications of trichomoniasis can be prevented for both the mother and the fetus.

Key Words: *Trichomonas vaginalis*, diagnosis, frequency, pregnant women, Zahedan, Iran

yöntemleriyle ve sadece kültür yöntemiyle sırasıyla 29 (%5,64), 24 (%4,67) ve 24 (%4,67) pozitif örnek rapor edildiğini gösterdi. Bu sonuçlara göre, çalışma kapsamındaki enfekte hamile kadınlarda trikomoniyaz ile CYBE öyküsü (OR = 12,6;% 95 CI = 3,9-40,6), önceki abortus (OR = 6.840, CI: 2.906-16.100), vajinal akıntı (OR = 2.9;% 95 CL = 1.2-7.1) ve doğum öncesi bakım (OR = 0.2;% 95 CL = 0.1-0.7) arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, gebeliğin bulaşıcı hastalıkları ile ilgili araştırmaya katkı sağlayabilecek birkaç önemli noktayı gündeme getirmiştir. Bu veriler, hamilelik sırasında trikomoniyaz'ın önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmesi gerektiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca gebe kadınlarda parazitolojik tanı testleri kullanılarak hem anne hem de fetus için trikomoniyazın komplikasyonları önlenabilir.

Anahtar Kelimeler: *Trichomonas vaginalis*, tanı, sıklık, hamile kadınlar, Zahedan, İran

INTRODUCTION

Trichomoniasis is a sexually transmitted disease caused by a flagellate protozoan parasite called *T. vaginalis* (1). Men are carriers of the disease and women are its reservoirs (1). This parasite is constantly transferred between sexual partners and thus is known as the Ping-Pong-Disease (2). This parasitic infection can lead to several conditions in women including vaginitis, cervix disorders, pelvic infections, premature rupture of membranes (PROM), low birth weight, respiratory problems and conjunctivitis in neonates, infertility, and preterm birth (3). In men, this parasite can cause inflammation in the urinary tract, cystitis, and prostatitis (3). *T. vaginalis* shows β -hemolytic characteristics, which can cause iron to be released from erythrocytes of the

menstrual blood upon their destruction (3). In men, the presence of zinc (Zn) in prostate secretions has a very effective protecting role against *T. vaginalis* (4). Using condoms is an effective method of prevention for trichomoniasis, and the sperm killer chemical nonoxynol-9 has destructive effects on the parasite (4). The most common complaint among patients infected with *T. vaginalis* is the presence of white or green vaginal discharge called leukorrhea (4). 70% of the infected patients are asymptomatic, while 10% display classic symptoms, and 20% non-classic (4).

Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted infection in the world (5). Age, sex, and poor economic and health conditions are among the most important factors contributing to the

prevalence of the infection (5). *T. vaginalis* survives on a wet sponge for a few hours, and in urine for up to 24 hours. The infection can be transferred non-sexually by using other people's bathing equipment and swimming in contaminated pools. It has been reported that *T. vaginalis* can spread from an infected mother to her infant daughter (6).

This parasite is visible in urinary precipitations and vaginal discharge of women, and in the urine and prostate discharges of men. It is noteworthy to mention that searching for the parasite in the urine sample should take place within 30 minutes (7). The most widely accepted method of detection is preparing a wet mount slide (58% sensitivity). In this fast and inexpensive method, a swab is taken from the vaginal epithelial discharge and gently coated with a warm drop of physiological serum or KOH on the lamellae, and then thoroughly analyzed. More recent molecular methods are also recommended in the case of negative results from direct testing and culture (5,8). Herein, this study aims to analyze the prevalence of trichomoniasis in pregnant women by using both direct microscopic examination and culture.

MATERIAL and METHOD

Area study and sample collection

This study covered the period of 2017-2019 in Zahedan city (Southeast of Iran). It was conducted on 514 pregnant women in the age range of 17-40 (with 24-36 week and more than 36 weeks pregnancy period) who had referred to a midwifery specialist and gynecologist in Zahedan. Demographic data and data associated with possible risk factors were collected. The sample size was estimated based on previous studies (9). With a prevalence of 0.3% was considered 696 pregnant women Because the study method was randomly multi-stage and available and it was not possible to obtain this volume of sample for this reason, the study was performed on 514 pregnant women. Demographic and personal records

of the patients along with the associated risk factors were collected by a questionnaire. Data collection was performed by trained midwifery experts in appropriate conditions to protect the privacy and confidential information of mothers. Furthermore, the informed consent of the participants was also obtained. The inclusion criteria for the study included a pregnancy of 24 to 36 weeks and above, and the exclusion criteria consisted of pregnancy with bloody vaginal discharge.

Direct microscopy examination and culture for medical diagnosis

514 vaginal specimens were obtained from vaginal discharges of the fornix by 2 sterilized wet swabs during clinical examinations by midwifery specialists (2 swab samples were taken from each pregnant woman). Thereafter, each specimen was separately inserted in a 0.5 mL normal saline buffer and sent to a Diagnostic Parasitology Laboratory for detection. From each sample, a smear was prepared and analyzed under a light microscope by a medical parasitologist. Also, samples were cultured on Dorset egg medium. In this section, the steps for preparing the culture medium are explained.

Egg and distilled water with a ratio of 1/10 (the added water was equivalent to 0.1 of the egg's mass), streptomycin (2 drops), starch powder as the solid phase (0.5 grams), and Ringer's lactate or normal saline buffer as the liquid phase of the culture medium. The second swab of each sample was added to the liquid medium and incubated at 37 °C for 3 days. The liquid culture was evaluated to detect the growth of the parasite daily, and wet smears were used to search for trophozoite of *T. vaginalis* (10). In case the parasite was detected in direct examinations but the culture results were negative, two new samples were taken for direct and culture re-examination from the patient in their follow-up visit, and if the culture resulted negative for the presence of *T. vaginalis*, the sample would be considered negative. The most acceptable method of diagnosing *T. vaginalis* is to

prepare a wet smear with direct microscopic and search for a parasite in the culture medium, which is up to 90% reliable (5,8).

Statistics analysis

After conducting experiments and obtaining verbal questionnaires from each participant, the data were analyzed using Chi-square tests (linear-by-linear association) and for result test direct microscopy examination and culture *T. vaginalis* based different Age groups was calculated using Independent t-test and for quantitative data (mean age range) were used to describe the frequency (SPSS software version 20). In order to calculate (95% confidence interval) in age

and education levels, groupings were changed and divided into two distinct groups (11).

This study was approved by the Zahedan University of Medical Sciences Ethics Committee (Date: 12.07.2016 and Number: IR.ZAUMS.REC.1395.285).

RESULTS

The participants of this study consisted of pregnant women in the age range of 15-42, Most of the patients were between 17 to 25 years old and the mean age of pregnant women was 25.49 ± 6.04 years (Figure 1).

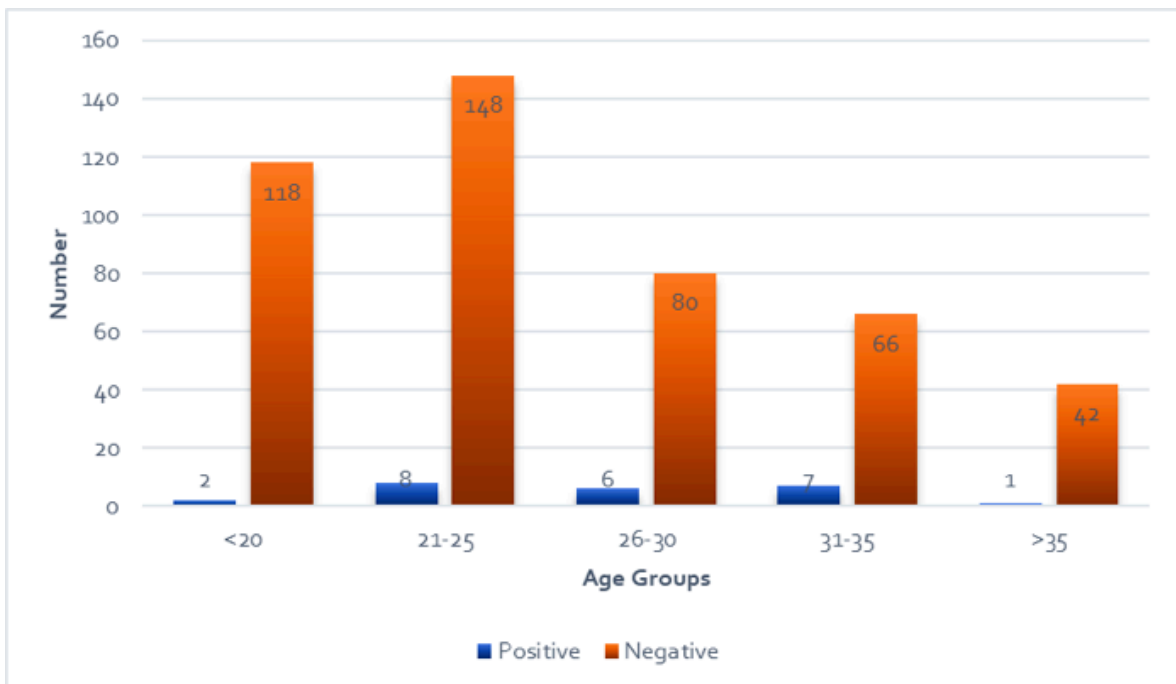


Figure 1. The results of direct microscopy examination and culture tests for *T. vaginalis* based on different age groups in pregnant women (P value= 0.20).

Table 1 shows the prevalence of trichomoniasis in terms of demographics, behaviors and clinical characteristics. 74.5% of the studied women were urban residents and 25.5% rural. 16% of these women were illiterate, while the remaining 84% had

different education levels. In addition, most of them were housewives (88.7%), while only 11.3% were employed. The results showed that in 514 pregnant women, by the direct method, both the direct and culture methods and only culture method, 29(5.64%),

24(4.67%), and 24(4.67%) were reported positive sample for *T. vaginalis*, respectively. Only 5 positive samples by direct method, were negative by culture method. The most important reasons for the negative culture of positive samples were the destruction of the parasites in samples, lack of growth of all parasites in culture medium and insufficient number of it for culture. Therefore, there was Medium or balanced agreement (90.56%) between the results of direct microscopic examination and culture test (kappa index was 0.42).

In table 1 and figure 2 The relationship between trichomoniasis and demographics, behaviors and clinical characteristics in pregnant women were reported. According to this result, there were significant differences between trichomoniasis and history of STI (OR=12.6; 95%CI= 3.9-40.6) and previous abortion (OR=6.8; 95%CI=2.9-16.1) and Vaginal discharge (OR= 2.9; 95%CI= 1.2-7.1) and Antenatal care (OR=0.2; 95%CI= 0.1-0.7) in the studied infected pregnant women ($p<0.05$).

Table 1. The relationship between trichomoniasis and demographics, behaviors and clinical characteristics in pregnant women of Zahedan (Southeast of Iran)

Characteristics	Total cases N (%)	Cases with trichomonas N (%)	OR (95% CI)	P value
Residential Place				
Urban	383 (74.6%)	17 (4.4%)	0.82 (0.33-2.03)	0.672
Rural	131 (25.4%)	7 (5.3%)		
Education				
Under Diploma	383(74.5%)	16(9.8%)	0.67 (0.28-1.60)	0.367
Upper Diploma	131(25.5%)	8(6.5%)		
Occupation				
Housewife	456(88.8%)	22(4.9%)	1.41 (0.32-6.19)	0.640
Employed	58(11.2%)	2(3.5%)		
Illicit drug abuse				
Yes	11(2.1%)	0(0.0%)	1.02 (1.00-1.03)	0.459
No	503(97.9%)	24(4.8%)		
Previous STIs				
Yes	15(2.9%)	5(33.3%)	12.63 (3.93-40.59)	<0.001
No	499(97.1%)	19(3.8%)		
Previous abortion				
Yes	111(21.6%)	15(13.5%)	6.84 (2.90-16.10)	<0.001
No	403(78.4%)	9(2.2%)		
Vaginal discharge				
Yes	79(15.3%)	8(10.1%)	2.95 (1.21-7.15)	0.013
No	435(84.7%)	16(3.7%)		
Antenatal care				
Yes	488(94.9%)	20(4.1%)	0.23 (0.1 -0.74)	0.008
No	26(5.1%)	4(15.4%)		
Gestational age				
24-36 week	82(15.9%)	6(7.3%)	1.81 (0.69-4.72)	0.216
More than 36 weeks	432(84.1%)	18(4.2%)		

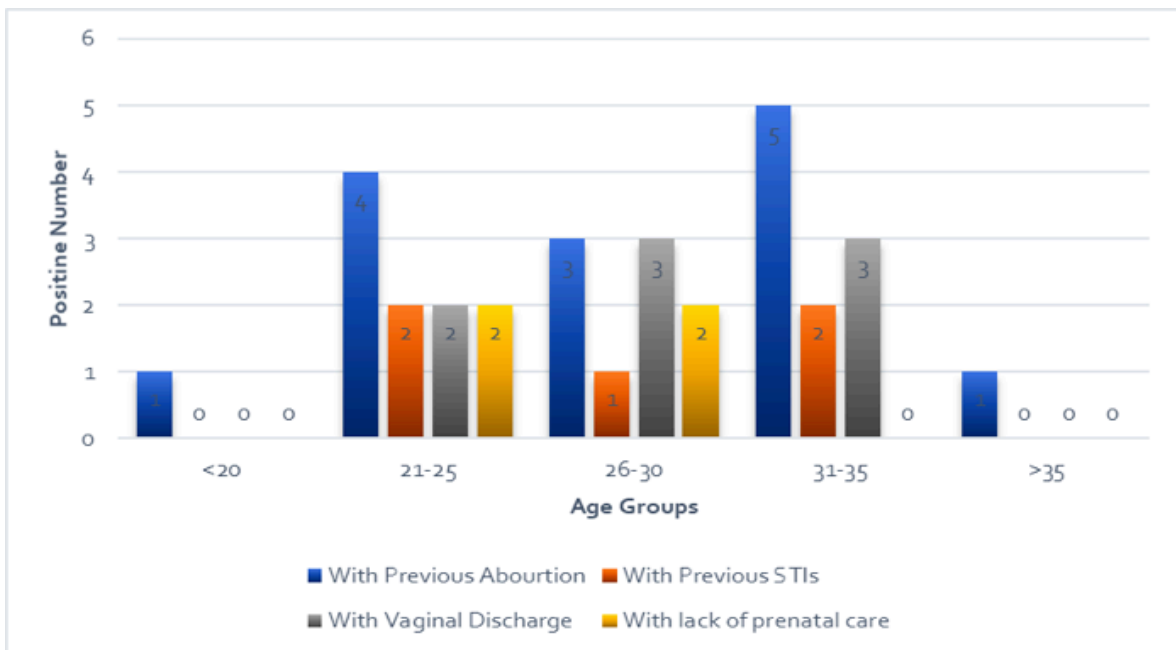


Figure 2. Number of positive individuals by various factors and Age groups

DISCUSSION and CONCLUSION

This study set out to diagnosis, frequency and factors affecting on Trichomoniasis in pregnant women in South-East Iran. To investigate this, direct microscopic examination and Dorset egg medium culture were used to detect *T. vaginalis* in pregnant women. In the following, the demographic and personal records, along with the associated risk factors were collected using a questionnaire and then analyzed using the frequency to calculate the age average, Chi-square test, Independent t-test and SPSS software version 20. Analysis of data revealed that in pregnant women there were associated elements with trichomoniasis to be a history of STI and previous abortion. The current findings add substantially to our understanding of relationship and effect of trichomoniasis in pregnancy from epidemiological and clinical aspects on pregnant mothers.

The studies at hand show that the prevalence of trichomoniasis in pregnant women in different continents of the world is as follows: ranged from 3.9-24.6% in Latin America and Southern Africa (12), less than 10% in Europe (13) and between 0.4% to 45%, especially Middle East, in Asia (14-16). The results of the current paper demonstrated that 4.6% of pregnant women in Zahedan were infected with *T. vaginalis*. The infection rates reported in this study were lower in comparison with the several studies in Nigeria and Brazil (17,18). Furthermore, in this study, the history of vaginal discharge, STI and previous abortions were the associated variables with increasing trichomoniasis in the studied pregnant women, however, there was no significant correlation between *T. vaginalis* infection and other variables. In addition, there was no significant correlation between trichomoniasis in pregnant women and the independent variable of age groups. Based on the fact that the prevalence of trichomoniasis in women in

the age groups of 16-35, according to the conducted research, is due to increased sexual activities, only 4.02% of the studied pregnant women who were below 30 were infected with *T. vaginalis*. These results matched the study carried out on pregnant women by Uneke et al in 2010 (19), which reported the highest prevalence of trichomoniasis to be in the age group of 26-30, while the study of Alo et al in 2012 was reported 36% of the prevalence in the age group of 31-35 (19,20).

The infection rates of urban pregnant women were 2.4 times higher than those living in rural places. Considering the factors affecting the prevalence of trichomoniasis, including economic, cultural, and health conditions, further investigation is needed on the Residential Place variable with the aforementioned associated variables. The prevalence of trichomoniasis infection in this study was twice as high in pregnant women without a high school diploma than those with higher education levels, suggesting that education and awareness of women regarding personal and sexual health and STD prevention methods can reduce their prevalence and complications. No significant correlation was found between occupation and trichomoniasis infection. Uncertainty in the results of this study could be due to the low levels of employed participants.

In study conducted by Alo et al in 2012 showed that 10% of the pregnant women in their second trimester and 5.5% in their third trimester were infected with trichomoniasis, the infection was not observed in the first trimester of pregnancy (20). In the current study, women in their third trimester of pregnancy were available and tested. Since untreated trichomoniasis infections last for at least three months, and during this period can lead to reproductive health consequences, timely screening can prevent negative consequences of pregnancy (21-23). Therefore, screening tests for *T. vaginalis* are recommended for women in their second or early third trimester of pregnancy. In the present study,

33.3% of pregnant women had a history of previous STIs, and a higher prevalence of trichomoniasis in women with STIs was reported in some regions (24). Furthermore, 13.5% of the infected women had a history of a previous abortion (24). This significant correlation proves that these elements should be considered as risk factors to assess the prevalence more accurately and screen the patients with greater sensitivity in women with such histories. According to some comparative studies in pregnant women with and without trichomoniasis, infected women show a 30% risk of low weight birth (25). Also, the role of trichomoniasis in causing dangerous complications during pregnancy for mothers and fetus has been proven in various studies, for example: Abortion, Uterine rupture, etc (28-31). The current data show that discussing routine screening for trichomoniasis during pregnancy and before labor can prevent the associated complications.

As for the survey on examine the subject in more detail, there were two main limitations. First, although maximum attempt was made to use a questionnaire with items that were clear and relevant, further access to clinical information for pregnant women was not possible. Second, many pregnant mothers do not participate in the study due to lack of sufficient knowledge about the subject. There is clearly much room for further research in this respect. For example, simultaneous effect of sexually transmitted infections such as Chlamydia trachomatis and *T. vaginalis* on the severity of clinical symptoms in pregnant women and their fetuses.

In conclusion, this study has raised several important points that could contribute to the research on infectious diseases of pregnancy were also discussed. In this paper, we presented a study in which we investigated the prevalence of trichomoniasis in pregnant women (514 specimens of vaginal discharges). Pregnant women with trichomoniasis were studied based on terms of clinical symptoms (a history of vaginal discharge,

STI and previous abortion). Our finding suggests that 24/514 (4.6%) were infected with *T. vaginalis* by two methods and A statistically significant difference between a history of STI and a previous miscarriage and prevalence of diseases in pregnant women was found. So, this data proves that trichomoniasis

during pregnancy should be considered an important health issue. Furthermore, by using a parasitological screening test in pregnancy, the complications of trichomoniasis can be prevented for both the mother and the fetus.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their appreciation and gratitude to all those who have directly or indirectly contributed to this project.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Zahedan University of Medical Sciences Ethics Committee (Date: : 12.07.2016 and Number: IR.ZAUMS.REC.1395.285).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Mirzaei F, Raissi V, Teimouri AT, Mousavi P, Mohaghegh MA, Manshadi MD, Zare F, Esboei BR. Anti-Trichomonas Vaginalis Activity of Ethanolic Extracts of Medicago Sativa and Satureja Hortensis, In Vitro Study. *IJML*, 2019 ; 6(3):166-171.
- Secor WE, Meites E, Starr MC, Workowski KA. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *AJTMH*, 2014;90(5):800-4.
- Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. *CMR*, 2004 ;17(4):794-803.
- Fichorova RN. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol*, 2009 ;83(1-2):185-9.
- Nourian A, Shabani N, Fazaeli A, Mousavinasab SN. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in pregnant women in Zanjan, Northwest of Iran. *Jundishapur J Microbiol*, 2013;6(8):10.
- Valadkhani Z, Assmar M, Esfandiari B, Amirkhani A, Hassan N, Lotfi ML, Ghobadi-rad S. Trichomoniasis in asymptomatic patients. *Iran J Public Health*, 2008:113-7.
- Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, Quinn TC, Tobian AA. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States. *Clin Infect Dis*, 2018;67(2):211-7.
- Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, Sena AC, Catania MG, Weinbaum BS, Johnson AD, Getman DK, Gaydos CA. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective US clinical trial. *JCM*, 2011;49(12):4106-11.
- Matini M, Rezaei H, Fallah M, Maghsood AH, Saidijam M, Shamsi-ehsan T. Genotyping, drug susceptibility and prevalence survey of *Trichomonas vaginalis* among women attending gynecology clinics in Hamadan, western Iran, in 2014-2015. *Iran J Parasitol*, 2017;12(1):29-37.
- Radonjic IV, Dzamic AM, Mitrovic SM, Arsenijevic VS, Popadic DM, Zec IF. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection: the sensitivities and specificities of microscopy, culture and PCR assay. *Eur J Obstet. Gynecol Reprod Biol*, 2006;126(1):116-20.
- Miranda AE, Pinto VM, Gaydos CA. *Trichomonas vaginalis* infection among young pregnant women in Brazil. *Braz J Infect Dis*, 2014;18(6):669-71.
- Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis-are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide?. *MIC*, 2016 Sep 5;3(9):404.
- Bolumburu C, Zamora V, Muñoz-Algarra M, Portero-Azorín F, Escario JA, Ibáñez-Escribano A. Trichomoniasis in a tertiary hospital of Madrid, Spain (2013-2017): prevalence and pregnancy rate, coinfections, metronidazole resistance, and endosymbiosis. *Parasitol Res*, 2020 ; 119:1915-1923.
- Arbabi M, Delavari M, Fakhrieh-Kashan Z, Hooshyar H. Review of *T. vaginalis* in Iran, based on epidemiological situation. *J Reprod Infertil*, 2018;19(2):82.
- AL-Muathen DM, Sachit HG. Prevalence Trichomoniasis and Candidiasis For Symptomatic Pregnant and Non Pregnant Women in Iraq. *AJPS*, 2018;16(2):21-6.
- Yenidunya S, Hatlas H, Bayrak R. To determine of the prevalence of Bacterial Vaginosis, *Candida* sp, mixed infections (Bacterial Vaginosis+ *Candida* sp), *Trichomonas Vaginalis*, *Actinomyces* sp in Turkish women from Ankara, Turkey. *Ginekol Pol*, 2012;83(10).
- de Lemos PA, Garcia-Zapata MT. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* in HIV-positive and negative patients in referral hospitals in Goiania, Goias, Brazil. *Int J Trop Med*, 2010;5(2):24-7.
- Donbraye E, Donbraye-Emmanuel OO, Okonko IO, Okedeji IO, Alli JA, Nwanze JC. Detection and prevalence of *Trichomonas vaginalis* among pregnant women in Ibadan, Southwestern Nigeria. *World Appl Sci J*, 2010;11(12):1512-7.
- Uneke CJ, Alo MN, Ogbu O, Ugwuoru DC. *Trichomonas vaginalis* infection in human immunodeficiency virus-seropositive Nigerian women: The public health significance. *Online J*, 2007;6(2).

