



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 68 ■ Sayı/Number 4 ■ Yıl/Year 2011





**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI**

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

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

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 68 ■ Sayı/Number 4 ■ Yıl/Year 2011

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND  
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner  
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına  
On behalf of Refik Saydam National Public Health Agency

**Başkan Prof. Dr. Mustafa ERTEK**  
Prof. Dr. Mustafa ERTEK, President

### EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

### EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Demet CANSARAN-DUMAN  
Yavuz UYAR

### YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Sühendan ADIGÜZEL  
Fatih BAKIR  
Mehmet Kürşat DERİCİ  
Mestan EMEK  
Arsun ESMER  
Sibel KARACA  
Pınar KAYNAR  
Özcan ÖZKAN  
Pınar ÜNAL  
Gerard A. van ZOELLEN

### TEKNİK YÖNETMEN / TECHNICAL MANAGER

Nevzat IŞIK

### TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Murat BAYRAM  
Murat DUMAN  
Hasan KAYA  
Zeynep KÖSEOĞLU  
Selahattin TAŞOĞLU

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

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

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

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

**Yayın Türü / Type of Publication :**  
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication  
**Basım Tarihi / Date of Publication :**  
Aralık 2011 / December 2011

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

### BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

Ahmet ÇARHAN, Türk Akreditasyon Kurumu, Ankara

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

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

Ali ALBAY, GATA, Ankara

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

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

Anna PAPA, Aristotle Univ., Medical School, Thessaloniki, Greece

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

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

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

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

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

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

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

Berrin ESEN, RSHMB, Ankara

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

Celal GÖKÇAY, ODTÜ, Çevre Müh., Ankara

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

Daniel MOTLHANKA, Botswana College of Agriculture, Botswana

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gülner TARHAN, Ahievran Üniv., Sağlık MYO, Kırşehir

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

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

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

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

Iva CHRISTOVA, NCIPD, Sofia, Bulgaria

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

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

İsmail CEYHAN, RSHMB, Ankara

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

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

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

### BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

Mahinur AKKAYA, ODTÜ, Kimya Müh., Ankara

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nilay ÇÖPLÜ, RSHMB, Ankara

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

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

Orhan BAYLAN, GATA, Ankara

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

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

Paul HEYMAN, Queen Astrid Military Hospital, Belgium

Pauline MWINZI, Medical Research Inst., Kenya

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

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

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

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

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

Roberto Canete VILLAFRANCA, Centre for Hygiene, Cuba

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

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

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

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

Sıraç DİLBER, Karolinska Univ., Medical School, Sweden

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

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

Takashi AKAMATSU, Prof. Emeritus, Japan

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

Yesim ÖZBAŞ, Hacettepe Üniv. Gıda Müh., Ankara

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

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

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

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

2011 YILI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU EK ÜYELERİ / ADDITIONAL MEMBERS OF SCIENTIFIC ADVISORY BOARD IN 2011

Ali ACAR, GATA Haydarpaşa Eği. Arş. Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

Ali Kudret ADILOĞLU, Ankara Eğitim ve Arş. Hast., Ankara

Altan AKSOY, Ankara Numune Eğitim ve Arş. Hast., Ankara

Alpaslan YILDIRIM, Erciyes Üniv., Veterinerlik Fak. Parazitoloji ABD, Kayseri

Alper AKSÖZEK, RSHMB, Ankara

Arzu YETKİN, 9 Eylül Üniv., Tıp Fak., Farmakoloji ABD, İzmir

Ayşe Dilek AZAZ, Balıkesir Üniv., Fen-Ede.Fak., Biyoloji Böl., Balıkesir

Bilkay BAŞTÜRK, Gazi Üniv., Tıp Fak., İmmünoloji BD, Ankara

Cahit BABÜR, RSHMB, Ankara

Cemal SAYDAM, Hacettepe Üniv., Çevre Müh. Böl. Ankara

Cenk Soner BÖLÜKBAŞ, Ondokuz Mayıs Üniv., Veterinerlik Fak., Samsun

Demet CANSARAN-DUMAN, RSHMB, Ankara

Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK, RSHMB, Ankara

Esragül AKINCI, Ankara Numune Eğitim Arş. Hast., 2. Enf. Hast. Kliniği, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara Numune Eğitim Arş. Hast., Acil Mik. Lab., Ankara

Fatma Duygu ÖZEL-DEMİRALP, Ankara Üniv., Biyoteknoloji Enst. Merk. Lab., Ankara

Fehminaz TEMEL, RSHMB, Ankara

Gıyasettin KAŞIK, Selçuk Üniv., Fen Fak., Biyoloji Böl., Konya

Gülşen YILMAZ, Ankara Eğitim ve Arş. Hast., Tıbbi Biyol.Böl., Ankara

Güven ÇELEBİ, Zonguldak Karaelmas Üniv., Tıp Fak., Enf. Hast. AD., Zonguldak

Halil SOLAK, Muğla Üniv., Ula Ali Koçman MYO, Muğla

Mehmet ATEŞ, 9 Eylül Üniv., Tıp Fak., Farmakoloji Abd, İzmir

Mehmet BİNGÖL, RSHMB, Ankara

Mustafa ÇETİN, Atatürk Göğüs Has.ve Göğüs Cerrahisi Eği. ve Arş. Hast., Ankara

Mustafa ERTEK, RSHMB, Ankara

Mustafa KARATEPE, Pamukkale Üniv., Tıp Tarihi ve Etik Ad., Denizli

Mustafa TAŞKESEN, Dicle Üniv., Tıp Fak., Çocuk Sağ. Ad., Diyarbakır

Muzaffer GÖZ, RSHMB, Ankara

Neslihan GÜNDOĞDU, Gazi Üniv., Fen-Edebiyat Fak., Biyoloji Böl., Ankara

Nilgün KARABIÇAK, RSHMB, Ankara

Nurhan ALBAYRAK, RSHMB, Ankara

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

2011 YILI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU EK ÜYELERİ / ADDITIONAL MEMBERS OF SCIENTIFIC ADVISORY BOARD IN 2011

Oktay ALVER, Uludağ Üniv., Tıp Fak., Mikrobiyoloji AD., Bursa

Özcan ÖZKAN, RSHMB, Ankara

Saima ŞAHİNÖZ, Gümüşhane Üniv., Sağlık YO, Gümüşhane

Selçuk KILIÇ, RSHMB, Ankara

Selçuk YAKIŞTIRAN, RSHMB, Ankara

Serpil DEĞERLİ, Cumhuriyet Üniv., Tıp Fak., Parazitoloji A D, Sivas

Sumru ÇITAK, Gazi Üniv., Fen-Edebiyat Fak., Biyoloji Böl., Ankara

Sühendan ADIGÜZEL, RSHMB, Ankara

Sümer ARAS, Ankara Üniv., Fen-Edebiyat Fak., Biyoloji Ad, Ankara

Şule ŞENSES, RSHMB, Ankara

Tülay YALÇINKAYA, RSHMB, Ankara

Umut BERBEROĞLU, RSHMB, Ankara

Yavuz UYAR, RSHMB, Ankara

Yücel TAŞDEMİR, Uludağ Üniv., Müh. Mim. Fak., Çev. Müh. Böl., Bursa

Zati VATANSEVER, Kafkas Üniv., Veterinerlik Fak., Parazitoloji AD., Kars

## TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

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

Gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallar aranır:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11- Makale yazımında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

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

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

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

**Anahtar Sözcükler:** Türkçe ve İngilizce özetlerin altında verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 3-8 arasında olmalı ve Tıp Konuları Başlıkları (Index Medicus Medical Subject Headings-MeSH)'nda yer alan sözcükler kullanılmalıdır. MeSH için şu internet adresine başvurulabilir: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)

**Giriş:** Araştırmanın amacı, benzer çalışmalarla ilgili literatür bilgisi kısaca sunulmalı ve iki sayfayı aşmamalıdır.

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

**Bulgular:** Sadece elde edilen bulgular açık bir şekilde belirtilmelidir.

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

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

**Kaynaklar:** Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların 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/general/text/requirements/1.htm>) bakılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

• Örnek: Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. 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 dizisi analizi:** Gen kalıtım numaraları ve DNA dizileri makale içinde kaynak olarak gösterilmelidir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi için "National Library of Medicine" adresinde "National Center for Biotechnical Information (NCBI)" bölümüne bakınız.

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

b) **Derleme türü yazılarda;** tercihen yazar sayısı ikiden fazla olmamalıdır. Yazar(lar) daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olmalı; bu deneyimlerini derleme yazısında tartışmalı ve kaynak olarak göstermelidir. Derlemelerde Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir) ve anahtar sözcükler bulunmalıdır.

c) **Olgu sunumlarında;** metin yedi sayfayı, kaynak sayısı 20'yi aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (en az 100, en fazla 200 sözcük) ve anahtar sözcükler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır.

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

12- Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

13- Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

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

Tel : (0312) 458 23 64

Faks : (0312) 458 24 08

e-posta : [turkhijyen@rshm.gov.tr](mailto:turkhijyen@rshm.gov.tr)

## WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Articles should be prepared according to the writing rules of the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology. Submissions can be made online at the address [www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org) through the "Online Manuscript Submission, Track, Evaluation Program".

Manuscripts are sought according to the following rules:

1- The "Copyright transfer form" (Copyright Release Form) should be sent to the Journal and signed by all authors. This form can be downloaded from [www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org)

2- The title page should consist of the article title, English title, short title, author name(s), names of the institutions and the departments of the authors, full address, telephone numbers (fixed and mobile) and mail address of the correspondence author:

- The title should be short and in capital.
- The short title should not exceed 40 characters.
- Occupational titles can be stated without the use of academic titles.
- If the article is written by multiple authors and the authors working in the same Department, than according to their institutional orders, numbers should be given after their surname (e.g., Duman1, Yılmaz2, Çetin1, .....).
- Studies supported by a fund or organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.
- Articles presented in a conference / symposia must be mentioned with the type of presentation in footnotes or in the acknowledgements.

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

4- Latin names of microorganisms used for the first time in the text have to be written in full. If these names are used later, they should be abbreviated in accordance to international rules. The original Latin names of microorganisms should be written in Italic: for example, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*. Genus names like staphylococcus and streptococcus that had settled into our language can be written in Turkish. Names of antibiotics should be written as they are read in terms of language integrity. Names of antibiotics should be abbreviated in accordance with international standards.

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

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

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

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

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

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

11- When writing an article the following items should be considered:

a) Research papers should consist of Turkish abstract, English abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and References section. These sections should be written in bold capital letters and aligned left. English articles should have a Turkish abstract and title in Turkish.

Turkish abstracts should be structured and consist of subheadings (Objective, Methods, Results and Conclusion) and at least have 300 words, and should contain no more than 500 words.

English abstract: The title should be in English, and structured like the Turkish abstract (Objective, Methods, Results, and Conclusion).

Key words should be given under Turkish and English.

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. These MeSH terms can be found at the following Internet address: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

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

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

**Results:** The findings should be stated clearly.

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

Acknowledgements should be placed at the end of the main text and before the references, and should not exceed more than one paragraph.

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

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

• Example of standard journal article: Demirci M, Celebrity 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.

b) 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 and key words.

c) Case reports should have a maximum of seven pages of text and the number of references should not exceed 20. Case report should have a Turkish and English title, abstract, keyword(s) and also introduction, case description and discussion sections should be given.

d) Letters written to make criticisms, contributions or to give news related to previously published articles will be published in the "Letters to the Editor" section after review and assessment of the Editorial Board. Letters should not exceed one page of text and must be supported with up to five references.

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology  
Refik Saydam National Public Health Agency  
Department of Publication and Documentation

Tel : +90 312 458 23 64 Fax : +90 312 458 24 08 e-mail : [turkhijyen@rshm.gov.tr](mailto:turkhijyen@rshm.gov.tr)

# TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## YAYIN İLKELERİ

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

## YAZAR(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'e uygun) verildi.
  - Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standart 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 Journal of Hygiene and Experimental Biology, is a publication of the Refik Saydam National Public Health Agency. The Journal is published every other three months and one volume consist of four numbers.
- The journal publishes microbiology, immunology, pharmacology, toxicology, parasitology, entomology, biochemistry, food safety, environmental health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology and genetics in the field of original research, case reports, reviews, and letters to the editor. Articles are published in Turkish and English.
- Articles which are not previously published in another journal or are not currently under evaluation elsewhere can be published in the journal.
- Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released when received 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 should obey the ethics of research and publication.
- The copyright of the article published in the Bulletin of Experimental Hygiene 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](http://www.turkhijyen.org) adresinden online olarak makale gönderilebilir.

Submissions can be made online at the address [www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org)  
to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi;

CABI Index		Ulrichsweb and Serials Solutions		ULRICHSWEB™ GLOBAL SERIALS DIRECTORY
Chemical Abstracts Service (CAS)		TURK MEDLINE		
DOAJ		Türkiye Atıf Dizini		
Index Copernicus		Genamics JournalSeek		
Google Scholar		NewJour		
Open J-Gate		TUBİTAK-ULAKBİM		
Academic Journals Database		BASE		
Scirus Scientific Database		Ovid LinkSolver		
Libsearch				

tarafından dizinlenmektedir.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (Turk Hij Den Biyol Derg) is indexed in CAB Abstracts, Index Copernicus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Open J-Gate, CAS (Chemical Abstracts Service), Ulrichsweb and Serials Solutions, NewJour, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, Libsearch, BASE, Ovid LinkSolver, TUBİTAK-ULAKBİM, TÜRKİYE ATIF DİZİNİ and TURK-MEDLINE.

İLETİŞİM

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

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 06100 Sıhhiye/ANKARA  
Tel: 0312 458 23 64 <http://www.rshm.gov.tr>  
Faks: 0312 458 24 08 e-posta: [turkhijyen@rshm.gov.tr](mailto:turkhijyen@rshm.gov.tr)

[www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org)

CORRESPONDENCE

Refik Saydam National Public Health Agency  
Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology  
Department of Publication and Documentation

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 06100 Sıhhiye/ANKARA-TURKEY  
Tel: +90 0312 458 23 64 <http://www.rshm.gov.tr>  
Fax: +90 0312 458 24 08 e-mail: [turkhijyen@rshm.gov.tr](mailto:turkhijyen@rshm.gov.tr)

[www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org)



## İÇİNDEKİLER

### Araştırma Makalesi

1. 2006-2010 yıllarında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı 165 - 174  
Gülnaz ÇULHA, Burcu GÜLKAN
2. Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları 175 - 184  
Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK, Zeynep ŞENTÜRK-KÖKSAL, Ayşe ERTÜRK, Ersin KÖKSAL
3. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarının pandemik influenza A/H1N1 aşılması ve aşıya bağlı yan etkiler 185 - 190  
Sinem BUDAK, Ali ACAR, Zehra KARACAER, Hüsrev DİKTAŞ, Vedat TURHAN, Oral ÖNCÜL, Levent GÖRENEK
4. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi 191 - 196  
Şükran KÖSE, Gülfem ECE, Pınar ŞAMLIOĞLU, Selim TOPALOĞLU

### Olgu Sunumu

5. Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanede yatan bir hastada gelişen *Burkholderia cepacia* sepsisi 197 - 202  
Orhan BAYLAN, Mehmet Burak SELEK, Semih ALAY, Oral ÖNCÜL, Mustafa ÖZYURT, Tunçer HAZNEDAROĞLU
6. Verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu 203 - 208  
Recep KESLİ, Hüseyin BİLGİN, Melike EMİROĞLU
7. Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu 209 - 214  
Ahsen ÖNCÜL, Safiye KOÇULU, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK, Yavuz UYAR

### Derleme

8. Biyokontrolde doğal ürünlerin kullanılması; Kitosan 215 - 222  
Özlem İMAMOĞLU
9. Makrofungusların besin değeri ve biyolojik etkileri 223 - 240  
Osman ÜSTÜN
10. Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi 241 - 252  
Vedat ŞEKEROĞLU, Züla ATLI-ŞEKEROĞLU

## CONTENTS

### Original Article

- 1. Distribution of intestinal parasites in patients presented at the Parasitology Laboratory of the Medical School of Mustafa Kemal University during the Years 2006 and 2010** 165 - 174  
Gülnaz ÇULHA, Burcu GÜLKAN
- 2. Microorganisms isolated from blood cultures during the period of one year at the 82<sup>nd</sup> Year Rize State Hospital and their susceptibility to antibiotics** 175 - 184  
Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK, Zeynep ŞENTÜRK-KÖKSAL, Ayşe ERTÜRK, Ersin KÖKSAL
- 3. Pandemic influenza A/H1N1 vaccination and vaccine-related side effects in health care workers of GATA Haydarpasa Training Hospital** 185 - 190  
Sinem BUDAK, Ali ACAR, Zehra KARACAER, Hüsrev DİKTAŞ, Vedat TURHAN, Oral ÖNCÜL, Levent GÖRENEK
- 4. Evaluation of HCV RNA levels in samples with low anti-hepatitis C virus antibodies at Tepecik Education and Research Hospital** 191 - 196  
Şükran KÖSE, Gülfem ECE, Pınar ŞAMLIOĞLU, Selim TOPALOĞLU

### Case Report

- 5. *Burkholderia cepacia* sepsis observed in a hospitalized patient with Guillain-Barre syndrome** 197 - 202  
Orhan BAYLAN, Mehmet Burak SELEK, Semih ALAY, Oral ÖNCÜL, Mustafa ÖZYURT, Tunçer HAZNEDAROĞLU
- 6. A pediatric case report of gastroenteritis caused by verocytotoxin producing *Escherichia coli* (VTEC) and enteric adenovirus** 203 - 208  
Recep KESLİ, Hüseyin BİLGİN, Melike EMİROĞLU
- 7. Hantavirus infection with a mild course in a patient from Giresun province: A case report** 209 - 214  
Ahsen ÖNCÜL, Safiye KOÇULU, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK, Yavuz UYAR

### Review

- 8. The use of chitosan as a biological control remedy** 215 - 222  
Özlem İMAMOĞLU
- 9. Nutritional value and biological effects of macrofungi** 223 - 240  
Osman ÜSTÜN
- 10. Micronucleus test for determining genotoxic damage** 241 - 252  
Vedat ŞEKEROĞLU, Zülal ATLI-ŞEKEROĞLU

## 2006-2010 yıllarında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı

### Distribution of intestinal parasites in patients presented at the Parasitology Laboratory of the Medical School of Mustafa Kemal University during the years 2006 and 2010

Gülnaz ÇULHA<sup>1</sup>, Burcu GÜLKAN<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına Ocak 2006-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran hastaların dışkı ve selofanlı lam örnekleri incelenmiştir. Ayrıca hastanemiz Parazitoloji Laboratuvarı kayıtları geriye dönük olarak taranarak, bağırsak parazit sıklığı ile yıllık değişimi önceki yıllarla ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Toplam 9.421 kişiden alınan dışkı ve 781 kişiden alınan selofanlı lam örnekleri incelenmiştir. Dışkı örneklerinde makroskopik, nativ-lügol ve formolle çöktürme yöntemleri ile X10'luk ve X40'luk büyütmelede protozoon (kist veya trofozoiti) ve helmint (yumurta veya larva) varlığı araştırılmıştır. Selofanlı lam preparatları ise X10'luk ve X40'luk büyütmelede direkt mikroskopi ile *Enterobius vermicularis* yumurtası açısından incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada 5.146 (%54,6)'sı kadın 4.275 (%45,4)'i erkek olmak üzere toplam 9421 dışkı örneği incelenmiştir. 835 (%48,3)'i erkek, 893 (%51,7)'ü kadın olmak üzere toplam 1.728 (%18,3) olguda bağırsak paraziti bulunmuştur. İncelenen 781 selofanlı lam örneğinin 410 (%52,5)'u kadın, 371 (%47,5)'i ise erkek olguya aittir. İncelenen selofanlı lam örneklerinden

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to retrospectively determine the prevalence of intestinal parasites in patients, whose examination material was sent to Parasitology Laboratory of Mustafa Kemal University Medical Faculty during the period of January 2006 to May 2010. The results of this study were compared to those of the previous years.

**Method:** A total of 9,421 stool and 781 cellophane tape samples were examined. Stool samples were examined by direct macroscopy, native-Lugol and formalin sedimentation methods for protozoan (cyst or trophozoites) and helminths (eggs or larvae) at X10 and X40 magnifications. Cellophane preparations were examined for *Enterobius vermicularis* eggs at X10 and X40 magnifications.

**Results:** A total of 9,421 stool samples from 5,146 (54.6%) male and 4,275 (45.4%) female patients were examined. Intestinal parasites were found in 1,728 (18.3%) patients; of those 835 (48.3%) male and 893 (51.7%) female patients. Out of 781 cellophane tape specimens examined, 371 (47.5%) arrived from male and 410 (52.5%) from female patients. *E. vermicularis*

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji AD, HATAY

İletişim / Corresponding Author : Gülnaz ÇULHA

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji AD, HATAY

Tel : +90 326 229 10 00 / 33 34

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

Geliş Tarihi / Received : 14.04.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 22.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.16013

Çulha G, Gülkan B. 2006-2010 yıllarında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 165-74.

170 (%21,77)'inde *E. vermicularis* 10 (%1,28)'unda *Taenia* spp. yumurtaları saptanmıştır. *E. vermicularis* saptananların 96 (%53,37'si erkek, 84 (%46,7)'ü kadındır. Dışkı inceleme sonuçları değerlendirildiğinde parazitlerin türlere göre dağılımı şöyledir; *Blastocystis hominis* 882 (%51,0), *Giardia intestinalis* 313 (%18,1), *Entamoeba coli* 268 (%15,5), *Entamoeba histolytica/dispar* 129 (%7,5), *Chilomastix mesnili* 42 (%2,4), *Hymenolepis nana* 35 (%2,0), *Strongyloides stercoralis* 18 (%1,0), *Dicrocoelium dentriticum* 13 (%0,8), *E. vermicularis* 12 (%0,7), *Taenia* spp. altı (%0,4), *Iodamoeba butschlii* beş (%0,3), *Trichuris trichiura* iki (%0,1), *Ascaris lumbricoides* 2 (%0,1), *Balantidium coli* bir (%0,1).