20. Alo MN, Anyim C, Onyebuchi AK, Okonkwo EC. Prevalence of asymptomatic co-infection of candidiasis and vaginal trichomoniasis among pregnant women in Abakaliki, South-Eastern Nigeria. *J Nat Sci Res*, 2012;2(7):87-91.
21. Moodley P, Wilkinson D, Connolly C, Moodley J, Sturm AW. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2002;34(4):519-22.
22. Mahdi NK, Gany ZH, Sharief M. Risk factors for vaginal trichomoniasis among women in Basra, Iraq. *EMHJ*, 2001;7 (6), 918-924.
23. Auta, I., B. Ibrahim and D. Henry. "prevalence of *T. vaginalis* among pregnant women attending antenatal clinic in two health facilities within kaduna metropolis, kaduna, nigeria. *Sci World J*, 2020;15(1):97-101.
24. Wayal S, Aicken CR, Griffiths C, Blomquist PB, Hughes G, Mercer CH. Understanding the burden of bacterial sexually transmitted infections and *T. vaginalis* among black Caribbeans in the United Kingdom: Findings from a systematic review. *PLOS ONE*, 2018;13(12):e0208315.
25. Van Der Pol B, Williams JA, Orr DP, Batteiger BE and Fortenberry JD . Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *T. vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect.Dis*, 2005;192(12): 2039-2044.
26. Kim TG, Young MR, Goggins ER, Williams RE, HogenEsch E, Workowski KA, Jamieson DJ, Haddad LB. *T. vaginalis* in Pregnancy: Patterns and Predictors of Testing, Infection, and Treatment. *Obstet Gynecol*, 2020;135(5):1136-44.
27. Teasdale CA, Abrams EJ, Chiasson MA, Justman J, Blanchard K, Jones HE. Incidence of sexually transmitted infections during pregnancy, *PLOS ONE*, 2018;13(5):e0197696.
28. Gatti FA, Ceolan E, Greco FS, Santos PC, Klafke GB, de Oliveira GR, Von Groll A, de Martinez AM, Gonçalves CV, Scaini CJ. The prevalence of trichomoniasis and associated factors among women treated at a university hospital in southern Brazil. *PLOS ONE*, 2017;12(3):e0173604.
29. Menéndez C, Castellsagué X, Renom M, Sacarlal J, Quintó L, Lloveras B, Klaustermeier J, Kornegay JR, Sigauque B, Bosch FX, Alonso PL. Prevalence and risk factors of sexually transmitted infections and cervical neoplasia in women from a rural area of southern Mozambique. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2010; (1155):1-9.
30. Tann CJ, Mpairwe H, Morison L, Nassimu K, Hughes P, Omara M, Mabey D, Muwanga M, Grosskurth H, Elliott AM. Lack of effectiveness of syndromic management in targeting vaginal infections in pregnancy in Entebbe, Uganda. *Sex Transm Infect*, 2006;82(4):285-9.
31. Eisinger RW, Erbeding E, Fauci AS. Refocusing research on sexually transmitted infections. *J Infect Dis*, 2020;222(9):1432-4.

Kandidemide epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi

Evaluation of epidemiological features, risk factors and clinical course in candidemia

Pınar KORKMAZ¹ (ID), Duru MISTANOĞLU ÖZATAĞ¹ (ID), Şevket YALIN² (ID), Aynur GÜLCAN³ (ID), Halil ASLAN⁴ (ID)

ÖZET

Amaç: Candida türleri, kan dolaşım yolu enfeksiyonları içinde en sık saptanan etkenler arasında olup ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Özellikle kemoterapi ve diğer immüno-supresif tedavi alan hasta sayısının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları ile son iki dekada Candida türlerinin etken olduğu, kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı artmaktadır. Kandidiyazis insidansındaki artışla beraber diğer Candida türlerinde de artış görülmektedir. Bu değişimle birlikte klasik tedavilere karşı artan direnç de rapor edilmektedir. Bu çalışmada 3 yıllık retrospektif analiz ile yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde tür dağılımı, direnç paterni, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve kandidemi tanısı alan hastalara ait hastane enfeksiyon sürveyans formları ve medikal kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 25 hastada en az bir kan kültüründe Candida türü izole edilmiştir.

ABSTRACT

Objective: Candida species are among the most common causes of bloodstream infections and are associated with serious morbidity and mortality. Especially with the increasing number of patients receiving chemotherapy and other immunosuppressive treatment, developments in transplantation surgery, widespread use of broad spectrum antibiotics, the incidence of bloodstream infections caused by Candida species has increased in the last two decades. With the increase in the incidence of candidiasis, other Candida species are also increasing. With this change, increasing resistance to conventional treatments is also reported. In this study, it was aimed to evaluate the species distribution, resistance pattern, risk factors and clinical course in candidemia cases in the intensive care unit with a 3-year retrospective analysis.

Methods: Hospital infection surveillance forms and medical records of patients who were followed up in Neurology Intensive Care Unit of our hospital's and diagnosed with candidemia between January 2017-December 2019 were retrospectively evaluated.

Results: In our study, Candida species were isolated in at least one blood culture from a total of 25 patients.

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

⁴Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya



İletişim / Corresponding Author : Pınar KORKMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üni.Tıp Fak., Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. AD, Kütahya - Türkiye

E-posta / E-mail : pinarkorkmaz@ksbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2021

Hastaların yaş ortalaması 75.7 ± 11.8 (min 49 - max 91)'dir. Hastaların yoğun bakım ünitesi'nde yatış günü ortalaması $94,6 \pm 63,7$ (min 14 - max 270) gündü. Hastaların yirmi üçünde (%92) non-albicans *Candida* izole edilmiştir. Non albicans candidalar içinde en sık saptanan tür (%92) *C. parapsilosis*'tir. Kandidemi saptanan hastalarda flukonazol direnci %76 (n=19) olup anidulafungin ve kaspofungine karşı direnç tespit edilmemiştir. Yatıştan üreme saptanmasına kadar geçen süre ortalama $47,9 \pm 26,9$ gündü, kesin tedavide hastaların altısına (%24) flukonazol, ondokuzuna (%76) anidulafungin tedavisi verilmiştir. Hastaların tümünde kandidemi saptanmadan önce antibiyoterapi öyküsü mevcuttu, kandidemi öncesi hastaların antibiyoterapi süresi ortalaması $49,8 \pm 28,3$ (min 9-max 120) gündü. Hastaların %76 (n=19)'sında mortalite gelişmiştir.

Sonuç: Hastanemiz nöroloji yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde en sık etkenin *C. parapsilosis* olması ve flukonazol direncinin yüksek olması, hayatı tehdit eden bu enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörler olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, yoğun bakım ünitesi, antifungal ajanlar

The average age of the patients is 75.7 ± 11.8 (min 49-max 91). The average hospitalization day of the patients in the intensive care unit was 94.6 ± 63.7 (min 14-max 270) days. Non albicans *Candida* was isolated in twenty-three (92%) of the patients. The most common species (92%) among non albicans candida is *C. parapsilosis*. Fluconazole resistance was 76% (n = 19) in patients with candidemia, and no resistance was found against anidulafungin and caspofungin. The mean period from admission to the detection of reproduction was 47.9 ± 26.9 days, six patients (24%) received fluconazole and nineteen (76%) received anidulafungin therapy. All patients had a history of antibiotherapy before candidemia was detected, and the average duration of antibiotherapy before candidemia was 49.8 ± 28.3 (min 9-max 120) days. Mortality developed in 76% (n = 19) of the patients.

Conclusion: We believe that the most common cause of candidemia is *C. parapsilosis* and high fluconazole resistance are important factors that should be considered in the treatment of these life-threatening infections in the neurology intensive care unit of our hospital.

Key Words: Candidemia, intensive care unit, antifungal agents

GİRİŞ

Candida türleri, kan dolaşımı enfeksiyonları içinde en sık saptanan etkenler arasında olup ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,2). Özellikle kemoterapi ve diğer immünsupresif tedavi alan hasta sayısının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları ile son iki dekatta *Candida* türlerinin etken olduğu, kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı artmaktadır (3). *Candida* kan dolaşımına gastrointestinal sistem, üriner sistem, intravasküler kateterler ile ulaşmaktadır. Kandidemi için risk

faktörleri; gastrointestinal cerrahi, santral kateter varlığı, total parenteral nutrisyon, yanık, malignite, hemodiyaliz, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı ve oral mukozada *Candida* kolonizasyonudur (4,5).

Kandidemiye atfedilen mortalite %5 ile %71 arasında değişmektedir (6). *Candida albicans* sağlıklı bireylerin yarısından fazlasının florasında bulunmakta ve kandidiyazis olgularında da en sık rastlanılan etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Kandidiyazis

insidansındaki artışla beraber diğer kandida türlerinde de artış görülmektedir (7). Bu değişimle birlikte klasik tedavilere karşı artan direnç rapor edilmektedir (8). Bu çalışmada yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde tür dağılımı, direnç paterni, risk faktörleri ve klinik gidiş değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve kandidemi tanısı alan hastalara ait sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sörveyans formları ve tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.01.2020 tarihli 2020/01-02 karar nolu onay alındı. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe kandida türlerinden birinin izole edilmesi ile kandidemi tanısı konuldu. Çalışmaya yalnızca sağlık hizmeti ilişkili kandidemi (hastaneye yatış tarihi ile pozitif kan kültürünün alınması arasındaki süre 48 saat ve üzerinde) olan hastalar dahil edildi. Her hasta için ilk kandidemi epizodu çalışmaya dahil edildi. Bir hastadan alınan kan kültürlerinde izole edilen etken aynı ise tek bir üreme dikkate alındı. Birden fazla etkenin izole edildiği üremeler dahil edilmedi.

Altta yatan hastalıklar, potansiyel risk faktörleri (periferik ve santral kateter, üriner kateter, mekanik ventilatör desteği, total parenteral nutrisyon, transfüzyon, abdominal veya diğer cerrahi ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü), izole edilen kandida türü ve antifungal duyarlılığı, ampirik ve kesin tedavide kullanılan antifungal tedaviler, eşlik eden bakteriyemi ve mikroorganizmalar ve klinik seyir değerlendirildi. Hastalarda ampirik antifungal seçimi Infectious Diseases Society of America (IDSA) kandidiyazis yönetimi rehberine göre yapıldı (9). Tedavi başarısı; klinik ve/veya laboratuvar verilerinde düzelme ve/veya kültür negatifliği olarak belirlendi. Klinik başarısızlık ise; tedaviye rağmen klinik cevap alınamaması, hastalarda başka bir antifungal ilaçla

tedaviye devam edilmesi ve kültürde üremenin devam etmesi olarak tanımlandı (10). Hastalarda antifungal tedavi başlamasından sonra negatif kan kültürü elde edilene kadar her gün kan kültürleri alındı, antifungal tedaviye negatif kan kültüründen sonraki 14 gün boyunca devam edildi (9).

Mikrobiyolojik değerlendirme

Kan kültürü için BACTEC Aerobik/F şişesine inoküle edilerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler BACTEC FX (BectonDickinson, Maryland, USA) cihazına yerleştirildi. Pozitif üreme sinyali veren kan kültürü şişeleri çıkarılarak besiyerinden alınan örnek lama yayıldı, direkt gram boyasında maya hücreleri görülen besiyerlerinden Saboroud's Dextrose agar (SDA)'a pasaj yapıldı. Besiyerleri 37°C etüvde aerop koşullarda 24 saat bekletildikten sonra üreyen kolonilerden germ tüp ve BD Phoenix (BectonDickinson, Maryland, USA) cihazı ile identifikasyon ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak Thermo Scientific™ Sensititre™ YeastONE YO10 panel ile antifungal duyarlılık testleri çalışıldı. Antifungal duyarlılık test değerlendirmesinde CLSI M27 S4 (11) kriterleri esas alındı. Bu kılavuzda sadece altı kandida türü için en fazla beş antifungale sınır değer belirlendi. Amfoterisin B için hiçbir kandida türünde sınır değer belirtilmediğinden bu kategorilendirme bu antifungal için yapılmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olan ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran hesaplamaları kullanıldı.

BULGULAR

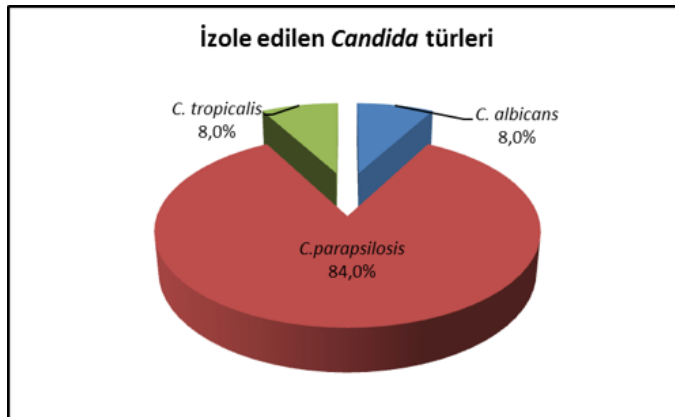
Çalışmamızda üç yıllık dönemde nöroloji yoğun bakım ünitesinde toplam 3754 hasta, 22212 hasta günü izlendi. Nöroloji yoğun bakım ünitesi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon dansitesi 5.76 idi. Kandidemilerin tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarına oranı ise %55,5'dir. Toplam 25 hastada en az bir kan

kültüründe kandida türü izole edildi. Kandidemi hastalarının %52,0'ı (n=13) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $75,6 \pm 11,7$ (ortanca 79) olup, en sık yatış nedeni serebrovasküler olay (SVO) %72,0 (n=18) idi. Kandidemi saptanan hastaların %24,0'ında ateş

tespit edildi. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo 1'de verildi. Hastaların 23'ünde (%92,0) albicans dışı *Candida* izole edilmiştir. Albicans-dışı *Candida* içinde en sık saptanan tür *C. parapsilosis*'tir. İzole edilen kandida türlerinin dağılımı Şekil 1'de verildi.

Tablo 1. Yoğun Bakım ünitesinde izlenen Kandidemi hastalarına ait karakteristik veriler

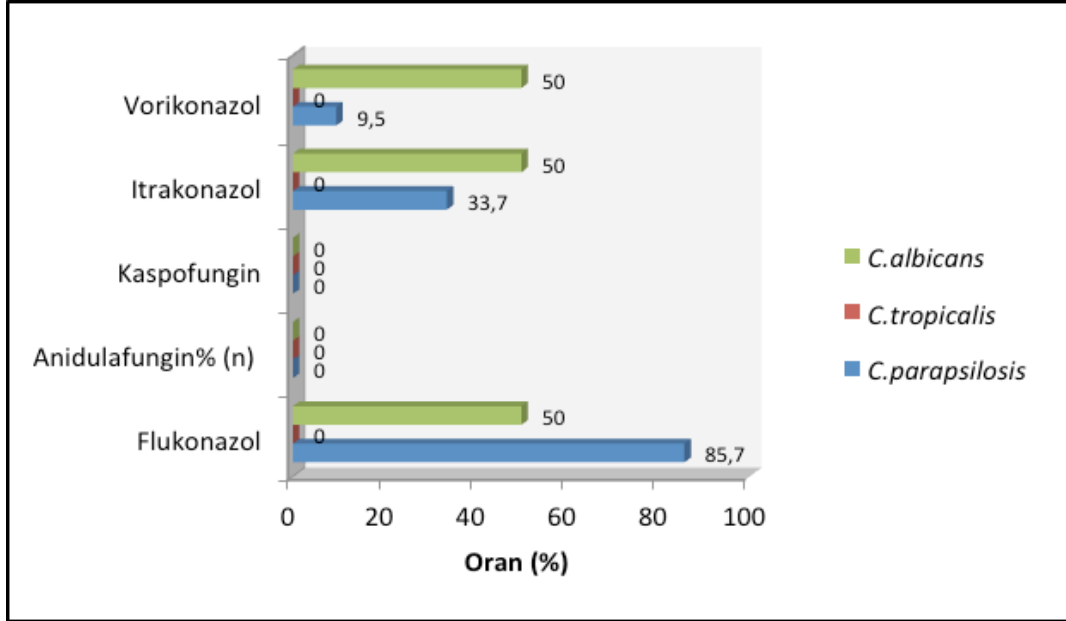
Karakteristik	n (%)
Yatış yılı	
2017	7 (28,0)
2018	10 (40,0)
2019	8 (32,0)
Cinsiyet	
Kadın	12 (48,0)
Erkek	13 (52,0)
Yatış tanısı	
Serebrovasküler olay	18 (72,0)
Genel durum bozukluğu	5 (20,0)
İntraserebral kanama	1 (4,0)
Alzheimer	1 (4,0)
Altta yatan hastalıklar	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	3 (12,0)
Diabetes Mellitus	5 (20,0)
Hipertansiyon	14 (56,0)
Kronik renal yetmezlik	3 (12,0)
Kardiyovasküler hastalık	5 (20,0)
Altta yatan hastalık sayısı	
0	8 (32,0)
1	9 (36,0)
2	6 (24,0)
3	2 (8,0)
Ateş yüksekliği (>38°C)	6 (24,0)
Yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi (ortanca)	94,6±63,7 (72)



Şekil 1. Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı

Kandidemi saptanan hastalarda flukonazol direnci %76,0 (n=19), vorikonazol direnci %12,0 (n=3), itrakonazol %32,0 (n=8) olup, anidulafungin ve

kaspofungine karşı direnç tespit edilmedi. Kandida türlerine göre antifungal direnç oranları Şekil 2'de verildi.



Şekil 2. *Candida* türlerine göre antifungal direnç oranları

Hastalarda kandidemi için risk faktörleri incelendiğinde, hastaların %100 (n=25)'ünde periferik kateter, üriner kateter olduğu ve mekanik ventilasyon desteği aldığı görüldü. Üç yıllık dönemde hastalarımız 5002 gün santral kateterde izlendi. Kandidemi tanısı alan hastaların %80,0 (n=20)'inde santral kateter kullanımı mevcuttu. Kandidemi tespiti sonrası santral kateteri olan hastaların tümünde santral kateter değişimi yapıldı. İntraserebral kanama tanısıyla yatan hastanın operasyon öyküsü dışında hastaların hiçbirinde cerrahi (abdominal/diğer) yoktu. Hastaların hepsinde beslenme enteral yol ile başlandı, ancak 11'inde (%44,0) total parenteral destekle devam edildi. Hastaların tümünde kandidemi saptanmadan önce antibiyoterapi öyküsü mevcuttu, kandidemi öncesi hastaların ortalama antibiyoterapi süresi 49,8±28,3 (ortanca 47) gün idi. Yatıştan üreme saptanana kadar geçen süre

ortalama 47,9±26,9 (ortanca 45) gündü. Hastaların hepsinde kandidemi atağı öncesinde kandidiüri tespit edildi. Kandidiüri saptanan hastaların %64,0'ında (n=16) antifungal tedavi başlanmadığı tespit edildi. Kandidiüri saptanan hastaların %36,0'ında (n=9) ise antifungal tedavi (flukonazol 200 mg IV) 10 gün süreyle aldığı görüldü. Kandidiüri saptanan hastaların tümünde üriner kateter değişimi yapıldı ve idrar kültürü tekrarlandı. Kandidemi saptanan hastaların yalnız birinde eşlik eden bakteriyemi saptandı.

Hastaların onunda (%40,0) ampirik antifungal tedaviye flukonazol (800 mg yükleme, akabinde 400 mg/gün IV), onbeşinde (%60,0) anidulafungin (200 mg ilk gün, akabinde 100 mg/gün IV) ile başlandı, flukonazol tedavisi başlanan on hastanın dördünde (%40,0) tedavi kültür sonucuna göre anidulafungin tedavisine geçildi. Kesin tedavide hastaların on dokuzunda (%76,0) anidulafungin tedavisi verildi.

Hastaların ortalama antifungal tedavi kullanım süresi ortalaması 12,4±9,9 (ortanca 14) gündü. Hastaların antifungal tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde, 25 hastanın 8'i yeterli süre antifungal tedavi alamadığı için değerlendirmeye dahil edilmedi, yeterli süre antifungal tedavi alan 17 hastanın ise tedavi yanıtı oranı %76,5 (13/17) olarak bulundu. Tedavi yanıtı alınan ve alınmayan tüm hastalar değerlendirildiğinde %76,0 (19/25) 'ında takipte ölüm gerçekleşti.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda nöroloji yoğun bakım ünitemizde 3 yıl içinde görülen kandidemi olguları irdelenmiş ve kandidemilerde en sık etken *C. parapsilosis* olduğu ve flukonazol direncinin yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde kandida insidansı 5-20 kat daha yüksektir, yoğun bakım ünitesindeki kan dolaşımı enfeksiyonları içinde kandidemiler üçüncü sırada yer almaktadır (12). Çalışmamızda kandidemiler yoğun bakım ünitesindeki tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Kandidemilerde *C. albicans* halen en sık etken olarak karşımıza çıkmakla beraber, tüm dünyada *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* suşlarında artış bildirilmektedir Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'dan albicans-dışı *Candida* suşlarına olan bir değişim bildirilmiştir (1,13). Bunu destekler tarzda Ma ve ark çalışmasında kandidemisi olan hastaların %19'unda, yine yapılan başka bir çalışmada hastaların %49'unda etkenin *C. parapsilosis* olduğu bildirilmektedir (1,14). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da *C. albicans*'tan sonra *C. parapsilosis* ikinci en sık etken olarak bildirilmiştir (%9-30) (8,15,16). Çalışmamızda da benzer olarak albicans-dışı *Candida* suşları tüm etkenlerin %92,0'ını oluşturmakta ve en sık etken *C. parapsilosis*'tir.

Albicans-dışı *Candida* suşlarında artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak bazı tıbbi durumların albicans-dışı *Candida* riskini arttırdığı, *C. parapsilosis*'in yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülen bir tür olduğu ve *C. parapsilosis*'e bağlı

kandidemiler için en önemli risk faktörünün santral kateter kullanımı ve parenteral nutrisyon olduğu belirtilmektedir (9,17). Albicans-dışı *Candida*'ların etken olduğu çalışmalarda santral kateter kullanım oranı %46-49, total parenteral destek oranı ise %46-54 arasında değişmektedir (1,14). Çalışmamızda hastalarımızın benzer çalışmalara göre yüksek santral kateter kullanım oranının (%80,0) olması, yine yaklaşık olarak her iki hastadan birinin (%44,0) total parenteral destek alması olması en sık rastlanan türün *C. parapsilosis* olmasını açıklayabilir.

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada albicans dışı *Candida* suşlarına bağlı kandidemilerdeki yatış süresinin (ort 41 gün) *C. albicans* kandidemilerine (ort 33 gün) göre daha uzun yatış süresi ve daha uzun enfeksiyon öncesi yatış süresi olduğu bildirilmektedir (2). Çalışmamızda yatıştan üreme saptanmasına kadar geçen sürenin (ort 47,9±26,9 gün) ve toplam yatış sürelerinin (ort 94,6±63,7 gün) oldukça uzun olması en sık rastlanan türün *C. parapsilosis* olmasını açıklayabilir. *C. albicans*'ın en sık tür olduğu kandidemilere ait çalışmalarda yatış süresi ve kandidemi ortaya çıkana kadar geçen sürenin çalışmamızdakine göre daha kısadır (2,15,16).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen kandidemilerde rehberler yüksek flukonazol direnci nedeniyle ilk tercih olarak ekinokandinleri önermekle birlikte tedavinin lokal epidemiyolojik verilere göre düzenlenebileceğini belirtmektedir (9,14,18). Ekinokandinler etkili ve güvenli olması, ilaç direncinin az olması nedeniyle kandideminin başlangıç tedavisinde önemli bir yer edinmiştir (19). Yapılan çalışmalarda albicans dışı *Candida* suşlarına bağlı kandidemilerde flukonazol direnci %11-42,3 arasında değişmektedir (1,8,14,20,21). Çalışmamızda kandidemi saptanan hastalarımızdaki flukonazol direnci (19/25) %76,0, *C. parapsilosis* suşlarında flukonazol direnci (18/21) %85,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olmasına rağmen albicans dışı *Candida* suşlarında flukonazol direncinin yüksekliği dikkat çekicidir. Hastaların %36,0'ının kandidüri nedeniyle flukonazol tedavisi alması direnç yüksekliğine katkıda

bulunmuş olabilir. Kandidemilerde fatalite oranları değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda fatalite %39-83 aralığında değişmektedir (22-24). Çalışmamızda ölüm oranı %76,0 olup ülkemizden yapılan çalışmalarda verilen oranlar ile uyumlu bulunmuştur.

Hastanemiz için uzun yatış süreleri ve uzun antibiyotik kullanım sürelerinin olduğu, invaziv girişimlerin sık uygulandığı nöroloji yoğun bakım

ünitesindeki kandidemilerde en sık saptanan etkenin *C. parapsilosis* olması ve flukonazol direncinin yüksek olması, hayatı tehdit eden bu enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde hasta yatış sürelerinin kısaltılması, invaziv araç kullanımlarında günlük endikasyon değerlendirilmesi yapılması ve akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması kandidemi sıklığının azaltılmasına katkı sağlayabilir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 02.01.2020 ve Karar no: 2020/01-02).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ma C , Li F, Shi L, Hu Y, Wang Y, Huang M, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis*, 2013;13:337.
2. Yeşilkaya A, Azap Ö, Aydın M, Akçil-Ok M. Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014. *Mycoses*, 2017;60:433-9.
3. Alışkan HA, Bozkırlı ED, Çolakoğlu Ş, Demirbilek M. Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin irdelenmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2016; 73: 15-24.
4. Mermutluoglu Ç, Deveci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal Susceptibility and Risk Factors in Patients with Candidemia. *Eurasian J Med*, 2016; 48: 199-203.
5. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis*, 2010;10:312.
6. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006;25:419-25.