**Sonuç:** Bu çalışmada Hatay ilinde geçmiş yıllarda yapılan çalışmalara göre bağırsak parazit oranları düşük bulunmuştur. Ancak barsak parazitleri halk sağlığı açısından önemli bir problem olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Bağırsak parazitleri, Hatay, Türkiye

was found in 170 (21.8%) patients; of whom 96 (53.3%) were male and 84 (46.7%) female. *Taenia* spp. was found in 10 (1.3%) cellophane tape samples. The following parasites were found in the stool specimens: *Blastocystis hominis* 882 (51.0%), *Giardia intestinalis* 313 (18.1%), *Entamoeba coli* 268 (15.5%), *Entamoeba histolytica/dispar* 129 (7.5%), *Chilomastix mesnili* 42 (2.4%), *Hymenolepis nana* 35 (2.0%), *Strongyloides stercoralis* 18 (1.0%), *Dicrocoelium dentriticum* 13 (0.8%), *E. vermicularis* 12 (0.7%), *Taenia* spp. 6 (0.4%), *Iodamoeba butschlii* 5 (0.3%), *Trichuris trichiura* 2 (0.1%), *Ascaris lumbricoides* 2 (0.1%) and *Balantidium coli* 1 (0.1%)

**Conclusion:** Although the prevalence rates were lower than in the previous years in the city of Hatay, this study also shows that intestinal parasites are still and important public health problem.

**Key Words:** Intestinal parasites, Hatay, Turkey

## GİRİŞ

Bağırsak parazitleri, özellikle eğitim seviyesi ve yaşam standartları düşük, altyapısı tam olarak iyileştirilmemiş, hijyen kurallarına yeterince uymayan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada enfeksiyon hastalıkları arasında önemli bir yer tutmaktadır (1). Paraziter hastalıkların bulaşmasını sağlayan faktörlerin önlenmesi için alınan koruyucu tedbirlere rağmen yapılan çalışmalar bu sorunun günümüzde de devam ettiğini göstermektedir (2). Dünya nüfusunun %60'dan fazlasının bağırsak parazitleriyle enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada en çok rastlanan bağırsak parazitlerinin başında *Ascaris lumbricoides* (%2), çengelli solucanlar (%18), *Entamoeba histolytica* (%10) bulunmaktadır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre dünya üzerinde parazit olarak yaşayan canlıların sayısının özgür yaşayanlardan daha fazla olduğu görüşü ağırlık

kazanmıştır (4). Bu parazitlerin dünyadaki yayılımı ise nüfus hareketleri, çeşitli nedenlerle yapılan seyahatler ve doğanın insan eliyle değiştirilmesi sonucu hızlanmıştır (4).

Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de bağırsak parazitleri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu durum bölgenin iklim ve çevre koşullarının yanı sıra insanların beslenme alışkanlığına, toplumların eğitim seviyelerine, ekonomik koşullarına ve geleneklerine bağlı olarak değişmektedir (5). Ülkemizde bağırsak parazitleri ve neden olduğu parazitozların Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde sık görülmesi, batı bölgesinde ise sürekli göç alan, alt yapı ve sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu yerlerde yoğunlaşması bu görüşü desteklemektedir (6). Hatay ilinin coğrafik yapısı, iklim koşulları, altyapı sorunları, halkın ekonomik

durumu ve bağırsak parazitleri konusunda yeterince bilgi sahibi olmaması nedeniyle bağırsak parazitleri halen önemini koruyan bir halk sağlığı problemidir.

Çalışmada, 2006-2010 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı, protozoon ve helmint görülme sıklığı araştırılmış ve önceki yıllarda yapılan çalışmaların bulgularıyla karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006-Mayıs 2010 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına sindirim sistemi şikâyetleri nedeniyle başvuran hastaların dışkı örnekleri bağırsak parazitleri yönünden incelenmiştir. Toplam 9.421 kişiden alınan dışkı ve 781 kişiden alınan selofanlı lam örnekleri incelenmiştir. Dışkı örnekleri önce makroskobik olarak, daha sonra nativ-lügol ve formol-eter çöktürme yöntemleri uygulanarak X10 ve X40 büyütmede mikroskobik incelemeleri yapılmıştır.

Direkt incelemede X40 büyütmede her mikroskop sahasında beş ve üzerinde *Blastocystis hominis* var ise değerlendirmeye alınmıştır. Selofanlı lam örneklerinde ise X10 büyütmede mikroskobik incelemeleri yapılarak *Enterobius vermicularis* yumurtaları aranmış, X40 büyütmede tanıları kesinleştirilmiştir. Olguların cinsiyet özellikleri ve saptanan parazitlerin görülme sıklığı değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmamızda Ocak 2006 - Mayıs 2010 tarihleri arasında 5.146 (%54,6)'sı kadın, 4.275 (%45,4)'i ise erkek olguya ait toplam 9421 dışkı örneği incelenmiştir. Başvuran olgulardan 893 (%51,7)'ü kadın 835 (%48,3)'i ise erkek olmak üzere toplam 1.728 (%18,3) olguda bağırsak paraziti yönünden pozitiflik saptanmıştır.

İncelenen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin türlerine göre dağılımı ise sırasıyla şöyledir; *B. hominis* 882 (%51), *Giardia intestinalis* 313 (%18,1), *Entamoeba coli* 268 (%15,5), *Entamoeba*

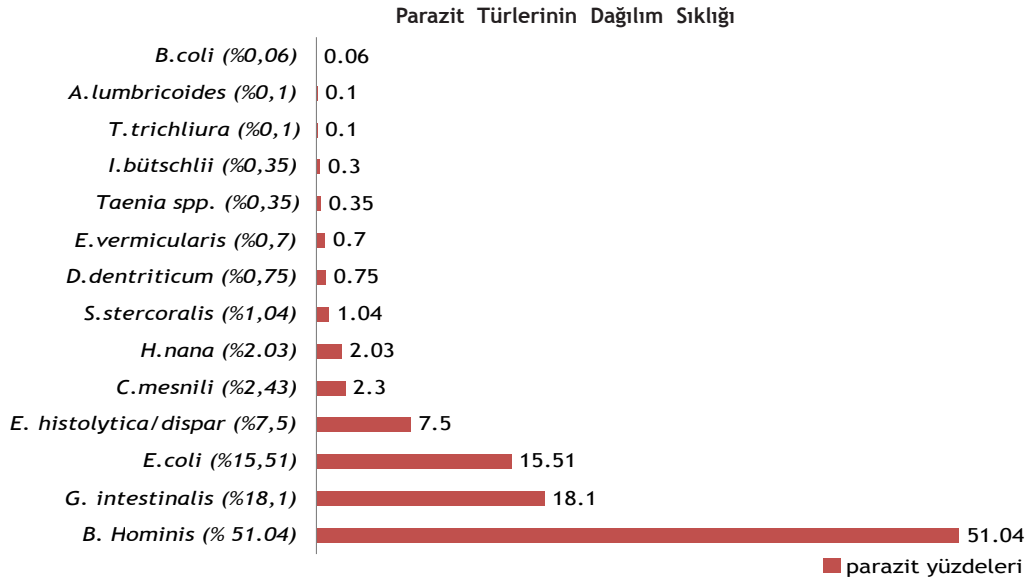
*histolytica/dispar* 129 (%7,5), *Chilomastix mesnili* 42(%2,4), *Hymenolopis nana* 35 (%2,03), *Strongyloides stercoralis*18(%1), *Dicrocoelium dentriticum*13(%0,8), *E. vermicularis* 12 (%0,7), *Taenia* spp. altı (%0,35), *Iodamoeba butschlii* beş (%0,3), *A. lumbricoides* iki (%0,1), *Trichuris trichiura* iki (%0,1), *Balantidium coli* bir (%0,06) (Tablo 1, Tablo 2, Şekil 1).

İncelenen -781 selofanlı lam örneğinde *E. vermicularis* yumurtası aranmıştır. Bu örneklerin 410 (%52,5)'u kadın, 371 (%47,5)'i erkek olguya aittir.

İnceleme sonunda 84 (%46,7)'ü kadın, 96 (%53,3)'sı erkek olmak üzere toplam 180 (%23,1) olguda helmint yumurtası görülmüştür. Selofanlı lam inceleme sonucu pozitif olguların 170 (%94,5)'inde *E. vermicularis*, 10 (%5,5)'unda *Taenia* spp. yumurtası saptanmıştır.

**Tablo 1.** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına, Ocak 2006 - Mayıs 2010 yılları arasında sindirim sistemi şikâyetleri nedeniyle başvuran hastaların dışkı örneklerinde tespit edilen parazit türlerinin yıllara göre dağılımı.

Parazitler	2006	2007	2008	2009	2010	Toplam
<i>B. hominis</i>	250	375	173	43	41	882
<i>G. intestinalis</i>	102	91	52	44	24	313
<i>E. coli</i>	47	60	18	83	60	268
<i>E. histolytica/dispar</i>	80	17	18	1	13	129
<i>C. mesnili</i>	4	12	8	16	2	42
<i>H. nana</i>	3	3	13	7	9	35
<i>S. stercoralis</i>	0	2	7	5	4	18
<i>D. dentriticum</i>	11	2	0	0	0	13
<i>E. vermicularis</i>	1	3	1	5	2	12
<i>Taenia</i> spp.	2	0	3	1	0	6
<i>I. butschlii</i>	5	0	0	0	0	5
<i>A. lumbricoides</i>	1	0	1	0	0	2
<i>T. trichiura</i>	0	1	1	0	0	2
<i>B. coli</i>	0	1	0	0	0	1
<b>Toplam</b>	<b>506</b>	<b>567</b>	<b>295</b>	<b>205</b>	<b>155</b>	<b>1728</b>



**Şekil 1.** Ocak 2006 - Mayıs 2010 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına sindirim sistemi şikâyetleri nedeniyle başvuran hastaların dışkı örneklerinde tespit edilen parazit türlerinin dağılım sıklığı.

**Tablo 2.** Hatay, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında incelenen dışkı örneklerinde parazit saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı.

Hasta	Kadın (n:893)		Erkek (n:835)		TOPLAM (n:1728)	
	n	%	n	%	n	%
<i>B. hominis</i>	494	55.3	388	46.5	882	51.04
<i>G. intestinalis</i>	128	14.3	185	22.2	313	18.1
<i>E. coli</i>	145	16.2	123	14.6	268	15.51
<i>E. histolytica/dispar</i>	69	7.7	60	7.2	129	7.5
<i>C. mesnili</i>	14	1.6	28	3.4	42	2.43
<i>H. nana</i>	10	1.1	25	3.0	35	2.03
<i>S. stercoralis</i>	6	0.7	12	1.4	18	1.04
<i>D. dentriticum</i>	11	1.2	2	0.2	13	0.75
<i>E. vermicularis</i>	6	0.7	6	0.7	12	0.7
<i>Taenia spp.</i>	4	0.4	2	0.2	6	0.35
<i>I. bütschlii</i>	3	0.3	2	0.2	5	0.3
<i>A. lumbricoides</i>	1	0.1	1	0.1	2	0.1
<i>T. trichiura</i>	1	0.1	1	0.1	2	0.1
<i>B. coli</i>	1	0.1	0	0	1	0.06
<b>Toplam</b>	<b>893</b>		<b>835</b>		<b>1728</b>	

## TARTIŞMA

Bir toplumdaki paraziter hastalıkların görülme sıklığı, parazite, insana, çevre faktörlerine, toplumun gelenek ve göreneklerine, bölgenin altyapı durumuna, toplumun eğitim seviyesine göre değişiklik gösterir (3). Ülkemizde de bölgeler arasında bağırsak paraziti oranlarında büyük değişiklikler vardır: Marmara Bölgesinde %10-34, İç Anadolu Bölgesinde %50-75, Akdeniz Bölgesinde %55-80, Karadeniz Bölgesinde %54-94, Ege Bölgesinde %12-40, Doğu Anadolu Bölgesinde %60-94, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %64-96 (7). İllere göre dağılımda ise; İstanbul'da %8,6, Ankara'da %8,9, İzmir'de %66,1, Manisa'da %73,4, Antalya'da %16,5, Malatya'da %14,4 ve %58,5, Adana'da %23,5 ve %29,7 gibi değişken değerler tespit edilmiştir (8).

Çulha'nın Eylül-Mayıs 2005 yılında Hatay'da yaptığı çalışmada 3.679 hastadan alınan dışkı örnekleri incelenmiş ve 774 (%21,0)'ünde bağırsak paraziti görülmüştür. En sık görülen parazitin *G. intestinalis* (%31,5), en az görülenin ise *S. stercoralis* (%0,7) olduğu tespit edilmiştir (9). Bu çalışmayı Çulha'nın 2005 yılında yaptığı çalışmayla karşılaştırdığımızda parazit görülme yüzdesinin %21,0'dan %18,3'e gerilediği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada *B. hominis* %51,04 oranı ile en sık görülen parazit olurken, *G. intestinalis* 313 (%18,1) ikinci sırada yer almıştır. İlimizde görülen bağırsak parazitlerindeki bu düşüş dikkat çekici olmakla birlikte halen çözümlenmeyi bekleyen bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir.

Yazar ve ark., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Ana Bilim Dalına 2000-2004 yılları arasında başvuran 34.883 kişinin dışkı örneğini incelemiş, bunlardan 9.704 (%27,8)'ünün bağırsak paraziti yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir. En fazla görülen parazit *B. hominis* (%19,3) olarak bildirilirken, *H. nana* (%0,1) en az görülen parazit olmuştur (5).

Değirmenci ve ark.nın yaptığı çalışmada Ege Üniversitesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005 yılı boyunca başvuran 3.925 hastadan, 509 (%15,03)'unda

bağırsak paraziti saptanmıştır. En yüksek oranda saptanan parazit *B. hominis* (%36,7), en düşük oranda saptanan parazit ise *E. histolytica/dispar* (%0,025) olarak bildirilmiştir (10).

Bu araştırmalarla karşılaştırıldığında *B. hominis*'in en çok görülen parazit olması, çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki parazit görülme oranının yüksekliği halen bölgemizde paraziter hastalıkların önemini koruduğuna işaret etmektedir.

2000-2006 yılları arasında Malatya Devlet Hastanesine başvuran 67.539 kişinin dışkı örneği incelenmiş, 3.250 (%4,8)'si bağırsak paraziti yönünden pozitif bulunmuştur. 2000 ve 2006 yıllarının parazit görülme sıklığı sırasıyla %7,2 ve %3,8 olarak bildirilmiş; bu yıllar arasındaki kayda değer düşüşe dikkat çekilmiştir. En sık görülen parazit *Entamoeba spp.* (*E.histolytica* dışı) (%53), en az görülen parazit ise *H.nana* (%2) olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da önceki yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında parazit görülme yüzdesinin %21'den %18,3'e gerilediği görülmüştür.

Alver ve ark., Bursa'da yaptıkları çalışmada Ocak 1993-Aralık 2000 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 32.346 hastadan alınan dışkı örneğinin %8,14'ünü bağırsak paraziti yönünden pozitif bulmuşlardır. En sık görülen parazit olan *G. intestinalis*, pozitif hastaların %3,63'ünde saptanmıştır. 10.897 hastadan alınan selofanlı lam örneğinin %3,41'inde *E. vermicularis*'e rastlanmıştır (8). Aynı araştırmacı Ocak 2001- Aralık 2004 yılları arasında ise 8.381 dışkı örneğini incelemiş, bunlardan 298 (%3,6)'inde parazit görüldüğünü bildirmişti. En sık görülen parazit yine *G. intestinalis* (%1,03) olarak belirlenmiştir. İncelenen 3.758 selofanlı lam örneğinin 227 (%1,56)'sinde *E. vermicularis* yumurtası görülmüştür (3). Farklı yıllarda yapılan bu iki çalışma arasındaki parazit oranlarındaki belirgin düşüş dikkatleri çekmektedir (3,8). Çalışmamızda da 781 kişiye uygulanan selofanlı lam örneklerinin 170 (%21,75)'inde *E. vermicularis* yumurtası görülmesi hijyen kurallarına yeterince uyulmadığını düşündürmektedir.

Usluca ve ark. tarafından Ocak 2003-Aralık 2004 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 7.712 hastaya ait veriler değerlendirilmiş ve bunlardan 495 (%6,41)'inde bağırsak parazitine rastlanmıştır. En sık saptanan parazit *B. hominis* 218 (%44,04)'inde, en az görülen *E. histolytica* ise 17 (%3,43)'sinde bulunmuştur (12). Yine Usluca ve ark. 2005-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada ise 14.246 hastaya ait dışkı örneğinin 1320 (%9,3)'sinde bir veya birden fazla bağırsak parazitine rastlamışlardır. Bu çalışmada da en sık görülen parazit olan *B. hominis* 689 (%4,83), en az görülen parazit *E. vermicularis* ise 16 (%0,16) örnekte bulunmuştur (13). İncelediğimiz birçok çalışmada (3,8,11) parazit görülme seviyesinde bir düşüş bildirilmesine karşın Usluca ve ark.'nın farklı yıllarda yaptığı bu iki çalışmada (12,13) parazit görülme yüzdesindeki artış dikkatleri çekmektedir.

Kapdağlı ve ark. Aydın'da 2002 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesine gönderilen 2.301 dışkı örneğini incelemiş ve bunlardan 103 (%4,4)'nü pozitif olarak saptamışlardır. En sık rastlanan parazit *B. hominis* 58 (%56,31) örnekte en az saptanan *E. histolytica* / *E. dispar* ve *Taenia spp.* ise bir (%0,97)'er örnekte belirlenmiştir. İncelenen 496 selofanlı lam örneğinden 23 (%4,6)'ünde *E. vermicularis* yumurtası bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında parazit saptama oranımızın batı illerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir (3,6,8,12,13). Bu oranın yüksekliğinde alt yapı eksikliği, kırsal kesimde insanların tarımla ilgilenmesi, hijyen kurallarına tam olarak uyulmaması gibi pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir.

Değerli ve ark. tarafından Sivas'ta yapılan çalışmada Mayıs 2002-Kasım 2004 yıllarında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 2.752 (%54,4)'si kadın, 2.305 (%45,6)'i erkek olmak üzere 5057 hastadan alınan dışkı örneği incelenmiş 537(%10,5) hastada bağırsak paraziti saptandığı rapor edilmiştir. En sık rastlanan parazit *G. intestinalis* (%3,7) olurken *Trichomonas hominis*, *H. nana*,

*T. trichiura* birer (%0,01) kişide görülerek en az rastlanan parazit olarak rapor edilmiştir (7).

Türk ve ark.'nın İzmir'de yaptıkları çalışmada Ocak 2002-Haziran 2003 yıllarında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 4.322 hastanın dışkı örneği incelenmiş, örneklerin 1.035 (%23,95)'inde parazit saptanmıştır. Bu çalışmada da en sık görülen *B. hominis* (185, %39,44), en az görülen parazitler ise *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *B. coli* (2,%0,42) olmuştur (14). İzmir'de yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında aynı şehirde dahi parazit oranlarında farklılık olabileceği görülmektedir (10,12,13).

Doğan ve ark., tarafından Eskişehir'de Şubat 2003-Aralık 2007 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 34.733 hastanın dışkı örneği incelenmiş, örneklerin 1252 (%3,6)'si bağırsak paraziti yönünden pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada en sık görülen parazitler *E. histolytica* / *dispar* gurubu amipler olup 397 (%31) hastada saptanmış, en az görülen parazit ise *S. stercoralis* (%0,4) olmuştur (15). Birçok bölgeden yapılan parazit bildirilerinde, *S. stercoralis* ya hiç görülmemiş ya da çok düşük oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 18 (%1,04) kişide gördüğümüz *S. stercoralis* sıklığı hem Hatay'da yapılan eski çalışmalarla karşılaştırıldığında hem de diğer bölgelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında parazit yayılımının dramatik bir şekilde yükselişe geçtiğini göstermektedir. Özellikle humuslu toprakları seven bu parazitin, sıcaklığın 20 °C'nin üstünde olduğu ve uzun süre nemli kalan bölgeleri tercih ettiği bilinmektedir (16). Gerek toprak yapısıyla gerekse sıcaklık ve nem oranıyla bu parazit için uygun çevre koşullarına sahip olan ilimizde çoğunluğun çiftçilikle uğraşmaktadır. Mikroskopik incelemesinde rabsitimsi larva görülen hastaların hikayesi alınmış ve çoğunun tarla ve bahçe işleriyle ilgilendiği öğrenilmiştir. Daha önce de aynı yörede 2006 yılında yapılan bir çalışmada kronik diare ve karın ağrısı şikayeti ile başvuran 38 yaşındaki bir strongyloidiasis hastasının da 25 yıldır çiftçilikle

uğraştığı bildirilmiştir (16). Yıldız ve ark. tarafından 2009 yılında mide bulantısı ve kusma şikayeti ile Mustafa Kemal Üniversitesi Genel Cerrahi Servisine başvuran 72 yaşındaki bir hastanın gastrik mukozasının histopatolojik incelemesinde sayısız yetişkin kurdun ve larvanın mideye sızdığı gösterilmiştir (17). Hastalar tedavileri boyunca Labotuarımızca takip edilmiş ve aynı evde yaşayan yakınlarına da ulaşılarak aile taraması yapılmıştır.

Akkaya ve ark. tarafından 1997-2001 yılları arasında Malatya Halk Sağlığı Laboratuvarı'na başvuran 2.513 hastanın dışkı örnekleri incelenmiş, bunların 750 (%29,9)'sinde bağırsak parazitine rastlanmıştır. En sık *G. intestinalis* (188, %25,1), en az *T. trichiura* (2, %0,3) görülmüştür (18). Bazı çalışmalarda *G. intestinalis* en sık rastlanan parazit olarak bildirilirken bizim çalışmamız dahil birçok çalışmada bu parazit *B. hominis* olmuş ve bu iki parazitin Türkiye genelindeki parazit yayılımında ilk sıralarda yer almaya başladığı görülmüştür.