7. Türe Z, Alp E. Infection control measures to prevent hospital transmission of candida. *Hosp Pract*, 2018;46:253-7.
8. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index in the management of critically ill patients. In: Vincent J-L, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006*, Springer Link. Springer Berlin; Heidelberg, Germany: pp. 604-12.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy JC, Marr AK, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, CID 2016; 62:e1-e50.
10. Işıkgöz Taşbakan M, Eren Kutsoylu O, Pullukçu H, Sayın Kutlu S, Öztürk B, Kaya O et al. İnvaziv Kandida İnfeksiyonlarında Anidulafungin Kullanımının Çok Merkezli Analizi. *FLORA*, 2019;24:136-42.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. (Document M27-S4).
12. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/04/Yo%C4%9Fun-Bak%C4%B1m-%C3%9Cnitesinde-Yatan-Hastalarda-Kandida-%C4%B0nfeksiyonlar%C4%B1_Nas%C4%B1l-Tedavi-Edelim.pdf (Son erişim tarihi:30.12.2020).
13. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One*, 2015;10:e0127534.
14. Ding R, Ji Y, Liu B , Zhao D , Zhang X , Zhang Z , et al. Risk factors for mortality in cases of intensive care unit-acquired candidemia: a 5.5-year, single-center, retrospective study. *Int J Clin Exp Med*, 2018;11:9950-7.
15. Yenigün Koçak B , Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors of candidemia in adult patients in a tertiary-care hospital. *Mikrobiyol Bul*, 2011;45:489-503.
16. Yılmaz Karadağ F , Ergen P , Aydın Ö , Doğru A , Tamdır B, Vahaboğlu MH. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors affecting mortality in patients with candidemia. *Turk J Med Sci*, 2016;46:1724-8.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility test (2013) Antimicrobials for Candida infections—EUCAST clinical MIC breakpoints. 2013-03-11 (v 6.1).
18. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, J Garbino, B J Kullberg, O Lortholary, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18: 19-37.
19. Karacaer Z, Karaahmetoğlu G. Hastane kaynaklı kandidemi ve invazif aspergillozis tedavisi: güncel yaklaşımlar. *Kocatepe Med J*, 2017;18:166-74.
20. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Montagna MT, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013; 41:655-62.
21. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect*, 2013; 19:281-4.
22. Özdemir K, Kocaoğlu C, Sayın Kutlu S, Ergin Ç, Kutlu M. Kandidemi Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Mortalitesi: Olgu-kontrol Çalışması. *FLORA*, 2020;25:206-12.
23. Ulukılıç A, Alp E, Cevahir F, Türe Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*, 2017;60:198-203.
24. Tukenmez TE, Bilgin H, Perk GH, Doğru A, Ozben B, Cerikcioğlu N, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control*, 2017;45:61-3.

Farklı esansiyel yağların in vitro antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of in vitro antimicrobial effect of different essential oils

Rukiye ASLAN^{1,2} (ID), Ayşe Hümeysra TAŞKIN KAFA² (ID), Mürşit HASBEK² (ID), Cem ÇELİK² (ID)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ticari olarak satılan 16 farklı esansiyel yağın dört farklı standart bakteri suşu ve bir klinik bakteri suşu ile bir standart maya mantarı suşuna karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada kullanılan esansiyel yağlar ilgili literatür taramasına paralel şekilde tespit edilmiştir. Mikrobiyal suşlar American Type Culture Collection (ATCC)'den ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Çalışma inokulumları McFarland 0,5 standartına göre belirlenerek, antimikrobiyal aktivite European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)' in standart disk difüzyon metoduna göre araştırılmıştır.

Bulgular: Araştırmada kullanılan standart suşlara ve klinik izolata karşı en yüksek etki gösteren esansiyel yağlar ve inhibisyon zon değerleri şu şekildedir: *Thymus vulgaris* için; *Staphylococcus aureus* ≥50 mm, *Acinetobacter baumannii* 43 mm, *Escherichia coli* 35 mm, *Enterococcus faecalis* 35 mm; *Klebsiella pneumoniae* 9 mm, *Candida albicans* ≥50 mm; *Melaleuca alternifolia* için; *Staphylococcus aureus* 14

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the antimicrobial effect of 16 different essential oils by commercially sold, against different standard bacterial strains and one clinical bacterial strain and one standard yeast strain.

Methods: Essential oils used in the study were determined in parallel with the relevant literature review. Microbial strains were obtained from American Type Culture Collection (ATCC) and Sivas Cumhuriyet University Application and Research Hospital Clinical Microbiology Laboratory. Study inoculums were determined according to the McFarland 0.5 standard, and antimicrobial activity was investigated according to the standard disk diffusion method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Results: Essential oils and inhibition zone values that have the highest effect against the standard strains and the clinical isolate used in the research are as follows: to *Thymus vulgaris*; *Staphylococcus aureus* ≥50 mm, *Acinetobacter baumannii* 43 mm, *Escherichia coli* 35 mm, *Enterococcus faecalis* 35 mm; *Klebsiella pneumoniae* 9 mm, *Candida albicans* ≥50

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sivas



İletişim / Corresponding Author : Rukiye ASLAN

Sivas Cumhuriyet Üni. Sağlık Hiz. MYO Tıbbi Hiz. ve Teknikler Böl. No: 2-12 Sivas - Türkiye

E-posta / E-mail : raslan@cumhuriyet.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 21.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 25.01.2021

mm, *Acinetobacter baumannii* 19 mm, *Escherichia coli* 20 mm, *Enterococcus faecalis* ≤ 10 mm, *Klebsiella pneumoniae* 13 mm, *Candida albicans* ≥ 50 mm; *Mentha piperita* için; *Staphylococcus aureus* ≥ 50 mm, *Acinetobacter baumannii* 20 mm, *Escherichia coli* 18 mm, *Enterococcus faecalis* 14 mm, *Candida albicans* ≥ 50 mm, *Klebsiella pneumoniae*'de inhibisyon zonu görülmemiştir, *Lavandula officinalis* için; *Staphylococcus aureus* 16 mm, *Acinetobacter baumannii* 10 mm, *Escherichia coli* 11 mm, *Enterococcus faecalis* 14 mm, *Candida albicans* 18 mm ve *Klebsiella pneumoniae*'de inhibisyon zonu görülmemiştir.

Sonuç: Standart maya mantarı suşu ile standart bakteri suşlarına ve klinik bakteri izolatına karşı etkinlikleri araştırılan esansiyel yağların farklı düzeylerde yüksek antimikrobiyal etkisinin olduğu gözlenmiştir. Çalışılan esansiyel yağlar içerisinde kekik, çay ağacı, nane ve lavanta esansiyel yağlarının diğer esansiyel yağlara göre daha güçlü antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak araştırdığımız bu esansiyel yağların, sahip oldukları yüksek antimikrobiyal etki sebebiyle yeni antimikrobiyal madde ve antimikrobiyal ilaç çalışmalarına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel yağlar, disk difüzyon, antimikrobiyal etki

mm; to *Melaleuca alternifolia*; *Staphylococcus aureus* 14 mm, *Acinetobacter baumannii* 19 mm, *Escherichia coli* 20 mm, *Enterococcus faecalis* ≤ 10 mm, *Klebsiella pneumoniae* 13 mm, *Candida albicans* ≥ 50 mm; to *Mentha piperita*; *Staphylococcus aureus* ≥ 50 mm, *Acinetobacter baumannii* 20 mm, *Escherichia coli* 18 mm, *Enterococcus faecalis* 14 mm, *Candida albicans* ≥ 50 mm, *Klebsiella pneumoniae* no inhibition zone was observed. To *Lavandula officinalis*; *Staphylococcus aureus* 16 mm, *Acinetobacter baumannii* 10 mm, *Escherichia coli* 11 mm, *Enterococcus faecalis* 14 mm, *Candida albicans* 18 mm and *Klebsiella pneumoniae* no inhibition zone was observed.

Conclusion: The essential oils, whose effects were investigated against standard bacterial strains, a clinical bacterial isolate, and yeast strain, it was observed that high antimicrobial activities at different levels. It was observed that thyme, tea tree, mint and lavender essential oils among the essential oils studied had stronger antimicrobial effect than other essential oils. As a result, we think that these essential oils, which we have investigated, may contribute to the study of new antimicrobial substances, and antimicrobial drug due to their high antimicrobial effect.

Key Words: Essential oil, disc diffusion, antimicrobial effect

GİRİŞ

Bitkilerin birçok değişik amaçla kullanımı oldukça eski dönemlere dayanmaktadır. Özellikle bilimsel ve ticari amaçla ilaç, aromaterapi, fitoterapi, gıda ve kozmetik sanayi gibi birçok alanda kullanımları mevcuttur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tedavi amacıyla kullanılan tıbbi bitki miktarını 20.000 civarı olarak açıklamaktadır. Bu bitkilerden 500 kadarının üretiminin yapıldığı bildirilmektedir. DSÖ raporlarına göre gelişmekte olan ülkelerdeki bireylerin %80'i temel sağlık ihtiyaçları için bitkisel

ilaçlara güvenmektedir. Sentetik olarak üretilen birçok ilacın etken maddesi de bitkilerden elde edilmektedir (2, 3).

Esansiyel yağlar bitkinin kök, kabuk, yaprak, çiçek, meyve, odun ve reçine kısımlarından elde edilmektedir. Sahip olduğu etken madde türüne göre esansiyel yağların başta antimikrobiyal (*antibakteriyel*, *antiviral*, *antifungal*), sedatif, karminatif, diüretik olmak üzere birçok etkisi mevcuttur (4, 5, 6).

Esansiyel yağlar sahip olduğu geniş kullanım alanından dolayı bilimsel araştırmalara konu olmakta ve birçok bilim adamının dikkatini çekmektedir. Son yıllarda antibiyotiklere çoklu direnç göstermeye başlayan mikroorganizmaların ortaya çıkması ile bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisi de zorlaşmaktadır. Kullanılmakta olan antibiyotiklere direnç gelişimi ve direncin yayılımına paralel olarak patojen organizmalarla mücadele amacıyla antimikrobiyal aktiviteye sahip tıbbi bitkilerin ekstraktlarının ve esansiyel yağlarının inhibitör etkilerini araştıran çalışmalar da artmaktadır (7, 4).

Son yıllarda dünya genelinde ve ülkemizde birçok tıbbi bitki, enfeksiyon hastalıklarının tedavisi amacıyla alternatif olarak ve araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Bitkilerin antimikrobiyal etkinliğini araştırmayı hedefleyen çalışmalar, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı; *Citrus limonum* (Limon), *Myristica fragrans* (Muskat), *Lavandula officinalis* (Lavanta), *Citrus bergamia* (Bergamot), *Citrus sinensis* (Portakal), *Pelargonium graveolens* (Sardunya), *Cymbopogon citrates* (Limon Otu), *Cupressus sp.* (Servi), *Laurus nobilis* (Defne), *Rosemary officinalis* (Biberiye), *Menta piperita* (Nane), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca alternifolia* (Çay Ağacı), *Prunus amygdalus* (Tatlı Badem), *Argania spinosa* (Argan) ve *Citrus aurantium* (Neroli) yağı dahil 16 farklı esansiyel yağın, dört farklı standart ve bir klinik bakteri suşu ile bir standart maya mantarı suşuna karşı in vitro antimikrobiyal aktivitesini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitesini test etmek için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'in standart disk difüzyon metodu kullanılmıştır (8). Literatürde EUCAST'in test önerilerini referans olarak

esansiyel yağların antimikrobiyal etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (9-13).

Esansiyel Yağlar

Esansiyel yağlar, ilgili literatür taraması ile geleneksel ve alternatif tıp yöntemlerinde kullanılan yağlar arasından seçilmiş ve ticari olarak elde edilmiştir. Tablo 1'de çalışmada kullanılan esansiyel yağların listesi verilmiştir.

Mikrobiyal Suşlar

Bu çalışmada EUCAST (8) tarafından kullanımı tavsiye edilen ve duyarlılık özellikleri bilinen "American Type Culture Collection" (ATCC) standart suşları arasından seçilmiş bakteriler kullanılmıştır. Bu amaçla çalışmada Gram (+) bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; Gram (-) bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883; maya mantarlarından *Candida albicans* ATCC 90028 ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilen *Acitenobacter baumannii* klinik izolatu kullanılmıştır.

İnokulum Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak bakteriler kanlı agarda, maya mantarı ise yeast pepton agarda 37°C'de bir gece inkübe edilerek çoğaltılmıştır. Bakteri süspansiyonları McFarland 0,5 (1×10^8 cfu/ml); maya süspansiyonu (1×10^7 cfu/ml) bulanıklık standartında olacak şekilde hazırlanmıştır. İnokulum süspansiyonları Müeller Hinton Agar (MHA) besiyerlerinin tüm yüzeyine homojen bir şekilde yayılmıştır.

Antimikrobiyal Diskler

Çalışma öncesi +4°C'de muhafaza edilen steril boş antimikrobiyal diskler çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığında bekletilmiştir. Esansiyel yağlar steril bir petri kabı içerisinde, 6 mm çapındaki steril boş antibiyotik disklerinin her birinde 15 µl yağ olacak şekilde emdirilmiştir. Yağların disklere yeterince absorpsiyonun sağlanması için diskler 37°C'lik etüde 30 dakika bekletilmiştir.

Tablo 1. Aktivitesi araştırılan esansiyel yağlar

Kodu	Esansiyel Yağ Adı/ Latince	Esansiyel Yağ Adı/ Türkçe
EY-1	<i>Citrus limonum</i>	Limon Yağı
EY-2	<i>Myristicae fragrans</i>	Muskat Yağı
EY-3	<i>Lavandula officinalis</i>	Lavanta Yağı
EY-4	<i>Citrus bergamia</i>	Bergamot Yağı
EY-5	<i>Citrus sinensis</i>	Portakal Yağı
EY-6	<i>Pelargonium graveolens</i>	İtır (Sardunya) Yağı
EY-7	<i>Cymbopogon citrates</i>	Limon Otu Yağı
EY-8	<i>Cupressus sp.</i>	Servi Yağı
EY-9	<i>Laurus nobilis</i>	Defne Yağı
EY-10	<i>Rosemary officinalis</i>	Biberiye Yağı
EY-11	<i>Menta piperita</i>	Nane Yağı
EY-12	<i>Thymus vulgaris</i>	Kekik Yağı
EY-13	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Çay Ağacı Yağı
EY-14	<i>Prunus amygdalus</i>	Tatlı Badem Yağı
EY-15	<i>Argania spinosa</i>	Argan Yağı
EY-16	<i>Citrus aurantium</i>	Neroli Yağı

Etülden çıkarılan yağ diskleri; ekim yapılan MHA besiyerlerine, her plak besiyerinde 6 adet yağ diski olacak şekilde yerleştirilmiştir. Aynı besiyerlerine pozitif kontrol için *Ampisilin* (50µg/disk), *Trimetoprim* (30µg/disk), maya mantarı için *Nystatin* (25µg/disk) antibiyotik diskleri; negatif kontrol için de boş antibiyotik disk yerleştirilmiştir. Ekim yapılan tüm MHA besiyerleri 37°C'de, 18-24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Her bir test paralel şekilde üç kez tekrar edilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitesi sonuçları; 18-24 saat inkübasyon sonunda yağ diskleri

etrafındaki inhibisyon zonları milimetre (mm) cinsinden ölçülerek kaydedilmiştir. Ölçüme 6 mm disk çapı dahil edilmiş ve pozitif kontrol diskleri ölçüm için baz alınmıştır. Her bir yağ için çalışılan test sonuçlarının ortalaması alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada antimikrobiyal etkinliği araştırılan 16 esansiyel yağ içerisinde *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca alternifolia* (Çay Ağacı), *Menta piperita* (Nane) ve *Lavandula officinalis* (Lavanta) yağlarının çalışılan mikroorganizmalara karşı yüksek düzeyde antimikrobiyal etkinliği olduğu tespit edilmiştir.

Esansiyel yağlarda tespit edilen inhibisyon zonları; *T. vulgaris* için; *S. aureus* \geq 50 mm, *A. baumannii* 43 mm, *E. coli* 35 mm, *E. feacalis* 35 mm; *K. pneumoniae* 9 mm, *C. albicans* \geq 50 mm; *M. alternifolia* için; *S. aureus* 14 mm, *A. baumannii* 19 mm, *E. coli* 20 mm, *E. feacalis* \leq 10 mm, *K. pneumoniae* 13 mm, *C. albicans* \geq 50 mm; *M. piperita* için; *S. aureus* \geq 50 mm, *A. baumannii* 20 mm, *E. coli* 18 mm, *E. feacalis* 14 mm, *K. pneumoniae*'de zon görülmemiştir, *C. albicans* \geq 50 mm; *L. officinalis* için; *S. aureus* 16 mm, *A. baumannii* 10 mm, *E. coli* 11 mm, *E. feacalis* 14 mm, *K. pneumoniae* zon görülmedi, *C. albicans* 18 mm olarak tespit edilmiştir.

Antifungal etkinliğini de araştırdığımız 16 adet esansiyel yağ arasından 14 adet esansiyel yağ antikandidal etki göstermiştir. *Candida albicans* için elde edilen inhibisyon zon çapları; sardunya, limon otu, biberiye, nane, kekik, çay ağacı ve neroli yağları için \geq 50 mm; lavanta ve defne yağları için 18 mm; muskat ve servi yağları için 12 mm; bergamot yağı için 11 mm; portakal yağı için 10 mm ve limon yağı için 9 mm olarak tespit edilmiştir. Tatlı badem ve argan yağlarında antifungal etki tespit edilmemiştir.

Esansiyel yağların disk difüzyon metoduna göre aktivite sonuçları Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Esansiyel yağların antimikrobiyal aktivite sonuçları (inhibisyon zon çapları)

Esansiyel Yağlar	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. feacalis</i>	<i>C. albicans</i>
Limon Yağı	-	-	8 mm	-	-	9 mm
Muskat Yağı	-	9 mm	7 mm	7 mm	-	12 mm
Lavanta Yağı	-	11 mm	10 mm	16 mm	14 mm	18 mm
Bergamot Yağı	-	-	7 mm	-	-	11 mm
Portakal Yağı	-	-	-	12 mm	-	10 mm
Sardunya Yağı	-	12 mm	7 mm	16 mm	11 mm	\geq 50 mm
Limon Otu Yağı	-	11 mm	-	50 mm	14 mm	\geq 50 mm
Servi Yağı	-	-	-	12 mm	7 mm	12 mm
Defne Yağı	-	12 mm	11 mm	14 mm	16 mm	18 mm
Biberiye Yağı	-	11 mm	12 mm	50 mm	7 mm	\geq 50 mm
Nane Yağı	-	18 mm	20 mm	50 mm	14 mm	\geq 50 mm
Kekik Yağı	9 mm	35 mm	43 mm	50 mm	35 mm	\geq 50 mm
Çay Ağacı Yağı	13 mm	20 mm	19 mm	14 mm	7 mm	\geq 50 mm
Tatlı Badem	-	7 mm	7 mm	-	-	-
Argan	-	-	7 mm	7 mm	7 mm	-
Neroli	7 mm	7 mm	7 mm	7 mm	7 mm	\geq 50 mm

“-“ Üreme gözlenmedi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olan antibiyotiklerin birçoğuna karşı mikroorganizmalar tarafından direnç gelişmekte ve bu antimikrobialler etkisiz hale gelmektedir. Patojenlerde artan direnç ile birlikte enfeksiyon hastalıklarının tedavisi zorlaşmakta, mortalite ve morbidite oranları artmakta, hastanede yatış süreleri uzamakta ve bu da ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Antibiyotiklere karşı artan çoklu ilaç direnci nedeniyle, alternatif olarak kullanılacak yeni antimikrobiallere ihtiyaç artmaktadır. Ancak yeni ilaçların insan sağlığı üzerindeki ciddi yan etkileri ve ekonomik kaygılar gibi nedenlerle antimikrobiyal ilaç geliştirilmesi sınırlandırılmıştır. Bu sebeple çok daha az toksik etki gösteren antimikrobiyal ajanlar araştırılmakta ve geliştirilmektedir (14, 15, 16).

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz esansiyel yağlar içerisinde en etkili yağ kekik olarak görülmüştür. Kekik yağı inhibisyon çapları; *S. aureus* \geq 50 mm, *A. baumannii*' de 43 mm, *E. coli* ve *E. faecalis* için 35 mm; *K. pneumoniae* 'de 9 mm şeklinde tespit edilmiştir. Karaman ve ark., (2001) kekik (thyme) esansiyel yağının antimikrobiyal etkisini disk difüzyon methodu ile incelemişler ve *E. coli*' ye karşı 16 mm, *S. aureus*' a karşı 20 mm, *K. pneumoniae*' ye karşı 16 mm'lik inhibisyon zon çapı oluşturduğunu tespit etmişlerdir (17). Tural ve ark., (2017) tarafından kekik (*T. vulgaris*), biberiye (*R. officinalis*) ve defne (*L. nobilis*) esansiyel yağlarının ve karışımlarının *E. coli* O157:H7 ve *S. aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal özelliklerinin incelendiği çalışmalarında, çalışmamız sonuçları ile benzer şekilde en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi kekik esansiyel yağının gösterdiği belirlenmiştir (18). Kekik esansiyel yağı ile 7 farklı esansiyel yağın antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği bir çalışmada *S. aureus*, *E. coli* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir (19). Çolak ve ark., (2018) tarafından 7 farklı klinik izolata karşı 16

farklı esansiyel yağın antimikrobiyal etkisinin disk difüzyon methoduyla incelendiği araştırmalarında, en yüksek inhibisyon zon çapının kekik esansiyel yağında olduğu belirtilmiştir ve bu sonuç da bizim çalışmamız ile uyumludur (14).

Çalışmamızda mikroorganizmalar üzerinde güçlü etki görülen diğer bir yağ çay ağacı yağıdır (Tablo 2). Gustafson ve ark., (1998) *E. coli* bakterisine karşı antimikrobiyal etkinliği araştırmak için çay ağacı esansiyel yağını kullanmış ve yağın bakteri hücre membranını protein denatürasyonu yolu bozduğu ve bu şekilde bakteri üremesini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (20). Çay ağacı esansiyel yağının antimikrobiyal etkinliğini konu edinen bir başka çalışmada çay ağacı yağının *S. aureus* bakterisine karşı bakterisit etki gösterdiğini bildirilmiştir (21). Yapılan diğer çalışmalarda çay ağacı yağının *E. coli*, *E. faecium*, *S. aureus* dahil birçok bakteriye etkili olduğu, harici kullanımda antibiyotik dirençli vakalarda tedaviye alternatif olabileceği rapor edilmiştir (22, 23). Bu sonuçlar çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Defne esansiyel yağının 5 farklı ticari türünün 8 farklı klinik izolata karşı antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli* bakterilerine etkili olduğu bildirilmiştir (15).

Lavanta, limon, kekik esansiyel yağları ile birlikte 6 farklı yağın, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* de dahil 5 farklı insan patojenine karşı antimikrobiyal etkisinin incelendiği bir çalışmada antimikrobiyal açıdan en aktif yağların bu çalışmada olduğu gibi kekik, limon ve lavanta yağları olduğu tespit edilmiştir (24). Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkisinin incelendiği bir çalışmada *S. aureus*' a karşı en etkili bitkinin lavanta olduğu gözlenmiştir (25). Bu sonuç da çalışmamız ile uyumludur.

Uçar ve ark., (2015) tarafından tıbbi ve aromatik bitkilerde esansiyel yağların antimikrobiyal

aktivitesi disk difüzyon methodu ile belirlenmiş, bizim çalışmamıza benzer şekilde incelenen yağlar arasında yer alan biberiye esansiyel yağının en yüksek aktiviteyi *S. aureus*' a karşı gösterdiği bildirilmiştir (26).

Dorman ve ark., (2000) tarafından, aralarında ıtır (sardunya), muskat ve kekik esansiyel yağlarının yer aldığı 6 farklı esansiyel yağın antimikrobiyal aktivitesi, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* dahil 25 bakteri suşuna karşı araştırılmış ve esansiyel yağların etki düzeyi bu çalışmanın aksine kekik, muskat, ıtır olacak şekilde sıralanmıştır (27).

Portakal esansiyel yağının *E. coli* ve *S. aureus*' a karşı antimikrobiyal etkisinin kuyucuk difüzyon methoduyla incelendiği bir çalışmada, esansiyel yağın her iki bakteriye de etkili olduğu fakat çalışmamızın aksine *E. coli* bakterisine daha fazla etkili olduğu tespit edilmiştir (28).