Tamer ve ark. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran 5.178 hastadan alınan dışkı örneklerinden 553 (%10,67)'ünde bir veya birden fazla parazite rastlamışlardır. Bölgelerinde ise bağırsak parazitlerinden protozoonların, helmintlerden daha fazla görüldüğüne dikkat çekmişlerdir (19).

Kuk ve ark. Elazığ'da yaptıkları çalışmada 2004-2005 yılları arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran 1.218 hastanın dışkı örneklerini incelemiş, bunlardan 210 (%17,24)'unda parazite rastlamışlardır. En sık görülen paraziti *B. hominis* (56, %26,66) en az görülen paraziti ise *H. nana* (1, %0,47) olarak saptamışlardır (2).

Ayçiçek; Ankara'da yaptığı çalışmada Ocak 2006-Eylül 2000 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'ne başvuran 5.392 hastanın dışkı örneklerini incelemiş, 297(%5,5)'sinde bağırsak paraziti tespit etmiştir. En sık görülen parazit *G. intestinalis*'i

*B. hominis* %17'lik oranıyla 2. sırada izlemektedir. En az görülen paraziti ise *T. hominis* %0,3 olarak bildirmiştir (20).

Özyurt ve ark. Ankara'da, 1 Ocak 2003- 31 Aralık 2006 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji servisine başvuran 9.867 hastaya ait dışkı örneklerini incelemiş, bunlardan 582 (%5,9)'si bağırsak paraziti yönünden pozitif bulunmuştur. Pozitif hastaların %14'ünün ise birden fazla parazitte enfekte olduğu tespit edilmiştir (21).

Aykan ve ark. Ankara'da 26 Mart- 22 Haziran 2001 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 2.141 dışkı örneğini trikrom boyası yaparak incelemiş, 165'inde toplam 181 parazite rastlamışlardır. En sık saptanan paraziti *B. hominis* (%28,73), en az görüleni ise *C. mesnili* (%1,14) olarak bildirmişlerdir. Örneklerin 15'inde iki farklı protozoon birlikte görülmüştür. Bunlardan 14'ünde bir protozoon ek olarak *B. hominis*, bir örnekte ise *E. histolytica* / *E. dispar*'la birlikte *E.coli* kisti tespit etmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda ise pozitif hastaların 111 (%6,4)'ünde birden fazla parazit görülmüş ve bunlardan 89'unda *B. hominis*'e ilave olarak bir parazit daha görülmüştür.

Karaman ve ark. 2006-2007 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran 3.492 hastanın dışkı örneklerini incelemiş, 1.158 (%33,2)'inde bağırsak parazitine rastlamışlardır. En sık rastlanan paraziti *E. coli* (%23,1), en az rastlanan ise *E.histolytica* / *E. dispar* -*A. lumbricoides* (%0,2) olarak bildirmişlerdir (23). Bu değerlerin bizim verilerimize göre çok yüksek oranlarda seyretmesi doğu illerine göre parazit görülme yüzdemesinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir.

Apan ve ark. yaptıkları çalışmada ise 1998-1999 tarihleri arasında Kırıkkale Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran 1.985 hastadan alınan dışkı örneğini incelemiş, bunlardan 188 (%9,5)'ini bağırsak paraziti yönünden pozitif

bulmuşlardır. En sık rastlanan paraziti *E. histolytica* (94) olarak bildirmişlerdir (24). İncelediğimiz çalışmalar arasında *E. histolytica*'ya en fazla rastlanan il Kırıkkale olmuştur. Bizim çalışmamızda ise *E. histolytica* / *E. dispar* gurubu amipler 4. sırada yer almaktadır

Çeşitli bölgelerde yapılan birçok çalışmayı incelediğimizde yurdumuzda protozoa kist ve trofozoitinin görülme sıklığının helmint yumurta ve erişkinlerine göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum ülkemizde protozoaların yaygınlık oranının helmintlerden daha fazla olduğu kanısına varmamıza sebep olmuştur. Birçok çalışmada ise *B. hominis* en sık görülen parazit olarak bildirilmiş ve çalışmamızla paralellik göstermiştir. Mikroskopta beşten fazla sayıda görüldüğünde hastadan tekrar dışkı örneği istenmiş, tekrar inceleme yapılmış ve konuyla ilgili olarak klinisyene bilgi verilmiştir. Ayrıca parazit oranlarının kadın ve erkeklerde birbirine yakın değerlerde görülmesi cinsiyete göre ayırımının yapılamayacağını düşündürmüştür.

Babür ve ark. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarına 2000-2004 yılları arasında başvuran 10.417 hastanın

dışkı örneğini incelemiş, bunlardan 1.326 (%12,73)'sında bir veya birden fazla parazite rastlamışlardır. Ayrıca önceki yıllarda yapılan çalışmalara göre parazit görülme oranının daha düşük oranda olduğunu bildirmişlerdir (25).

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında yapılan daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında da bağırsak parazitleri görülme oranında %2.73'lük bir düşüş saptanmıştır (9).

Yapılan çalışmalara göre bağırsak paraziti görülme oranımız doğu illerine göre düşük, batı illerine göre yüksektir. Ancak bu çalışmada taramaların sadece hastaneye başvuran hastalarla sınırlı olması bu düşüşün anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Hastanemizin şehir merkezine yakın olması nedeniyle genellikle şehir merkezine yakın yerlerde oturan halkın gelmesi, merkezde gerek altyapının gerekse halkın eğitim ve ekonomik seviyesinin uzak ilçe ve köylere kıyasla göreceli olarak daha iyi durumda olması, gerçekte ilimizdeki bağırsak paraziti oranlarının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kaya S, Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirel R, Öztürk M, Şirin C. Isparta şehir merkezinde bağırsak parazitleri prevalansı. Türkiye Parazitol Derg, 2004; 28(2): 103-5.
2. Kuk S, Erensoy A, Keleştemur N. Son bir yıl içinde Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarında koproparazitolojik inceleme sonuçları. Fırat Tıp Derg, 2006; 11(2): 113-5.
3. Alver O, Töre O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesindeki bağırsak parazit olgularının prevalansı ve dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2006; 30(4): 296-301.
4. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji. 1.Baskı. Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık, 1998.

5. Yazar S, Yaman O, Gözkenç N, Şahin İ. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Ana Bilim Dalına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2005; 29(4) 261-3.
6. Kaptıoğlu A, Ertabaklar H, Yaman S, Ertuğ S. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2002 yılında başvuran olgulardaki bağırsak parazitlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Der, 2003; 27(4): 31-4.
7. Değerli S, Özçelik S, Çeliksöz A. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalar da bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2005; 29(2): 116-9.
8. Alver O, Özakin C, Yılmaz E, Akçağlar S, Töre O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde farklı yıllarda bağırsak parazit dağılımının değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg, 2005; 29(3): 193-9.
9. Çulha G. Mustafa Kemal Üniversitesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2006; 30(4): 302-4.
10. Değirmenci A, Sevil N, Güneş K, Yolasiğmaz A, Turgay N. Ege Üniversitesi Parazitoloji Laboratuvarında 2005 yılı boyunca saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2007; 31(2): 133-5.
11. Köroğlu M, Yakupoğulları Y, Turhan R. Malatya Devlet Hastanesi 7 yıllık korpo-parazitolojik inceleme sonuçlarının retrospektif analizi. Türkiye Parazitol Derg, 2007; 31(3): 201-4.
12. Usluca S, Yalçın G, Över L, Tuncay S, Şahin S, İnceboz T, Aksoy Ü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2003-2004 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2006; 30(4): 308-12.
13. Usluca S, İnceboz T, Över L, Tuncay S, Yalçın G, Arcak SŞ, Özkoç S, Aksoy Ü, Akısü Ç. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2005-2008 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2010; 34(1): 27-31
14. Türk M, Şener AG, Orhon M, Candüz K, Yurtsever GS, Türker M. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2002-Haziran 2003 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2004; 28(2): 100-2.
15. Doğan N, Demirüstü C, Aybey A. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nin beş yıllık bağırsak paraziti prevalansının türlere ve cinslere göre dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2008; 32(2): 120-5.
16. Çulha G, Savaş L, Onlen Y. *Strongyloides stercoralis* in a patient complaining of chronic diarrhea. Türkiye Parazitol Derg, 2006; 30(4): 293-5.
17. Yıldız M, Hakverdi S, Aslan A, Aslan A, Temiz M, Çulha G. Gastric infection by *Strongyloides stercoralis*: A case report. Turk J Gastroenterol, 2009; 20(1): 48-51.
18. Akkaya N, Karaman Ü, Aycan ÖM, Atambay M, Daldal N. Malatya Halk Sağlığı Laboratuvarında 1997-2001 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin epidemiyolojik olarak dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg, 2004; 11(1): 25-8.
19. Tamer GS, Çalışkan Ş, Willke A. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg, 2008; 32(2): 126-9.
20. Ayçiçek H. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Parazitoloji Laboratuvarında 1996-2000 yılları arasında yapılan portör taramalarında bağırsak parazitolojilerinin dağılımı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2000; 57(3): 157-60.
21. Özyurt M, Kurt Ö, Yaman O, Ardiç N, Haznedaroğlu T. Bir eğitim hastanesi koproloji laboratuvarında geçen dört yıllık dönemde saptanan bağırsak parazitlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg, 2007; 31(4): 306-8.
22. Aykan B, Çağlar K, Kuştimur S. Gaita örneklerindeki protozoonların trikrom boyası kullanılarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Dergisi, 2005; 29(1): 34-8.
23. Karaman Ü, Çalık S, Geçit İ, Çolak C, Karaca Z. Sindirim sistemi şikayeti ile devlet hastanesine başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin görülme oranlarının değerlendirilmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Derg, 2010; 5(13): 143-51.

24. Apan TZ, Özkan AT, Özlük ÜD, 2000. 1998 Yılında Kırıkkale Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2000; 57(2): 59-64.
25. Babür C, Özkan AT, Kılıç S, Taştaban S, Danışmaz O, Esen B. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarında 2000-2004 yıllarında saptanan bağırsak parazitlerinin değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2009; 66(1): 15-9.

## Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları \*

### Microorganisms isolated from blood cultures during the period of one year at the 82<sup>nd</sup> Year Rize State Hospital and their susceptibility to antibiotics

Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK<sup>1</sup>, Zeynep ŞENTÜRK-KÖKSAL<sup>2</sup>, Ayşe ERTÜRK<sup>3</sup>, Ersin KÖKSAL<sup>4</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Şubat 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültür örneklerinden izole edilen çeşitli mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmış ve uygun antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Laboratuvarımıza gönderilen 900 kan kültürü örneği bifazik Rosmedia (GBL), besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlere uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanmıştır. Üreme sonrası mikroorganizmaların identifikasyonu koloni morfolojisi, Gram boyama ve biyokimyasal testleri içeren konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Gelen kan kültür örneklerinin 750 (%83,3)'sinde herhangi bir üreme olmamış, 15 örnek (%1,7) ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin 135 (%15,0)'inde çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiş, 108 (%80,0)'i Gram-pozitif bakteriler, 23 (%17,0)'ü Gram-negatif bakteriler ve dördü (%3,0) *Candida spp.* olarak bulunmuştur. Gram-pozitif bakterilerden 94 (%87,0)'ü koagülaz-negatif stafilokok (KNS), dört (%3,7)'ü *S.aureus* ve 10 (%9,3)'ü *Enterococcus*

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to contribute to the antibiotic usage policies by determining microorganisms isolated from blood cultures at Microbiology Laboratory of 82. Year Rize Governmental Hospital between February 2010 and February 2011, and their sensitivity to antibiotics.

**Method:** Nine-hundred blood culture samples sent to the laboratory were added to biphasic blood culture medium (Rosmedia, GBL) and were inoculated both with EMB and sheep blood agar according to the routine procedures. The identification of microorganisms were made with conventional methods including colony morphology, Gram staining and biochemical tests. Antibiotic susceptibility was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results:** There was no growth in 750 (83.3%) of these samples and 15 (1.7%) samples were considered as contaminations. Bacteria were determined in 135 (15.0%) samples; 108 (80%) of these were Gram-positive, 23 (17.0%) were Gram-negative and 4 (3.0%) were *Candida spp.*. In the group of Gram-negative bacteria, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) was the most frequently isolated species 94 (87%), followed by *Staphylococcus aureus* with 4 (3.7%) and

\* Bu çalışma 18-22 Mayıs 2011 tarihinde 26. ANKEM (Antibiyotik ve Kemoterapi) Kongresinde poster (P40) olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

<sup>2</sup> Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, RİZE

<sup>3</sup> Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, RİZE

<sup>4</sup> Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, RİZE

İletişim / Corresponding Author : Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK

Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

Tel : +90 464 212 30 09

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

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 22.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.66588

Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 175-84.

spp. olarak belirlenmiştir. Metisilin direnci KNS'da %70,2, *S. aureus*'ta %50,0 olarak bulunmuştur. Stafilkoklarda ve enterokoklarda glikopeptit direncine rastlanmamıştır. Gram negatif bakterilerden altı (%26.0)'sı *Escherichia coli*, beş (%21,7)'i *Klebsiella spp.*, beş (%21.7)'i *Pseudomonas spp.*, yedi (%30.4)'si *Acinetobacter spp.*, olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif bakterilerden en sık izole edilen *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izolatlarında en duyarlı antimikrobiyal imipenem olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde üreyen *Acinetobacter spp.* izolatlarının altı (%85.7)'sı imipeneme dirençli bulunmuştur.

**Sonuç:** Bakteriyemi etkenleri arasında önemli yer tutan bakterilerin tanımlanması için kanın alınış tekniğinden başlanarak kan kültürleri konusunda hastane personeline eğitim verilmeli, klinikler en az iki şişe kan kültürü gönderilmesi konusunda bilgilendirilmeli ve kan kültürlerinin daha etkin çalışılması için otomatize sistemlere geçilmelidir. Ayrıca bakteriyemi etkenlerinin direnç profillerinde de zamanla değişim olduğundan antibiyotik tedavi stratejilerini belirlemek için bu etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kan kültürü, bifazik kan kültürü besiyeri, antimikrobiyal duyarlılık

*Enterococcus spp.* with 10 (9.3%) positive samples Methicillin resistance were found in 70.2% of CNS and in 50 of *S. aureus* isolates. Glucopeptide resistance was not found in *Staphylococcus* and *Enterococcus* isolates. The most frequently isolated Gram-negative species were: *Escherichia coli* 6 (26.0%), *Klebsiella spp.* 5 (21.7%), *Pseudomonas spp.* 5 (21.7%), and *Acinetobacter spp.* 7 (30.4%). Imipenem was found to be the most effective antibiotic for the most frequently isolated Gram-negative bacteria, i.e., *E. coli*, *Klebsiella spp.* and *Pseudomonas spp.* However, 6 (85.7%) *Acinetobacter spp.* isolates grown in samples of patients from the intensive care unit, were resistant to Imipenem.

**Conclusion:** For the identification of highly pathogenic bacteria, which could lead to bacteremia, hospital staff should be trained on blood collection techniques. Clinics should send at least two blood culture bottles and blood culture systems should be automated to run effectively. Additionally, resistance profiles of bacteria could change over time, therefore the situation of antibiotic resistance should be monitored in order to determine strategies of antibiotic treatment.

**Key Words:** Blood culture, biphasic blood culture medium, antimicrobial susceptibility

## GİRİŞ

Dolaşım sistemi enfeksiyonları antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere rağmen morbidite ve mortalitenin major nedenleri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun tedavi edilmesi klinik açıdan önemlidir. Kan kültürleri şüpheli enfeksiyon vakalarında mikrobiyal etyolojiyi tanımladığı gibi, tedavinin yönlendirilmesinde de rol oynar (1,2)

Bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her

merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir (3,4).

Bu çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı duyarlılıkları araştırılarak antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen toplam 900 bifazik kan

kültürü örneği değerlendirilmiştir. Rosmedia (GBL) hemokültür şişelerindeki üreme bir hafta süresince her gün kontrol edilmiştir. *Brucella* şüphesi bildirilmiş ise etüvdeki inkübasyon süresi üç haftaya kadar uzatılmıştır. Besiyerlerindeki üremeler rutin boyama yöntemleriyle araştırılmış ve rutin prosedürlere uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanarak etüvde 37°C'de 24-48 saat bekletilmiştir. Üreme sonrası mikroorganizmalar makroskopik görünümüleri, koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmaların tiplendirilmesinde katalaz, tüpte koagülaz, PYR testleri kullanılmış, eskülin hidrolizi, %6,5'lük NaCl'de üreme özellikleri incelenmiştir. Gram negatif izolatların identifikasyonunda ise oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) kullanılmıştır. Gram boyamada maya görülen kültürler için germ tüp yapılarak pozitif olanlar *Candida albicans*, negatif olanlar *Candida spp.* olarak rapor edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmek için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri (5) doğrultusunda buyyon içinde McFarland 0,5 bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak Müller-Hinton agara sürüntü ekim yapılmıştır. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır. Antibiyotiklerin etkinlik dereceleri CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen 900 kan kültürü örneğinin 135 (%15,0)'inde çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların 108 (%80,0)'i Gram-pozitif bakteriler, 23 (%17,0)'ü Gram-negatif bakteriler, dördü (%3,0) *Candida* (birisi *Candida albicans* diğer üçü *Candida spp.*) olarak bulunmuştur. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kan kültüründen izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin dağılımı.

BAKTERİLER		n	%
Gram pozitif bakteriler (n= 108)	KNS	94	72
	<i>S.aureus</i>	4	3
	<i>Enterococcus spp.</i>	10	8
Gram negatif bakteriler (n=23 )	<i>E.coli</i>	6	5
	<i>Klebsiella spp.</i>	5	4
	<i>Pseudomonas spp.</i>	5	3
	<i>Acinetobacter spp.</i>	7	5
Toplam		131	100

Gram-pozitif bakterilerden 94 (%87,0)'ü koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), dördü (%3,7) *Staphylococcus aureus* ve 10 (%9,3)'ü *Enterococcus spp.* idi. Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında metisilin direnci koagülaz negatif stafilokoklarda %70,2 (66/94) iken *S.aureus*'ta dört suştan ikisinde saptanmıştır. Penisilin direnci ise KNS, *S.aureus* ve enterokoklarda sırasıyla %92,5, %100 ve %90,0 olarak bulunmuştur. Bu mikroorganizmaların hiçbirinde vankomisin direnci görülmemiştir (Tablo 2).

Gram negatif bakterilerden 6 (%26,0)'sı *Escherichia coli*, 5 (%21,7)'i *Klebsiella spp.*, 5 (%21,7)'i *Pseudomonas spp.*, 7 (%30,4)'si *Acinetobacter spp.*, olarak tanımlanmıştır. Sayı olarak az olan bu kökenlerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında ise, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* türlerinde en etkili antibiyotikler imipenem, meropenem ve amikasin olarak gözlenirken, *Acinetobacter spp.* de bu antibiyotiklerin hemen hepsine direnç geliştirdiği saptanmıştır. Sefalosporinlere en fazla direnç *Acinetobacter spp.*(7/7) ve *E.coli*'de varken (3/6), en az *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izolatlarında rastlanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 2.** *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokok ve enterokoklarda antibiyotiklere dirençli suş sayısı ve oranı.

ANTİBİYOTİKLER	KNS (n=94)		<i>S.aureus</i> (n=4)		Enterokok (n=10)	
	n	%	n	%	n*	%
Penisilin	87	(92,5)	4	(100,0)	9/10	(90,0)
Ampisilin	-	-	-	-	2/7	(28,5)
Metisilin(oksasilin)	66	(70,2)	2	(50,0)	-	-
Siprofloksasin	44	(46,8)	2	(50,0)	3/9	(33,3)
Eritromisin	68	(72,3)	2	(50,0)	5/9	(55,6)
Tetrasiklin	32	(34,0)	2	(50,0)	-	-
Trimetoprim-sulfametaksazol	39	(41,5)	2	(50,0)	-	-
Gentamisin	40	(42,5)	2	(50,0)	3/8**	(37,5)
Streptomisin	-	-	-	-	5/8**	(62,5)
Vankomisin	0	(0)	0	(0)	0	(0)

(\*) n: dirençli suş/denenen suş

(\*\*) Enterokoklar için yüksek düzey aminoglikozid direncini gösterir.

**Tablo 3.** *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* izolatlarında antibiyotiklere dirençli suş sayısı.

ANTİBİYOTİKLER	<i>E.coli</i> (n=6)	<i>Klebsiella spp.</i> (n=5)	<i>Pseudomonas spp.</i> (n=5)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=7)
	n	n	n	n
AMC	4	1	-	7
Sefalotin	4	2	-	7
Seftazidim	3	1	0	7
Seftriakson	3	1	-	7
Sefepim	3	1	1	6
Sefotaksim	3	1	-	7
İmipenem	0	0	0	6
Meropenem	0	0	1	5
Gentamisin	0	1	1	6
Amikasin	0	0	1	6
Siprofloksasin	2	1	2	6
Aztreonam	3	1	1	7
TZP	1	0	1	7
CES	1	0	1	6
SXT	1	1	-	6
SAM	1	1	-	6

AMC : Amoksisilin-klavulanik asit, TZP:PiperasiliTazobaktam, SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol CES: Sefoperazon-sülbaktam, SAM:Ampisilin-Sulbaktam

## TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiştir. Önceki yıllarda bu enfeksiyonlarda Gram negatif mikroorganizmalara daha sık rastlanırken, 1980'li yıllardan beri Gram pozitif bakteriler artmaya başlamıştır (6). Hastaneler arasında değişen oranlarda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerle oluşan sepsis tablolarından söz edilmekte ve Gram negatif bakterilerin %20-64, Gram pozitif bakterilerin %27-74 arasında enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmektedir (7-10).

Çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sıklığı sırasıyla %80,0 ve %17,0 oranında saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden en sık koagülaz negatif stafilokok (KNS), ikinci sıklıkta *S.aureus* izole edilmiştir. Gram negatif bakterilerden sırasıyla *Acinetobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas spp.* izole edilen kökenler olmuştur. Gram pozitif bakteri oranının önceki çalışmalardan yüksek bulunması, çalışmamızdaki koagülaz negatif stafilokokların oranının yüksekliği ile açıklanabilir. Son zamanlara kadar kan kültürlerinde kontaminant olduğu düşünülen koagülaz negatif stafilokoklar, bakteriyemilerde en sık izole edilen kökenlerdendir (3,8).