Araştırdığımız esansiyel yağların standart *Candida albicans* maya suşuna etkilerine bakıldığında tatlı badem ve argan yağı hariç 14 yağda etki görülmüştür. Kekik, çay ağacı, nane, biberiye, sardunya, limon otu ve neroli yağlarında yüksek düzeyde etki tespit edilmiştir (Tablo 2). Oliva ve ark., (2000) tarafından çay ağacı yağının ve ana bileşenlerinin antimikrobiyal etkisi *Candida*'nın da aralarında yer aldığı mantar türleri üzerinde araştırılmış ve çay ağacı yağının fungusidal etkili olduğu, MIC değerinin kontrol testlerinin altında olduğu bildirilmiştir (29). Azaz ve ark., (2003) bazı kekik türlerinin esansiyel yağlarının antikandidal etkileri de dahil antimikrobiyal etkilerini inceledikleri çalışmalarında uçucu yağların *Candida albicans*'a etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Antifungal etki için inceledikleri diğer mantar

türlerine ise etkili olmadıklarını bildirmişlerdir (30). Karaman ve ark., (2001) tarafından kekik esansiyel yağının antibakteriyel ve antifungal etkinliği araştırılmış ve yüksek antibakteriyel ve antifungal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (17). Thosar ve ark., (2013) çay ağacı, lavanta, kekik, nane ve karanfil yağı olmak üzere beş farklı esansiyel yağın antimikrobiyal etkinliğini araştırmış ve çalışmamıza benzerlik gösterecek şekilde kekik ve lavanta yağlarının yüksek antifungal etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (31). Literatürdeki antikandidal sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada 16 farklı esansiyel yağın, standart bakteri suşlarına, bir klinik izolat bakteriye ve bir maya mantarına karşı antimikrobiyal etkisi disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve araştırılan tüm yağların farklı düzeylerde etkili olduğu, bazılarının ise yüksek seviyede antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar uluslararası ve ulusal düzeyde yapılan araştırma sonuçları ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Araştırma sonuçlarımıza göre kekik, nane, çay ağacı ve lavanta esansiyel yağlarının birçok mikroorganizmaya önemli derecede antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sebeple bu yağların mikrobiyal kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek etkili bitkisel ilaçların hazırlanmasında yararlanılabileceği düşünülebilir. Antibiyotiklere karşı alternatif arayışlarının hız kesmeden devam ettiği günümüzde çoklu direnç gösteren mikroorganizmalara karşı esansiyel yağların çeşitli kombinasyonlarının antimikrobiyal aktiviteleri araştırılarak literatüre katkı sağlanabilir.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmada kullanılan esansiyel yağlar Cosmer Kimya (Cos Essence) sponsorluğunda temin edilmiştir. Cosmer Kimya firmasına destekleri için teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J Appl Microbiol*, 1999; 86: 985-90.
2. Penso G, Proserpio G. *Index Plantarum Medicinalium Totius Mundi Eorumque Synonymorum*. 2nd ed. Milano: OEMF, 1997.
3. Sekar S, Kandavel D. Interaction of plant growth promoting rhizobacteria (pgpr) and endophytes with medicinal plants-new avenues for phytochemicals. *J Phytology*, 2010; 2: 91-100.
4. Mouhssen L. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytother Res*, 2004; 18: 435-48.
5. Çelik E, Yuvalı Çelik G. Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 2007; 05 (2): 1-6.
6. Maksimovic ZA, Dordevic S, Mraovic M. Antimicrobial activity of *Chenopodium botrys* essential oil. *Fitoterapia*, 2005; 76: 112-4.
7. Yarnell E, Abascal K. Botanical treatment and prevention of Malaria: part 2-selected botanicals. *Alternative and Complementary Therapies*, 2004; 10 (5): 277-84.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Disc diffusion method*. Version 8.0, 2020.

9. Akarca G. Composition and antibacterial effect on food borne pathogens of *Hibiscus sarrattensis* L. calyces essential oil. *Industrial Crops and Products*, 2019; 137: 285-9.
10. Akarca G, Başpınar E. Nar kabuğu ve çekirdeğinin değişik çözücülerdeki ekstraktlarının antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi. *Turkish JAF Sci Tech*, 2019; 7 (sp1): 46-53.
11. Tomar O, Yıldırım G. Kırmızı pancarın (*Beta vulgaris* var. *Cruenta* alef.) bazı gıda kaynaklı patojenler üzerindeki antimikrobiyal etkisi. *Turkish JAF Sci Tech*, 2019; 7 (sp1): 54-60.
12. Tomar O, Akarca G, Başpınar E. Bazı üzümü meyvelerin etanol ekstraktlarının antifungal etkisinin disk difüzyon yöntemiyle belirlenmesi. *Turkish JAF Sci Tech*, 2020; 8 (2): 442-8.
13. Joma MH, Çay M, Kılıç İH, Özaslan M. Zahter (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) bitki özütlerinin DNA koruyucu aktivitelerinin ve *Stenotrophomonas maltophilia* üzerine antimikrobiyal etkisinin araştırılması. *Zeugma Biological Sciences*, 2020; 1 (2): 28-34.
14. Çolak A, Meriçli Yapıcı B. Investigation of antibacterial activity of various essential oils against seven different clinical isolates. *International Journal of Scientific and Technological Research*, 2018; 4 (3): 46-53.
15. Meriçli Yapıcı B, Kaya A. *Laurus nobilis* L. uçucu yağının sekiz farklı klinik izolata karşı antibakteriyel aktivitesinin araştırılması. *International Symposium on Innovative Approaches in Scientific Studies*. 30 Kasım- 02 Aralık, Samsun, Turkey, 2018.
16. Acheampong A, Borquaye LS, Acquah SO, Osei-Owusu J, Tuani GK. Antimicrobial activities of some leaves and fruit peels hydrosols. *Int J Chem Biomol Sci*, 2015; 1 (3): 158-62.
17. Karaman S, Diğrak M, Ravid U, Ilcim A. Antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Thymus revolutus* Celak from Turkey. *J Ethnopharmacol*, 2001; 76: 183-6.
18. Tural S, Turhan S. Kekik (*Thymus vulgaris* L.), biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) ve defne (*Laurus nobilis* L.) uçucu yağlarının ve karışımlarının antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri. *Gıda*, 2017; 42 (5): 588-96.
19. Lisin G, Safiyev S, Craker LE. Antimicrobial activity of some essential oils. *Acta Hort*, 1999; 501: 283-8.
20. Gustafson JE, Liew YC, Chew S, Markham J, Bell HC, Wyllie SG et al. Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*. *Lett Appl Microbiol*, 1998; 26 (3): 194-8.
21. Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Lett Appl Microbiol*, 1993; 16: 49-55.
22. Halcon L, Milkus K. *Staphylococcus aureus* and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *Am J Infect Control*, 1972; 32: 402-8.
23. Cristoph F, Kailfers PM, Stalh-Biskup E. A comparative study of the invitro activity of tea tree oils with special reference to the activity of b-triketones. *Planta Med*, 2000; 66: 556-9.
24. Man A, Santacroce L, Jacob R, Mare A, Man L. Antimicrobial activity of six essential oils against a group of human pathogens: a comparative study. *Pathogens*, 2019; 8 (1): 15.
25. İlkimen H, Gülbandır A. Lavanta, ada çayı, kekik ve papatya ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2018; 48 (4): 241-6.
26. Uçar E, Odabaş Köse, E, Özyiğit, Y, Turgut K. Bazı tıbbi ve aromatik bitkilerde esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. *Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2015; 10 (2): 118-24.
27. Dorman HJ, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol*, 2000; 88 (2): 308-16.

28. Dikmetaş DN, Konuşur G, Mutlu İngök A, Gülsünoğlu Z, Karbancıoğlu Güler F. Portakal (*Citrus sinensis*) kabuğundan elde edilen hidrosol/esansiyel yağların antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2019; 7: 274-83.
29. Oliva B, Piccirilli E, Ceddia T, Pontieri E, Aureli P, Ferrini AM. Antimycotic activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil and its major components. *Lett Appl Microbiol*, 2003; 37: 185-7.

30. Azaz AD, İrtem HA, Kürkçüoğlu M, Başer KH. Composition and the in vitro antimicrobial activities of the essential oils of some *Thymus* species. *Z Naturforsch*, 2004; 59: 75-80.
31. Thosar N, Basak S, Bahdure RN, Rajurkar M. Antimicrobial efficacy of five essential oils against oral pathogens: an in vitro study. *Eur J Dent*, 2013; 7: 71-7.

Investigation of chemical and microbiological properties of leblebi (roasted chickpeas) sold unpackaged in Çorum Province

Çorum İlinde paketsiz satılan leblebilerin kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin incelenmesi

Gamze Nur MÜJDECİ¹ (ID), Filiz KAYALAR¹ (ID), Gülsün MEHDER¹ (ID), Fatma KILIÇ¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Leblebi (roasted chickpea) is a traditional snack whose raw material is chickpeas. Commonly consumed in Turkey, and sold in sacks or containers without packages, it manifests diversely as yellow, white, chocolate, spicy and honey sesame. This study aimed to examine the chemical and microbiological properties of the leblebi varieties (yellow, chocolate and spicy) sold through traditional methods (unpackaged, bulk sale) in Turkey's Çorum province and examine the effects of open sales on these properties.

Methods: A total of 43 unpackaged leblebi samples, including spicy (n=14), yellow (n=16) and chocolate (n=15) varieties were purchased from vendors in Çorum. One sample of yellow and chocolate leblebi was supplied from the factory. Moisture, ash, NaCl, reducing and total sugar concentrations of the samples were determined according to AOAC, Mohr, DNS and phenol sulfuric acid methods, respectively. To determine the standard deviations of the chemical analysis results, SPSS software was used. The total yeast-mold (YM), mesophilic aerobic bacteria (TMAB), total Enterobacteriaceae (TE) and *Staphylococcus aureus* (SA) counts of samples were also determined using standards methods.

Results: The moisture, ash, glucose, and total sugar quantities of leblebi samples were found to be

ÖZET

Amaç: Leblebi, hammaddesi nohut olan geleneksel bir atıştırmalıktır. Türkiye'de yaygın olarak tüketilen ve ambalajsız çuval veya konteynirlarda satılan leblebi, sarı, beyaz, çikolatalı, baharatlı ve ballı-susamlı olarak çeşitli şekillerde tüketilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin Çorum ilinde geleneksel yöntemlerle (ambalajsız, dökme) satılan leblebi çeşitlerinin (sarı, çikolatalı ve baharatlı) kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerini belirlemek ve açık satışın leblebinin bu özellikleri üzerindeki etkilerini incelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada, baharatlı (n=14), sarı (n=16) ve çikolatalı (n=15) olmak üzere toplam 43 adet ambalajsız leblebi numunesi Çorum'daki bayilerden satın alınmıştır. Birer adet sarı ve çikolatalı leblebi numunesi ise leblebi üretimi yapan bir fabrikadan temin edilmiştir. Örneklerin nem, kül, NaCl, indirgen ve toplam şeker derişimleri sırasıyla; AOAC, Mohr, DNS ve fenol sülfürik asit yöntemlerine göre belirlenmiştir. Çalışmada, kimyasal analiz sonuçlarının standart sapmalarını belirlemek için SPSS programı kullanılmıştır. Örneklerin toplam maya-küf (YM), mezofilik aerobik bakteri (TMAB), toplam Enterobacteriaceae (TE) ve *Staphylococcus aureus* (SA) sayıları da standart yöntemler kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Leblebi numunelerinin nem, kül, glukoz ve toplam şeker miktarlarının beklenen değer aralıklarında

¹Hitit University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Gamze Nur MÜJDECİ
Hitit Üniversitesi, Çevreyolu Bulvarı No: 8 19030 Çorum - Türkiye
E-posta / E-mail : gnumujdecil@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 19.07.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.44342

Müjdecı GN, Kayalar F, Mehder G, Kılıç F. Investigation of chemical and microbiological properties of leblebi (roasted chickpeas) sold unpackaged in Çorum Province. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 535 - 544

compatible with the expected value ranges and the results in the literature. Compared to the samples of yellow and chocolate leblebi taken from the factory, there was no significant increase in the number of total mesophilic aerobic bacteria (TMAB), yeast and mold (YM), *Staphylococcus aureus* (SA), and the total Enterobacteriaceae (TE) samples sold without packs and these were found to be below legal limits. However, the number of TMAB, YM, SA, and TE of some spicy samples was almost 0.5-5.0 log (CFU/g) higher compared to the sample taken directly from the factory.

Conclusion: In conclusion, contrary to what was expected in this study, the microbiological and chemical properties of the unpackaged leblebi samples were not deteriorated due to open sales and that they were within legal limits. However, the microbiological and chemical test results of some spiced leblebi samples were found to be above legal limits. We think this is due to cross contamination due to the seasoning process that takes place in the shop where it is sold.

Key Words: Chickpea, leblebi, unpacked, chemical property, microbiological property

ve literatürdeki sonuçlarla uyumlu olduğu belirlenmiştir. Fabrikadan alınan sarı ve çikolatalı leblebi örnekleriyle karşılaştırıldığında, ambalajsız satılan leblebi örneklerindeki TMAB, YM, SA ve TE sayılarında önemli bir artış olmadığı ve yasal limitlerin altında olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bazı baharatlı örneklerin TMAB, YM, SA ve TE sayılarının, doğrudan fabrikadan alınan örneğe kıyasla neredeyse 0.5-5.0 log (kob/g) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada beklenenin aksine ambalajsız olarak satılan leblebi numunelerinin mikrobiyolojik ve kimyasal özelliklerinin açık satış nedeniyle bozulmadığı ve yasal sınırlar içinde olduğu belirlenmiştir. Ancak, bazı baharatlı leblebi örneklerinin mikrobiyolojik ve kimyasal test sonuçları yasal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin; satıcıda gerçekleşen baharatlama sürecine bağlı olarak çapraz bulaşmanın gerçekleşmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nohut, leblebi, ambalajsız, kimyasal özellik, mikrobiyolojik özellik

INTRODUCTION

Leblebi (roasted chickpeas) is a traditional snack of Turkey and is based on the pre-existence of about 1000 years. The raw material of leblebi is a chickpea that belongs to the Leguminosae family, *Cicer* genus, and *C. arietinum* L. species (1). According to the United Nations Food and Agriculture Organization data, most of the chickpeas are produced in Turkey, India, Russia, Kenya, Australia, Pakistan, Ethiopia, California, and Mexico (2). Chickpeas are used for many purposes in the food industry in Turkey and the most important of them is leblebi production (1). Approximately 20% of the chickpeas produced in Turkey are used as leblebi. Turkish leblebi is mostly exported to Spain, Tunisia, Greece, Germany, Italy, Israel, Syria, Lebanon, Jordan, and the United States (USA).

It is stated that chickpeas are rich in protein, carbohydrate, mineral, and vitamin content (1). According to published reports, the carbohydrate, protein, fat, and salt ratios (%) in chickpeas are 60.70, 18.87, 8.61, and 0.15. Chickpeas strengthen the body, relieve brain and mental fatigue, increase appetite, strengthen the stomach and soften the intestines due to their nutritional richness.

It is also reported that this legume increases breast milk, increases sexual desire and strength, and relieves cough. However, chickpea is stated to be beneficial especially with its balancing effect on estrogen hormone during menopause (1).

In Turkey, the most consumed type of leblebi is "yellow leblebi". Yellow leblebi is produced in

different ways, but the general production flow chart is given in Figure 1 (1).

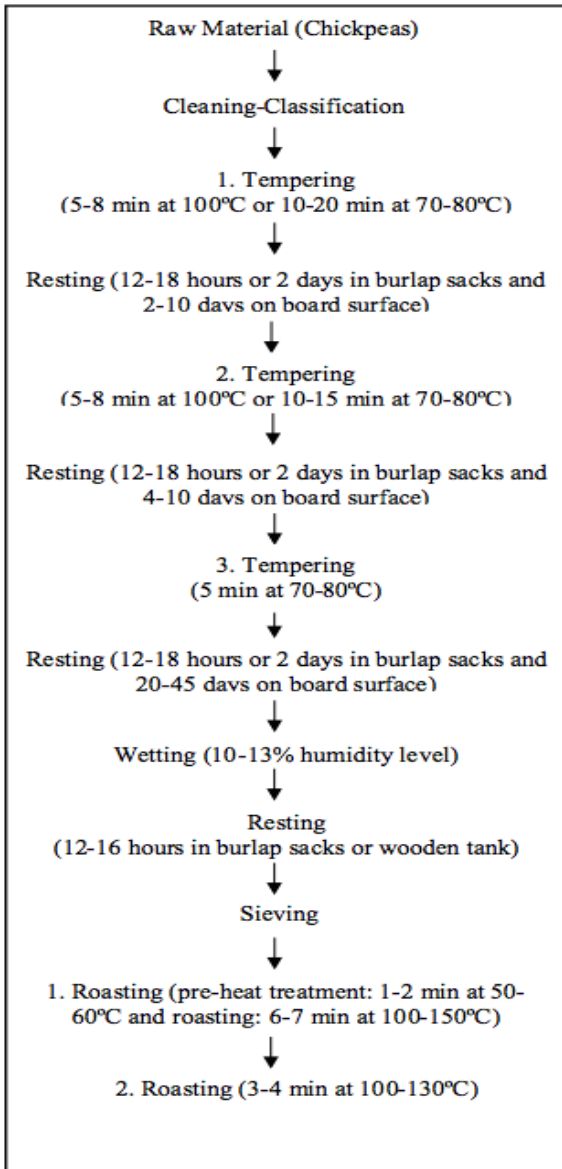


Figure 1. Yellow leblebi production flow chart

While traditionally open selling is more common in Turkey, Leblebi is also sold in sealed packaging in supermarkets. It is important to maintain the quality of food at every stage from production to the consumer's table. The most important factor that threatens human health in unpacked foods is that they

are open to contamination due to the environment they are in. It is thought to be important to control the sale in the open, which sets the groundwork for food poisoning (3).

This study aimed to compare the microbiological and chemical properties of leblebi samples taken from a factory in Çorum and leblebi samples sold to the consumer in the open to determine the effects of open sales on the microbial quality of leblebi samples.

MATERIAL and METHOD

Materials

Samples

In the study, a total of 45 spicy (sample no. 1-14), yellow (sample no. 15-30), and chocolate leblebi (sample no. 30-45) samples were taken from a factory and local suppliers located in Çorum city in the period of August/2019 - May/2020. One yellow (sample no. 17) and one chocolate (sample no. 32) samples taken from the factory and after being taken into sterile bags they were brought to our laboratory under aseptic conditions. Unpackaged leblebi samples were weighed in bags of 250 g and brought to our laboratory after the package was captured.

Methods

Chemical Analysis

In the study, moisture, salt, ash, and sugar determinations of leblebi samples were carried out. Moisture and ash determination was carried out according to AOAC (4). Salt determination in leblebi samples was done according to the Mohr method, and reductive and total sugar determinations were made according to Dinitrosalicylic Acid (DNS) (5) and phenol sulfuric acid (6) methods, respectively. In this part of the study, all experiments were carried out in parallel.

Microbiological Analysis

Preparation of dilutions

Appropriate serial dilutions were prepared for microbiological analysis of chickpea samples in the study. 25 g of each leblebi sample was placed

in a sterile stomacher bag and the sample was homogenized in 225 mL sterile 0.85% saline. For consecutive dilutions, 1 mL was taken from the previous dilution and added to 9 mL sterile saline.

Determination of total mesophilic aerobic bacteria count

In the study, Plate Count Agar (PCA) medium was used for mesophilic aerobic bacteria count. The medium was sterilized in an autoclave at 121°C for 15 minutes. After appropriate dilutions of leblebi samples were prepared, parallel inoculation was carried out by the surface spread method. Petri dishes were incubated at 30°C for 48 hours under aerobic conditions. Colonies that developed at the end of the incubation were counted as CFU (colony forming unit) per gram (7).

Determination of yeast and mold count

In the study, Potato Dextrose Agar (PDA) medium supplemented with 10% tartaric acid was used for the yeast-mold count. The medium was sterilized in an autoclave at 121°C for 15 minutes. After serial dilutions of leblebi samples were prepared, parallel cultivation was carried out by the surface spread method. Inoculated Petri dishes were incubated at 28°C for 48 hours under aerobic conditions. Colonies that developed at the end of the incubation were enumerated as CFU per gram (8).

Determination of *Staphylococcus aureus* count

At this stage of the study, parallel cultivation was carried out on the Baird Parker Agar medium supplemented with egg-yolk emulsion and potassium tellurite, which was sterilized at 121°C for 15 minutes, by spreading from the prepared dilutions to the surface. Petri dishes were incubated at 37°C for 24-48 hours under aerobic conditions. Typical black colonies that developed zone at the end of the incubation were counted as CFU per gram (9).

Determination of coliform group bacteria count

Violet Red Bile (VRB) Agar medium was used to count *Enterobacteriaceae*. The sterilized media in the water bath were inoculated by using the pour plate method, then the Petri dishes were incubated at 37°C for 18-24 hours. Colonies developed at the

end of the incubation were counted as CFU per gram. Bright pink-red colonies with a diameter of 0.5 mm or more were enumerated as coliform (10).

Statistical analysis

In the study, the SPSS software (SPSS 22.0) was used to determine the standard deviations of the chemical analysis results. The data were presented as mean \pm SD.

RESULTS

The chemical analysis results of spicy leblebi samples are presented in Table 1. When the results were examined, it was seen that the moisture contents (%) in the samples were changed between 2.75 ± 0.07 and 6.15 ± 0.07 . Ash contents (%) of the samples were in the 2.45 ± 0.07 - 6.05 ± 0.35 range. When the glucose concentrations in these samples were examined, it was determined that the glucose concentration (%) of sample 12 was quite high (2.91 ± 0.85) compared to other samples. The glucose concentration (%) in other spicy samples varied between 0.05 ± 0.00 and 0.79 ± 0.00 . The total sugar concentration (%) of the samples was determined in terms of sucrose and varied in the 1.34 ± 0.00 - 10.20 ± 0.00 range. The highest total sugar concentration was determined in sample 10, and the lowest total sugar concentration was determined in sample 14.

Moisture, ash, glucose, and total sugar concentration results of yellow leblebi samples are given in Table 2. The highest moisture content ($4.15\pm 0.07\%$) was determined in sample 16, and the lowest moisture content ($1.15\pm 0.07\%$) was determined in sample 19. Ash amounts (%) in the samples were close to each other and varied between 1.80 ± 0.08 - 2.79 ± 0.01 . In yellow leblebi samples, glucose concentration (%) changed in the 0.03 ± 0.00 - 0.31 ± 0.00 range. The lowest glucose concentration was determined in sample 28, while the highest glucose concentration was determined in sample 18. Besides, the total sugar concentrations (%) of the samples were quite different from each other and changed in the 1.83 ± 0.00 - 11.01 ± 0.00 range. The highest total sugar concentration was

determined in sample 30, while the lowest total sugar concentration was determined in sample 24. Among the yellow leblebi samples, sample 17 was provided from the factory. Moisture and ash content (%) in this

example was determined as 2.55 ± 0.35 and 2.65 ± 0.07 , respectively. The glucose and sucrose concentrations in sample no. 17 were determined as 0.07 ± 0.00 and 3.35 ± 0.00 , respectively.

Table 1. Chemical analysis results of spicy leblebi samples (%)

Sample No	Moisture	Ash	Glucose	Total sugar
1	5.95 ± 0.07	2.75 ± 0.07	0.20 ± 0.00	4.45 ± 0.00
2	4.25 ± 0.07	2.70 ± 0.14	0.20 ± 0.00	4.16 ± 0.00
3	2.75 ± 0.07	3.88 ± 0.00	0.36 ± 0.00	3.49 ± 0.00
4	3.60 ± 0.00	3.24 ± 0.02	0.79 ± 0.00	1.79 ± 0.14
5	4.20 ± 0.00	4.04 ± 0.14	0.25 ± 0.00	5.40 ± 0.00
6	5.75 ± 0.07	4.04 ± 0.14	0.25 ± 0.00	3.07 ± 0.00
7	4.60 ± 0.00	2.80 ± 0.57	0.25 ± 0.00	5.60 ± 0.00
8	5.00 ± 0.00	4.82 ± 0.24	0.44 ± 0.00	5.50 ± 0.00
9	4.75 ± 0.00	3.72 ± 0.14	0.27 ± 0.00	5.10 ± 0.00
10	4.15 ± 0.00	3.31 ± 0.04	0.15 ± 0.00	10.20 ± 0.00
11	5.65 ± 0.07	2.45 ± 0.07	0.17 ± 0.00	9.16 ± 0.21
12	5.10 ± 0.00	6.05 ± 0.35	2.91 ± 0.85	6.50 ± 0.00
13	4.55 ± 0.07	5.17 ± 0.10	0.20 ± 0.00	2.40 ± 0.00
14	6.15 ± 0.07	3.38 ± 0.07	0.05 ± 0.00	1.34 ± 0.00

Table 2. Chemical analysis results of yellow leblebi samples (%)

Sample No	Moisture	Ash	Glucose	Total sugar
15	3.25 ± 0.07	2.75 ± 0.07	0.04 ± 0.00	8.14 ± 0.00
16	4.15 ± 0.07	2.65 ± 0.07	0.19 ± 0.00	3.19 ± 0.00
17	2.55 ± 0.35	2.65 ± 0.07	0.07 ± 0.00	3.35 ± 0.00
18	3.10 ± 0.07	2.40 ± 0.00	0.31 ± 0.00	3.37 ± 0.00
19	1.15 ± 0.07	2.70 ± 0.04	0.08 ± 0.00	5.94 ± 0.00
20	3.00 ± 0.00	2.40 ± 0.04	0.20 ± 0.00	5.28 ± 0.14
21	2.65 ± 0.35	1.80 ± 0.08	0.20 ± 0.00	2.30 ± 0.00
22	2.75 ± 0.00	2.40 ± 0.00	0.20 ± 0.00	4.10 ± 0.00
23	2.10 ± 0.14	2.79 ± 0.01	0.18 ± 0.00	4.80 ± 0.00
24	2.12 ± 0.00	2.24 ± 0.08	0.18 ± 0.00	1.83 ± 0.00
25	2.25 ± 0.00	2.52 ± 0.01	0.06 ± 0.01	5.50 ± 0.00
26	2.72 ± 0.35	2.53 ± 0.01	0.06 ± 0.00	3.90 ± 0.00
27	3.15 ± 0.07	2.35 ± 0.07	0.05 ± 0.00	2.25 ± 0.00
28	4.00 ± 0.00	2.40 ± 0.00	0.03 ± 0.00	4.62 ± 0.14
29	1.90 ± 0.00	2.04 ± 0.45	0.09 ± 0.04	3.90 ± 0.00
30	3.05 ± 0.00	2.50 ± 0.02	0.14 ± 0.00	11.01 ± 0.00

Chemical analysis results of chocolate leblebi samples are given in Table 3. The moisture amount (%) of the chocolate leblebi samples was varied in the 1.10 ± 0.00 - 2.50 ± 0.00 range, and the ash amount (%) of chocolate leblebi samples was in the 1.00 ± 0.00 - 2.04 ± 0.03 range. The glucose and sucrose concentrations in chocolate leblebi samples were quite different from each other. The lowest glucose concentration was determined in sample 31 as $0.01\pm 0.00\%$ while the highest glucose concentration was determined in sample 45 as $0.62\pm 0.00\%$. The total sugar concentration

in the chocolate leblebi samples was higher than other analyzed leblebi samples as expected. While the lowest total sugar concentration was determined in sample 35 as $3.60\pm 2.83\%$, the highest total sugar concentration ($43.35\pm 0.00\%$) was determined in sample 42. Among the samples of chocolate leblebi, sample 32 was provided from the factory. Moisture and ash content (%) in this sample was determined as 1.90 ± 0.14 and 1.45 ± 0.07 , respectively. Glucose and sucrose concentrations (%) in sample 32 were determined as 0.70 ± 0.00 and 19.11 ± 1.27 , respectively.

Table 3. Chemical analysis results of chocolate leblebi samples (%)

Sample No	Moisture	Ash	Glucose	Total sugar
31	2.00 ± 0.00	1.60 ± 0.00	0.01 ± 0.00	4.16 ± 0.00
32	1.90 ± 0.14	1.45 ± 0.07	0.70 ± 0.00	19.11 ± 1.27
33	1.95 ± 0.07	1.75 ± 0.07	0.70 ± 0.00	16.57 ± 0.00
34	2.00 ± 0.00	1.68 ± 0.06	0.46 ± 0.00	8.53 ± 0.00
35	1.50 ± 0.00	1.74 ± 0.04	0.23 ± 0.00	3.60 ± 2.83
36	2.10 ± 0.00	1.70 ± 0.00	0.03 ± 0.00	22.34 ± 0.00
37	1.90 ± 0.00	1.65 ± 0.01	0.73 ± 0.00	11.42 ± 0.14
38	1.50 ± 0.00	1.40 ± 0.00	0.41 ± 0.00	10.30 ± 0.00
39	2.50 ± 0.00	2.04 ± 0.03	0.03 ± 0.00	25.60 ± 0.00
40	2.00 ± 0.00	1.46 ± 0.05	0.52 ± 0.00	9.80 ± 1.41
41	2.10 ± 0.00	1.37 ± 0.02	0.43 ± 0.00	10.00 ± 0.00
42	1.10 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.33 ± 0.00	43.35 ± 0.00
43	2.35 ± 0.21	1.35 ± 0.07	0.41 ± 0.00	14.46 ± 0.00
44	2.20 ± 0.00	1.57 ± 0.04	0.33 ± 0.60	31.70 ± 0.00
45	2.15 ± 0.00	1.30 ± 0.14	0.62 ± 0.00	13.95 ± 0.00

Microbiological analysis results of spicy leblebi samples are given in Table 4. The total number of total mesophilic aerobic bacteria (TMAB) in these samples varied from 4.10 to 7.72 log (CFU/g). The number of yeast-mold (YM) in these samples ranged between 2.74-5.73 log (CFU/g), while the number of *S. aureus* (SA) varied from 2.34 to 4.45 log (CFU/g). It was observed that the number of coliform bacteria (CB) in some spicy leblebi samples was below the detection limits (<10) and while the rest was in the 1.90-5.45 log (CFU/g) range. The number of TMAB in yellow

leblebi samples ranged from 2.00 to 6.34 log (CFU/g). The number of YM, SA, and CB in some yellow leblebi samples was below the detection limits. Besides, the number of YM, SA, and CB in the remaining samples ranged from 2.48-3.49, 1.00-4.34, and 1.30-6.96 (CFU/g), respectively (Table 5). In chocolate leblebi samples, the number of TMAB in 2 of 15 samples was below the detection limits (<100). It was determined that the number of TMAB in the remaining samples ranged from 2.30 to 7.62 (CFU/g). While the number of YM, SA, and CB in most chocolate leblebi samples were

below the detection limits, the highest number of YM sample 32 and the highest number of CB (3.04 (CFU/g)) (3.48 (CFU/g)) and SA (3.23 (CFU/g)) were obtained in was in sample 39 (Table 6).

Table 4. Microbiological analysis results of spicy leblebi samples (CFU/g)

Sample No	TMAB	YM	SA	CB
1	5.70	4.06	4.20	<1.00
2	5.78	4.07	3.05	1.90
3	4.30	2.78	2.88	3.41
4	5.34	3.64	4.15	3.18
5	5.07	3.81	3.97	<1.00
6	7.11	5.33	2.35	3.53
7	6.48	4.48	2.82	<1.00
8	4.90	4.21	3.60	3.46
9	7.48	3.72	4.45	5.45
10	7.72	4.48	2.34	2.59
11	4.72	3.02	3.18	<1.00
12	5.26	2.74	3.88	<1.00
13	6.74	5.73	4.45	3.32
14	4.10	3.08	2.81	<1.00

TMAB: Total mesophilic aerobic bacteria, YM: Yeast-Mold, SA: *S. aureus*, CB: Coliform bacteria

Table 5. Microbiological analysis results of yellow leblebi samples (CFU/g)

Sample No	TMAB	YM	SA	CB
15	2.74	<2.00	<1.00	<1.00
16	4.26	2.60	2.30	1.00
17	5.30	2.88	3.04	<1.00
18	2.00	3.41	<1.00	1.30
19	2.30	<2.00	<1.00	<1.00
20	4.04	<2.00	<1.00	<1.00
21	6.34	<2.00	<1.00	1.60
22	4.00	<2.00	<1.00	2.15
23	2.00	<2.00	4.34	3.40
24	3.38	<2.00	1.30	<1.00
25	4.74	2.48	1.48	2.75
26	4.26	3.49	<1.00	1.90
27	3.90	<2.00	1.90	2.80
28	2.48	<2.00	1.00	<1.00
29	3.30	<2.00	<1.00	6.96
30	5.45	3.36	<1.00	2.20

TMAB: Total mesophilic aerobic bacteria, YM: Yeast-Mold, SA: *S. aureus*, CB: Coliform bacteria

Table 6. Microbiological analysis results of yellow leblebi samples (CFU/g)

Sample No	TMAB	YM	SA	CB
31	2.30	<2.00	<1.00	<1.00
32	4.30	3.48	3.23	<1.00
33	<2.00	2.78	<1.00	1.60
34	2.78	<2.00	<1.00	2.85
35	3.72	2.30	<1.00	<1.00
36	4.46	<2.00	<1.00	<1.00
37	5.18	<2.00	<1.00	<1.00
38	5.90	<2.00	<1.00	<1.00
39	3.10	<2.00	2.00	3.04
40	4.84	2.30	2.00	2.57
41	4.60	<2.00	<1.00	2.11
42	<2.00	<2.00	1.30	<1.00
43	4.10	2.30	3.08	2.65
44	7.62	<2.00	<1.00	2.26
45	4.86	<2.00	<1.00	2.38

TMAB: Total mesophilic aerobic bacteria, YM: Yeast-Mold, SA: *S. aureus*, CB: Coliform bacteria

DISCUSSION and CONCLUSION

Roasting processes in leblebi production (see Figure 1) decrease the amount of moisture in chickpeas, so the amount of moisture in leblebi is quite low compared to raw chickpeas. Low moisture content extends the shelf life of leblebi. The moisture content of the yellow and chocolate leblebi samples examined in this study was as low as it should be. However, the amount of moisture in some spicy leblebi samples was slightly higher than the others. The reason for this is that the seasoning step may slightly increase the amount of moisture. It was seen that the amounts of ash in yellow and chocolate leblebi samples tested in this study were close to that of raw chickpeas. In spicy leblebi samples, the amount of ash increased as expected, due to the added seasoning powder. While the glucose concentration in leblebi samples was determined within the range similar to that of raw chickpeas, the total sugar concentration in chocolate leblebi was higher depending on the added sucrose.

Researches showed that the amount of moisture and ash in the raw chickpea (%) ranged between 7.7-10.8 and 2.43-3.53, glucose concentration (%) 0.1-0.7, and total sugar concentration in the range of 3.10-15.2 (11-18). In a study conducted by Özbey (17), the moisture, ash, and total carbohydrate amounts (%) in yellow leblebi were reported to be 3.31, 2.49, and 62.13, respectively. Another study reported that the amount of ash in yellow leblebi ranged from 2.52 to 2.80% (18). Simsek et al. (15) reported that moisture and ash content (g/kg) of a yellow leblebi sample was 31.76 and 29.71, respectively. In another study conducted by Özbey and Görgülü (16), it was stated that the moisture content (%) of a total of 45 yellow roasted chickpea samples varied between 0.89 and 7.53 and the amount of ash (%) varied between 2.30 and 5.92. In a review, it was emphasized that the average amounts of moisture and ash in yellow leblebi (%) were 6.42 and 2.80, respectively, while dextrin and sugar concentrations (%) were 1.48 and 1.97, respectively (11). It is seen that the results

of moisture and ash analysis in this study are quite compatible with the results obtained in the literature

As far as we know, there is no study in the literature in which microbiological characterization of leblebi is performed. According to the Microbiological Criteria Announcement of Turkish Food Codex, the maximum number of TMAB and YM in nuts including leblebi must be 5 and 4 logs (CFU/g), respectively. International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF) suggests testing *Enterobacteriaceae* in dried legumes as an indication of either post-processing contamination or inadequate hygiene (19). According to NSW Authority, *Enterobacteriaceae* numbers must be less than 4 log (CFU/g) in ready-to-eat foods including dried legumes (20).

Our results showed that the number of TMAB in almost all of the spicy leblebi samples sold unpackaged was above the legal limits. It was determined that in five of the 14 spiced chickpea samples, YM numbers were above the legal limit. The number of CB in only one of the samples was above the acceptable limit. In the production of spicy leblebi, yellow leblebi obtained from the factory are brought to the dealer, and spice mix is added during the final roasting process that takes place in the shop. This last process in the shop, microbial contamination from spices, and unpackaged sale may be increased the number of TMAB, YM, SA, and CB in almost all spicy samples compared to the sample taken from the factory (sample no. 17). When the microbiological analysis results of the unpackaged yellow leblebi samples were examined, it was found that the number of TMAB in only two of these samples and the number of CB in one of them were above the legal limits.

In this study, it was determined that the number of TMAB, YM, and CB in the chocolate leblebi sample

(sample no. 32) taken from the factory was complied with the legal limits. Three of the 15 samples in total did not meet legal limits in terms of the number of TMAB. The numbers of YM and CB in all of the chocolate leblebi samples studied were below the recommended limits.

The water activity of chickpeas is generally below 0.65, and only some xerophilic fungi and yeasts can grow. The presence of *S. aureus* in the leblebi may be associated with cross-contamination. This cross-contamination usually occurs in foods sold unpackaged, by customers or employees handling products without taking any precautions, such as wearing gloves. Analysis results in this study showed that open selling did not increase the SA number of yellow and chocolate leblebi samples compared to factory samples. But, the number of SA in spicy leblebi samples has increased. We believe this was caused by cross-contamination from staff during the seasoning process that took place in the shop.

In this study, the effects of unpacked sales on the chemical and microbiological properties of leblebi samples were investigated. The research was initiated by expecting that the amount of moisture and microbial load in leblebi samples sold in open would be higher than leblebi samples obtained from the factory. However, the research results showed that the sale of leblebi (yellow and chocolate) in the open did not affect its chemical and microbiological properties. These results showed that the conditions of sale of leblebi were hygienic and virtually risk-free microbiologically. However, the seasoning stage of the spicy leblebi increased the microbial load due to cross-contamination in the shop. For this reason, it is recommended that microbial control of leblebi be carried out frequently in terms of public health.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to express their thanks to The Scientific and Technological Research Council of Turkey (Project no: 1919B011900802) for the financial support of this study.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study does not require Ethics Committee Approval.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Gürsul I, Batu A. Geleneksel Ve Modern Yönteme Göre Ağın Leblebisi Üretimi. *Gıda Teknoloji Derg*, 2010; 5 (1): 57-65.
- www.fao.org, Erişim tarihi: 10.02.2019.
- Sertaç A, Kapusuz F. Açıkta Satılan Gıdalar: Öğrencilerin görüşleri ve tercih etme nedenleri üzerine bir araştırma. *Gıda Teknoloji Derg*, 2010; 5 (3): 25-35.
- AOAC. Official methods of analysis of AOAC international. Maryland, 1997.
- Miller GL. Use of Dinitrosalicylic Acid Reagent for Determination of Reducing Sugar. *Anal Chem*, 1959; 31 (3): 426-8.
- Dubois M, Gilles KA, Hamilton JK, Rebers PA, Smith F. Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances. *Anal Chem*, 1956; 28 (3):350.
- Carrizosa E, Benito MJ, Ruiz-Moyano S, Hernández A, Villalobos M del C, Martín A. Bacterial communities of fresh goat meat packaged in modified atmosphere. *Food Microbiol*, 2017; 65: 57-63.
- Çelikel GA, Gürbüz S, Akın M, Palabiçak B. Mardin İlinde Satışa Sunulan Endüstriyel ve Geleneksel Yöntemle Üretilen Yoğurtların Kalite Kriterlerinin Araştırılması. *ADÜ Ziraat Derg*, 2020; 17 (2): 221-6.
- Koçyiğit A, Karaboz İ, İzmir'de Çeşitli Marketlerde Satışa Sunulan Tavuk ve Hindi Etlerinde *Staphylococcus aureus* Aranması, Sayımı ve Tanımlanması. *Gıda*, 2005; 30 (4): 281-5.
- Çitak S, Gündoğan N, Kala E. Evaluation of Coliform and Enterococcus as Fecal Indicator Bacteria in Frozen Meat and Vegetables in Ankara. *Türk Hij Den Biy Derg*, 2009; 39 (4): 145-51.
- Coşkun Y, Karababa E. Leblebi: A roasted chickpea product as a traditional turkish snack food. *Food Rev Int*, 2004; 20 (3): 257-74.
- Daur I, Khan IA, Jahangir M. Nutritional Quality of Raw and Soaking Compared To Pressure-Cooked (*Cicer arietinum* L.) Seeds. *World J Pharm Pharm Sci*, 2015; 4 (5): 669-83.
- Jukanti AK, Gaur PM, Gowda CLL, Chibbar RN. Nutritional quality and health benefits of chickpea (*Cicer arietinum* L.): A review. *Br J Nutr*, 2012; 108 (1), 11-26.
- Rachwa-Rosiak D, Nebesny E, Budryn G. Chickpeas—Composition, Nutritional Value, Health Benefits, Application to Bread and Snacks: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2015; 55 (8): 1137-45.
- Simsek S, Herken EN, Ovando-Martinez M. Chemical composition, nutritional value and in vitro starch digestibility of roasted chickpeas. *J Sci Food Agric*, 2016; 96 (8): 2896-905.
- Özbey F, Görgülü M. Survey of trace element and dietetic fiber composition of “Leblebi” which is a local snack food consumed in Turkey. *Food Sci Technol*, 2016; 36 (2): 351-5.
- Özbey F. Effect of traditional processing steps on chemical and nutritional composition of leblebi. *Acta Aliment*, 2017; 46 (3): 290-6.
- Sağlam H, Aseydim AC. Leblebi Üretiminde İkinci Kavurma Koşullarının Leblebi'nin Fizikokimyasal Özellikleri ve Duyusal Kalitesi Üzerine Etkisi. *Harran Tarım ve Gıda Bilim Derg*, 2017; 21(3): 279-92.
- Swanson KM. *Microorganisms in Foods* 8. 1. edition. Boston; Springer, 2011.
- New South Wales (NSW Food Authority). Microbiological quality guide for ready to-eat foods. A guide to interpreting microbiological results. NSW Food Auth, 2009; (July): 9.

Geriatrik enfeksiyonların epidemiyolojisi ve mortaliteye etkili faktörler

Epidemiology of geriatric infections and factors affecting mortality

Sabahat ÇEKEN¹ (ID), Duygu MERT¹ (ID), Göknuş YAPAR TOROS¹ (ID), Yüksel KOLUKISA¹ (ID), Habip GEDİK² (ID), Gülşen İSKENDER¹ (ID), Mustafa ERTEK¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Geriatrik hastalarda, enfeksiyon hastaneye yatmayı gerektiren en önemli nedenlerden biridir. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hastalarda hastanede yatarak tedavi gerektiren enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları ve mortaliteye etkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Beş yüz yataklı eğitim ve araştırma hastanesi enfeksiyon hastalıkları kliniğinde, Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen, 65 yaş ve üstündeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cins, komorbidite, kullandığı ilaç sayısı, enfeksiyonun kaynağı gibi demografik veriler kaydedildi. Ölen ve sağ kalan hastaların klinik ve laboratuvar verileri, üreme olmuşa kültür sonuçları kaydedildi. Mortaliteye etkili faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 205 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 75.06 ± 7.33 idi ve hastaların 117'si (57%) kadındı. Enfeksiyonların 56'sı (27.3%) sağlık bakımı ile ilişkili idi. Hastaların %95.1'inin en az bir komorbiditesi vardı. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, malignite, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı idi. Hastalardan %86,5'i en az bir ilaç kullanmakta idi. Hastaların sürekli kullandığı ilaç sayısı

ABSTRACT

Objective: Infection is one of the common reasons requiring hospitalization in geriatric patients. In this study, it was aimed to investigate the epidemiology, clinical and laboratory findings, and factors affecting mortality in inpatient geriatric infections.

Methods: Patients aged ≥ 65 , who were followed up in the infectious diseases ward of the 500-bed training and research hospital, between January 2016 and December 2018, were included in the study. Demographic data such as age, sex, comorbidity, number of drugs used, source of infection of the patients were recorded. Clinical and laboratory data of the survivors and nonsurvivors, and results of the cultures were recorded. Factors affecting mortality were also evaluated.

Results: Two hundred and five patients were included in the study. The mean age of the patients was 75.06 ± 7.33 and 117 (57%) of them were female. Fifty six (27.3%) of the infections were healthcare related. Ninety-five percent of the patients had at least one comorbidity. The most common comorbidities were hypertension, malignancy, diabetes mellitus, and coronary artery disease. Eighty-six point five percent of the patients were using at least one drug. The mean

¹Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
²Istanbul Bakırköy Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul



İletişim / Corresponding Author : Sabahat ÇEKEN

Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle / Ankara

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

Geliş Tarihi / Received : 27.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 30.05.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.57704

Çeken S, Mert D, Yapar Toros G, Koluksa Y, Gedik H, İskender G, Ertek M. Geriatrik enfeksiyonların epidemiyolojisi ve mortaliteye etkili faktörler. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 545 - 554

ortalama 3.8 ± 2.86 adet idi. Hastaların en sık yatış tanıları pnömoni (%37), üriner sistem enfeksiyonu (%30,7) ve yumuşak doku enfeksiyonu (%19,5) idi. Hastaların %49,7'si son üç ayda antibiyotik kullanmıştı ve %35,6'sı en az bir defa hastanede yatarak tedavi görmüştü. Kronik böbrek yetmezliği olması, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon, başlanan antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılması ve yoğun bakım ihtiyacı olması mortalite açısından risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç: Yaşlı hastalarda yaşlanmanın fizyolojik etkileri ve eşlik eden hastalıklar enfeksiyona zemin hazırlamakta, buna bağlı olarak da sık antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış görülmektedir. Bu hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinde dirençli enfeksiyon etkenleri göz önünde bulundurulmalı, fakat çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, geriatric enfeksiyon, mortalite

number of drugs used by the patients was 3.8 ± 2.86 . The most common diagnoses of the patients were pneumonia (37%), urinary system infection (30.7%), and soft tissue infection (19.5%). Forty-nine point seven percent of the patients had used antibiotics and 35.6% had been hospitalized at least once during the last three months. Chronic kidney failure, healthcare-associated infection, a need to change in the initial antibiotic treatment and the need for intensive care were found to be risk factors for mortality.

Conclusion: Physiological effects of aging and comorbidities predispose to infection in elderly patients, resulting with frequent antibiotic use and hospitalization. Infections with resistant microorganisms and drug-drug interactions due to multiple drug use should be taken into consideration in empirical antibiotic treatment of these patients.

Key Words: Geriatrics, geriatric infection, mortality

GİRİŞ

Yaşlı nüfusu dünya genelinde gittikçe artmaktadır. Bin dokuz yüz yılında, sadece 15 milyon insan 65 yaş ve üzerinde iken (dünya nüfusunun %1'i), 2000 yılında 605 milyon kişi bu yaş grubundaydı (dünya nüfusunun %10'u) ve 2050 yılında bu sayının 2 milyara (dünya nüfusunun yaklaşık %22'si) çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Dünyada 65 yaş ve üzerinde yaşamış olan tüm insanlardan yarısının şu anda hayatta olduğu tahmin edilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaş üstü insan sayısının 2010 ile 2040 arasında ikiye katlanması beklenmektedir (3).

Ülkemizde yaşlı nüfus, 1935 yılında 628.041 bin iken, 2019 yılında 7 milyon 550 bin 727 kişi oldu. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise %9,1'e

yükseldi. Yapılan nüfus tahminlerine göre yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9; 2040 yılında %16,3; 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir (4).

Yaşlanmak hayatın doğal bir parçası olmasına rağmen, yaş ilerledikçe enfeksiyon hastalıkları ile karşılaşma riski artarken, geçirilen enfeksiyonların şiddeti de ağırlaşabilir. Bu enfeksiyonlar sonucu yaşam kalitesini azaltan komplikasyonlar gelişebilir, hatta ölüme sonuçlanabilir (5). Altmış beş yaş ve üstü olarak tanımladığımız yaşlılık döneminde, enfeksiyon sıklığını arttıran pek çok faktör mevcuttur. Bunlar; hücrel ve humoral bağışıklığın azalması; öksürük, dolaşım ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik işlevlerin bozulması; enfeksiyonla ilişkili kronik hastalıkların

görülme sıklığında artış; immüno-supresif ilaç kullanımı ve toplu yaşam gibi faktörlerdir (3).

Bu hasta grubu ile karşılaşma sıklığımız artmaya devam edecektir. Bu nedenle yaşlı hastalarda görülen enfeksiyonların epidemiyolojisi ve kliniği önem kazanmaktadır. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hastalarda hastanede yatarak tedavi gerektiren enfeksiyon hastalıkları, bu hastalıklara neden olan etkenlerin epidemiyolojisi ve mortaliteye etkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2016- Aralık 2018 tarihleri arasında, Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatarak takip edilen, 65 yaş ve üstündeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, enfeksiyon kaynağı (toplum kaynaklı, sağlık bakım ilişkili), başvuru şekli, ek hastalıkları, kullandıkları ilaç sayısı, son 3 ayda hastaneye yatış veya antibiyotik kullanma hikayesi, santral venöz kateter, idrar sondası veya nefrostomi kateteri varlığı kaydedildi. Hastanın yatış tanısı, ilk başlanan antimikrobiyal tedavi, tedavi değişikliği olduysa gerekçesi, tedavinin sonucu kaydedildi.

Hastanın yatış tanısı pnömoni ise CURB-65 skoru kaydedildi. Hastalardan ateşli oldukları dönemde en az 2 set (bir set=bir aerob, bir anaerob şişe) kan kültürü alındı. Hastanın tanısına yönelik idrar, balgam, yara veya vücut sıvıları gibi materyallerden de kültür ve Gram boyama yapıldı. Alınan kültür sonuçları ve üreyen mikroorganizmaların direnç paterni kaydedildi.

Laboratuvar-parametrelerinden; yatış günü, 3. gün ve taburculuk (ex olduysa o günkü) sırasındaki beyaz küre ve CRP değerleri ve yatış günündeki glukoz, alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi sonuçları ve mortaliteye etkili faktörler incelendi.

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon; hastaların sağlık bakımı alırken edindikleri enfeksiyonlardır. (hastane, uzun süreli bakım kliniği, aile hekimliği klinikleri, evde bakım ve ayakta bakım). Çalışmamızda hastaneye yattıktan en az 48 saat sonra veya sağlık hizmeti aldıktan sonraki 30 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon olarak tanımlandı (6,7).