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredilmektedir. Bununla birlikte kan dolaşım enfeksiyonlarında uygun antibiyotik seçimi önemlidir (8,11-13). Bu çalışmada bir yıllık süre içerisinde yatan hastaların kan kültürlerinden etken olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların çoğunluğunu KNS ve *S. aureus* oluşturmaktadır. KNS ve *S.aureus* oranlarını sırasıyla Aktaş ve ark. (14) %33,0 ve %28,7; Öksüz ve ark.(15) %52,7 ve %37,8; Yurtsever ve ark. (4) %49,6 ve %15,0 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise KNS %87,0 ve *S.aureus* %3,7 oranlarında bulunmuştur. KNS'lerin bu kadar yüksek oranda izole edilmesi ve tüm KNS'lerin 43 (%45,7)'ünün yoğun bakım ünitesinde yatan 29 hastadan alınan kültürlerden izole edilmiş olması da dikkat çekicidir. Koagülaz-negatif stafilokokların çoğunluğunun gerçek bir bakteriyemiden çok kontaminasyon olarak bulunduğu ve bu sonuçların klinisyenlerce yorumunun zor olduğu bildirilmektedir (16). İzole edilen bakterilerin çoğunun KNS olması tartışılması gereken bir konudur. Bu bakteriler normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için kan kültürlerinde ürediklerinde gerçek etken veya kontaminasyon olup olmadığı detaylı incelenmelidir. Yapılan pek çok çalışmada kan kültürlerinden izole edilen KNS %61,7-85,0 gibi çok yüksek oranlarda kontaminasyon olarak kabul edilmektedir (17-20).

Mikroorganizmanın identifikasyonu, ateş, lökositöz gibi klinik bulgular, pozitif kan kültürlerinin alınan tüm kültürlerle oranı, laboratuvara geldikten sonra üremenin ne zaman olduğu ve üremenin olduğu kültür şişelerinin sayısı izolatan patojen veya kontaminant olduğu hakkında karar verilebilir (21). Bu çalışmada sadece laboratuvar verileri ele alınmış olduğundan üremiş olan KNS'lerin etken patojen ve kontaminasyon oranları hakkında net bir bilgi sağlanamamıştır. Ayrıca üremelerin hemen hepsinin yoğun bakım ünitesindeki hastalardan olması da daha fazla klinik bilgi ve risk faktörlerinin (altta yatan hastalık, invaziv girişimler, kullanılan ilaçlar, kateter varlığı vb) bilinmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kurumlara spesifik kan kültürü kontaminasyon oranları %2-6 arasında değişmektedir (22). Genel olarak, kabul edilen görüş kan kültür kontaminasyon oranını alınan tüm kültürlerde %3'ün altında tutmaktır (19,22). Bu oran, numuneyi alma tekniği, alma yeri (kateter veya venöz ponksiyon) ve hastalardan kan alan personelle yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda tüm kültürlerde kontaminasyon oranı %1,7 oranında saptanmıştır. Kontaminasyon kan kültürü alınımının her aşamasında olabilmesine rağmen, yabancı pozitif kültürlerde deri flora organizmalarının

devamlı predominant olması kontaminasyonun primer sebepleri olarak, yetersiz deri dezenfeksiyonu ve kötü flebotomi tekniğini göstermektedir (18,19,23,24). Enfeksiyonun kaynağı belli olmadan, özellikle de enfeksiyonun klinik bulguları olmadan tek bir kan kültür pozitifliğinde kontaminasyondan şüphelenilmelidir. Böyle vakaların bazıları geçici bakteriyemiye yansıtmasına rağmen, kontaminasyon ihtimali çok daha fazladır (25). Yapılan bir çalışmada laboratuvar tarafından kan kültür izolatının anlamını tanımlayarak klinisyene yardımcı olmak için temeli dört faktöre (pozitiflik zamanı, ilave pozitif kan kültürleri, organizmanın kategorisi ve klinik olarak risk grubu) dayanan bir model geliştirilmiş ve bakteriyeminin tanısı için bağımsız altın standardın olmadığı sonucuna varılmıştır. Bugün için de hala aynı durum geçerlidir (18). Kontaminasyon ve bakteriyemi ayırımının yapılmasında optimal yaklaşım, hastanın klinik ve mikrobiyolojik verilerinin birlikte etraflıca değerlendirilmesi olmalıdır (26,28). Yine şişe sayısının KNS'lerin etken yada kontaminant olması ile ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda tek şişedeki üremenin etken kabul edilebileceği gibi, birden fazla şişedeki üremenin kabul edilmediğini gösteren veriler de elde edilmiştir (17,18,22,27). Bizim hastanemizde de kan alma işlemi için eğitilmiş flebotomistler olmadığı için, hastalardan kan hemşireler, laboratuvar teknisyenleri ve stajyerler tarafından alınmaktadır. Kan almadan önce yapılan deri temizliği ve kan alma tekniğinin tavsiye edilen şekilde olmadığı gözlenmiştir. Antiseptik olarak sadece povidon-iyot kullanılmakta, alkol kullanılmamakta ve acele davranıldığı için povidon-iyodun antibakteriyel etkinliği için beklenilmesi gereken 1,5-2 dakikalık süre gözardı edilmektedir. Ayrıca, deri temizliğinden sonra girilecek damar palpe edilmektedir. Genellikle erişkin yaş grubunda yeterli miktarda kan alınabilmesine karşın, pediatrik yaş grubunda daha az volümde kan alınmakta, bu yüzden genellikle tek şişe kan kültürü gönderilmektedir. Birden fazla kan kültürü gönderilmiş hastalarda tek ven/arterden alınan kanın birden fazla kan kültürü şişesine ekiliyor

olması da kontaminasyonun en önemli nedenlerinden biri olduğu dikkatimizi çekmiş ve aynı zamanda gelen kan kültürlerini set şeklinde değerlendirememize yol açmıştır. Kontaminasyondan bakteriyemiye ayırt etmek zor olmasına rağmen, her mikrobiyoloji laboratuvarı yalancı pozitif kan kültürlerini tanımlama yapmama, daha sonraki uygulanacak testlere sınır getirmek, iş yükünü, maliyeti azaltmak ve klinisyenin gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için kendi hastanesindeki kontaminantları tanımlamak üzere bir algoritma geliştirmelidir (18,29).

Stafilokoklarda koagülaz negatif kökenlerin artışından daha da önemli olan bir sorun metisilin direncidir. Stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının yıllar içinde değişimine bakıldığında; SCOPE çalışma sonuçlarına göre 1995-1997 yılları arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen koagülaz negatif stafilokokların %68'i, *S.aureus* suşlarının %25-45'metisiline dirençli bulunmuştur (30). SENTRY antimikrobiyal surveyans programının çalışmasına göre 2002 yılında kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının oksasiline direnç oranları Avrupa'da %28,5, Latin Amerika'da %35,3 ve Kuzey Amerika'da %39,1 olarak kaydedilmiştir (12). Doğruman ve ark (31)'i kan kültürlerinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarının %44'ünü, koagülaz negatif stafilokokların %61,5'ini oksasiline dirençli olarak bildirmişlerdir. Eşel ve ark. (19), ise KNS'lerin %73,7'sinin metisiline dirençli olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda KNS'lerde metisilin direnci %70,2 ile Türkiye'deki sonuçlarla (8,11) benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum hastanemizde kan izolatlarda metisilin direncinin önemli bir sorun olduğunu göstermekle birlikte, *S.aureus* kökenlerindeki yüksek oran, izole edilen suş sayısının azlığına da bağlı olabilir. İzole edilen suşların hiçbirinde glikopeptid direncine rastlanmamıştır.

Nozokomiyal etkenler arasında bulunan enterokoklar konak savunması bozulmuş olan hastaları daha kolay enfekte edebilen ve yaygın kullanılan antimikrobiklerin çoğuna direnç geliştirmeleri

nedeniyle tedavide güçlükler oluşturabilen patojenlerdir (32). Enterokoklarda vankomisin direncinin varlığı, yüksek düzey aminoglikozid direncinin giderek yaygınlaşması, enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Karabiber ve Karahan (33) enterokok bakteriyemisi olan 10 hastadan izole ettikleri suşların %40'ının streptomisin ve gentamisine birlikte direnç gösterdiklerini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada (34) kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* suşlarında yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci sırasıyla %44 ve %40 olarak bulunmuştur. Adı geçen çalışmada *Enterococcus faecium* kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci %21 ve %79 olarak saptanmıştır (34). Öksüz ve ark. (15), enterokok izolatlarında streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnç oranlarını sırasıyla %66,6 ve %60 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda enterokok izolatlarında streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnci sırasıyla %62,5 ve %37,5 olarak bulunmuştur. Enterokok kökenlerinin hiç birisinde vankomisin direnci saptanmamıştır.

Gram pozitif mikroorganizmalardan sonra bakteriyemilerin en sık nedeni Gram negatif bakterilerdir. Enterobacteriaceae, özellikle *E. coli*, *K. pneumoniae* major nozokomiyal patojenlerdir (9,15,35). Bu çalışmada da hemen hepsi yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olan gram negatif bakterilerden en sık 7 (%30,4) izolatla *Acinetobacter spp.* izole edilmiştir. Bunu 6 izolatla (%26,0) *E.coli* ve 5 (%21,7)'er izolatla *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izlemiştir. *Acinetobacter* kökenlerinin hepsinin Aralık 2010 döneminde yoğun bakım ünitesindeki salgında izole edildiği dikkati çekmiştir.

Hastanelerde beta-laktam antibiyotikler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve florokinolonların yaygın kullanımı çoğul dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına ve özellikle bu grup ilaçlara yüksek oranda dirence neden olmaktadır. Aynı hastanede bile

bakterilerin antibiyotik duyarlılıklar zaman içinde değişebilir. Bakteriyemilerde antibiyotik duyarlılığının araştırıldığı 11 yıllık bir çalışmada en sık izole edilen bakterilerden *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde yıllara göre direncin arttığı ve en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu görülmüştür (36). *E.coli* suşlarının meropeneme %100, amikasinine %91-97, siprofloksasine %81-82 oranında duyarlı oldukları gösterilmiştir (37,38). Albayrak ve Kaya *Klebsiella* suşlarında imipenem direncine rastlamazken GSBL üreten ve üretmeyen, *E.coli* suşlarında imipenem direncini sırasıyla %0,02 ve %1,3 oranlarında bulmuşlardır (39). Mehli (8) ve ark. ise kan kültürlerinden izole ettikleri *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *S.marcescens*, *Enterobacter spp.* ve *Salmonella* türlerinin hiçbirinde imipenem direnci saptamamışlardır. Buna karşılık *P.aeruginosa*'da %48,3, *Pseudomonas spp.*'de %5,5 ve *Acinetobacter baumannii*'de %9,1 oranlarında dirence rastlamışlardır. Bu çalışmada ise izole edilen *E.coli*, *Klebsiella spp.*, ve *Pseudomonas spp.* izolatlarının hiçbirinde imipeneme direnç saptanmazken *Acinetobacter spp.* kökenlerinde yedi izolatın altısı imipeneme dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem direncinin *E.coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* izolatlarında diğer çalışmalarla benzer olmasına karşılık *Acinetobacter* kökenlerinde daha yüksek olarak saptanmış olması Aralık 2010 döneminde yoğun bakım ünitesindeki salgına ve genel olarak kökenlerin sayısının az olmasına bağlanmıştır (15,40,41). Ancak alternatif olarak kullanılan bu antibiyotiğe karşı son yıllarda Gram negatif çomaklarda direnç artışı geliştiği de unutulmamalıdır.

Yapılan değişik çalışmalarda gram negatif bakterilerin seftazidim ve seftriaksona duyarlılıkları değerlendirildiğinde *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* kökenlerini Öksüz ve ark. (15), seftazidime sırasıyla %82,9, %68,4, %75 oranlarında seftriaksona ise %80,4, %68,7 ve %47,3 oranlarında duyarlı bulmuşlardır. Benzer şekilde Mehli ve ark. (8) bu bakterilere seftazidim direncini sırasıyla %32,8, %30,8 ve %65,5 olarak saptamışlardır. Adı geçen çalışmada *Acinetobacter spp.* kökenlerinin

%72,7'sinde seftazidime direnç bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bu mikroorganizmalar seftriaksona sırasıyla %52,2, %23,0 ve %86,2 oranında dirençli rapor edilmişlerdir.

Bu çalışmada ise *E.coli* suşlarında seftazidim, seftriakson, seftotaksim ve sefepime altı izolatin üçünde direnç gözlenmişken, *Klebsiella* suşlarından sadece birisinde bu antibiyotiklere direnç saptanmıştır. *Pseudomonas spp.* kökenlerinde ise seftazidime direnç gözlenmezken, sefepime izole edilen beş suşun birisinde direnç gözlenmiştir. Buna karşılık üreyen yedi *Acinetobacter spp.* suşunun hepsi seftazidim ve seftriaksona dirençli iken, sefepime sadece bir suş duyarlı bulunmuştur.

Beta laktam, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları Gram negatif çomakların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yüce ve ark. (10) *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında amoksisilin-klavulanik asit (AMC) ve piperasilin-tazobaktama (TZP) direnç oranlarını sırasıyla %46, %64, %71, %66 ve %6, %7, %5, %9 olarak bildirmişlerdir. Mehli ve ark.(8) ampisilin-sulbaktam (SAM) direncini *E.coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* suşlarında sırasıyla %88,0, %67,7 ve %89,6 olarak bildirmişken, piperasilin-tazobaktama direnç oranlarını aynı bakteriler için sırasıyla %14,9, %40,0 ve %10,3 ve *Acinetobacter spp.* için %36,3 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ise *E.coli*, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* suşlarında AMC'ye ve SAM'a direnç en fazla *Acinetobacter* suşlarında görülürken en az *Klebsiella* suşlarında saptanmıştır. TZP için direnç *Klebsiella*'da hiç görülmezken, *Acinetobacter*

suşlarının hepsi dirençli bulunmuştur. Mehli ve ark. (8) amikasin ve gentamisin direncini *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* kökenleri için sırayla %31,3, %35,4, %6,9, %27,2 ve %32,8, %30,8, %62,0 ve %54,5 olarak, siprofloksasin direncini ise %61,2, %4,6, %51,7 ve %54,5 şeklinde saptamışlardır. Sevim ve ark. (42), ise *Enterobacteriaceae* grubu bakterileri amikasine %8, gentamisine %21 oranlarında dirençli bulunmuşlardır.

Çalışmamızda ise *E.coli* suşlarında amikasin ve gentamisine, *Klebsiella* kökenlerinde ise amikasine hiç direnç saptanmazken, bir *Klebsiella* izolatta gentamisine direnç bulunmuştur. *Pseudomonas spp.* kökenlerinde gentamisin ve amikasin direnci birer izolatta ve *Acinetobacter spp.*'de ise yedi suşun altısında saptanmıştır. Siprofloksasin direnci ise, *Acinetobacter spp.*'de altı suşta, *E.coli* ve *Pseudomonas spp.* suşlarında ikişer izolatta, *Klebsiella spp.* de bir izolatta bulunmuştur.

Sonuç olarak; bakteriyemi etkenleri arasında önemli yer tutan bakterilerin tanımlanması için kanın alınış tekniğinden başlanarak kan kültürlerinin çalışılması konusunda hastane personeline eğitim verilmeli, en az iki şişe kan kültürü gönderilmesi konusunda klinikler bilgilendirilmeli ve bunların sonucunda kan kültürlerinin daha etkin çalışılması için otomatize sistemlere geçilmelidir. Ayrıca bakteriyemi etkenlerinin direnç profillerinde de zamanla değişim olduğundan antibiyotik tedavi stratejilerini belirlemek için bu etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tabriz MS, Riederer K, Baran JJ, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 624-7.
2. Mylotte JM, Tayara A. Blood culture: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000; 19: 157-63.
3. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen stafilkoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*, 2002; 16: 10-3.
4. Yurtsever SG, Baran N, Afllar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klimik Derg*, 2006; 19: 56-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. (Gür D.) Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Onsekizinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008.
6. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis. Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. *Hast İnfek Derg*, 1998; 2: 182-7.
7. Doğanay M. Sepsis. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. eds. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 473.
8. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg*, 2007; 21(3): 141-5.
9. Kaya S, Ardoğan CB, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Derg*, 2007; 12: 34-6.
10. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2005; 19: 17-21.
11. Şener AG, Er H, Türker M. Hemokültürlerden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2001; 15: 714-7.
12. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004; 50(1): 59-69.
13. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V, Kauma H, Kauppila J, Kujala P, et al: Blood culture, Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection, *Int J Antimicrob Agents*, 2005; 25(4): 329-33.
14. Aktaş O, Felek R, Çelebi S. Kan kültürlerinden sık olarak izole edilen bakterilerin antimikrobiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 1994; 8(1): 45-50.
15. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M, Kaya D, Öztürk E. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2008; 38(3-4) : 117-21.
16. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10: 444-65.
17. Çiçek A. Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik, epidemiyolojik ve bakteriyolojik yönden prospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2005.
18. Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, Diekema DJ, Koontz FP, Pfaller MA, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: Implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol*, 2002: 2437-44.
19. Esel D, Doganay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9: 1038-44.
20. Kara A, Kanra G, Cengiz AB, Apis M, Gur D. Pediatric blood culture: time to positivity. *Turk J Pediatr*, 2004; 46(3):251-5.
21. Thylefors JD, Harbath S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: Fiction or reality? *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 1998; 19(8): 581-90.
22. Souvenir D, Anderson DE, Palpant JRS, Mroch H, Askin S, Anderson J, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative Staphylococci: Antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol*, 1998: 1923-6.
23. Weinstein MP. Blood culture contamination: Persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*, 2003: 2275-8.
24. Schifman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol*, 1993; 99: 536-8.

25. Khatib R, Schaffer C. and Johnson LB. *Staphylococcus aureus* in a single positive blood culture: Causes and outcome. Scand J Infect Dis, 2002; 34: 645-7.
26. Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, Samore MH. Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. Am J Med, 2000; 109: 697-704.
27. Mirret S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reler LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. J Clin Microbiol, 2001; 3279-81.
28. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. Clin Microbiol Newsletter, 2002; 24-7.
29. Ruhe J, Menon A, Mushatt D, Dejace P, Hasbun R. Non-epidermidis coagulase-negative staphylococcal bacteremia: Clinical predictors of true bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004; 495-8.
30. Jones RN, Pfaller MA, Marshall SA, Hollis RJ, Wilke WW. Antimicrobial activity of 12 broad spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non enteric Gram negative bacilli: Occurrence of resistance, molecular epidemiology, and screening for metallo enzymes. Diagn Microbiol Infect Dis, 1997; 29 (3): 102-12.
31. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg, 2005; 19(1): 14-6.
32. Teixeria LM, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology. 8. Washington: ASM Press, 2003: 422-33.
33. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. ANKEM Derg, 1995; 9(1):1-7.
34. Bartoloni A, Stefani S, Montella A, Leani S, Fonci R, Buanonimini MI, et al. High level aminoglycoside resistance and glycopeptide resistance among enterococci isolated from blood cultures. Clin Microbiol Infect, 1997; 385: 1990-5.
35. Weinstein RA, Hayden MK: Multipl drug resistant pathogens: Epidemiology and control, Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections. 4. Philadelphia: Lippincott, 1998; 215-36.
36. Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y, Benenson S, Yinnon AM. Susceptibility trends in bacteraemias: Analyses of 7544 patient unique bacteremic episodes spanning 11 years (1990-2000). J Hosp Infect, 2003; 55(3): 196-203.
37. Fındık D, Tuncer İ, Ural O, Arslan U. Hastane infeksiyonu etkeni olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfek Derg, 2001; 15(4):489-93.
38. Köksal F, Samast F. Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu. Klimik Derg, 2002; 15(1): 25-8.
39. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2009; 39 (1-2): 16-21.
40. Atay T, Biçmen M, Gülay Z. Kan kültürlerinden izole edilen non fermentatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2002; 16: 108.
41. Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D. Kan kültürlerinden soyutlanan gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oranları, İnfeks Derg, 2003; 17: 459-63.
42. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. İnfek Derg, 2007; 21 (3): 135-40.

# GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarının pandemik influenza A/H1N1 aşılması ve aşıya bağlı yan etkiler

## Pandemic influenza A/H1N1 vaccination and vaccine-related side effects in health care workers of GATA Haydarpaşa Training Hospital

Sinem BUDAK<sup>1</sup>, Ali ACAR<sup>1</sup>, Zehra KARACAER<sup>1</sup>, Hüsrev DİKTAŞ<sup>1</sup>, Vedat TURHAN<sup>1</sup>,  
Oral ÖNCÜL<sup>1</sup>, Levent GÖRENEK<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü, 2009 yılında ortaya çıkan influenza A H1N1 pandemisi ile mücadelede, sağlık çalışanlarının aşılmasının birinci öncelikli hedef olması gerektiğini bildirmiştir. Kısa ve uzun vadede aşı yan etkileri konusundaki belirsizlik tartışma konusu olmuş ve aşıyı kabul etmeyi etkileyeceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada sağlık çalışanları arasında pandemik influenza A/H1 N1 aşılmasını kabul etme, aşı ile ilişkili yan etkiler ve bu etkilerin görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 20 Kasım-01Aralık 2009 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde sağlık çalışanları arasında pandemik influenza aşı uygulamasını kabul etme ve aşı ile ilişkili yan etkiler prospektif gözlemsel olarak araştırılmıştır. Gönüllü olarak aşı uygulanan personel üç grupta sınıflandırılmıştır. Her grup için aşılana personel ile ilgili klinik bilgiler ve aşı uygulaması sonrası saptanan yan etkiler hazırlanan formlara kayıt edilmiştir.

### ABSTRACT

**Objective:** Vaccination of health care workers was declared as the first priority by WHO in encountering with H1N1 influenza virus, which caused a worldwide pandemic in 2009. However, lack of knowledge of long and short term side effects of the vaccine could effect the acceptability of the vaccination among health care workers. In this study, it was aimed to determine the acceptability of influenza A/H1N1 vaccination, and the incidence of vaccine-related side effects among health care workers.

**Method:** A prospective observational study have been conducted to examine the acceptance and side effects of pandemic influenza vaccine among health care workers at GATA Haydarpaşa Training Hospital, between November 20 and December 1, 2009. Voluntarily vaccinated personnel were assigned into three groups. and the clinical data of the vaccinated personnel, as well as side effects after vaccination were recorded.

<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

**İletişim / Corresponding Author : Sinem BUDAK**

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

Tel : +90 216 542 20 20

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

Geliş Tarihi / Received : 06.07.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 08.09.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.78055

Budak S, Acar A, Karacaer Z, Diktaş H, Turhan V, Öncül O, Görenek L. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarının pandemik influenza A/H1N1 aşılmasını kabul etme ve aşıya bağlı yan etki yüzdeleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 185-90.

**Bulgular:** Toplam 1.185 sağlık personeli çalışmamız arasından gönüllü olan 669'una pandemik influenza A H1N1 aşısı uygulanmıştır. Aşılama oranının %84,3 (291/345), hemşirelerde %52,9 (198/374), yardımcı sağlık personelinde ise %38,6 (180/466) olduğu saptanmıştır. Aşılama sonrası 14 gün aktif, sonraki bir yıl içerisinde bildirim dayalı pasif sürveyans ile personel takip edilmiştir. Toplam 261 (%38,6) aşı ile ilişkili yan etki belirlenmiştir. Aşılama sonrası 62 (%9)'si sadece lokal, 89 (%13,3)'u ise lokal ve sistemik yan etkileri birlikte bildirmiştir. En sık yan etkisi olarak aşı uygulanan bölgede ağrı (%17,3), halsizlik (%7,6) ve baş ağrısı (%6,7) saptanmıştır. Aşılama sonrası hiçbirinde hayatı tehdit eden ciddi yan etki belirlenmemiştir.

**Sonuç:** Halk sağlığını tehdit eden durumlarda, özellikle sağlık hizmetlerinde görevli personelin daha iyi bilgilendirilmesi ve eğitimi ile önyargı oluşmasını önleyerek aşıya uyumu sağlanması salgın kontrolünde en önemli adımlardan birisidir.

**Anahtar Sözcükler:** Pandemi influenza A/H1N1, sağlık personeli, aşılama

**Results:** Out of 1,185 health care workers, 669 (56.5%) were vaccinated voluntarily with pandemic influenza A/H1N1 vaccine. The percentage of acceptance was 84.3% (291/345) for doctors, 52.9% (198/374) for nurses and 38.6% (180/466) for other health personnel. Health care workers were followed actively for 14 days after vaccination and a passive surveillance have been conducted based on the staff notices within one year. In total, 261 (38.6%) side effects were reported related to vaccination; 62 (9%) of those were only local, while 89 (13.3%) were both systemic and local. The most frequently seen side effects were pain on the injection site (17.3%), dizziness (7.6%) and headache (6.7%). Life-threatening side effects were not observed in any of the vaccinated personnel.

**Conclusion:** Training of health care workers is one of the most important step for an effective vaccination campaign of public health importance. This could prevent prejudices and ensure compliance with the vaccination while controlling the epidemic.

**Key Words:** Pandemic influenza A H1N1, healthcare workers, vaccination

## GİRİŞ

2009 yılında ilk olarak Meksika'da tanımlanan ve hızla kıtalararası yayılım gösteren İnfluenza A H1N1 tüm dünyayı etkisi altına alarak küresel pandemiye neden olmuştur. Vakaların çoğu hafif veya orta derecede komplike olmayan vakalar olsa da özellikle alta yatan hastalığı olanlarda ve gebelerde ölümcül sonuçlar dahil ciddi komplikasyonlar rapor edilmiştir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelerde influenza A/H1N1 pandemisi ile mücadelede, sağlık çalışanlarını aşılamasının birinci öncelikli hedef olması gerektiğini bildirmiştir (1). Nisan 2009'da Meksika'da başlayan ve Ağustos 2009'da ülkemize ulaşan pandemiye hazırlık kapsamında Kasım 2009 tarihinden itibaren ülkemizde sağlık çalışanları aşılanmaya başlanmıştır.

Aşının yeni bir melez suşa karşı çok kısa sürede hazırlanması ve yeterli klinik deneyimin olmaması nedeniyle aşı gerekliliği ve muhtemel yan etkileri konularında çeşitli alanlarda tartışmalar olmuştur. Bu kapsamda toplumun ve sağlık personelinin aşığı kabul etme veya etmeme durumu ve aşının kısa ve uzun dönemde muhtemel yan etkileri Sağlık Bakanlığı tarafından dikkatle izlenmiş ve aşı uygulamasına yönelik aktif sürveyans yapılması istenmiştir. Çalışmamızda sağlık çalışanları arasında pandemi influenza A/H1N1 aşılamasını kabul etme, aşı ile ilişkili kısa ve uzun dönemdeki yan etkiler ve bu etkilerin görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

20 Kasım-01Aralık 2009 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde sağlık çalışanları arasında pandemik influenza aşısı uygulamasını kabul etme ve aşısı ile ilişkili yan etkiler prospektif gözlemsel olarak araştırılmıştır.

Faaliyet öncesinde influenza pandemisi ve pandemiden korunmada aşının önemi konusunda tüm sağlık personeline hizmet içi eğitim verilerek aşısı yaptırmaya gönüllü olanlar tespit edilmiştir. Belirlenen miktarda aşının İl Sağlık Müdürlüğü'nden temin edilmesini müteakiben Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde oluşturulan aşısı standında üç hemşire ve en az bir doktor tarafından aşısı uygulamasına başlanmıştır. Aşısı yaptıranlar mesleki olarak doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanları olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Gönüllü olanlar yaş, cinsiyet, gebelik, altta yatan kronik hastalıklar, akut ateşli hastalık, yumurta veya aşısı içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı alerji ve 2009 yılında mevsimsel influenza aşısı yaptırap yaptırmadığı sorulmuştur. Veriler oluşturulan sörveyans formlarına kayıt edilmiştir.

Aşısı yapılması açısından risk faktörü olmayanlara içeriğinde influenza A/California/7/2009(H1N1)v benzeri suş ve adjuvan olarak MF 59C bulunan ticari adı Forcetria olan aşısı deltoid adeleye uygulanmıştır. Aşısı yapılan personel 15 dakika gözlem altında bekletilmiştir. Aşısı yaptıranların tümü İl Sağlık Müdürlüğü'nün direktifi gereği geri bildirim amacıyla oluşturulan formlara kayıt edilmiştir. Bunun yanı sıra her personel için aşısı yan etki formu oluşturularak yan etki gelişmesi durumunda geri bildirimde bulunmaları istenmiştir. Aşısı sonrası 1, 3, 7 ve 14. günlerde personele telefonla ulaşılarak influenza benzeri hastalık oluşumu ve diğer yan etkiler açısından sorgulanmıştır. Aşısı sonrası ilk 14 gün yan etki açısından aktif sörveyans ile takip edilen personel sonraki günlerde bir yıl süreyle bildirim dayalı pasif

sörveyans ile yan etki açısından izlenmeye devam edilmiştir.

Ateş, titreme, kas ve eklem ağrısı, baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma hissi, ishal, karın ağrısı, ciltte döküntü gibi belirtilerden en az bir tanesinin varlığında sistemik yan etki, enjeksiyon yerinde kaşınma, kızarıklık, ağrı, şişlik gibi belirtilerden en az birinin varlığı durumunda ise lokal yan etki varlığı kabul edilmiştir. Hayatı tehdit edici ve hastaneye yatışı gerektiren veya sekele neden olan yan etkiler ciddi, bunun dışındakiler ise ciddi olmayan yan etkiler olarak değerlendirilmiştir. Sörveyans formlarına kayıtlı veriler aynı gün Microsoft Office Excel programında oluşturulan programa kaydedilmiştir.

## BULGULAR

Hastanemizde görevli toplam 1.185 sağlık personeli arasından gönüllü olan 669 (%56,4)'una pandemik A/H1N1 aşısı uygulanmıştır. Aşılama personelinin 467 (%69,8)'si erkek, 202 (%30,1)'si kadın ve yaş ortalaması 34,1±22 saptanmıştır. Aşılama kabul yüzdeleri incelendiğinde doktor grubunda %84,3 (291/345), hemşirelerde %52,9 (198/374), yardımcı sağlık personeline ise %38,6 (180/466) olduğu belirlenmiştir. Aşılama kabul eden personelin sadece %3'ünde (21/669) mevsimsel aşısı uygulanmış olduğu saptanmıştır. Aşılama sonrası 14 gün içerisinde 151 (%22,5) sağlık çalışanı aşısı ile ilişkili yan etki bildirirken, 518 (%77,5)'inde yan etki gözlenmemiştir. Toplam 261 yan etki tanımlanmıştır. Yan etki dağılımına bakıldığında, %9'unda lokal, %13,3'ünde lokal ve sistemik yan etki saptanmıştır. En sık gözlenen yan etki, aşısı uygulanan bölgede ağrı (%17,3), halsizlik (%7,6) ve baş ağrısı olarak belirlenmiştir (%6,7) (Tablo 1). Aşısı uygulanan personelde üşüme-titre, lenf bezlerinde şişme, ciltte döküntü, trombositopeni, kardiyovasküler sistem bulgusu, nörolojik bozukluk, anafilaksi gibi yan etkiler saptanmamıştır.

Tablo 1. Aşı yan etki yüzdeleri.

Yan etki	Sayı n	Tüm Aşılama'yı kabul eden personel (%)	Yan etki görülen personelde (%)
Lokal ağrı	116	17,3	44
Halsizlik	51	7,6	19,5
Baş ağrısı	45	6,7	17,2
Myalji	22	3,2	8,4
Ateş	13	1,9	4,9
Eklem ağrısı	9	1,3	3,4
Lokal karıncalanma hissi	4	0,5	1,5
İshal	1	0,1	0,3
<b>TOPLAM</b>	<b>261</b>	<b>38,6</b>	

## TARTIŞMA

Luis Pasteur'ün 1885'de kuduz karşı geliştirdiği aşıyla, kuduz bir köpek tarafından ısırılan çocukta hastalık gelişmesini engellemesinden bu yana bağışıklama enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede en önemli yöntem olmuştur. Elbette ki pandemi ve epidemilerde de risk altındakileri enfeksiyondan korumanın da en etkili yolu bağışıklamadır. Çeşitli çalışmalarda, aşılama zamanı ve aşılanacak hedef grubun doğru tespit edilmesinin aşılama etkinliğinde, en önemli belirleyici faktörler olduğu bildirilmiştir.

Pandemik A/H1N1 enfeksiyonu çocuk ve ≥65 yaş yetişkinler, gebeler, altta yatan kronik hastalığı ve immünyetmezliği olan hastalar gibi bazı riskli gruplarda daha sık olarak ağır uzamış enfeksiyona ve ölüme yol açtığı görülmüştür (2-4). Beklendiği gibi pandemik A/H1N1 aşısıyla sağlık merkezlerinde hastalığın yayılması ve asemptomatik taşıyıcılıkta azalma ile birlikte riskli grup hastalarda influenza A ile

ilişkili mortalite ve morbiditede azalma sağlanmıştır (3-5). Sağlık bakım merkezlerinde kritik hasta grubunda influenzanın nazokomiyal geçişi, riskleri ve ciddi sonuçları bilinmesine karşın başlangıçta sağlık çalışanları arasında influenza aşılaması ile ilgili belirgin bir istek gözlenmemiştir (2,6). Avrupa ülkelerinde sağlık personelinin pandemik A/H1N1 aşılanma yüzdeleri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Buna göre; sağlık çalışanlarının aşığı kabul etme yüzdeleri İspanya'da %16,5, Yunanistan'da %17, Fransa'da %30,7 ve ülkemiz için %23,1 gibi oldukça düşük düzeylerde bildirilmiştir (7). Hastanemizde aşı etkinliği ve yan etki ile ilgili bilgilendirme sonrasında sağlık personelinin aşılamayı kabul etme yüzdesi %56,4 olarak saptanmıştır. Güncel çalışmalarda sağlık çalışanları içerisinde farklı gruplarda aşılama yüzdelerinin sosyal, kültürel ve mesleki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (7). 2009 yılında sağlık çalışanları arasında mevsimsel ve pandemik A/H1N1 aşılaması ile ilgili yapılan bir çalışmada aşığı kabul etme yüzdesinin en yüksek oranda doktorlarda olduğu bildirilmiştir. Bunu hemşireler ve diğer sağlık personelinin takip ettiği belirtilmiştir (7). Çalışmamızda da en yüksek aşığı kabul etme yüzdesi doktorlarda saptanmıştır.

Aşılama sonrası aşı uygulanan bölgede kızarıklık, hassasiyet, şişlik, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, ateş, mide bulantısı, terleme, üşüme-titrete, kasık, koltukaltı ve boyun lenf bezlerinde şişlik gibi bir iki gün içerisinde tedaviye gereksinim olmaksızın düzelen yan etkiler tanımlandığı gibi ciddi alerjik reaksiyon, trombositopeni, nefrit, vaskülit, konvülsiyon, ensefalit, ensefalomiyelit gibi nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar gibi ciddi komplikasyonların nadir de olsa saptanabileceği bildirilmiştir. Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) Aşı Yan Etki Bildirim Sistemi verilerine göre pandemik A/H1N1 aşılaması ile ilişkili yan etki görülme hızı her bir milyon piyasaya sürülen aşıda 82 ve ciddi yan etki görülme hızı ise 4,4 olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızda aşı sonrası yan etki gelişme yüzdesi %39 olarak bulunmuştur.

CDC verilerindeki aşı yan etki yüzdelerinin çok düşük olmasının; bu yüzdelerin tespitinde piyasaya sürülen aşı miktarı baz alınarak hesaplama yapılması, bildirimlerin isteğe bağlı olarak yapılması ve klinisyenlerin sadece ciddi yan etkileri bildirme eğiliminde olmasından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Aşılamayı kabul eden personeldeki yan etki dağılımına bakıldığında hiçbirisinde ciddi yan etki görülmemiştir. Görülen yan etkiler içerisinde %9'unda lokal, %13,3'ünde ise lokal ve sistemik yan etki birlikte saptanmıştır. Aşı etkinliği ve aşı ilişkili yan etkilerin araştırıldığı benzer çalışmalarda %11-50 lokal yan etki, %5-26 sistemik yan etki olduğu bildirilmiştir (7,9,10). Aşılamayı kabul eden personelde, enjeksiyon yerinde ağrı en sık görülen lokal yan etki iken halsizlik en sık sistemik yan etki olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda aşı bölgesinde ağrı ve kızamık çalışmamızdakine benzer şekilde en sık lokal yan etki; boğaz ağrısı, ateş, halsizlik, kas ve eklem ağrısı en sık sistemik yan etki olarak bildirilmiştir (7,9,10). Çalışmamızda ise en sık sistemik yan etki olarak sırasıyla halsizlik, baş ve yaygın kas ağrısı saptanmıştır.

Sonuç olarak pandemik A/H1N1 aşılmasının literatür ve çalışmamız sonuçlarına göre aşı yaptırmayı kabul eden kişilerde oldukça güvenli olduğu belirlenmiştir. İnfluenza açısından riskli grupta yer alanlara önerilmelidir. Bunun yanında halk sağlığını tehdit eden küresel veya lokal salgınlarda sağlık hizmetlerinin devamlılığı ve kalitesinin idamesi açısından özellikle sağlık personelinin bağışıklanması teşvik edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Hanquet G, Damme VP, Brasseur D, Cuyper XD, Gregor S, Holmberg M, et al. Conference Report. *Vaccine*, 2011; 29: 370-7.
2. McLennan S, Wicker S. Reflections on the influenza vaccination of healthcare workers. *Vaccine*, 2010; 28: 8061-4.
3. Torun SD, Torun F. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1 among healthcare workers and reasons for refusing vaccination in Istanbul in last pandemic alert phase. *Vaccine*, 2010; 28: 5703-10.
4. Savaş E, Tanrıverdi D. Knowledge attitudes and anxiety towards influenza A/H1N1 vaccination of healthcare workers in Turkey. *BMC Infect Dis*, 2010; 10: 281-7.
5. Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, McMenamin J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza-primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Health Technol Assess*, 2010; 14(34): 313-46.
6. Poland GA. The 2009-2010 influenza pandemic: effects on pandemic and seasonal vaccine uptake and lessons learned for seasonal vaccination campaigns. *Vaccine*, 2010; 28S: D3-D13.
7. Amodio E, Anastasi G, Marsala MGL, Torregrossa MV, Romano N, Firenze A. Vaccination against the 2009 pandemic influenza A (H1N1) among healthcare workers in the major teaching hospital of Sicily (Italy). *Vaccine*, 2011; 29: 1408-12.

8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines- United States, October 1-November 24, 2009. *MMWR*, 2009; 58:1-6.
9. Dinh A, Lawrence C, Salomon J, Descatha A. Expected and unexpected adverse effects H1N1 vaccination for health care workers in a University Hospital. *Vaccine*, 2010; 28(9): 2063.
10. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-2010 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 375: 49-55.

## Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi

### Evaluation of HCV RNA levels in samples with low anti-hepatitis C virus antibodies at Tepecik Education and Research Hospital

Şükran KÖSE<sup>1</sup>, Gülfem ECE<sup>1</sup>, Pınar ŞAMLIOĞLU<sup>1</sup>, Selim TOPALOĞLU<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık dört milyon kişi bu virüs ile enfekte olmakta; 350.000 kişi HCV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından hayatını kaybetmektedir. HCV; Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. HCV, akut ve kronik hepatitlerin ana nedenlerinden olup başlıca bulaşma yolu kan transfüzyonudur. Doku transplantasyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, cinsel temas, perinatal, perkutan yolla bulaşma ve kontamine aletlerin kullanımı HCV'nin bulaş yolları arasındadır. Bu çalışmamızın amacı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen serum örneklerinde düşük düzeyde anti-hepatit C virüs (Anti-HCV) pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Eylül 2009 ve 10 Haziran 2010 tarihleri arasında gönderilen serum örnekleri anti-HCV açısından kemilüminesan tekniği (Architect i1000, Abbott, ABD), HCV RNA testi ise COBAS AmpliPrep/COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche, İsviçre) ile çalışılmıştır.

#### ABSTRACT

**Objective:** Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem. According to WHO data, approximately four million people are infected with HCV each year and 350 million people die due to liver diseases associated with this virus. HCV is a RNA virus belonging to Flaviviridae family and a major cause of acute and chronic hepatitis; mainly caused by transfusion of the infected blood. Organ transplantation, intravenous drug use, sexual intercourse, and perinatal transmission are additional causes of infection. The aim of this study was to determine the HCV RNA in serum samples with low levels of anti-HCV antibodies, received at Tepecik Education and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory.

**Method:** Serum samples received at Tepecik Education and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory between September 1, 2009 and July 10, 2010 were studied by chemiluminescent assay (Architect i1000, Abbott, USA) for anti-HCV and COBAS AmpliPrep / COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche diagnostics, Switzerland) for HCV RNA.

\* Bu çalışma poster olarak BIT's 1<sup>st</sup> World Congress of Virus and Infections-2010'da sunulmuştur (WCVI-2010). July 31-August 3 2010. Busan-Korea

<sup>1</sup> Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

İletişim / Corresponding Author : Gülfem ECE

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tel : +90 232 469 69 69

E-posta / E-mail : gulfem.ece@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.08.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 24.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.44154

Köse Ş, Ece G, Şamlıoğlu P, Topaloğlu S. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 191-6.

**Bulgular:** Toplam 4.741 serum örneği incelenmiştir. Bunların 204 (%4,3)'ü Anti-HCV pozitif olup 20 (%9,8)'si düşük pozitifdir (sample/cutoff [S/CO])1-2). Düşük pozitif örneklerinin hiçbirisinde HCV RNA saptanamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda; 20 düşük titreli serum örneğinin hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanamamıştır. Anti-HCV antikorları saptanan serum örnekleri öncelikle enzim immunoassay (EIA) ile tekrar edilmeli; doğrulama için HCV RNA testi yapılmalıdır. EIA ve moleküler testlerin birlikte kullanılması pozitif sonuçların doğrulanmasına ve erken tanıya yardımcı olacaktır. Günümüzde anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak EIA testlerinden yararlanılmaktadır. Üçüncü kuşak kitlerin ikinci kuşağa göre yalancı pozitiflik oranı düşük ve duyarlılığı %95'in üzerindedir. Buna karşın yalancı düşük pozitiflikler olabilmektedir. Bunların da HCV RNA bakılarak ayırıcı tanısının yapılması gereksiz tedavi maliyetlerinin azaltılmasında önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-HCV, HCV RNA, yalancı pozitiflik

**Results:** A total of 4,741 serum samples were studied, and 204 of them were anti- HCV positive, 20 of which with low antibody levels (sample/cutoff [S/CO]) 1-2). HCV RNA was not detected in any of the samples with low positivity levels.

**Conclusion:** Serum samples with low anti-HCV positivity should be studied once again by enzyme immuno assay (EIA) and later by HCV RNA test for confirmation. The use of both EIA and molecular methods would help in the cofirmation of positive assay results and early diagnosis. Currently, laboratories use either "second-" or "third-generation" EIA tests that detect antibodies against different regions of the HCV genome. The sensitivity of the third generation assays are more than 95% and there are less false positive results. However, they could show false positivity when tested with anti-HCV chemiluminescent assay. Therefore, it is important to confirm the results by HCV RNA assay, so that unnecessary treatments could be avoided.