Altmış beş yaş ve üstünde olup Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde en az 48 saat takip edilmiş ve klinik ve laboratuvar olarak bir enfeksiyon hastalığı olduğu gösterilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Altmış beş yaş altında olan, Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde 48 saatten kısa süreli takip edilmiş veya klinik ve laboratuvar bulgularla bir enfeksiyon saptanmayan hastalar olarak çalışmadan dışlandı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.10.2020 tarihli ve 2020-10/848 karar numaralı onay alındı.

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($\text{ort} \pm \text{ss}$), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki ayrı grupta numerik veriler Student-t test ve Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki Kare testi ve Fischer' s Exact test kullanıldı. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 65 yaş ve üstü 205 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 75.06 ± 7.33 idi (yaş aralığı: 65-94), hastaların 117'si (%57) kadındı. Enfeksiyon 149 (%72.6) hastada toplum kökenli iken 56 (%27.3) hastada sağlık bakımı ile ilişkili idi. Hastaların 98'i (%47.8) Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinden, 77'si (%37.6) Acil servisten yattı ve 30'u (%14.6) diğer kliniklerden devralındı. Hastaların 195'inin (%95.1) en az bir komorbiditesi vardı.

En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (HT) (%60,4), malignite (%39), diabetes mellitus (DM) (%38) ve koroner arter hastalığı (KAH) (%28,7) idi. Hastalardan 180'i (%86,5) en az bir ilaç, 157'si (%75,4) en az 2 ilaç kullanmakta idi. Hastaları sürekli kullandığı ilaç sayısı ortalama 3.8 ± 2.86 adet idi. Hastaların %49,7'si son üç ayda antibiyotik kullanmıştı ve %35,6'sı en az bir defa hastanede yatarak tedavi görmüştü. Son bir yılda cerrahi geçirme oranı ise %21,4'tü.

Hastaların yatarak tedavi görmesine neden olan enfeksiyon hastalıkları ise en sık pnömoni (%37), üriner sistem enfeksiyonu (%30,7) ve yumuşak doku enfeksiyonu (%19,5) idi. Hastaneye pnömoni ile yatan

hastaların CURB-65 skorlarına baktığımızda 26'sının (%34,2) 1, 30'unun (%39,4) 2, 18'inin (%23,6) 3 ve 2'sinin (%2,6) 4 idi.

Hastalara en sık başlanan antibiyotikler ertapenem (%26,5), ampisilin-sulbaktam (%13,6) ve seftriakson (%13,1)-idi. Tedavi sonucunda 12 (%5,8) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken 7 (%3,4) hasta kaybedildi. Hastaların 72'sinde (%35,1) antibiyotik değişikliği gerekmiştir. Bunun sebebi 49'unda (%68) klinik yanıtızlık, 13'ünde (%18) dirençli üreme, 6'sında (%8,5) etkene yönelik tedaviyi daraltma amacı ile ve 4'ünde (%5,5) yan etki görülmesidir. Hastaların demografik veri ve klinik bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verisi ve klinik bulguları

Veri	Bütün hastalar n=205(%)
Yaş,ortalama±ss	75,06±7,33
Kadın cinsiyet, n(%)	117 (57)
Toplum Kaynaklı Enfeksiyon, n (%) Sağlık bakım ilişkili Enfeksiyon, n(%)	149(72.7) 56(27.3)
Nerden yatmış Poliklinik: Acil servis Başka Klinik:	98(47,8) 77(37.6) 30(14.6)
Huzurevinde kalıyor mu	2(0.97)
Komorbiditeler Hipertansiyon, n(%) Malignite, n (%) Diabetes mellitus, n(%) Koroner Arter Hastalığı, n (%) KOA, n (%) Böbrek Yetmezliği, n(%) Serebrovasküler Olay, n (%) Alzheimer, n(%) Benign prostat Hiperplazisi Tiroid hastalığı Parkinson Diğer, n (%)	124(60.4) 80 (39) 78(38) 59(28,7) 40(19.5) 15(7.3) 11(5,3) 23(11.2) 18(8.7) 10(4,8) 4(1,9) 15(7.3)
Kullandığı ilaç sayısı	3.8 ± 2.86
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı, n(%)	102(49.7)
Son 3 ayda hastaneye yatış, n (%)	73(35.6)
Son bir yılda geçirilmiş cerrahi, n(%)	44(21.4)

Tablo 1 (devamı). Hastaların demografik verisi ve klinik bulguları

Veri	Bütün hastalar n=205(%)
İdrar sondası varlığı	28(13.6)
Nefrostomisi varlığı	9(4.3)
Santral Kateter varlığı	6(2.9)
Dekübit Ülseri varlığı	3(1.4)
Yatış tanısı	
Pnömoni	76(37)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	63(30,7)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	40(19.5)
Akut Gastroenterit	5(2,43)
Sepsis	4(1,95)
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	4(1,95)
Nedeni Bilinmeyen ateş	4(1,95)
Artrit	3(1.4)
Diğer	6(2.9)
Başlangıç antimikrobiyal	
Ampisilin-sulbaktam	28(13.6)
Seftriakson	27(13.1)
Ertapenem	34(16.5)
PiperasilinTazobaktam	25(12.1)
Lefloksasin/moksifloksasin	6(2.9)
Meropenem/imipenem	11(5.3)
Seftriakson+klaritromisin	24(11.7)
Seftriakson+klaritromisin+Oseltamivir	3(1.4)
Siprofloksasin+Metronidazol	4(1.9)
Sefepim+Klaritromisin	2(0.9)
PiperasilinTazobaktam+Klaritromisin	14(6.8)
PiperasilinTazobaktam+Klaritromisin+Oseltamivir	3(1.4)
PiperasilinTazobaktam+Glikopeptid	4(1.9)
Meropenem/imipenem+ Klaritromisin	2(0.9)
Meropenem/imipenem+Glikopeptid	4(1.9)
Kolistin+ Tigesiklin	2(0.9)
Diğer	7(3.4)
Toplam yatış günü	9.6±5.86
Antibiyotik değişikliği gerekmiş mi, n (%)	72(35.1)
Cerrahi gerekmiş mi, n (%)	10(4.8)
Yoğun bakım ihtiyacı olmuş mu, n (%)	12(5.8)
Mortalite, n (%)	7(3.4)

Altmış beş hastada (%31.7) enfeksiyon kültürde üreme ile kanıtlanmıştır. Bunların 35'i (%53,8) idrar 15'i (%23) kan, 11'i (%16,9) yara/abse kültürüdür. İdrar kültürlerinde en sık üreyen etkenler *Escherichia coli* (*E. coli*), (% 67,6) ve *Klebsiella spp.* (%11,7) idi. Kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar *E.*

coli (%53,3), *Klebsiella spp.* (%13,3) ve enterokoklar (%13,3) idi. Abse kültürlerinde en sık üreyen etken ise *Staphylococcus aureus*'tu (%36.3) .Kültür sonuçları, etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kültür sonuçları

	Etken mikroorganizma
48 Gram negatif	32 <i>Escherichia coli</i> (21 GSBL+) 7 <i>Klebsiella pneumonia</i> (5 GSBL+, 2 karbapenem R) 4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 karbapenem R) 1 <i>Enterobacter spp</i> 1 <i>Proteus spp</i> 1 <i>Sfingomonas paucimobilis</i>
16 Gram pozitif	7 <i>Enterococcus spp</i> (1 VRE) 6 <i>Stafilococcus aureus</i> (1MRSA) 2 Koagülaz negatif stafilokok (2MRKNS)

VRE: vankomisin dirençli enterokok; MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*; MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok; GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz; R: dirençli

Tablo 3. Sağkalan ve ölen hastaların klinik bulguları

	Hayatta kalanlar n=198	Hayatını kaybedenler n=7	P
Yaş	75.1±7.33	74.7±8.66	0,765
Kadın cinsiyet n(%)	116 (58.5)	4(57.1)	0,939
Komorbidite n (%)			
Hipertansiyon	121(61.1)	3(42.8)	0,438
Malignite	78(39.3)	2(38.5)	0,707
Diabetes mellitus	75(37.8)	3(42.8)	0,113
Koroner Arter Hastalığı	57(28.7)	2(38.5)	0,713
KOAH	38(19.1)	2(38.5)	0,624
Kronik Böbrek Yetmezliği	12(6)	3(42.8)	0,009
Serebrovasküler olay	10(5)	1(14.2)	(OR:0,86, CI:0,017-0,419)
Alzheimer	21(10.6)	2(38.5)	0,324
			0,607
Acil servisten yatış	73(36.8)	4(57.1)	0,429
Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon	49(24.7)	5(71.4)	0,015 (OR: 0,132 CI: 0,025-0,7)
Tanı:			
Pnömoni	72(36.3)	4(57.1)	0,427
Üriner Sistem Enfeksiyonu	62(31.3)	1(14.2)	0,442
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	40(20.2)	0	0,213
Akut Gastroenterit	5(2.5)	0	0,839
Sepsis	3(1.5)	1(14.2)	0,131
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	4(2)	0	0,869
Nedeni Bilinmeyen ateş	4(2)	0	0,869
Artrit	3(1)	1(14.2)	0,131
Kullandığı ilaç sayısı	3.77±2.87	3.75±2.89	0,876
Son 3 ayda hastaneye yatış	69(34.8)	4(57.1)	0,250
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	97(48.9)	5(71.4)	0,279
Son 1 ayda kemoterapi alımı	22(11.1)	1(14.2)	0,571
Antibiyotik değişikliği	66(33.3)	6(85.7)	0,008 (OR: 0,083 CI: 0,01-0,7)
Yoğun bakımda tedavi	6(3)	6(85.7)	0,0001 (OR: 0,005 CI: 0,001- 0,05)

OR: Odds oranı; CI: Güvenlik aralığı

Ölen ve sağ kalan hastaların klinik bulguları incelendiğinde; her iki grupta yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği dışındaki komorbiditeler, enfeksiyon tanısı, kullandığı ortalama ilaç sayısı, son 3 ayda antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kronik böbrek yetmezliği, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon, başlanan antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılması ve yoğun bakım ihtiyacı ölen hastalarda

daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). Laboratuvar bulguları açısından bakıldığında kreatinin değeri dışında diğer parametrelerde her iki grupta anlamlı bir fark saptanmadı. Kreatinin değeri ise kaybedilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,009$). Ölen ve sağ kalan hastaların klinik bulguları Tablo-3'te, laboratuvar bulguları Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Sağkalan ve ölen hastaların laboratuvar bulguları

	Sağkalanlar (n: 198)	Ölen hastalar (n: 7)	P
Başlangıç WBC (IQR)	11230.55±6981.61	11273.58±7726.40	0,987
3. gün WBC (IQR)	8721±5396.19	8747.93±5116.38	0,981
Tedavi sonu WBC(IQR)	7604±4043.29	8338.20±4748.75	0,639
Başlangıç CRP (IQR)	116.55±88.82	115.24±86.90	0,969
3. gün CRP (IQR)	84.65±68.13	89.16±70.75	0,863
Tedavi sonu CRP	49.34±50.19	48.28±53.41	0,956
Başlangıç Glukoz(IQR)	139.54±72.33	132±62.52	0,785
Başlangıç BUN (IQR)	22.01±10.99	23.19±11.75	0,793
Kreatinin (IQR)	1.12±0.58	1.52±0.4	0,009
Albumin (IQR)	3.17±0.55	3.2±0.58	0,887
0. gün ALT (IQR)	24.3±28.26	28.35±33.60	0,711
0. gün AST (IQR)	32.4±26.85	35.26±27.89	0.782

IQR: Çeyrek dilimler arası aralık

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaşlı hastalarda yatarak tedavi edilen enfeksiyonları incelediğimiz çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması 75,06±7,33 olarak bulundu. Bu oran ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda yaş ortalaması 75.16± 6.67- 76.8 ± 7.3 -ile bizim çalışmamıza yakındı. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda kadın oranı % 57 iken diğer çalışmalarda %51 ve 49,5 arasında olup ile bizim oranımızdan daha düşüktü (8,9).

Yaş ilerledikçe organ fonksiyonlarında bozulma ile birlikte ek hastalıklar da artmaktadır. Çalışmamızda

hastaların % 95'inin en az bir komorbiditesi mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler HT (%61,1), malignite (%39,3) ve DM (%37,8) idi. Ülkemizden yapılan geriatrik enfeksiyonların incelendiği bir çalışmada komorbidite oranı %86,2 ve en sık görülen kronik hastalıklar HT, KAH ve DM idi (8). Kurtaran ve arkadaşlarının, yatarak takip edilen geriatrik hastalarda yaptıkları, çok merkezli nokta prevalans çalışmasında ise hastaların %87,3'ünde en az bir komorbidite mevcuttu ve ilk 3 komorbidite HT, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve DM idi (10). Bizim çalışmamızda kanser hastalarının oranının yüksek olmasının nedeni, hastanemizin onkoloji hastalarının takip edildiği bir hastane olması nedeniyle olabilir.

Yaşlılarda kronik hastalıkların artmasıyla beraber ilaç kullanımında da artış olmaktadır. Yaşlılarda birçok ilacın bir arada kullanılmasına bağlı olarak ilaçlar birbirinin etkisini arttırıp azaltabilir veya kullanılan ilaçlar var olan başka hastalıkları arttırabilir. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle ilaç yan etkisi de bu hasta grubunda gençlerden daha sık görülür. Kutsal ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, yaşlıların %84.7'sinin sürekli kullandığı bir ilacın olduğu gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da, bu sonuca benzer olarak, hastalarımızın %86,5'i en az bir ilaç kullanmakta idi. Hastalarımızın kullandığı ortalama ilaç sayısı ise 3.8 ± 2.86 idi. (0-12). Ülkemizde huzurevinde yaşayan yaşlıların incelendiği bir çalışmada ortalama olarak kullanılan ilaç sayısının kadınlarda 3.59, erkeklerde ise 2.39 olduğu bildirildi (12).

Hastanede yatarak takip ettiğimiz hastalarımızın en sık tanıları pnömoni (%36,3), üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) (%31,3) ve yumuşak doku enfeksiyonu (YDE) (%20,2). Bu oran literatürle uyumludur. (-8,10) Yaşlanma ve pnömoni-arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir. Kendisi de bakteriyel pnömoniden ölen Sir William Osler, ders kitabında, pnömoniyi yaşlıların arkadaşı olarak tanımlamıştır (13). Yatan hastalardan 65 yaş üstündekilerde pnömoni oranının daha genç hastalardan 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (14). Pnömoni için hastaneye yatış oranları da son 15 yılda önemli ölçüde artmıştır. İlginç olarak pnömoni nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortaliteye etkili faktörler arasında yaş tek başına etkili değilken, komorbideteler nedeniyle bu hastalarda ölüm daha sık olmaktadır (3). Bizim çalışmamızda kaybedilen hasta sayısı az olmakla beraber, ölen 7 hastanın 4'ü pnömoni nedeni ile takip edilmekteydi.

Çalışmamızda hastaneye yatmayı gerektiren en sık ikinci neden ÜSE idi. ÜSE hafif enfeksiyondan mortal seyreden bir sepsise kadar geniş bir klinik tabloda görülür. Akut üst ÜSE olan yaşlı hastalarda hemodinamik instabilite, genç hastalara göre daha yaygındır ve genellikle parenteral antimikrobiyal

tedavi ve hastaneye yatış gerekir. Sepsis ve buna bağlı ölüm yaşla ters orantılı olarak artar (15). Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni E. coli, Proteus mirabilis ve Klebsiella spp.gibi gram negatif basillerdir (16). Bizim çalışmamızda da en sık üreyen etkenler E. coli ve Klebsiella pneumoniae idi. Bu etkenlerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği yüksek olduğundan çalışmamızda en sık kullanılan antibiyotik ertapenem oldu. Yaşlı hastalarda dirençli etkenlerle olan üriner sistem enfeksiyonları gençlerden daha sık görülmektedir. Literatürde ileri yaşın GSBL pozitif etkenle enfeksiyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (17).

Yaş ilerledikçe cilt enfeksiyonlarının sıklığı da artar. Yaşa bağlı değişiklikler cildin travmaya direncini azaltır ve kolajen kaybından dolayı yara iyileşmesi yavaşlar. Küçük mekanik travmalar sonrası cilt selülit gibi bakteriyel bir enfeksiyon gelişebilir. Bizim yatırarak takip ettiğimiz geriatric hastalarımızın yaklaşık beşte birinde yumuşak doku enfeksiyonu mevcuttu. Türkiye'den yapılan çalışmalarda bu oran %7,6-31,2 arasında bulunmuştur (10, 18). Bizim oranımız da mevcut oranlara benzerdi.

Toplam yatış süresi, enfeksiyon odağı, parenteral antibiyotik gereksinimi, ek hastalıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama yatış süresi 9.6 ± 5.86 gündü. Ülkemizde geriatric enfeksiyonların incelendiği diğer iki çalışmada bu süre bizim çalışmamızla benzer olarak 9.7 ± 8.2 ve 10.56 ± 6.2 gün olarak bildirilmiştir (19, 20).

Çalışmamızda tespit edilen ölüm oranı %3,4 (n:7) iken ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda bu oran % 4.9-% 24.2 gibi geniş bir aralıkta raporlanmıştır (18, 21). Mortalite ile ilişkili faktörlere baktığımız zaman; hastalarda böbrek yetmezliği olması, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon, antibiyotik değişikliği gereksinimi ve yoğun bakım ihtiyacı olmasının kaybedilen hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Ölen hastalarımızın sayısı az olduğundan, çoklu değişkenli analiz ile mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri belirlenemedi.

Taiwan'dan yapılan bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliğini ileri yaşta hastalarda bütün nedenlerden mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (22). ABD'de sepsis ve pnömoniden ölüm oranı diyaliz hastalarında genel popülasyondan yüksek bulunmuştur (23). Kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ABD'de yılda yaklaşık 1,7 milyon hastane kaynaklı enfeksiyon görüldüğü ve bunların yaklaşık 99.000'inin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (24). Geriatrik kanser hastalarında yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliği, malnutrisyon ve performans skorunun düşük olmasının hastane enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu ve sağ kalımı, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, azalttığı gösterilmiştir (25).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada huzurevinde yaşama ve yoğun bakımdan nakil mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır(8). Bizim çalışmamızda huzurevinde kalan hasta oranımız oldukça düşük olduğundan (%0,97) böyle bir değerlendirme yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda toplumumuzda yaşlıların büyük bir kısmı ailesi ile yaşamaktayken, huzurevinde kalanların oranı bizim çalışmamızda olduğu gibi %1 civarında olduğu gösterilmiştir (10). Bizim hastalarımızdan yoğun bakımdan devralınanlar değil, yoğun bakım ihtiyacı gelişenler kaybedilmiştir.

Toplum kökenli pnömoni nedeniyle takip edilen

hastaların incelendiği bir çalışmada ise konjestif kalp yetmezliği, uzun süredir yatağa bağımlı olma, CURB 65 skoru, kan glukozu, kalp yetmezliği, oksijen saturasyonu ve albumin düzeyi ölümle ilişkili bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda bu faktörlerden altta yatan kalp hastalığı, kan glukozu ve albumin düzeyi incelenmiş olup, mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda kaybedilen hasta sayısının az olması bu sonuçta etkili olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız tek merkez verilerini yansıtmaktadır ve retrospektif olarak dizayn edildiğinden dolayı hastaların dosyalarında olan veriler sunulabilmiştir. Sağ kalıma etkili faktörler incelenirken, kaybedilen hasta sayısı az olduğundan, mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri saptanamamıştır.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda yaşlanmanın fizyolojik etkileri ve eşlik eden hastalıklar enfeksiyona zemin hazırlamakta ve tedavide güçlük yaratabilmektedir. Bu yaş grubunda dirençli etkenlerle enfeksiyon sıklığı ve çoklu ilaç kullanımı ve potansiyel yan etkiler nedeniyle ampirik antibiyotik seçimi dikkatli yapılmalıdır. Geriatrik hasta grubunun toplumda sıklığı artmaya devam edeceğinden bu hastaların enfeksiyonlarını araştıran çalışmaların sayısı arttırılmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.10.2020 ve Karar no: 2020-10/848).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Mirkin B, Weinberger MB. The demography of population ageing. Population Bulletin of the United Nations. Special Issue; 2001; 42(43): 37-53.
2. Meyer KC. Lung infections and aging. Ageing Res Rev, 2004; (1): 55-67.
3. Kent B. C, Phillip K. P. Infections in the Elderly. In: John E. B, Raphael D, Martin J. B, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia. 2015: 3857-64.
4. <https://ailevecalisma.gov.tr/media/45354/yasli-nufus-demografik-degisimi-2020.pdf>.
5. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis, 2002; 2(11): 659-66.
6. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. Infect Drug Resist, 2018; 15(11): 2321-33.
7. Revelas A. Healthcare - associated infections: A public health problem. Niger Med J, 2012; 53(2): 59-64.
8. Özen Y, Tanrıçlı Baştuğ A, Öngürü P, Akıncı E, Yetkin M. A, Ülgen Pepe F, Bodur H. Evaluation of Geriatric Infections in Past Six Years. Turk J Geriatr, 2017; 20(2): 82-90.
9. Aydemir H, Pişkin N, Akduman D, et al. Hastanede Yatan Yaşlı Hastalarda Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonları. Turk J Geriatr, 2012; 15(2): 127-33.
10. Kurtaran B, Kusu F, Korkmaz P, Ozdemir B, Inan D, Oztoprak N, et al. A snapshot of geriatric infections in Turkey: ratio of geriatric inpatients in hospitals and evaluation of their infectious diseases: A multicenter point prevalence study. Int J Infect Dis, 2020; 100(6): 337-42.
11. Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı (Polypharmacy in elderly). Turk J Geriatr, 2006; Özel Sayı: 37-44.
12. Esengen Ş, Seçkin Ü, Borman P, Bodur H, Gökçe-Kutsal Y, Yücel M. Drug consumption in a group of elderly residents of a nursing home: relationship to cognitive impairment and disability. J Am Med Dir Assoc, 2000; 1(5): 197-201.
13. Osler W, The Principles and Practice of Medicine. 3rd ed. New York: Appleton; 1898:109.
14. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. Am J Med, 1992; 92(2): 161-6.
15. Gharbi M, Drysdale JH, Lishman H, Goudie R, Molokhia M, Johnson AP, et al. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study. BMJ, 2019; 364:l525.
16. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Roshier RB, Khardori N. Infection in the elderly. Infect Dis Clin North Am, 2007; 21(3): 711-43.
17. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. J Infect Dev Ctries, 2009; 3(4): 295-9.
18. İnci, A. Geriatrik İnfeksiyonların Değerlendirilmesi. Kocaeli Tıp Dergisi, 2013; 2(2): 19-22.
19. Tüzün T, Kutlu M, Kutlu S. S, Uçar M, Özdemir K, Turgut H. Yaşlı Hastalardaki Enfeksiyonların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 48(2), 112-6.
20. Avkan-Oguz V, Yapar N, Erdenizmenli M, et al. Effects of community-acquired infections on fever, leukocyte count and the length of stay in elderly. A cross-sectional-study of 240 cases. Saudi Med J, 2006; 27(3): 368-72.
21. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF et al. Geriatrik enfeksiyonların değerlendirilmesi: Dicle deneyimi. Nobel Medicus Derg, 2010; 6(3): 28-33.
22. Hwang SJ, Lin MY, Chen HC, Hwang SC, Yang WC, Hsu CC, et al. Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. Nephrol Dial Transplant, 2008; 23(10): 3192-8.
23. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int, 2000; 58: 1758-64.
24. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Rep, 2007; 122(2):160-6.
25. Pires GM, Jurema TOL, Sales LT, Mello MJG, Bergmann A, Bezerra MR, et al. Survival and predictive factors related to comprehensive geriatric assessment for the occurrence of healthcare-associated infections (HAI): A cohort study with elderly cancer patients. J Clin Oncol, 2018; 36(15):e22053 .
26. Han X, Zhou F, Li H. et al. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis, 2018; 18(1): 192.

Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde diyet fitokimyasallarının olası rolleri

The potential roles of dietary phytochemicals in the prevention and treatment of obesity

Büşra TURAN DEMİRCİ¹ (ID), Zehra BÜYÜKTUNCER² (ID)

ÖZET

Obezite, aşırı ve anormal yağ birikimi ile karakterize olan ve sağlığı olumsuz etkileyen kronik metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda tüm dünyada artış gösteren obezite, tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve çeşitli kanser türleri gibi metabolik ve kronik hastalıklarla ilişkilendirildiğinden sağlık hizmetleri için büyük bir yük oluşturmaktadır. Diyet ve fiziksel aktivite başta olmak üzere yaşam tarzı ve davranış değişikliği müdahaleleri, obezitenin önlenmesi ve tedavisi için hala önemli köşe taşlarıdır. Bunların yanında, bitkisel ürünlerin obezite tedavisini destekleyici potansiyelleri de son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Fitokimyasallar, doğal olarak meyveler, sebzeler, tahıllar ve diğer bitkisel ürünlerde bulunan ve genellikle bitkilerin renk, tat ve koku gibi organoleptik özelliklerinden sorumlu olan biyoaktif bileşenlerdir. Diyetle alınan bu biyoaktif besin bileşenlerinin, antioksidan, hipolipidemik, hipotansif, antiaterojenik, antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif, antikanser ve anti-inflamatuar özellikler göstererek sağlığı geliştirici etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Obezite ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel faydaları en çok dikkat çeken ve sıklıkla çalışılan diyet fitokimyasalları

ABSTRACT

Obesity is defined as a chronic metabolic disorder in which excessive and abnormal fat accumulation that negatively affects health. Obesity is one of major burdens to health services due to its increasing worldwide prevalence in the recent years and associations with metabolic and chronic diseases such as type 2 diabetes, heart diseases, hypertension and various types of cancer. Lifestyle and behavior modification interventions, especially the modification of diet and physical activity level, are still important cornerstones for the prevention and treatment of obesity. In addition to lifestyle modifications, the potential of plant based products in obesity management has gained great attention in recent years. Phytochemicals are bioactive components naturally found in fruits, vegetables, cereals, and other plant based products, and generally responsible for the organoleptic properties of plants, such as color, taste and smell. It is known that dietary bioactive components have antioxidant, hypolipidemic, hypotensive, antiatherogenic, antidiabetic, hepatoprotective, neuroprotective, anticancer and anti-inflammatory properties that promote health. Dietary phytochemicals with potential benefits in the prevention and treatment of obesity and related

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Zehra BÜYÜKTUNCER

Hacettepe Üni. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Sıhhiye, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : zbtuncer@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 23.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.39260

Turan Demirci B, Büyüktuncer Z. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde diyet fitokimyasallarının olası rolleri.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 555 - 566

arasında polifenoller, terpenoidler, organosülfürler ve fitosteroller yer almaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar antioksidan ve anti-inflamatuar aktivite gösteren biyoaktif bileşenlerin termogenez ve total enerji harcamasını arttırarak, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak ağırlık kaybını destekleyebildiğini göstermektedir. Buna ek olarak, fitokimyasalların, adipogenez üzerindeki rolleri dahil olmak üzere obezite ile ilgili fizyolojik ve moleküler yolları düzenleyebildiği de bildirilmektedir. Bu derlemede in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar çerçevesinde, diyet fitokimyasallarının adipoz doku gelişimi ve preadipozit farklılaşmasını baskılayabilme, mevcut adipozitlerin apoptozunu indükleyebilme, lipolizi uyarabilme ve böylece yağ dokusunu azaltabilme; iştahı baskılayarak ve enerji alımını azaltarak ağırlık yönetimini destekleyebilme potansiyelleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyet fitokimyasalları, obezite, adipogenez

complications include polyphenols, terpenoids, organosulfurs, and phytosterols. Recent studies show that bioactive components with antioxidant and anti-inflammatory activity can support weight loss by increasing thermogenesis and total energy expenditure and reducing oxidative stress and inflammation. In addition, it is reported that phytochemicals can regulate physiological and molecular pathways involved in obesity, including their role in adipogenesis. In this review, the potential roles of dietary phytochemicals in the suppression of adipose tissue development and preadipocyte differentiation, induction of apoptosis of present adipocytes and stimulation of lipolysis, thereby, reduction of body fat mass; and also in suppression of appetite and reduction of dietary energy intake, and hence management of body weight were discussed within the framework of the evidence obtained from in vitro, in vivo and epidemiological studies.

Key Words: Dietary phytochemicals, obesity, adipogenesis

GİRİŞ

Obezite, aşırı ve anormal yağ birikimi ile karakterize olan ve sağlığı olumsuz etkileyen kronik metabolik bir bozukluktur. Dünya çapında bir halk sağlığı krizi olarak görülen obezite, morbidite, mortalite ve ekonomi üzerindeki etkileri nedeniyle artan bir endişe alanıdır (1). Obezitenin temel nedeni diyetle enerji alımı ile metabolik ve fiziksel aktivite yoluyla harcanan enerji arasındaki dengesizliktir ve bu dengede genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyal ve ekonomik pek çok etmenin rol oynadığı kabul edilmektedir (1). Adipozitlerin hipertrofi ve hiperplazisi ile artan yağ dokusu, metabolizmadaki aktif rolü nedeniyle anahtar bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Obezite, yağ dokusunun

metabolik ve endokrin fonksiyonlarını değiştirerek çeşitli komplikasyonlara neden olan hormon, yağ asidi ve proinflamatuar moleküllerin salınımını arttırmakta ve bu yüzden kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır. Adipoz dokudan salınan proinflamatuar mediyatörler endotelial hasara ve serbest radikal oluşumuna neden olmakta ve oksidatif strese yol açmaktadır (2). Bu anlamda, antioksidan ve anti-inflamatuar biyoaktif diyet bileşenlerinin termogenezi ve enerji harcamasını arttırmanın yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak da ağırlık kaybını destekleyebilecekleri gösterilmiştir (3).

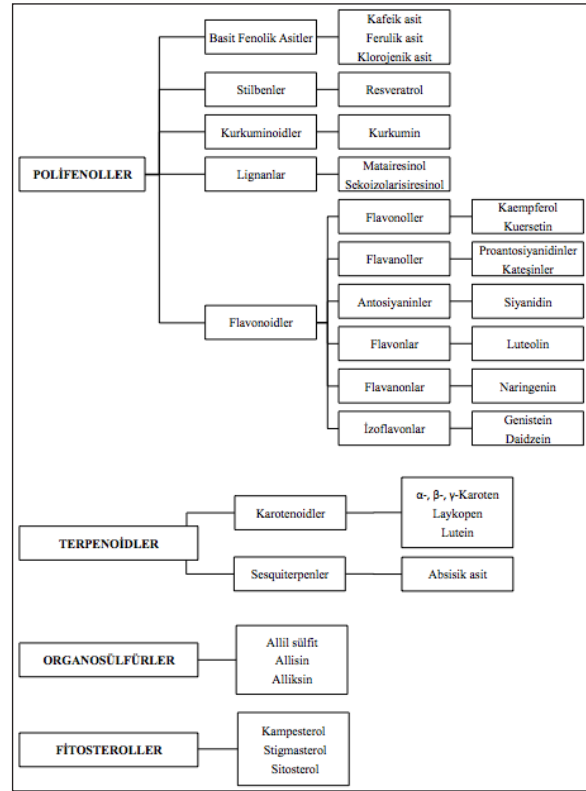
Son yıllarda ağırlık yönetimi stratejilerinde sağlanan ilerlemelerin yanında, güvenilir ve etkili alternatif doğal tedavi yöntemlerine olan ilgi artmıştır. Bu ilgi doğrultusunda, diyet fitokimyasallarının adipoz doku gelişimi ve preadipozit farklılaşmasını baskılayabilme, mevcut adipozitlerin apoptozunu indükleyebilme, lipolizi uyarabilme ve böylece yağ dokusunu azaltabilme; iştahı baskılayarak ve enerji alımını azaltarak ağırlık yönetimini destekleyebilme potansiyelleri araştırılmaktadır (4-11). Bu derlemenin amacı, in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar çerçevesinde, diyetle alınan fitokimyasalların anti-obezite etkileri ve olası mekanizmalarını tartışmaktır.

Diyet Fitokimyasalları

Fitokimyasallar, doğal olarak meyveler, sebzeler, tahıllar ve diğer bitkisel ürünlerde bulunan ve genellikle bitkilerin renk, tat ve koku gibi organoleptik özelliklerinden sorumlu olan biyoaktif besin bileşenleridir. Diyet fitokimyasallarının kimyasal yapıları ve kaynaklarına bağlı olarak, antioksidan, anti-inflamatuar, östrojenik/anti-östrojenik, immünomodülatör ve anti-kanserojen gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebildikleri bilinmektedir (12). Son dönemde, diyet fitokimyasallarının obezitenin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel etkileri olabileceği bildirilmekte ve bu etkiler lipid emilimi ve metabolizması, enerji alımı, termogenez ve adipogenezin düzenlenmesi gibi metabolik yollar üzerindeki etkinlikleriyle ilişkilendirilmektedir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel faydaları en çok dikkat çeken ve sıklıkla çalışılan diyet fitokimyasalları arasında polifenoller, terpenoidler, organosülfürler ve fitosteroller yer almaktadır (Şekil 1) (3).

Polifenoller

Polifenoller kimyasal olarak birden fazla fenol birimi ve çeşitli sayıda hidroksil grubu içeren bileşiklerdir ve çoğu hidroksil gruplarına bağlanmış en az bir şekere (glikozid) sahiptir. Yapılarındaki fenol halkalarının sayısına ve yapısal elementlere göre



Şekil 1. Diyette yaygın bulunan fitokimyasalların sınıflandırılması (3).

sınıflara ayrılan polifenoller bitkilerde farklı kimyasal formlarda bulunmaktadır (13). Bitkilerin, ultraviyole radyasyon ya da patojen saldırısı gibi etmenlere karşı savunmasında rol oynayan ikincil metabolitleridirler ve yenilebilir bitkilerde zengin olarak bulduklarından insan diyetinin önemli bir parçasını oluşturmaktadırlar (14). Temel diyet kaynakları arasında meyve ve sebzeler gösterilmektedir (13). Polifenollerin, antioksidan, hipolipidemik, hipotansif, antiaterojenik, antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif, antikanser ve anti-inflamatuar özellikleri ile sağlık üzerine faydaları çalışmalarda gösterilmektedir (3, 15).

Basit fenolik asitler, hidroksibenzoik asit ve hidroksisinnamik asit (p-kumarik, kafeik, ferulik ve klorojenik asit) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır ve hidroksisinnamik asitler besinlerde daha yaygın olarak bulunmaktadır (3). Kumarik asit, kafeik

asit ve ferulik asit gibi hidroksisinnamik asit türevlerinin, proinflamatuvar adipokinleri azaltırken anti-inflamatuvar adipokinleri arttırma, adipozit farklılaşmasını önleme ve lipit profilini düzenleme gibi mekanizmalarla obezite ve ilişkili komplikasyonları azaltabileceği bildirilmiştir (4). Ferulik asit, tahıl kepeği, tam tahıllı besinler, turuncgiller, kahve ve sebzelerde bulunan fenolik bir bileşiktir. Ferulik asidin obezite üzerine etkisini araştıran hayvan çalışmalarında 7-15 hafta arasında değişen sürelerde diyetin %0.5'i kadar ya da günlük 10-50 mg/kg aralığında verilen ferulik asidin lipit profilini (16) ve glisemik yanıtı (17) düzenlediği, viseral yağ birikimi ve ağırlık kazanımını azalttığı (18) gösterilmiştir. Ayrıca serum leptin düzeyini düşürdüğü ve grelin düzeyini arttırdığı (18), serum tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) düzeylerini düşürdüğü ve adiponektin düzeyini arttırdığı saptanmıştır (17). Bu etkilerin mekanizmasının, ferulik asidin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve yağ asidi sentaz gibi hepatik lipojenik enzimler ile fosfoenolpiruvat karboksilaz ve glukoz-6-fosfataz gibi hepatik glikoneojenik enzimlerin aktivitesini belirleyen genlerin ekspresyonunun düzenlemesindeki rolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

Stilbenler biyolojik aktiviteleri nedeniyle yoğun ilgi çeken bir polifenol sınıfıdır ve yapısal olarak monomerik ve oligomerik stilbenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu sınıf içerisinde sıklıkla çalışılan biyoaktif bileşik olan resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı ve yaban mersininde bulunmaktadır (13). Resveratrolün antioksidan özelliğine, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolüne ve östrojenik aktivite göstermesine yönelik geniş bir literatür bilgisi mevcuttur (19). Obeziteye ilişkin olarak, adipozitlerde yapılan in vitro çalışmalarda 20-100 μ M aralığındaki yoğunluklarda 2-8 gün süreyle resveratrol muamelesinin adipogenez baskılayabileceği bildirilmiştir (19, 20). Bu etkiyi, preadipozitlerin farklılaşmasında etkili olan CCAAT güçlendirici bağlama proteini (C/EBP α), sterol düzenleyici elementi bağlayan protein 1c (SREBP-1c),

yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) ve peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR γ) gen ekspresyonlarını azaltarak sağladığına yönelik ortak görüş bulunmaktadır (19, 20). Ayrıca, in vivo çalışmalarda resveratrolün yağ asidi sentaz (FAS) ve lipoprotein lipaz enzimlerinin gen ekspresyonunu ve aktivitesini baskılayarak de novo lipogenez azalttığı, kahverengi yağ hücrelerinde eşleşme bozucu protein 1 (UCP1) ve sirtuin 1 (SIRT1) gen ekspresyonunu düzenleyerek termogenez arttırdığı gösterilmiştir (19, 21). Hayvanlarda vücut yağ kütlelerinde azalmayla sonuçlanan bu etkilerin geniş bir resveratrol doz aralığı (15-1000 mg/kg/gün) ve çalışma süresi (6-12 hafta) ile sağlandığı görülmektedir (21-23). Resveratrolün obezite yönetiminde takviye olarak kullanılabilirliğine yönelik klinik çalışmalarda, farklı doz (150-3000 mg/gün) ve sürelerde (4-12 hafta) resveratrol desteğinin olumlu etkisine yönelik elde edilen bulgular çelişkilidir (24, 25). Diğer taraftan, randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, obez bireylerde üç aydan uzun süreli ve günlük 500 mg'dan daha düşük resveratrol müdahalelerinin vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinde (BKİ) önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir (25).

Kurkuminoidler, Curcuma (zerdeçal) ve Zingiber (zencefil) türlerinde doğal olarak bulunan sarı renkli pigmentler olarak bilinir ve genellikle sağlık üzerine potansiyel faydaları gösterilen türevi kurkumindir (5). Obezitenin önlenmesinde kurkuminin etkinliğinin gösterildiği hücre kültürü çalışmalarında, 10-30 μ M kurkuminin C/EBP α , PPAR γ ve FAS gen ekspresyonlarını baskıladığı ve mitotik klonal genişleme sürecini inhibe ettiği bildirilmiştir (5, 26). Hayvan çalışmalarında, diyetle kurkumin alımının (40-80 mg/kg/gün, 12-28 hafta) sterol düzenleyici elementi bağlayan proteinlerin (SREBP) hedef gen ekspresyonlarında azalma sağlayarak lipit profilini iyileştirdiği, insülin duyarlılığını arttırdığı ve vücutta yağ birikimini azalttığı saptanmıştır (27, 28). İnsan çalışmalarında kurkumin takviyesinin (500 mg-1 g/gün, 4-8 hafta) serumda TNF- α , interlökin 6 (IL-6),

dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve MCP-1 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltarak obeziteyle ilişkili inflamasyon üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği gösterilmiştir (5, 29).

Lignanlar iki fenilpropan biriminden oluşan, bitkilerde glikozit formda bulunan fitokimyasal grubudur. Sekoizolarisiresinol ve matairesinol iyi bilinen lignan türevleridir ve en zengin besin kaynakları keten tohumudur. Bu bileşikler tüketildiklerinde bağırsak mikrobiyotası tarafından enterolakton ve enterodiolle dönüştürülerek biyoaktif özellikler göstermektedir. Özellikle östrojen benzeri özellikleriyle hormon ilişkili obezite riskini azaltabilecekleri düşünülmektedir (13). Kang ve ark. (30, 31) in vitro ve in vivo çalışmalarda sekoizolarisiresinol diglikozidin adipojenik gen ekspresyonlarını baskılayarak lipid birikimini azalttığını, UCP1 ve PPAR γ gibi termojenik faktörleri arttırarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini sağladığını bildirmişlerdir. Bu etkilerin altında yatan mekanizma olarak AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK- α) etkinliğini arttırması düşünülmektedir (31). Lignanların anti-obezite etkilerinin gösterildiği insan çalışmaları sınırlıdır. Diyetle lignan alımının genç erkek bireylerde obezite prevalansıya negatif korelasyon gösterdiğini (32) ve tip 2 diyabetli bireylerde üç ay süresince 600 mg/gün sekoizolarisiresinol diglikozit takviyesinin abdominal yağlanmayı azalttığını (33) bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Flavonoidler temel olarak iki fenol ve bir heterosiklik halka içeren 15 karbon iskeletinden oluşan ortak kimyasal yapıya sahip 1000'den fazla fitokimyasal içeren geniş bir ailedir. Meyveler ve sebzeler başta olmak üzere çok çeşitli bitkisel ürünlerde bulunmaktadır. Flavonoidler, flavonoller, flavanoller, antosiyaninler, flavonlar, flavanonlar ve izoflavonlar olmak üzere altı farklı grupta ele alınmaktadır (Şekil 1) (3).

Flavonoller genellikle glikozit formda bulunan ve biyosentezleri güneş ışığına bağlı olarak değiştiğinden bitkilerdeki yoğunlukları çeşitlilik gösteren biyoaktif bileşiklerdir. Zengin kaynakları arasında soğan, kıvrıkcık yapraklı lahana, pırasa, brokoli ve yaban mersini

bulunmaktadır (13). Kersetin, obezite üzerine etkileri sıklıkla çalışılan bir flavonoldür ve in vitro koşullarda 25-50 μ M aralığındaki konsantrasyonlarının lipolizi arttırdığı, adipozitlerin kahverengileşmesini sağladığı, lipogenez ve adipogenez baskıladığı gösterilmiştir (5, 34). Hayvan çalışmalarında kersetinin farklı dozlarının (10-100 mg/kg/gün), vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azalttığı, kan glukoz düzeyini düzenlediği bildirilmiştir (35, 36). Etki mekanizmaları arasında C/EBP β , C/EBP α , PPAR γ ve FABP4 gibi adipojenik faktörleri baskılaması, IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltması ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırması gösterilmiştir (5, 36). Klinik çalışmalarda, 8-12 hafta boyunca 100-150 mg/gün kersetin alımının obez bireylerde vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümleri ile kan glukoz ve leptin düzeylerinde azalma sağladığı rapor edilmiştir (37, 38).

Flavonoller, monomer formda (kateşinler) ve polimer formda (proantosiyandinler) olmak üzere çeşitli çaylar, meyveler, kakao ve çikolatada bulunmaktadır. Kateşinler yeşil çaydaki temel polifenollerdir ve özellikle epigallokateşin gallattin (EGCG) adipozit farklılaşması ve çoğalmasını, lipogenez ve lipid emilimini azaltma, plazma lipid, glukoz, insülin ve leptin düzeylerini düşürme ve termogenez arttırma gibi mekanizmalarla anti-obezite özellik gösterdiği düşünülmektedir (6). Hayvan çalışmalarında 4-16 hafta süreyle diyetle 3.2 g/kg (yaklaşık 10 kupa yeşil çay/2000 kkal diyet) ya da %0.5-1 EGCG ilavesinin vücut ağırlığında ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma sağladığı bildirilmiştir (39, 40). Yeşil çay kateşinlerinin obezite ve ilişkili komplikasyonlara etkisine yönelik klinik müdahale çalışmalarının sayısı oldukça fazla olmakla birlikte örneklem türü, kullanılan miktar ve uygulama süresi açısından yöntemsel farklılıklar bulunmaktadır (41). Genel olarak, 8-12 hafta süreyle 300-690 mg/gün kateşin tüketiminin vücut yağ kütlesi ve BKİ üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği bildirilmiştir (41, 42).

Antosiyaninler çiçek ve meyvelerin epidermal hücrelerinde çözünen, pembe, kırmızı, mavi veya

mor renkten sorumlu bileşiklerdir. Çilek, kiraz, alıç, şeftali, üzüm, elma ve erik gibi meyveler ile kırmızı soğan, kırmızı turp, siyah fasulye, patlıcan ve kırmızı lahana gibi sebzelerde baskın olarak bulunmaktadır. Siyanidin besinlerde en fazla bulunan antosiyanin türevidir (13). Hücre kültürü çalışmalarında, siyanidin-3-O- β -glukozit (10-100 μ M) muamelesinin PPAR γ , C/EBP α gibi adipozite özgü faktörlerin gen ekspresyonlarını azaltarak, adiponektin salınımı ve AMPK aktivitesini artırarak daha küçük ve insüline duyarlı adipozitlerin oluşumunu sağladığı bildirilmiştir (7, 43). Hayvan çalışmalarında ise, 12 hafta süresince diyetle 1 g/kg siyanidin-3-O- β -glukozit alımının ağırlık kazanımı, visceral yağ dokusu ve plazma trigliserit düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (7, 44). Bu etkiler plazma ve iskelet kasında lipoprotein lipaz aktivitesinde artış sağlama ve UCP1 ekspresyonunu artırarak enerji harcaması ve termojenik kapasiteyi geliştirme gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (7, 44).

Flavonlar meyve ve sebzelerde çoğunlukla glukozit formda bulunan bir fitokimyasal sınıftır ve sıklıkla çalışılan türevleri luteolin ve apigeninin besin kaynakları arasında havuç, biber, kereviz, maydanoz ve ıspanak bulunmaktadır (13). Apigenin ve luteolinin 10-50 μ M konsantrasyonlarının in vitro koşullarda AMPK aktivitesini arttırdığı, adipojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu ve lipit birikimini azalttığı bildirilmiştir (45). Hayvan çalışmalarında ise, 12 hafta süresince diyetle eklenen 5-50 mg/kg/gün apigenin ve luteolinin ağırlık artışı, vücut ve deri altı yağ depolanması ve adipozit hipertrofini baskıladığı, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını geliştirdiği gösterilmiştir (46, 47). Bu bileşiklerin yağ dokusu anjiyogenez ve hücre apoptozunu düzenleme ve TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerinin üretimini azaltma gibi mekanizmalarla etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (45).

Flavanonlar greylift, portakal ve limon gibi turunçgillerde aglikon formda bulunan flavonoidlerdir. Naringenin, hesperidin ve eriodiktiol en iyi bilinen örnekleridir (13). Naringenin glukoz ve lipit

homeostazını düzenleyerek anti-obezite etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (48). Naringenin, in vitro (6-50 g/mL) ve in vivo (%0.003-3.0 ya da 10 mg/kg, 4-6 hafta) çalışmalarda adipogenezin inhibe ettiği, yağ asidi oksidasyonu ve lipogenez ilişkili gen ekspresyonlarını düzenleyerek plazma ve karaciğerde total trigliserit ve kolesterol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (48-50).

İzoflavonlar östrojenlere yapısal benzerlik gösteren, steroid olmamalarına karşın östrodiol molekülüne benzer şekilde 7' ve 4' pozisyonlarında hidroksil grubuna sahip olan ve östrojen reseptörlerine bağlanabilme affinitesi gösteren flavonoidlerdir. İzoflavonların insan beslenmesindeki ana kaynakları soya, soya ürünleri ve baklagillerdir. Genistein, daidzein ve glisitein en iyi bilinen izoflavonlardır (13). Hücre kültürü çalışmalarında 0-200 μ M aralığında değişen genistein uygulamasının PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1c ve FAS ekspresyonlarını baskıladığı bildirilmiştir (8). Hayvan çalışmalarında, 2-26 hafta süresince yapılan 150-1500 mg/kg/gün izoflavon takviyesinin vücut ağırlığı, visceral yağ dokusu, plazma lipit düzeyleri, serum leptin düzeyi ve adipozit boyutunda azalma sağladığı rapor edilmiştir (8, 51). Klinik çalışmalarda izoflavonların (10-160 mg/gün, 8 hafta-1 yıl) abdominal yağlanma ve inflamatuvar sitokinleri azalttığı, glukoz, insülin ve lipit düzeylerini iyileştirdiği gösterilmiştir (8, 52).

Terpenoidler (izoprenoidler)

Terpenoidler (izoprenoidler) yapısında izopren birimi bulunan ve karbon atomu sayılarına göre farklı gruplara ayrılan geniş bir fitokimyasal sınıftır. Karotenoidler tetraterpen yapıda, genellikle bitki ve bazı fotosentetik mikroorganizmalar tarafından üretilen kırmızı, turuncu, sarı ve yeşil renkten sorumlu yağda çözünen pigmentlerdir. Temel diyet kaynakları meyve ve sebzelerdir; az miktarda da ekmek, yumurta ve yağlarda bulunmaktadır. Güçlü antioksidan özellik gösteren karotenoidler, hidrokarbonlar (karotenler) ve oksijenli türevleri (ksantofiller) olmak üzere ikiye ayrılır ve sıklıkla çalışılan örnekleri β -karoten, α -karoten, β -kriptoksantin, laykopen,

lutein ve zeaksantindir (9). Bu bileşiklerin obezite ile ilişkili potansiyel faydaları, adipozit farklılaşmasının kontrolü, adipozit metabolizmasının, oksidatif stresin, adipoz doku kaynaklı düzenleyici sinyallerin ve inflamatuvar faktörlerin üretimini düzenlenmesi gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (9). İn vitro çalışmalarda 2-20 μM β -karotenin adiponektin, glukoz taşıyıcı 4 ve PPAR γ protein ekspresyonlarını düzenleyerek adipozit farklılaşmasını inhibe edebileceği gösterilmiştir (9, 53). Hayvan çalışmalarında, 4-24 hafta diyetle 2-15 mg/kg aralığında laykopen ilavesinin serum lipit düzeylerini azalttığı, yağ dokusu mobilizasyonu ve insülin direncini düzelttiği, leptin, resistin, IL-6 ve MCP-1 gen ekspresyonlarında azalma sağlayarak inflamasyonu düşürdüğü rapor edilmiştir (9, 54). Obezite ve ilgili sağlık parametreleri ile karotenoidlerin ilişkisine yönelik kanıtlar temel olarak epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Diyetle β -karoten ve laykopen başta olmak üzere toplam karotenoid alımındaki artış daha düşük bel çevresi, visseral ve deri altı yağ kütlesi, BKİ ve metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (55). Ayrıca, obez bireylerde karotenoidlerin serum ve adipoz dokudaki düzeylerinin normal bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (9).