**Key Words:** Anti-HCV, HCV RNA, false positivity

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV); hepatit, siroz ve karaciğer kanserinin en önemli etkenidir Bu virüs, Flaviviridae ailesi içinde yer alan, zarflı tek iplikli bir RNA virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık dört milyon kişi bu virüs ile enfekte olmakta; 350.000 kişi HCV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından hayatını kaybetmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerde %60-70 oranında kronik karaciğer hastalığı, %5-20 oranında siroz gibi komplikasyonlar gelişmekte; %1-5 oranında ise siroz ya da karaciğer kanserinden ölüm meydana gelmektedir (1). Ülkemizde 600 bin kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de Anti-HCV seroprevalansı; kan donörlerinde %0,3-0,5, sağlık personelinde ise %1,6 olarak bildirilmektedir (2).

HCV'nin başlıca geçiş yolu kan transfüzyonudur. Doku transplantasyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, enfekte bireylerle cinsel temas veya aile içi ilişkiler, perinatal ve perkutan yolla bulaşma,

kontamine aletlerin kullanımı diğer bulaş yolları arasındadır (3,4).

Anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak enzim immunoassay (EIA) testlerden yararlanılmaktadır. Prevalansın düşük olduğu popülasyonlarda yalancı pozitiflik tespit edilebilir (5). Bu çalışmanın amacı; Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına anti-HCV çalışılmak üzere gönderilen serum örneklerinde düşük düzeyde pozitiflik (S/CO<2) saptanan hastaların HCV RNA düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Eylül 2009 ve 10 Haziran 2010 tarihleri arasında gönderilen serum örnekleri geriye dönük olarak

incelenmiştir. Anti-HCV testi kemilüminesan enzim immunoassay tekniği (Architect i1000, Abbott, ABD) ile çalışılmıştır. Anti-HCV testi iki basamaklı kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) olup serum ya da plazmada kalitatif olarak HCV enfeksiyonunu saptamaya yöneliktir. Architect Anti-HCV testi sonuçları Sample/Cut off (S/CO) üzerinden değerlendirilmektedir. S/CO değeri <1.0 ise nonreaktif; >=1 ise reaktif olarak kabul edilmektedir. Çalışma sırasında örnekler aynı gün çalışılmıştır. Düşük pozitif saptanan örnekler ise tekrar çalışmaya alınmıştır. Yeniden anti-HCV pozitif çıkan örnekler HCV RNA düzeyleri çalışılmak üzere -20°C'de bekletilmiştir. HCV RNA testi COBAS AmpliPrep/ COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche Diagnostics, İsviçre) testi ile üretici önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Testin lineer aralığı 43 IU/ml - 6.90E+07 IU/ml arasında değişmektedir.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 4.741 serum örneği incelenmiştir. Serum örnekleri incelenen hastaların yaşları 1-95 (ortanca 48) arasında değişmekte olup 2.181 (%46)'i kadın, 2.560 (%54)'ü erkektir. İncelenen örneklerin 204 (%4,3)'ü tanesi anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmada, anti-HCV S/CO değeri 1-2 arası saptanan 20 (%9,8) hastanın serumunda HCV RNA düzeyleri incelenmiştir. Düşük pozitiflik saptanan hastaların tamamının S/CO değerleri 1,23-1,73 arasında değişmektedir. Bu hastaların 12 (%60)'si erkek ve sekizi (%40) kadın olup yaşları 29-85 (ortalama 57) arasındadır. Düşük pozitif örneklerin hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Hepatit C enfeksiyonu tanısı genellikle tesadüfen konulmakta, birçok vaka ise gözden kaçmaktadır. Etiyolojisi ortaya konamamış kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve aminotransferaz yüksekliği öyküsü olan hastalarda HCV yönünden tarama yapılmalıdır. HCV tanısı, serolojik olarak veya moleküler yöntemlerle

(HCV RNA) konulabilir (6). Günümüzde anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak EIA testlerden yararlanılmaktadır. İkinci kuşak testlerin geliştirilmesi ile HCV'ye özgü antikorlar enfeksiyondan yaklaşık 10 hafta sonra saptanabilmektedir (7). Viral bulaştan pozitif serolojik sonuç elde edilinceye dek geçen süreyi kısaltmak için üçüncü kuşak EIA testler geliştirilmiştir. Bu kuşak testler antijen olarak NS5 bölgesinin ya da yüksek immunojenik olan NS3 epitopunun eklenmesi ile ortaya çıkmış olup enfeksiyon sonrası 4-6 haftalık sürede gelişen anti-HCV antikorlarını saptamaktadırlar. Üçüncü kuşak testlerin duyarlılığı %99'un üzerindedir (8). Anti-HCV IgM saptanması, hastaların çok az bir bölümünde tanısız pencere dönemini daraltabilir; ancak akut veya kronik enfeksiyon ayrımı yapamaz.

Anti-HCV EIA sonucu; belirli eşik (cut off değeri) değerine karşılık gelen absorbans ölçümü ile değerlendirilir. EIA testleri; kantitatif bir absorbans değeri (sample/cutoff [S/CO]) belirtmekle birlikte raporlamada negatif veya pozitif olarak yapılmaktadır. Birinci ve ikinci kuşak anti-HCV testlerinde eşik değerinin hemen üstündeki değerlerde yalancı pozitiflik oranları daha fazladır (9).

Seroprevalansın düşük olduğu durumlarda, rheumatoid faktörü pozitif hastalarda, kan ve organ donörlerinde yalancı pozitiflik meydana gelebilmektedir. Bu durum doğrulama testi gerektirir. Yalancı negatiflik ise hemodiyaliz hastalarında, ciddi immunsupresyonu olanlarda ve hematolojik malignitesi olan gruplarda görülebilmektedir (10). Rekombinant immunoblot testler ve strip immunoblot testler (RIBA) EIA'de kullanılan aynı kuşak proteinleri kullanır. Bunlar anti-HCV antikorunun hangi antijenik yapıya karşı geliştiğini göstermek için kullanılır. HCV RNA günümüzde vireminin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bazı çalışmalara göre RIBA'nın pozitif anti-HCV sonuçlarını değerlendirmede yeri bulunmamaktadır (11-13). Kantitatif HCV core antijen (Architect HCV Ag, Abbott Diagnostics) testi halen tek onay almış ve kronik hepatit C tedavi takiplerinde yeri olan HCV RNA'ya eş değer duyarlılığı olan bir

yöntemdir. Bu testte beş farklı antikor kullanılmakta olup duyarlılığı %98 gibi oldukça yüksektir. Ancak henüz HCV RNA yerine antiviral tedavi takibi sırasında potansiyel kullanımına dair veri bulunmamaktadır (14).

İmmünyüpresyona bağlı azalmış immün yanıt, yalancı pozitiflik veya enfeksiyonun gerilemesi ile düşük anti-HCV pozitifliği görülebilir. Bu durumda nükleik asit tabanlı testler ile HCV RNA'nın saptanması tanıya yardımcı olur. Yüksek pozitiflik halinde aktif HCV enfeksiyonunun doğrulanması için de HCV RNA kullanılır (15).

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda düşük pozitif anti-HCV sonuçlarının hiçbirinde HCV RNA saptanamamıştır. Myrmel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 27.978 serum örneği incelenmiş bunların 90 tanesinin S/CO değeri 1-1,5 arasında bulunmuştur. Bu örneklerin HCV RNA değerleri tümünde negatif olarak bildirilmiştir (16). Dufour ve ark.; anti-HCV taramasında EIA ve kemilüminesan yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Yazarlara göre; kemilüminesan yöntem daha az sayıda yalancı pozitiflik ve negatiflik oluşturmakta ve doğrulama için RIBA uygulama gereksinimini azaltmaktadır. Ayrıca S/CO değerinin; sonuçları değerlendirmede önemli olduğunu bildirmişlerdir (17). Watterson ve ark.; yaptıkları başka bir çalışmada kendi hasta gruplarında Ortho-Clinical Vitros ECi Anti-HCV testi ile düşük S/CO değerlerinde yalancı pozitifliklerle karşılaşmışlardır (18). Sookoian ve ark., Arjantin'de 106 tane anti-HCV pozitif hastayı incelemişler. Daha önceden alkol alım öyküsü olmayan ve otoimmün ve diğer viral parametreleri negatif olan hastaların serum örnekleri üçüncü kuşak mikropartikül kemilüminesan anti-HCV testi ile çalışılmıştır. Düşük pozitif olan serum örneklerinin hiçbirinde HCV RNA saptanamamıştır (19). Zer ve ark., Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında 3. jenerasyon anti-HCV testleri ile "düşük titrede pozitif" olarak saptanan hastaları incelemişlerdir. Çalışmaya, duyarlılık ve özgüllüğü üretici firma tarafından sırasıyla %100 ve %99,7 olarak verilen ticari

bir sistemle (Vitros EC Immunodiagnostic System, 3rd generation anti-HCV kit, Ortho Clinical Diagnostics, ABD) anti-HCV S/C değeri 1-5 arasında saptanan 215 serum örneği alınmıştır. Bu örneklerde HCV RNA varlığı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle (Flurion HCV QNP 2.1); alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ise kemilüminesan otoanalizör (Roche,Almanya) ile belirlenmiştir. Yazarlara göre düşük düzey anti-HCV pozitifliğinin elde edilmesi durumunda, sonuçların RIBA ve HCV-RNA testleriyle doğrulanması şeklinde yapılan uygulamaya ek olarak kesin bir önerinin geliştirilemeyeceği kanısına varılmıştır (20). Sayan ve arkadaşları tarafından Haziran 2002-Kasım 2005 tarihleri arasında mikropartikül enzim immunoassay (MEIA;v 3.0, AxSYM System, Abbott Laboratories, ABD) yöntemiyle anti-HCV ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR; iCycler IQ, v 3.0a, Bio Rad Laboratory, ABD) ile HCV RNA testleri çalışılmış olan 655 olgu değerlendirilmiştir. Olguların 368 (%56) 'inde anti-HCV pozitif olarak saptanmış, ancak anti-HCVS/Co değeri 3,8'in (eşik değer: 1,0 S/Co) altında olan hastaların hiçbirisinde HCV RNA varlığı belirlenmemiştir. Yazarlar, MEIA yöntemi ile düşük ve/veya eşik değere yakın düzeylerde anti-HCV pozitifliğinin saptanması halinde; sonucun doğrulanması için PCR ile HCV RNA araştırılmasından önce, immün blot yöntemlerinin kullanılması, serumun başka bir EIA ile çalışılması ya da hastadan alınan yeni bir örneğin çalışılması gibi seçeneklere başvurulmasının daha uygun ve ekonomik olacağı sonucuna varmışlardır (21).

Özkütük ve ark.; kan vericilerinde EIA tekrarlarını azaltabilmek için, tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu örneklerdeki ilk test EIA indeksinin (örnek/eşik değer (s/co)) belirlenmesini amaçlamışlardır. 196 verici serumunda, anti-HCV, anti-HIV ve HBsAg için yalancı reaksiyonu, tekrarlayan reaktiflikten ayırmada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip EIA indeks değeri "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analizi ile belirlemişlerdir. Bu değerleri, anti-HCV için  $\geq 2,28$ , anti-HIV için  $\geq 2,78$  ve HBsAg için  $\geq 5,22$

olarak bildirmişlerdir (22). Yazarlara göre, belirlenen indeks değerleri ve üzerindeki sonuçlarda EIA tekrarı yapılmadan destek testlerine geçilebileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde 20 düşük titreli hastanın hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanmamıştır. Anti-HCV antikoları

saptanan serum örnekleri öncelikle EIA ile tekrar çalışılması ve doğrulama için HCV RNA testlerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir. EIA ve moleküler testlerin birlikte kullanılması pozitif sonuçların doğrulanmasına ve erken tanıya yardımcı olacaktır. Böylece yalancı pozitifliklerin yarattığı gereksiz tedavi maliyetleri önlenebilir.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. İnci M, Aksebzeci AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009; 66(2): 59-66.
3. Balk M, Saydam G, Cengiz D, Türkmen A, Şimşek H, Himmetoğlu T. The utility of ANTI-HCV S/CO Ratio, HCV-RNA and ALT test in predicting viremia in anti-HCV positive patients. *Türk J Biochem*, 32(2): 51-4.
4. [www.vhsd.org](http://www.vhsd.org) (Ağustos 2010)
5. Afşar İ, Şener AG, Gönül B, Kurultay N, Türker M. Tam otomatik kemiluminesans immunassay ile düşük düzeyde anti-hepatit C virüs (anti-HCV) pozitif saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2007; 21(2): 85-8.
6. Kaya S, Cicioğlu-Ardoğan B, Sesli Çetin E, Ali K, Adiloğlu AK, Demirci M. Comparison of polimerase chain reaction and serological methods in the diagnosis of hepatitis C virus infection. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 2007; 14(1): 10-4.
7. Pawlowsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 127-37.
8. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*, 2001; 8: 87-95.
9. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2003; 49(3): 479-86.
10. Lange C, Sarrazin C. Diagnostic Tests in Acute and Chronic Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H eds. *Short Guide to Hepatitis C*. Germany Flying Publisher, 2011: 26-31.
11. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26: 485-565.
12. Carrithers RL, Maarquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 2000; 28: 159-71.
13. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*, 2000; 46(12): 2027-49.
14. Morota K, Fujinami R, Kinukawa H, Machida T, Ohno K, Saequasa H. et al. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *Virol Methods*. 2009; 157(1): 8-14.
15. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, Yamaguchi K, Yagi S, Kiyosawa K et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology*, 2000; 32: 388-93.

16. Myrnel H, Navaratnam V, Asj  B. Detection of antibodies to hepatitis C virus: False-negative results in an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT® Anti-HCV) compared to a microparticle enzyme immunoassay (AxSYM HCV Version 3.0). *J Clin Virol*, 2005; 34(3): 211-5; discussion 216-8.
17. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem*. 2003; 49(6 Pt 1): 940-4.
18. Watterson JM, Stallcup P, Escamilla D, Chernay P, Reyes A, Trevino SC. Evaluation of the ortho-clinical diagnostics Vitros ECi Anti-HCV Test: Comparison with three other methods. *J Clin Lab Anal*, 2007; 21(3): 162-6.
19. Sookoian S, Casta o G. Evaluation of a third generation anti-HCV assay in predicting viremia in patients with positive HCV antibodies. *Ann Hepatol*. 2002 Oct-Dec;1(4): 179-82 .
20. Zer Y, Karao lan İ,  i ek H, Karag z ID, Sa lam M. Düşük titrede Anti-HCV pozitifliği tespit edilen hastaların irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43: 133-9.
21. Sayan M, Meriç M, Mutlu B, Çelebi S, Willke A. Mikropartikül enzim immunoassay ile düşük titrede saptanan Anti-HCV pozitifliği hepatit C Virus enfeksiyonunun tanısında kullanılabilir mi? *Mikrobiyol Bul*, 2006; 40: 81-4.
22.  zk t k A, Erg r A, G z nler M, Sayiner AA, Abacıoğlu YA. AxSYM ile yapılan kan bankası tarama testlerinde EIA tekrarlarını engelleyecek indeks değerlerinin belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2006; 20 (2): 117-20.

## Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanede yatan bir hastada gelişen *Burkholderia cepacia* sepsisi

### *Burkholderia cepacia* sepsis observed in a hospitalized patient with Guillain-Barre syndrome

Orhan BAYLAN<sup>1</sup>, Mehmet Burak SELEK<sup>1</sup>, Semih ALAY<sup>2</sup>, Oral ÖNCÜL<sup>3</sup>, Mustafa ÖZYURT<sup>1</sup>, Tunçer HAZNEDAROĞLU<sup>1</sup>

#### ÖZET

*Burkholderia cepacia*, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, özellikle kistik fibrozisli veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nekrotizan pnömoni, sepsis/bakteriyemi ve salgınlara yol açan fırsatçı Gram negatif basildir. Bu olgu sunumunda, Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanemizin nöroloji servisi yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken 15 gün içerisinde değişik zamanlarda alınan üç seri kan kültür örneğinde *B. cepacia* üreyen, bağışıklık sistemi yeterli bir sepsis olgusu sunulmuştur. İzolatın, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde trimetoprim-sulfametaksazol, seftazidim ve meropenem duyarlı, minosikline orta duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Hastanın mevcut kolistin ve levofloksasin kombinasyon tedavisine doripenem eklenmiştir. Tedavinin üçüncü gününde ateş yanıtı alınan hastanın antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanmış, hasta tedavi bitiminde herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin iyileşmiştir. Aynı dönemde nöroloji yoğun bakım ünitesinden kaynak araştırması amacıyla alınan çevresel örneklerin hiçbirisinden söz konusu etken üretilmemiştir. Bağışıklık sisteminde sorun olmasa da uzun süre hastanede yatan, kataterli ve tıbbi cihazlara bağlı yoğun bakım ünitesi olgularında *B. cepacia* sepsisi görülebileceği akıld tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Guillain-Barre sendromu, hastane enfeksiyonu, sepsis, *Burkholderia cepacia*

#### ABSTRACT

*Burkholderia cepacia*, is an opportunistic Gram-negative bacillus that causes necrotizing pneumonia, sepsis/bacteremia and epidemics especially in cystic fibrosis or immunosuppressed patients hospitalized in intensive care units. In this report, a case of *B. cepacia* sepsis in an immunocompetent patient with a diagnosis of Guillain-Barre syndrome hospitalized in the neurological intensive care unit, is being presented. *B. cepacia* was isolated from three serial blood cultures taken at different times within 15 days. The antibiotic susceptibility testing of the isolates was performed by Kirby-Bauer disc diffusion method according to the "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" criteria. The isolates were found to be susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole, ceftazidime and meropenem, and intermediately susceptible to minocycline. Doripenem was added to patient's ongoing combination treatment with colistin and levofloxacin. On the third day of the treatment, the patient started having fever and therefore the antibiotic therapy was prolonged for additional 14 days. At the end of the therapy, the patient was cured without any complication. In the mean time, the agent could not be isolated from any other environmental samples taken from the neurological intensive care unit. It should be kept in mind that *B. cepacia* sepsis can be seen in intensive care unit patients with prolonged hospitalization, indwelling catheters and medical devices, even if they are not immunosuppressed.

**Key Words:** Guillain-Barre syndrome, nosocomial infection, sepsis, *Burkholderia cepacia*

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

<sup>2</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroloji Servisi, İSTANBUL

<sup>3</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, İSTANBUL

#### İletişim / Corresponding Author : Orhan BAYLAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

Tel : +90 216 542 27 00

E-posta / E-mail : obaylan@gata.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.05.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 15.08.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.67799

Baylan O, Selek M B, Alay S, Öncül O, Özyurt M, Haznedaroğlu T. Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanede yatan bir hastada gelişen *Burkholderia cepacia* sepsisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 197-202.

## GİRİŞ

İlk kez William Burkholder tarafından 1950 yılında çürümüş soğan köklerinden izole edilen, 1980'li yıllara kadar sadece bitki patojeni olduğuna inanılan, insanda ilk kez 1972 yılında kistik fibrozisli bir hastada fırsatçı patojen, 1982 yılında 17 yaşındaki bir olguda ise pnömoni ve septisemi etkeni olarak tanımlanan *Burkholderia* cinsi bakteriler, günümüzde özellikle kistik fibrozisli olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda çoklu antibiyotik direnç profiline sahip suşları ile ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler (1-3). Bugüne kadar *Burkholderia* cinsinde tanımlanmış 50'nin üzerinde tür bulunmaktadır (4).

*Burkholderia cepacia*, sağlıklı bireylerde enfeksiyona nadiren sebep olur (2,5-9). Ancak primer immün yetmezlikli, kronik granülomatöz hastalığı bulunan, onkolojik, transplantasyonlu, kistik fibrozisli veya sürekli katater ve tıbbi aygıt uygulanan riskli hastalarda, üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi veya sepsis, menenjit, peritonit, akciğer absesi ve pnömoni gibi yaşamı tehdit edebilen hastane enfeksiyonları oluşturabilmektedir (2,4,5,7,10).

*B. cepacia*, yoğun bakım ünitelerinde nadir olarak izole edilmekte ve çoklu ilaç direnci nedeniyle ölümcül enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (3). Kurtalan ve ark. (11), Mart 2002-Nisan 2004 döneminde Çukurova Üniversitesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 593 hastada 89 hastane enfeksiyonu atağı görüldüğünü ve bu ataklarda üreyen 94 izolatin sadece birinde *Burkholderia cepacia* saptandığını bildirmişlerdir. Turan ve ark. (3), yoğun bakım ünitesinde bronşiektazi, sağ kalp yetmezliği ve pnömoni tanısı ile takip ettikleri bir olgunun bronkoalveoler lavaj sıvısında *B. cepacia* tespit etmişler ve olgu sunumunda tanı ve tedavi yaklaşımlarını tartışmışlardır.

Bu olgu sunumunda, Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanemizin nöroloji servisi yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken 15 gün içerisinde değişik

zamanlarda alınan üç seri kan kültür örneğinde *B. cepacia* üreyen bir bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Yaklaşık iki hafta önce geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben bacak ve kollarında özellikle sabah saatlerinde ani oluşan güçsüzlükten şikayet eden 33 yaşındaki erkek hasta, sağlık personeli tarafından sedye ile nöroloji servisi polikliniğine müracaat etti. Yapılan fizik muayene sonucunda hasta, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ön tanısıyla nöroloji kliniğine yatırıldı. Yapılan elektrofizyolojik incelemeler sonucunda hastaya Guillain-Barre sendromu tanısı kondu. Yatış esnasında klinik tablonun hızla kötüleşmesi sonucu hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Yatışının 41. gününde kardiyak arrest gelişen hastada, başarılı resüsitasyon sonrası muhtemelen iskemik süreçlere sekonder olarak şuur değişikliği meydana geldi ve hasta, bundan sonraki dönemde hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile takip edildi.

Hastamızda yapılan immünolojik ve radyolojik testler sonucunda hücresel ve sıvısal bağışıklık sisteminde herhangi bir sorun olmadığı saptandı. Hastadanötropeni veya lökopeni kan tablosu gelişmedi. Ancak uzun süren parenteral beslenme ve yatağa bağımlı olma haliyle ilişkili olarak hastanın albümin ve hemoglobin değerlerinde sırasıyla 2,3 g/dL ve 8,6 g/dL'ye kadar düşme izlendi. Bu dönemlerde hastaya eritrosit ve albümin transfüzyonu ile müdahale edildi. Hastanın akciğerinin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde kistik fibrozis veya malignite ile uyumlu bulgular izlenmedi.

Bu dönemde bronkoalveoler lavaj ve trakeal aspirat kültürlerinde çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin üremesi nedeniyle hastaya, belirlenen kriterler doğrultusunda Hastane Enfeksiyonu Kontrol

Komitesi tarafından hastane kaynaklı pnömoni tanısı kondu ve kolistin (3x150 mg, intravenöz) ve levofloksasin (1x500 mg, intravenöz) kombinasyon tedavisi verildi. Klinik bulgularda düzelme olmaması ve vücut sıcaklığının 38,8°C'ye yükselmesi nedeniyle hastadan ateşli dönemlerinde birer hafta arayla üç seri kan örneği alındı. Kan örnekleri, BACTEC 9120 non-radyometrik kültür sisteminde (Becton Dickinson, Cockeysville, Md., ABD) işleme alındı. Kan kültür şişelerinde üremenin belirlenmesi üzerine yapılan Gram boyalı preparatların mikroskopik incelemesinde Gram negatif basiller saptandı. Eozin metilen mavisi agar, %5 koyun kanlı agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine (Salubris, İstanbul, Türkiye) pasajlar yapıldı ve plaklar, 37°C'de aerobik ortamda iki gün inkübe edildi. Oksidaz, katalaz reaksiyonları ve ONPG testi pozitif, DNase ve üreaz aktivitesi, indol, eskülin hidrolizi, sitrat, H<sub>2</sub>S testleri negatif, Kligler-iron agarda glikoz ve laktozu fermente etmeyen hareketli bakteriler izole edildi. Klasik biyokimyasal testler ile *Burkholderia* cinsi olduğu düşünülen non-fermentatif Gram negatif bakterinin identifikasyonu, VITEK 2 Compact (bioMerieux, Marcy L'Etoile, Fransa) otomatik identifikasyon sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Sistem tarafından bakteri, *B. cepacia* olarak tür düzeyinde tanımlandı.

İzolatin, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri (12) doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SXT), seftazidim ve meropenem duyarlı, minosikline orta duyarlı olduğu tespit edildi. Hastanın mevcut kombinasyon tedavisine doripenem (3x500 mg, intravenöz) eklendi. Tedavinin üçüncü gününde ateş yanıtı alınan hastanın antibiyotik tedavisi, 14 güne tamamlandı. Hasta, tedavi bitiminde herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin iyileşti. Bu dönemde kaynak araştırması amacıyla nöroloji yoğun bakım ünitesinde çevreden (el ve cilt dezenfektanları, enteral beslenme solüsyonu, nebülizatör, yatak başı,

hasta dosyası, endotrakeal tüp ağzı vb.) ve hastanın kaskı ve koltuk altından kültür örnekleri alındı. Ancak alınan klinik ve çevresel örneklerin hiçbirinden söz konusu etken üretilmedi.

## TARTIŞMA

Guillain-Barre sendromu, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatilerin bir alt grubu olup en belirleyici semptomu, asendan seyirli motor güçsüzlüktür. İnsidansı 100.000'de 1,8'dir. Hastalarda nörolojik semptomlar ortaya çıkmadan 1-4 hafta öncesinde sıklıkla geçirilmiş bir üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu, cerrahi işlem veya aşılama öyküsü vardır (6). Nöroloji servisi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda enfeksiyon gelişiminde bu hastaların hastanede yatış nedenleri etkin bir öneme sahip değildir. Ancak uygulanan steroid ve parenteral beslenme solüsyonu tedavileri, gereksiz verilen geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi ve nörolojik hastalıkların neden olduğu hareketsizlik, şuur ve solunum bozukluğu gibi durumlar, bu hastalarda enfeksiyon gelişiminde esas rolü oynamaktadırlar (11).

*B. cepacia*, oksidaz, katalaz ve lizin dekarboksilaz aktivitesi pozitif, bir veya daha fazla polar kirpiği ile hareketli, sporsuz, glikoz ve laktozu fermente etmeyen, DNase aktivitesi, indol, H<sub>2</sub>S oluşumu, arjinin dehidrolaz aktivitesi ve nitrat redüksiyonu negatif bakterilerdir (2,5,10,11-13). *B. cepacia*, su kaynakları, toprak ve bitkiler başta olmak üzere doğal çevrede yaygın olarak bulunmaktadır (2,5,6-9). Hastane ortamında bulunabilen etken, hastadan hastaya enfeksiyöz çıkartılarla veya damlacıklarla doğrudan veya kullanılan solüsyon ve aletler aracılığı ile dolaylı temasla bulaşabilmektedir (1,2,5,7,14). *B. cepacia*, hastanelerde kaynak araştırması nedeniyle yapılan çeşitli çevresel örneklerin (intravenöz ve irrigasyon solüsyonları, nebülize edilen farmasötik ilaçlar, kataterler, solunumsal tedavi donanımları, diyaliz makineleri, kan gazı

ölçüm cihazları, termometreler, ventilatör sıcaklık sensorları, intra-aortik balon pompaları, enteral beslenme amacıyla kullanılan kaplar, dezenfektan ve antiseptikler) kültür işlemlerinde saptanmıştır (2,4,5,7,10,13-17). Hastalar arası mikroorganizma geçişi nedeniyle hastane enfeksiyonu açısından bu hastaların izolasyonu önerildiğinden hastamız, bakterinin tanımlanması sonrasında riskli diğer yoğun bakım hastalarından derhal izole edilmiştir.

Kısa bir süre içinde birden fazla hastanın kanında *B. cepacia*'nın izole edilmesi, gerçek bakteriyemiden ziyade kan kültür sistemlerinin veya dezenfektanların kontaminasyonu sonucu gelişen psödobakteriyemiye akla getirmelidir (10,15-17). Bu yüzden ilk kan kültür örneklerinde izole edilen bakterinin öncelikle kontaminasyondan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüş, ancak sonraki kan kültür örneklerinde de aynı biyokimyasal ve antibiyotik duyarlılık paternine sahip bakterilerin üremesi sonucu bu bakterinin etken patojen olduğuna karar verilmiştir.

Koruk ve ark. (7), Haziran-Ağustos 2009 tarihleri arasında üroloji kliniğinde ürolojik girişim yapılan bağışıklık sistemi yeterli 227 hastanın sekizinde (%3.5) sistoskopi aletinden kaynaklanan *B. cepacia*'nın etken olduğu hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu salgını bildirmişlerdir. Kaitwatcharachai ve ark. (8), aynı anda dokuz hemodiyaliz hastasında subklavyan kateter enfeksiyonuna bağlı sekonder *B. cepacia* bakteriyemisi geliştiğini belirtmişler; enfeksiyon kaynağının ise kateter bakımında gerekli olan pamuk ve gazlı bezleri tutmak için kullanılan forsepsler olduğunu tespit etmişlerdir. Alvarez-Lerma ve ark. (13), 18 yataklı multidisipliner bir yoğun bakım ünitesinde 18 günlük bir dönemde *B. cepacia* salgını bildirmişler; üç bakteriyemi, bir pnömoni ve bir idrar yolu enfeksiyonu olgusundan söz konusu etkeni izole etmişlerdir. Kaynak arama çalışması kapsamında yapılan kültür işlemlerinde, hem hastalara uygulanmış hem de henüz açılmamış nemlendirici kremlerden söz konusu etken soyutlanmıştır. Hastamızın kan

kültürlerinde *B. cepacia* üremesi sonrası nöroloji servisi yoğun bakım ünitesinden kaynak araştırması kapsamında alınan klinik ve çevresel örneklerin hiçbirinden söz konusu etken izole edilmemiştir.

*Burkholderia* türlerinin fenotipik özellikleri birbirlerine çok benzerlik gösterdiğinden bu bakterilerin cins ve tür düzeyinde tanımlanmaları oldukça zordur (10). Genişletilmiş panelli ticari otomatize sistemlerde bile yapılan tanımlama sonuçlarına dikkat edilmeli, elde edilen sonuçlar, konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle doğrulanmalı ve gerekirse bu amaçla moleküler yöntemler kullanılmalıdır (18,19). Ancak son yıllarda otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemlerindeki gelişmelere paralel olarak bu sistemlerden nonfermentatiflerin doğru identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılıklarıyla ilgili elde edilen veriler incelendiğinde oldukça başarılı sonuçların alındığı gözlemlenmektedir (9). Olgumuzda izole edilen bakterinin öncelikle uyguladığımız klasik biyokimyasal test işlemleri ile *Burkholderia* cinsi bakteri olabileceği değerlendirilmiş; ön tanımlama sonucumuz, otomatize VITEK 2 Compact identifikasyon sistemi ile *B. cepacia* olarak tür düzeyinde doğrulanmıştır.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), TMP-SXT, minosiklin, meropenem ve seftazidim için disk difüzyon duyarlılık yöntemini standardize etmiştir. Kloramfenikol, levofloksasin, tikarsilin-klavulonatin antibiyotik duyarlılık testinde ise minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) sıvı dilüsyon veya E-test yöntemlerini önermektedir (12). CLSI kriterlerine göre (12), TMP-SXT, duyarlılık testinde grup A'da yer almakta olup ilk olarak test edilmesi ve bildirilmesi gereken antibiyotiktir. İlk olarak test edilen ancak duyarlılık sonuç bildirimini kısıtlı yapılan grup B antibiyotikleri arasında ise seftazidim, meropenem, minosiklin, kloramfenikol, levofloksasin ve tikarsilin-klavulanik asit bulunmaktadır.

Koruk ve ark. (7), hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu salgınından elde ettikleri

sekiz *B. cepacia* izolatının imipenem, TMP-SXT, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam duyarlı, amoksisilin-klavulanik asit, amikasin, gentamisin ve siprofloksasine ise dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Şener ve ark. (20), izole ettikleri *B. cepacia* suşlarından beşinin imipenem, amikasin ve mezlosiline, dördünün seftazidim, sefoperazon/sulbaktam ve siprofloksasine, birinin ise TMP-SXT'ye dirençli olduğunu belirtmişlerdir. İzolatımızın TMP-SXT, seftazidim ve meropeneme duyarlı, minosikline orta duyarlı olması, tedavide direnç sorunu oluşturmamış; hasta doripenem tedavisine iyi yanıt vermiştir. Leitao ve ark. (21), Portekiz Santa Maria Hastanesinde beş yıllık süreçte takip ettikleri kronik olarak enfekte 15 kistik fibrozis hastasının balgam örneklerinden elde edilen 94 *B. cepacia* kompleks izolatının 13 antimikrobiyal ajana karşı duyarlılıklarını test etmişler; Kistik Fibrozis Derneği'nin desteklediği 1994 yılında yapılan Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon

Hastalıkları Konsensus Konferansı'nda önerilen tanılamaya göre izolatların %55'inin çoklu ilaç direncine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Bağışıklık sisteminde sorun olmasa da uzun süre hastanede yatan, kataterli ve tıbbi cihazlara bağlı yoğun bakım ünitesi olgularında *B. cepacia* bakteriyemisi görülebilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasında dolaylı veya dolaysız yollarla kolaylıkla yayılabilmesi, hastane ortamından eradikasyonunun oldukça zor olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye rağmen hastalarda ilerleyici klinik tablo oluşturabilmesi nedeniyle etkenin, erken tanımlanması oldukça önemlidir. Kolonize veya enfekte hastalarda temizliğe azami dikkat edilmeli, hastalar ve sağlık personeli eğitilmeli, özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgın esnasında sürveyans çalışmalarına gereken önem verilmeli ve enfeksiyon kontrol önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Şener B. Kistik fibroziste mikrobiyal patogenezi. Hacettepe Tıp Derg, 2002; 33(1): 49-57.
2. Horasanlı S, Tolun V, Küçükler MA. İdrardan izole edilen *Burkholderia cepacia* suşları. Enfeksiyon Derg, 1997; 11(4): 385-7.
3. Turan S, Ayık İ, Gömceli İ, Kazancı D, Polat Y, Öztürk B ve ark. Yoğun bakım ünitesinde nadir ve dirençli bir enfeksiyon; *Burkholderia cepacia* olgu sunumu. Ankara Üniv Tıp Fak Mecm, 2010; 63(4): 123-6.
4. Leitao JH, Sousa SA, Ferreira AS, Ramos CG, Silva IN, Moreira LM. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia* complex pathogens and related species. Appl Microbiol Biotechnol, 2010; 87(1): 31-40.
5. Öztürk R. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan enfeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi. ANKEM Derg, 2008; 22(Ek sayısı 2): 36-43.
6. The Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barre syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. Brain, 1996; 119(6): 2053-61.
7. Koruk ST, Bayraktar M, Koruk İ, Yılmaz L. Üriner sistoskop kontaminasyonu sonrası gelişen hastane kaynaklı *Burkholderia cepacia* salgını. ANKEM Derg, 2010; 24(4): 193-7.
8. Kaitwatcharachai C, Silpapojakul K, Jitsurong S, Kalnauwakul S. An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in hemodialysis patients: an epidemiologic and molecular study. Am J Kidney Dis, 2000; 36(1): 199-204.
9. Hsieh WS, Sung LL, Tsai KC, Ho HT. Evaluation of the VITEK 2 cards for identification and antimicrobial susceptibility testing of non-glucose-fermenting Gram-negative bacilli. APMIS, 2009; 117(4): 241-7.

10. LiPuma JJ, Currie BJ, Lum GD, Vandamme PAR. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoreae*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia* and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC. ASM Press, 2007: 749-69.
11. Kurtaran B, Saltođlu N, İnal AS, Tařova Y, Özeren A. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonları. ANKEM Derg, 2005; 19(3): 119-24.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute 2010: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. M100-s20, CLSI, M100-S20, Vol.30, No:1, Wayne, Pa, 2010.
13. Alvarez-Lerma F, Maull E, Terradas R, Segura C, Planells I, Coll P, et al. Moisturizing body milk as a reservoir of *Burkholderia cepacia*: Outbreak of nosocomial infection in a multidisciplinary intensive care unit. Crit Care, 2008; 12(1): 10.
14. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthalingam E, Hebden J, Brewrink J, Qaiyumi S, et al. An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001; 22(7): 419-22.
15. Berkelman RL, Lewin S, Allen JR, Anderson RL, Budnick LD, Shapiro S, et al. Pseudobacteremia attributed to contamination of povidone-iodine with *Pseudomonas cepacia*. Ann Intern Med, 1981; 95(1): 32-6.
16. Craven DE, Moody B, Connolly MG, Kollisch NR, Stottmeier KD, McCabe WR. Pseudobacteremia caused by povidone-iodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. N Engl J Med, 1981; 305(11): 621-3.
17. Panlilio AL, Beck-Sague CM, Siegel JD, Anderson RL, Yetts SY, Clark NC, et al. Infections and pseudoinfections due to povidone-iodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. Clin Infect Dis, 1992; 14(5): 1078-83.
18. Kiska DL, Kerr A, Jones MC, Caracciolo JA, Eskridge B, Jordan M, et al. Accuracy of four commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia* and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol, 1996; 34(4): 886-91.
19. Brisse S, Stefani S, Verhoef J, Van Belkum A, Vandamme P, Goessens W. Comparative evaluation of the BD Phoenix and VITEK 2 automated instruments for identification of isolates of the *Burkholderia cepacia* complex. J Clin Microbiol, 2002; 40(5): 1743-8.
20. şener B, Günalp A, Özçelik U, Göçmen A. Kistik fibrozis olgularının 5 yıllık mikrobiyolojik değerlendirmisi. Mikrobiyol Bul, 1996; 30(4): 343-51.
21. Leitao JH, Sousa SA, Cunha MV, Salgado MJ, Melo-Cristino J, Barreto MC, et al. Variation of the antimicrobial susceptibility profiles of *Burkholderia cepacia* complex clonal isolates obtained from chronically infected cystic fibrosis patients: a five-year survey in the major Portuguese treatment center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008; 27(11): 1101-11.

## Verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu

### A pediatric case report of gastroenteritis caused by verocytotoxin producing *Escherichia coli* (VTEC) and enteric adenovirus

Recep KESLİ<sup>1</sup>, Hüseyin BİLGİN<sup>2</sup>, Melike EMİROĞLU<sup>3</sup>

#### ÖZET

Gastroenterit etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisi ve prognozunun öngörülmesinde önemlidir. Verotoksin üreten *Escherichia coli* O157 H7 (VTEC) zoonotik patojen olup insanlarda hemorajik kolit, hemolitik üremik sendrom gibi bir çok hastalıkla ilişkilidir. Enterik adenovirüs, en sık 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış ishal nedeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilmektedir. Ancak, serotip 40,41 ve nadiren 31 gastroenterite neden olabilmektedir. Burada 3,5 yaşındaki kız hasta, iki gündür ishal ve kusma, bir gün önceden itibaren mevcut olan ateş yakınmasıyla başvurmuş ve gaita örneğinde VTEC ve adenovirüs tespit edilen bir hasta sunulmuştur. Bu olgu sunumunda adenovirüs ve ülkemizde nadir rastlanan VTEC klinik ve epidemiyolojik önemi yönünden tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Verotoksin üreten *Escherichia coli* O157 H7, adenovirüs, gastroenterit

#### ABSTRACT

It is important to determine the etiology of gastroenteritis in predicting the treatment and prognosis of the disease. Verotoxin producing *Escherichia coli* O157 (VTEC) is a zoonotic pathogen associated with a broad spectrum of human diseases, including haemorrhagic colitis and haemolytic-uraemic syndrome. Enteric adenovirus appears most often in children aged 0-3 years as a causative agent of acute and prolonged diarrhea and it can be found in stool after and during upper respiratory tract infection, while the serotypes 40, 41 and rarely 31 can cause gastroenteritis. Here, we present the case of a 3.5 years-old girl with diarrhea and vomiting for two days. On the day of arrival to the hospital she had fever, which started 24 hrs earlier. VTEC and adenovirus were detected in the stool of the patient. In this case report, adenovirus and VTEC, rarely detected in our country, were discussed in terms of their epidemiological and clinical significance.

**Key Words:** Verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 H7, adenovirus, gastroenteritis

<sup>1</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

<sup>2</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, KONYA

<sup>3</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, KONYA

#### İletişim / Corresponding Author : Recep KESLİ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

Tel : +90 332 323 67 09 - 20 49

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

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 12.09.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.78941

Kesli R, Bilgin H, Emiroğlu M. Verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 203-8.

## GİRİŞ

Çocukluk çağı ishallerinin büyük kısmından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde virüsler, az gelişmiş ülkelerde ise bakteriler sorumludur. Gastroenterit etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisi ve prognozunun öngörülmesinde önemlidir. Son yıllarda giderek artan oranda etken saptanabilmektedir. Akut gastroenteritler, çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Dünya genelinde beş yaş altı çocukların yılda ortalama iki-üç defa ishal olduğu bildirilmiştir (1). *Escherichia coli*, Gram negatif, Enterobacteriaceae ailesi içerisinde *Escherichia* genusuna bağlı, fakültatif anaerob, çoğunlukla hareketli, sporsuz, çubuk şeklinde bir bakteridir. *E. coli* normal barsak florasında, zorunlu anaerob bakterilerden 100 kat daha az bulunmasına rağmen rutin dışkı kültürlerinde en sık izole edilen bakteri olup, bağırsak dışı vücut bölgelerinde önemli bir fırsatçı patojendir. 1960'lardan itibaren bazı *E. coli* kökenlerinin bağırsakta da patojen olduklarına ilişkin bilgiler artmaya başlamıştır (2). 50'den fazla serotipi bulunan Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)'in insanlarda hemorajik kolitis, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura oluşturabilen en yaygın örneği olan O157:H7, *Shigella dysenteriae* tip I tarafından üretilen toksine benzerliğinden dolayı Shiga benzeri toksin (Shiga like toxin-SLT) olarak da bilinen vero sitotoksin veya verotoksin üretimi ile dikkat çekmektedir (3). EHEC, abdominal kramplarla birlikte hafif sulu ishalden, ağır seyirli kanlı ishale kadar değişebilen çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Hemorajik kolitin en çarpıcı özelliği hemolitik üremik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyona yol açabilmesidir (2). EHEC, yaşlı bakım evlerinde ve çocuk yuvalarında sıklıkla salgınlara neden olur. EHEC serotip O157: H7 suşu ise Kuzey Amerika ve Avrupa'da sık görülmekte ve salgınlara yapmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm diyare olgularının %0,8-3'ünden, kanlı diyarelerin %15-36'sından sorumludur. Ülkemizde şu ana kadar

yapılan çalışmalar verotoksin üreten *E. coli* O157: H7 (Verotoxin producing *E. coli*) suşunun çok sık rastlanılan bir etken olmadığını düşündürmektedir (4).

Enterik adenovirüs ise, en sık 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış ishal nedeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. Adenovirüs, 51 farklı serotip içerir. Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilmektedir. Ancak, serotip 40,41 ve nadiren 31 gastroenterite neden olabilmektedir (5). 8-10 günlük inkübasyon sonrasında ateş, ishal ve kusma ile başlar. Ortalama ishal süresi 10-14 gündür. Yılın tüm aylarında ortaya çıksa da, yaz aylarında daha sıkça görülebilmektedir (6).