Organosülfürler

Organosülfürler sarımsak, soğan, pırasa gibi Allium bitkilerde baskın olarak bulunan biyoaktif bileşiklerdir. Sıklıkla çalışılan türevleri allisin, alliksin ve allil sülfitlerdir. Sarımsak ve soğan organosülfürleri, kolesterol biyosentez yolunda kritik bir enzim olan HMG-CoA redüktaz inhibisyonuyla hepatositlerin kolesterol sentezini azaltan, kan basıncını düşüren, spesifik olmayan bağışıklığı uyaran, güçlü anti-trombik, hipoglisemik ve lipit düşürücü ajanlar olarak bilinmektedir (10). Obeziteyle ilgili potansiyel faydaları incelendiğinde sarımsakta bulunan diallil trisülfitin (0-75 μM) in vitro olarak C/EBP, PPAR γ ve FAS ekspresyonlarını baskılayarak lipit birikiminde azalma sağladığı saptanmıştır (56). Hayvan çalışmalarında, 5-8 hafta sürelerle farklı formlarda (sarımsak

ekstraktı, sarımsak yağı vb.) sarımsak tüketiminin vücut ağırlığı, epididimal yağ birikimi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiyi azalttığı, adipogenez ile ilişkili gen ekspresyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (10, 57). Klinik çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir ve genel olarak 4-12 hafta süreyle sarımsak takviyesinin BKİ'nde değişiklik sağlamadığı, bel çevresi ve kan basıncını azalttığı, lipit profilini ve inflamatuvar parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir (10).

Fitosteroller ve fitostanoller

Fitosteroller bitkisel besinlerin yapısında doğal olarak bulunan ve yapısal olarak kolesterole benzeyen besin bileşenleri iken, fitostanoller ise fitosterollerin hidrojenizasyonu ile oluşan doymuş yapılardır. Besin kaynakları arasında, bitkisel yağlar, yağlı tohumlar ve baklagiller bulunmaktadır. Obezite üzerine potansiyel etkileri bildirilen fitosteroller, kampesterol, brasikasterol, stigmasterol ve sitosteroldür. Bu bileşiklerin mekanik olarak bağırsak lümeninde misel oluşumu için kolesterol ile rekabet ettiği ve böylece lipit emilimini azaltarak serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir (11). Hayvan modellerinde, 6-8 hafta süresince %0.25-2 oranında yapılan fitosterol takviyesinin, doza bağımlı olarak vücut ağırlığını, deri altı ve iç organ yağlanmasını azalttığı (58), serum ve karaciğer trigliserit düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (59). Ayrıca, fitosterollerin fekal palmitat ve streat atımını arttırdığı saptanarak, bu bileşiklerin lipit profilindeki olumlu etkileri yağ asidi emiliminde azalma sağlayarak gösterebilecekleri bildirilmiştir (59). Klinik çalışmalarda, fitosterollerin obez ve hiperlipidemili bireylerde vücut ağırlığı ve lipit profilini iyileştirici etkilerinin daha fazla olduğu görülmektedir (11, 60). Hiperkolesterolemili bireylerde 4 hafta süresince 1,9 g/gün bitkisel stanol esteri kullanımının antropometrik ölçümlerde değişiklik sağlamadığı ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (60). Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde fitosterol takviyesinin vücut ağırlığı, yağ yüzdesi ve bel çevresini etkilemediği ancak BKİ'ni düşürdüğü bildirilmiştir (11). Yalnızca hiperlipidemili

ve BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde alt grup analizi yapılarak, 16 hafta ve daha uzun sürelerde 1-2 g/gün fitosterol takviyesinin vücut ağırlığı ve BKİ'ni azaltabileceği önerilmiştir (11).

SONUÇ

Son dönemde yapılan in vitro, in vivo, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar belirli fitokimyasalların diyetle alınımının veya bu biyoaktif bileşenleri içeren besinlerin tüketilmesinin enerji ve lipid metabolizmasını, insülin direncini ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek ağırlık kaybını kolaylaştırabileceği ve ağırlık kazanımını önleyebileceğini göstermektedir. Mevcut bilgiler, bu fitokimyasalların potansiyel anti-obezite etkilerinin bağırsaktan lipid emiliminin ve anabolik yolların baskılanması, karaciğer ve diğer dokulardaki adipozitlerin katabolik yollarının uyarılması, adipoz doku anjiyogenezinin inhibisyonu, olgun adipozitlerin apoptozunun desteklenmesi ve adipoz doku kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin salınımı azaltılırken anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımının arttırılması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabileceğini bildirmektedir. Ancak, çalışmalardaki örneklem profili, kullanılan fitokimyasal bileşimin formu ve dozu, müdahale süresi

gibi yönetsel farklılıklar sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir. Buna ek olarak, fitokimyasalların obezite üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda kullanılan dozların oldukça yüksek olduğu, diyetle bu miktarlara ulaşmanın güç olduğu ve diyet takviyeleri ile ulaşılan dozların ise çeşitli etkileşimler çerçevesinde güvenilirliğinin sorgulanması gerektiği kaydedilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin biyoyararlılıklarının bireye özgü olarak değiştiği ve aynı miktarda alınımın her bireyde aynı etkileri göstermeyebileceği de unutulmamalıdır. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, diyetle fitokimyasal alınımının obezite ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde umut verici etkilerinin olduğu göz ardı edilmemekle beraber bu bileşiklerin uzun süreli ve güvenilir kullanımını tavsiye etmek için yeterli kanıt yoktur. İyi dizayn edilmiş, uzun süreli ve doz yanıt ilişkisinin gözlemlenebileceği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda, diyetin bir parçası olarak fitokimyasallardan zengin çeşitli meyve ve sebzelerin günlük olarak tüketiminin sağlıklı bireylerde vücut ağırlığının korunmasına, obez bireylerde ise vücut ağırlığını azaltmaya ve metabolik profili iyileştirmeye yardımcı olabileceği önerilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Rush EC, Yan MR. Evolution not revolution: nutrition and obesity. *Nutrients*, 2017;9(5):519.
2. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*, 2009;54(9):1847-56.
3. González-Castejón M, Rodríguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacol Res*, 2011;64(5):438-55.
4. Alam MA, Subhan N, Hossain H, Hossain M, Reza HM, Rahman MM, et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *Nutr Metab (Lond)*, 2016;13(1):27.
5. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, et al. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxid Med Cell Longev*, 2017;2017:1459497.
6. Kim HS, Moon JH, Kim YM, Huh JY. Epigallocatechin Exerts Anti-Obesity Effect in Brown Adipose Tissue. *Chem Biodivers*, 2019;16(10):e1900347.
7. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. The Influence of Supplementation of Anthocyanins on Obesity-Associated Comorbidities: A Concise Review. *Foods*, 2020;9(6):687.
8. Wang S, Wang Y, Pan M-H, Ho C-T. Anti-obesity molecular mechanism of soy isoflavones: weaving the way to new therapeutic routes. *Food Funct*, 2017;8(11):3831-46.
9. Bonet ML, Ribot J, Galmés S, Serra F, Palou A. Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. *BBA-Mol Cell Biol L*, 2020:158676.
10. Quesada I, de Paola M, Torres-Palazzolo C, Camargo A, Ferder L, Manucha W, et al. Effect of Garlic's Active Constituents in Inflammation, Obesity and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*, 2020;22(1):6.
11. Ghaedi E, Varkaneh HK, Rahmani J, Mousavi SM, Mohammadi H, Fatahi S, et al. Possible anti-obesity effects of phytosterols and phytostanols supplementation in humans: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*, 2019;33(5):1246-57.
12. Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014;17(6):558-66.
13. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, 2004;79(5):727-47.
14. Büyük İ, Soydam-Aydın S, Aras S. Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2012;69(2).
15. Lewandowska H, Kalinowska M, Lewandowski W, Stępkowski TM, Brzoska K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. *J Nutr Biochem*, 2016;32:1-19.
16. Wang W, Pan Y, Wang L, Zhou H, Song G, Wang Y, et al. Optimal Dietary Ferulic Acid for Suppressing the Obesity-Related Disorders in Leptin-Deficient Obese C57BL/6J -ob/ob Mice. *J Agric Food Chem*, 2019;67(15):4250-8.
17. Naowaboot J, Piyabhan P, Munkong N, Parklak W, Pannangpetch P. Ferulic acid improves lipid and glucose homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016;43(2):242-50.
18. De Melo T, Lima P, Carvalho K, Fontenele T, Solon F, Tomé A, et al. Ferulic acid lowers body weight and visceral fat accumulation via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory changes in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Braz J Med Biol Res*, 2017;50(1).
19. Aguirre L, Fernández-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. *Molecules*, 2014;19(11):18632-55.

20. Kang NE, Ha AW, Kim JY, Kim WK. Resveratrol inhibits the protein expression of transcription factors related adipocyte differentiation and the activity of matrix metalloproteinase in mouse fibroblast 3T3-L1 preadipocytes. *Nutr Res Pract*, 2012;6(6):499-504.
21. Qiao Y, Sun J, Xia S, Tang X, Shi Y, Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food Funct*, 2014;5(6):1241-9.
22. Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Lasa A, Hijona E, Bujanda L, Portillo MP. Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. *Nutrition*, 2013;29(11-12):1374-80.
23. Andrade JMO, Frade ACM, Guimarães JB, Freitas KM, Lopes MTP, Guimarães ALS, et al. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *Eur J Nutr*, 2014;53(7):1503-10.
24. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*, 2013;62(4):1186-95.
25. Mousavi S, Milajerdi A, Sheikhi A, Kord-Varkaneh H, Feinle-Bisset C, Larijani B, et al. Resveratrol supplementation significantly influences obesity measures: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 2019;20(3):487-98.
26. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng J-X, Kim K-H. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem*, 2011;22(10):910-20.
27. Ding L, Li J, Song B, Xiao X, Zhang B, Qi M, et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016;304:99-109.
28. Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS One*, 2012;7(1):e28784
29. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendia LE, Majeed M, et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*, 2016;82:578-82.
30. Kang J, Park J, Kim H-L, Jung Y, Youn D-H, Lim S, et al. Secoisolariciresinol diglucoside inhibits adipogenesis through the AMPK pathway. *Eur J Pharmacol*, 2018;820:235-44.
31. Kang J, Park J, Park WY, Jiao W, Lee S, Jung Y, et al. A phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside induces browning of white adipose tissue and activates non-shivering thermogenesis through AMPK pathway. *Pharmacol Res*, 2020:104852.
32. Penalvo J, Moreno-Franco B, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Determinants of dietary lignan intake in a representative sample of young Spaniards: association with lower obesity prevalence among boys but not girls. *Eur J Clin Nutr*, 2012;66(7):795-8.
33. Barre D, Mizier-Barre K, Stelmach E, Hobson J, Griscti O, Rudiuk A, et al. Flaxseed lignan complex administration in older human type 2 diabetics manages central obesity and prothrombosis—an invitation to further investigation into polypharmacy reduction. *J Nutr Metab*, 2012;2012.
34. Leiherer A, Stoemmer K, Muendlein A, Saely CH, Kinz E, Brandtner EM, et al. Quercetin impacts expression of metabolism-and obesity-associated genes in SGBS adipocytes. *Nutrients*, 2016;8(5):282.
35. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res*, 2013;27(1):139-43.

36. Seo M-J, Lee Y-J, Hwang J-H, Kim K-J, Lee B-Y. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *J Nutr Biochem*, 2015;26(11):1308-16.
37. Lee J-S, Cha Y-J, Lee K-H, Yim J-E. Onion peel extract reduces the percentage of body fat in overweight and obese subjects: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res Pract*, 2016;10(2):175-81.
38. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowic I, Laue C, Winkler P, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23(5):403-9.
39. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR, Liu AB, Lee MJ, Lu YP, et al. Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *J Agric Food Chem*, 2011;59(21):11862-71.
40. Klaus S, Pültz S, Thöne-Reineke C, Wolfram S. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int J Obes*, 2005;29(6):615-23.
41. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules*, 2016;21(10):1305.
42. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr*, 2010;29(1):31-40.
43. Matsukawa T, Inaguma T, Han J, Villareal MO, Isoda H. Cyanidin-3-glucoside derived from black soybeans ameliorate type 2 diabetes through the induction of differentiation of preadipocytes into smaller and insulin-sensitive adipocytes. *J Nutr Biochem*, 2015;26(8):860-7.
44. Wei X, Wang D, Yang Y, Xia M, Li D, Li G, et al. Cyanidin-3-O-beta-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. *J Sci Food Agric*, 2011;91(6):1006-13.
45. Sudhakaran M, Doseff AI. The Targeted Impact of Flavones on Obesity-Induced Inflammation and the Potential Synergistic Role in Cancer and the Gut Microbiota. *Molecules*, 2020;25(11):2477.
46. Zhang L, Han YJ, Zhang X, Wang X, Bao B, Qu W, et al. Luteolin reduces obesity-associated insulin resistance in mice by activating AMPKalpha1 signalling in adipose tissue macrophages. *Diabetologia*, 2016;59(10):2219-28.
47. Xu N, Zhang L, Dong J, Zhang X, Chen YG, Bao B, et al. Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Mol Nutr Food Res*, 2014;58(6):1258-68.
48. Karim N, Jia Z, Zheng X, Cui S, Chen W. A recent review of citrus flavanone naringenin on metabolic diseases and its potential sources for high yield-production. *Trends Food Sci Technol*, 2018;79:35-54.
49. Cho KW, Kim YO, Andrade JE, Burgess JR, Kim Y-C. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor α protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. *Eur J Nutr*, 2010;50(2):81-8.
50. Assini JM, Mulvihill EE, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Chhoker SS, et al. Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21. *Endocrinology*, 2015;156(6):2087-102.
51. Kurrat A, Blei T, Kluxen FM, Mueller DR, Piechotta M, Soukup ST, et al. Lifelong exposure to dietary isoflavones reduces risk of obesity in ovariectomized Wistar rats. *Mol Nutr Food Res*, 2015;59(12):2407-18.

52. Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz F, Arnott I, et al. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine*, 2011;18(4):245-50.
53. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T. beta-Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor-alpha. *Nutrition*, 2010;26(11-12):1151-6.
54. Luvizotto RdAM, Nascimento AF, Imaizumi E, Pierine DT, Conde SJ, Correa CR, et al. Lycopene supplementation modulates plasma concentrations and epididymal adipose tissue mRNA of leptin, resistin and IL-6 in diet-induced obese rats. *Br J Nutr*, 2013;110(10):1803-9.
55. Sluijs I, Beulens JW, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary carotenoid intake is associated with lower prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. *J Nutr*, 2009;139(5):987-92.
56. Lii CK, Huang CY, Chen HW, Chow MY, Lin YR, Huang CS, et al. Diallyl trisulfide suppresses the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes through ERK activation. *Food Chem Toxicol*, 2012;50(3-4):478-84.
57. Kim MJ, Kim HK. Effect of garlic on high fat induced obesity. *Acta Biol Hung*, 2011;62(3):244-54.
58. Suzuki K, Konno R, Shimizu T, Nagashima T, Kimura A. A fermentation product of phytosterol including campestenone reduces body fat storage and body weight gain in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2007;53(1):63-7.
59. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ. Consumption of plant sterols reduces plasma and hepatic triglycerides and modulates the expression of lipid regulatory genes and de novo lipogenesis in C57BL/6J mice. *Mol Nutr Food Res*, 2010;54(S1):S7-S13.
60. Buyuktuncer Z, Fisunoğlu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis*, 2013;12(1):91.

A		BİYİK İ.	2/147-4/443	ERDOĞAN ELİUZ EA.	2/197
ABDOLLAHİ A.	3/299	BİLGİN K.	2/147-3-363-4/443	ERTEK M.	4/545
ADOPAN Ş.	3/217	BİLGİN M.	3/265	ETEMADİ S.	3/299-4/507
AKARKEN İ.	1/61	BİLTEKİN A.	1/101	EVRAKOS AKSÖZ B.	2/159
AKBARİ S.	3/299	BİRİNCİ A.	2/147-3-363-4/443	F	
AKÇALI A.	3/351	BODUR H.	4/467	FİKRET CZ.	4/493
AKÇAY G.	2/205	BODUR M.	3/333	FİLAZİ A.	1/107
AKHLAGHI E.	3/299	BORKU UYSAL B.	3/373-4/411	G	
AKINCI ÖZYÜREK B.	1/31	BOZKURT H.	4/451	GEDİK H.	4/545
AKSÖZ E.	2/159	BOZKURT V.	3/235	GETSO M.	3/299
AKYÜZ E.	2/167	BULDUK EB.	2/125	GÖKA E.	3/235
AKYÜZ S.	2/119	BÜYÜKTUNCER Z. ...	4/555	GÖRGÜN S.	3/265
ALİZADEH G.	3/299	C - Ç		GÜÇLÜ S.	3/317
ALTAN E.	3/343	COŞGUN Y.	4/401	GÜDÜCÜOĞLU	2/119
ALTAY O.	3/379	ÇAKICI N.	3/351	GÜDÜL HAVUZ S.	4/401
ALTUNDAŞ HATMAN E.	1/69	ÇARPAR S.	1/53	GÜLCAN A.	4/517
ARGÜDER E.	1/53	ÇEKEN S.	4/545	GÜLER BAYSOY N. ...	4/411
ASLAN H.	4/517	ÇELİK C.	4/525	GÜLSÜM TORUN E. ..	2/147
ASLAN R.	4/525	ÇİFTÇİ E.	3/235	GÜNEY E.	2/167
ATAMAN K.	3/235	D		GÜNŞEREN F.	1/3
ATEŞ O.	3/317	DALİR SN.	4/507	GÜR VURAL D.	2/147-4/443
AVCI E.	4/493	DELWART E.	3/343	GÜREL GB.	4/499
AVCI K.	2/133	DEMİR F.	3/249	GÜRER GİRAY B.	4/401
AYDEMİR A.	4/401	DEMİRBİLEK M.	4/411	GÜVEN AYDINLI A. ...	3/249
AYDIN ES.	3/317	DEMİRCİ F.	2/175	H	
AYDIN MS.	1/31	DEMİREL ZORBA NN.	3/351	HAMAMCI M.	4/493
B		DOĞANYİĞİT Z.	2/167	HANCI H.	4/487
BABÜR C.	4/499	DOKUR M.	4/411	HARMAN R.	1/3-1/25
BAKAR Ç.	2/187	E		HASBEK M.	4/525
BAŞBULUT E.	3/265	EFE T.	3/317	HAZİROLAN G.	3/287
BAYAT F.	3/299	EKER E.	2/187	HEKİMOĞLU CH.	2/219
BAYRAM Y.	2/119	ERCAN M.	2/153		

I - İ		KORKUT S.	1/47	ÖZGEN ÖZGACAR S.	2/159
İÇGUN Nİ.	4/493	KORUKLUOĞLU G. ..	4/401	ÖZKAN Ö.	1/107-4/499
IRMAK H.	4/451	KURTOĞLU ÇELİK G.	1/53	ÖZKÖK Z.	3/363
İBRAHİM A.	3/299	KUŞ S.	1/53	ÖZKUL C.	3/307
İGAN H.	4/487	KÜÇÜKSAYAN E.	3/273	ÖZMEN E.	4/401
İLHAN MN.	3/235	L		ÖZTÜRK N.	1/87
İPEK İ.	3/317	LİMAN U.	3/235	ÖZTÜRK TN.	3/255
İSKENDER G.	4/545	M		P	
İSLAMOĞLU MS.	3/373	MAYDAN HS.	3/317	PALAZOĞLU B.	3/255
İŞLER H.	3/265	MEHDER G.	4/535	PARLAK EŞ.	1/53
K		MENEMENLİOĞLU D.	4/401	PARLAK M.	2/119-3/249
KANDEMİR Ö.	1/25	MERT D.	4/545	PESAVENTO P.	3/343
KARACA B.	1/39	MISTANOĞLU ÖZATAÇ D.	4/517	POLAT KA.	2/167
KARADAĞ M.	4/411	MOHAMMADZADE S.	4/507	R	
KARADENİZ B.	3/255	MOR M.	2/175	RAİESİ O.	3/299-4/507
KARAL BF.	3/255	MÜJDECİ GN.	4/535	RAİSSİ V.	3/299-4/507
KARALEZLİ A.	1/53	N		S - Ş	
KARASU EC.	3/317	NALÇA ERDİN B.	3/249	SABINA SANTOS G. ..	3/343
KARTANCI MY.	3/317	NAVİ Z.	3/299	SAFRAN A.	4/401
KAŞİFOĞLU N.	3/255	NİA M.	4/507	SAKARYA S.	1/101
KAYALAR F.	4/535	NUMANOĞLU ÇEVİK Y.	3/351	SALİMİ KHORASHAD A.	4/507
KAYNAK ONURDAĞ F.	2/159	O - Ö		SEYHAN AU.	1/39
KAYSERİLİ ORHAN F.	3/389	OYMAK S.	2/187	SHERİFF MV.	3/255
KAZANCIOĞLU S.	4/467	ÖDEVLİ E.	4/401	SIĞ AK.	4/401
KESER A.	3/333	ÖNDER T.	2/187	SIRCAN KÜÇÜKSAYAN A.	3/273
KILIÇ F.	4/535	ÖNER SZ.	4/477	SÜMER K.	2/119
KILIÇ H.	1/53	ÖZ Y.	3/255	SÜZÜK YILDIZ S.	3/351
KILIÇ S.	4/401	ÖZBALIKÇI E.	3/317	ŞAHİN HORASAN E.	1/25
KIZILGÜN M.	2/153	ÖZDEMİR Aİ	3/255	ŞENER A.	2/187
KOÇAK E.	3/307	ÖZDEMİR S.	1/87	T	
KOLUKISA Y.	4/545	ÖZEN N.	3/317	TANRIVERDİ ÇAYCI Y.	2/147-3/363-4/443
KORKMAZ P.	4/517	ÖZERDOĞAN Ö.	2/187	TAŞKIN KAFA AH.	4/525

78. CİLT YAZAR DİZİNİ / 78. ISSUE AUTHOR INDEX

TOLLU G.	2/197	UYAR M.	1/79	YILDIRIM ÖZTÜRK EN.	1/79
TOPBAŞ M.	3/317	V		YILDIRIM Z.	2/125
TOPLUOĞLU S.	4/401	VURAN B.	3/235	YILDIZ S.	1/15
TORUN SD.	1/69	Y		YÜCEL Ç.	2/153
TUNÇER E.	3/333	YAĞCI ÇAĞLAYIK D.	4/401	YÜCEL M.	1/79
TURAN DEMİRCİ B. ..	4/555	YALIN Ş.	4/517	YÜCELER M.	3/317
TÜRKOĞLU E.	4/477	YAPAR TOROS G.	4/545	YÜCESAN B.	4/499
U		YARAŞ N.	1/87	YÜKSEL B.	2/187
UĞRAŞ S.	1/15	YENİBERTİZ D.	1/31	Z	
USUL E.	1/47	YILDIRIM F.	2/125-4/493	ZORBOZAN N.	1/61
UYAR GÜLEÇ G.	1/101	YILDIRIM N.	3/235	ZORBOZAN O.	1/61

TELİF HAKKI DEVİR FORMU / COPYRIGHT TRANSFER FORM



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

Makale Türü/Article Type:/...../20...

(...) Araştırma/Research (..) Derleme/Review (..) Olgu Sunumu/Case Report

(..) Editöre Mektup/Letter to Editor (..) Teknik Rapor/Technical Report

Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

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

1. Derginizde yayımlanmak üzere yollamış olduğumuz makalenin orjinal olduğunu; bilimsel ve etik sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Makalenin; derginizdeki değerlendirme sürecinde başka bir yayın organına yayımlanmak üzere gönderilmediğini ve gönderilmeyeceğini,
3. Makalenin; kişilik ve telif haklarına aykırı kanun dışı maddeler içermediğini,
4. Yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and scientifically,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under the evaluation of this bulletin,
3. The article contains no unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal rights and copyrights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...1) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...2) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...3) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...4) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

(...5) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone : Faks/Fax : e-posta/e-mail :

Not / Note :

1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)
2. Formu aşağıdaki adrese gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below or deliver personally

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology
Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Park Girişi 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 565 55 80

Faks/Fax : +90 312 565 55 91

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