Bu olgu sunumunda ishal ve kusma şikayeti ile gelen ve gaita numunesinde VTEC ve adenovirüsün birlikte saptandığı bir hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

3,5 yaşındaki kız hasta, iki gündür ishal ve kusma, bir gün önceden beri mevcut olan ateş yakınmalarıyla Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne getirildi. Hastanın son 24 saat içinde toplam 5-6 kez kan ya da mukus içermeyen sulu ishal ve 4-5 kez kusmasının olduğu, oral alımının iyi olmadığı öğrenildi. Hastanın 30 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak, miadında sezaryen sekiyo ile 2.850 gr doğduğu, herhangi bir ilaç kullanmadığı, bilinen bir hastalığı olmadığı, anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, yedi yaşında bir erkek kardeşinin olduğu ve ailede herhangi bir sağlık sorunu olmadığı öğrenildi. Hastanın çiğ veya pişmemiş gıda, et ve et ürünleri veya hamburger yeme öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın son zamanlarda geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Başvuru sırasında hastanın ağırlığı: 14 kg (25-50 p), boyu: 96 cm (25-50 p), baş çevresi: 48 cm,

vücut sıcaklığı; 38 OC (koltuk altı), nabız; 120/dakika, solunum sayısı; 30/dakika, kan basıncı: 90/55 mm Hg idi. Fizik muayenede, huzursuz ve dokunmaya ağlayarak tepki verdiği görüldü. Dehidratasyon bulguları olan hastamızda; kapiller dolma zamanında uzama, ağız kuruluğu, idrar miktarında azalma, deri elastikiyetinde azalma, göz çöküklüğü bulunmamaktaydı ancak bağırsak sesleri artmıştı. Diğer muayene bulguları normaldi. Tam kan sayımında; hemoglobin: 11,2 g/dl, beyaz küre: 9.200/ml ve trombositler 539.000/ml idi. Kan biyokimyasında Na: 140 mEq/L, K: 3,9 mEq/L, üre: 32 mg/dL, kreatinin: 0,38 mg/dL, Ca: 8,9 mg/dL ve P: 5,8 mg/dL idi. Dışkı sulu, mukuslu ve sarı renkliydi ancak lökosit veya eritrosit tespit edilmedi. İshalli gaita örneğinden gastroenterit etkeni çeşitli bakteri ve virüslerin varlığı, multipleks PCR ve mikrokapiller jel elektroforez tabanlı moleküler tanı yöntemi ile araştırıldı. Bir test ile (Seeplex® Diarrhea-B1 ACE Detection Kit, Seegene Inc., Seoul, Korea) şu etkenlerin tamamının varlığı incelendi: Astrovirus, Group A rotavirus, enterik adenovirus, norovirus-G1, norovirus-G1, *Vibrio spp*, *Clostridium difficile toxin B*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* O157, *E. coli* H7, VTEC, *Aeromonas spp*. Test sonucunda adenovirus ve VTEC'in ikisi biden pozitif ancak test edilen diğer etkenlerin tamamı negatif olarak belirlendi.

Moleküler testin gerçekleştirilmesi için beş farklı aşama uygulandı: 1. Örneğin hazırlanması; 2. Viral DNA/RNA ekstraksiyonu (Gene All Ribospin VRD-Viral RNA/DNA Extraction Kit-Gene All Biotechnology Co. Ltd. Seoul, Korea); 3. First-strand cDNA elde edilmesi (Revert™ Aid First strand cDNA Synthesis Kit-Fermentas Life Sciences-Fermentas Inc. Maryland, USA); 4. Multipleks PCR işlemi (Palm-Cycler-Genetix Biotech Asia-Pvt. Ltd. New Delhi, India ve Seeplex® Diarrhea-B1 ACE Detection Kit-Seegene Inc., Seoul, Korea); 5. Agaroz jel elektroforez işlemi. Bu işlem için hazır mikrokapiller jeller (Labgo Screen Tape)

ve elektroforez işleminin gerçekleştirildiği cihaz (Labgo Tape Station) (Lab901 Limited, Loanched, UK) kullanıldı.

Aynı örnekten yapılan kültür ile de *E. coli* O157 H7 izole edilerek tanımlandı ve kültürde üretilen koloniler *E. coli* O 157 (Difco *E. coli* O157 Antiserum, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) ve *E. coli* H7 (Difco *E. coli* H7 Antiserum, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) anti serumları ile yapılan agglutinasyon testlerinin her ikisi de pozitif olarak bulundu. Kültür için %5 koyun kanlı agar, EMB agar (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany), sorbitollü MacConkey agar (MacConkey II Agar with Sorbitol BD, Sparks, MD, USA), Selenit-F buyyonu (BBL Selenit-F Broth, BD, Sparks, MD, USA), Sefixim Tellurite Mixture (bio-Merieux, France) ve ilave edilmiş olan kromojen besiyerleri (Chrom Agar ID -bio-Merieux, France) kullanıldı. İdentifikasyon için Phoenix 100 (BD, Sparks, MD, USA) kullanıldı. Ayrıca gaita örneği *E. coli* O157 H7 antijen testi ile de (*E. coli* O157: H7 Test CerTest Biotec, Zaragoza, Spain) test edilerek VTEC pozitif olduğu belirlendi. Hastaya ait ishali gaita örneğinden immunokromatografik test (Laboquick Adenovirus Ag, Rotavirus Ag, Köroğlu Tıbbi Malz. Kozmetik San.Tic.Ltd.Şti.İzmir,Türkiye) yöntemi ile adenovirus ve rotavirus antijenlerinin varlığı araştırıldı ve her ikisi de negatif olarak bulundu. Bu sonuçlar üzerine hastaya 2.000 ml/m<sup>2</sup> olacak biçimde, 1/3 serum fizyolojik mayı verilmeye başlandı. Hasta, ishali tamamen durduktan ve genel durumu düzeldikten sonra acil serviste yatışının 12. saatinde ayaktan probiyotik ve oral rehidratasyon sıvısı tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın taburculuk sonrası kontrollerinde hemolitik üremik sendrom gelişmedi.

## TARTIŞMA

*E. coli* hayvanların ve insanların bağırsaklarının normal florasında bulunan bir bakteridir. Ancak insanlarda hastalıklara neden olan patojen türleri de

bulunmaktadır. Bu patojen türler virülans özellikleri, patojenite mekanizmaları, klinik sendromlar ve O: H serotiplerine göre sınıflandırıldığında başlıca; enteropatojenik (EPEC), enterotoksijenik (ETEC), enteroinvasiv (EIEC), enterohemorajik (EHEC), difuz-adhering (DAEC) ve entero- agregativ (EaggEC) olmak üzere altı grupta toplanmaktadır (7). *E. coli* O157: H7 EHEC grubu içinde bulunan bir serotip olup 1982 yılında gıda kaynaklı bir patojen olduğu tanımlanmıştır (8). *E. coli* O157: H7 Shigella dysenteriae tip 1'in ürettiği "shiga toksin" ile homolog yapıda "shiga benzeri toksin 1 (stx 1)" ve "shiga benzeri toksin 2 (stx 2)" olarak adlandırılan iki ayrı toksin üretir. Bu toksinler HeLa ve Vero doku kültürü hücrelerine toksik etki yaparlar. Bundan dolayı verotoksin 1 ve 2 (VT- 1 ve VT- 2) olarak da adlandırılırlar. Günümüzde verotoksin üreten 100'den fazla *E. coli* serotipinin olduğu bilinmektedir. Ancak *E. coli* O157: H7 (VTEC) verotoksin üreten en önemli suş olup, bilinen en tehlikeli gıda kaynaklı patojen bakteriler arasında değerlendirilmektedir. H7 dışındaki diğer H tipleride tanımlanmıştır. Ancak bunlar verotoksijenik değildir (9). Bizim olgumuzda gayta örneğinde VTEC ve adenovirüs tespit edilmiştir.

*E. coli* O157: H7 oldukça geniş klinik tablolarla seyredebilir; bunlar arasında kanlı veya kansız diyare, asemptomatik enfeksiyonlar, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, üç haftadan fazla sürebilen taşıyıcılık, ekstraintestinal lokalizasyonlar, akut karın tablosu ve ölüm sayılabilir (10). Hemorajik kolit, kramplı karın ağrıları ile başlar, 24- 48 saat içinde sulu diyare ile devam eder, diyare sırasında görülen kan artar ve dışkı tümüyle kan olur. Hastaların yarısında kusma görülürken ateş pek görülmez. Hastalık 3- 9 gün sürer. Hemolitik üremik sendrom *E. coli* O157: H7'nin neden olduğu enfeksiyonların içinde en tehlikeli olanıdır. Semptomatik hastalığın en yüksek sıklıkla çocuklarda ve yaşlılarda görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle kreş ve yuvalardaki salgınlarda küçük çocuklar, bakımevlerindeki salgınlarda ise yaşlı insanlar risk

grubunu oluştururlar. Bunların dışında gastrektomi uygulanmış kişiler ve salgın öncesi antibiyotik kullanılmış olması gibi risk faktörleri bulunabilir (10). Bizim olgumuzda kansız diyare mevcuttu ancak diğer klinik tablolar görülmedi. Hastamız kreşe gitmiyordu ve antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Geçmiş yıllarda meydana gelen *E. coli* O157: H7'nin neden olduğu hastalıklarda, yetersiz ısı işlem görmüş et ürünleri, çiğ süt, taze sıkılmış meyve suları, yoğurt, peynir, sos, mayonez ve beyaz turp filizi gibi gıdaların rol oynadığı belirlenmiştir (11). Bizim olgumuzda şüpheli gıda yeme öyküsü bulunmamaktadır.

McDonald ve ark. (12), 6.845 hastaya ait örneklerin incelendiği bir çalışmada %0,4 oranında *E. coli* O157: H7 pozitifliği bildirmişlerdir. Ekşi ve ark.(13), 2007 yılında yaptıkları araştırmada *E. coli* O157: H7 suşuna rastlamamışlardır. Arslantürk ve ark. (10), 0-15 yaş grubundaki çocukluklarda yaptıkları araştırmalarında 566 diyareli hastadan sadece birinde *E. coli* O157: H7 izole etmişlerdir. Ülkemizde bu etkeneye yönelik yapılan diğer çalışmalar, *E. coli* O157: H7'nin sık rastlanılan bir etken olmadığını düşündürmektedir.

Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalar sonucunda enterik adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritlerinin %3,1 ile %13,5'inde etken olduğu gösterilmiştir (14). Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. İmmunolojik olarak farklı 51 serotipi ve 6 alt grubu (A-F) insanda hastalık yapabilir. Adenovirüsler üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilirler ancak sadece serotip 40 ve 41, daha nadir olarak da serotip 31, gastroenterite neden olur (6). Enterik adenovirüs tiplerinden tip 40 ve 41 çok yaygın olup endemik ishale, hastaneler, yetimhaneler ve çocuk bakım merkezlerinde ishal salgınlarına yol açar. Bulaşma fekal-oral yolla olup inkübasyon süresi 3-10 gündür. Asemptomatik enfeksiyon siktir ve hastalığın ardından asemptomatik virüs atılımı haftalarca sürebilir. Adenovirüs her yaş grubunda hastalık etkeni olarak görülmekle beraber en sık iki yaş altı

çocuklarda saptanmıştır (15). Adenovirüs enteriti sıklıkla 10-14 gün gibi uzun süren ishale neden olur. İshal kan veya lökosit içermeyen sulu bir ishaldir. Gastroenteritlerde birkaç etken bir arada bulunabilir. Virüslerle bakteriler beraber olabilir de daha çok görülen virüs-virüs birlikteliğidir (6). Bizim olgumuzda bakteri-virüs birlikteliği tespit edilmiştir. Enfekte kişilerin vücut sıvılarında adenovirüs antijenleri immunoassay, immunokromatografi teknikleriyle gösterilebilir. Enzim immunoassay ile dışkı örneğinde enterik adenovirüs %90 duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (16). Enterik adenovirüsler ayrıca dışkı örneklerinin elektron mikroskopunda incelenmesiyle

de belirlenebilir. Ayrıca viral DNA genetik proplar, sentetik oligonükleotid propları ya da polimeraz zincir reaksiyonuyla gen amplifikasyonu da belirlenebilir. Bizim olgumuzda enzim immunoassay ile adenovirüs tespit edilememiş ancak polimeraz zincir reaksiyonuyla gen amplifikasyonu sonucunda gaita örneğinde adenovirüs görülmüştür.

Ülkemizde VTEC nadir olarak görülmekle birlikte ciddi klinik tablolara yol açabileceğinden çocuk acil polikliniğine özellikle kanlı ishal şikayeti ile başvuran hastalarda verotoksin üreten *E. coli* yi her zaman göz önünde bulundurmak mutlaka faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ, 2003; 81: 197-204.
2. Söyletir G, Topçu AW. Akut Bakteriyel İshaller, In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 605-18.
3. Silveira NFA, Silva N, Contreras C, Miyagusku L, Baccin MLF, Koono E, et al. Occurrence of *E.coli* O157: H7 in hamburgers produced in Brazil. J Food Prot, 1999; 62(11): 1333-5.
4. Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F. Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* O157'nin araştırılması. İnfeksiyon Derg, 1999; 13(2): 235-8.
5. Palanduz A. Gastrointestinal enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. Çocuk Enf Derg, 2009; 3(Özel Sayı 1): 116-8.
6. Bass DM. Rotavirus and other Agents of Viral Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1081-3.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Taven Publishers, 1997: 171-252.
8. Padhye NV, Doyle MP. *Escherichia coli* O157: H7: Epidemiology, pathogenesis and methods for detection in food. J Food Prot, 1992; 55: 555-65.
9. Coia JE. Clinical, microbiological and epidemiological aspects of *Escherichia coli* O157: H7 infections. FEMS Immunol Med Microbiol, 1998; 20(1): 1-9.
10. Arslantürk A, Zarakolu P, Güvener E. Çocuk yaş grubu akut enterokolit olgularında etken olarak *Escherichia coli* O157: H7 serotipinin araştırılması. KLİMİK Derg, 1997; 10(3): 122-4.
11. Bell, C. Approach to the control of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). Int J Food Microbiol, 2002; 78(3): 197- 216.
12. McDonald KL, O'Leary MJ, Cohen ML, Norris P, Wells JG, Noll E, et al. *Escherichia coli* O157, an emerging gastrointestinal pathogen. JAMA, 1998; 259(24): 3567-70.

13. Ekşi F, Karslıgil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishallerinde *Escherichia coli* O157: H7'nin araştırılması. Van Tıp Derg, 2007;14(1): 15-8.
14. Brown M. Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. J Clin Microbiol, 1990; 28 (7): 1525-9.
15. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevege B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs. Çocuk Enf Derg, 2007;1: 98-101.
16. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, prevention, and treatment. Infect Dis Clin North Am, 2005; 19(3): 585-602.

## Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu

### Hantavirus infection with a mild course in a patient from Giresun province: A case report

Ahsen ÖNCÜL<sup>1</sup>, Safiye KOÇULU<sup>1</sup>, Dilek YAĞÇI-ÇAĞLAYIK<sup>2</sup>, Yavuz UYAR<sup>2</sup>

#### ÖZET

Ülkemizde son birkaç yıldır gündeme gelen hantavirüs enfeksiyonları kronik olarak enfekte olan rodent çıkartılarının inhalasyonu ile nadiren rodent ısırığı yoluyla bulaşan zoonotik enfeksiyonlardır. Avrupa'da rodent popülasyonundaki değişikliklere bağlı olarak aralıklı salgınlarla artan sayılarda görüldüğü endemik bölgeler mevcuttur. Ülkemizde ise 2009 yılında Zonguldak-Bartın bölgesinde 12'si serolojik olarak doğrulanmış 25 vakanın görüldüğü ilk salgının ardından sporadik olgular bildirmeye başlanmıştır. Bu raporda başlangıçta renal yetmezliği olmayan, ateş yüksekliği ve gastroenterit tablosu ile hastanemize başvurup hafif trombositopeni saptanan bir vaka sunulmuştur. 45 yaşında bayan hastada kuru öksürük olması ve 2009 influenza salgını sırasında başvurması nedeniyle önce H1N1 influenzadan şüphelenilmiş, ardından sonucun olumsuz olması ve renal yetmezlik eklenmesi sonrasında hantavirüs enfeksiyonu düşünülmüştür. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen serum örneğinde İndirekt immünfloresans assay (IFA) yöntemi (Hantavirus Mosaic-1; Euroimmun, Almanya) ile hantavirus

#### ABSTRACT

Hantavirus infections, which became a current issue during the last years in our country, are zoonotic infections that are transmitted through aerosols from chronically infected rodent excreta, and occasionally through rodent bites. In Europe, there are endemic regions, where the disease is seen with increasing prevalence and intermittent outbreaks due to variations in rodent populations. In our country, sporadic cases were reported following the first outbreak in Zonguldak-Bartın region in 2009, consisting of 25 cases, out of which 12 were serologically identified to Pumaala subtype. 2009. In the present study, we report the case of a patient, who was admitted to our clinic with fever and gastroenteritis, having mild thrombocytopenia but not renal involvement. The 45- years old women had been suspected of having H1N1 influenza, however the H1N1 tests were negative. When a renal failure developed, hantavirus infection was considered. Serum sample of the patient was sent to National Reference Virology Laboratory for IFA (Hantavirus Mosaic-1, Euroimmun, Germany), which revealed hantavirus IgM and IgG antibodies  $\geq 1: 100$  titer.

<sup>1</sup> Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, GİRESUN

<sup>2</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, ANKARA

#### İletişim / Corresponding Author : Ahsen ÖNCÜL

Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hast., Enf. Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, GİRESUN

Tel : +90 454 310 20 00

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

Geliş Tarihi / Received : 13.04.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 16.06.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.26023

Öncül A, Koçulu S, Yağcı-Çağlayık D, Uyar Y. Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu. Türk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 209-14.

Dobrava IgM ve IgG antikorları  $\geq 1:100$  titrede pozitif bulunmuş ve bu sonuç immunoblot (IB) yöntemiyle de (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG ve IgM; Euroimmun, Almanya) doğrulanmıştır. Olgumuzda her iki yöntem ile de Dobrava serotipine karşı seropozitiflik saptanmıştır. Bu vaka dolayısıyla özellikle Karadeniz Bölgesinde renal fonksiyon bozukluğu olmasa da ateş ve trombositopeni ile başvuran hastalarda hantavirüs enfeksiyonunun da akla getirilmesi gerektiğine dikkat çekilmek istenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Ateş, trombositopeni, hantavirus, Giresun, Türkiye

Positive results were also obtained by the immunoblot test (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG and IgM, Euroimmun, Germany). In the case of the present patient, Hantavirus Dobrava subtype seropositivity was determined by two tests. In conclusion clinicians especially those working in the Black sea, should be aware of possible hantavirus infections in patients with fever and thrombocytopenia, admitted to hospitals, even if they do not suffer from renal insufficiency.

**Key Words:** Fever, thrombocytopenia, hantavirus, Giresun, Türkiye

## GİRİŞ

Hantavirüsler Bunyavirus ailesinden, spesifik rodent türleri ile bulaşan zarflı RNA virüsleridir (1). Son olarak keşfedilen insektuvarlar (böcek yiyiciler) da kemirgenler gibi hantavirüs serotipleri için taşıyıcı rol oynamaktadırlar (1). İnsanlara bulaş genellikle kronik olarak enfekte olan rodentlerin tükürük, idrar ve gaita gibi vücut çıkartılarının inhalasyonu veya nadiren rodent ısırıklarıyla olmaktadır (2). İlk kez 1972'de Kore'de izole edilmiş, Avrupa'daki ilk vakanın 1979'da Finlandiya'da tanımlanmasından sonra Avrupa'da artan sayıda vakalarla ve aralıklı salgınlarla karşılaşmaya başlanmıştır (2-4). Tanısal testlerin 20. yüzyılın sonunda kullanıma girmesinden dolayı bundan önce de hastalık mevcut olmasına rağmen muhtemelen tanı koyulamadığı düşünülmektedir (3).

Hantavirüsler insanlarda hantavirüs kardiyopulmoner sendrom (HKPS) ve renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA) olarak iki farklı formda hastalığa neden olabilmektedir. Puumala (PUUV), Dobrova (DOBV), Hantaan (HTNV) ve Saaremaa (SAAV) virüsler RSKA'ya neden olabilmekte ve bunlardan sadece HTNV Avrupa'da bulunmamaktadır (5). Kuzey ve Orta Avrupa'da, göreceli olarak daha hafif form

olan epidemik nefropatiye (Nephropathia epidemica) neden olan Puumala virüs daha sıklıkla görülmektedir (4). Doğu Avrupa'da ise daha çok Dobrava ve Saaremaa virüsleri görülmektedir (6). Türkiye'de Karadeniz Bölgesi'nde 2009 yılı başında görülen; hastaların ateş, trombositopeni ve renal yetmezlikle başvurduğu salgında 25 şüpheli vaka görülmüş ve bunların 12'sinde serolojik olarak Puumala virüsü tespit edilmiştir (7). 2009 yılında İstanbul'da, mortal seyreden bir vakada DOBV serotipi serolojik (IFA ve immunoblot) ve moleküler (RT-PCR) yöntemler ile saptanmıştır (8). Bunun ardından Giresun ilinde ikamet eden, biri mortal seyreden iki vaka bildirilmiş olup bunlar da serolojik olarak DOBV subtipi bulunmuştur (9). Öngörü ve arkadaşları da yakın zamanda Kastamonu'nun iki farklı köyünden hantavirüse bağlı renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş olguları bildirmişlerdir (10).

Bu olgu sunumu ile hastaneye başvuruda renal yetmezliği olmayıp hafif seyirli olan bir vaka dolayısıyla bölgemizde muhtemelen gözden kaçan olgular olduğu düşünülmektedir hastalığa dikkat çekilmek istenmiştir.

## OLGU

Kırk beş yaşında bayan hasta ishal, kusma, vücut ağrısı ve ateş şikayetleriyle Giresun'un bir ilçesinden sevklı gelerek Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi'ne yatırıldı. Hastanın başvuru anında vücut ısı 38,5 °C idi. Barsak seslerinde artış ve karında hassasiyet dışında fizik muayene bulgularında özellik yoktu. Beyaz küre (WBC): 4.910/mm<sup>3</sup>(normal değer: 4.600-10.200/mm<sup>3</sup>), hemoglobin (Hb): 15,8 mg/dl (normal değer: 12,1-18,1 mg/dl), hematokrit (Htc): %47,5 (normal değer: %36-54), platelet: 112.000/mm<sup>3</sup> (normal değer: 142.000-424.000 /mm<sup>3</sup>), üre: 37 mg/dl (normal değer: 10-50 mg/dl), kreatinin 0,95 mg/dl (normal değer: 0,5-1,3 mg/dl), Alanin aminotransferaz (ALT): 26 IU/ml (normal değer: 0-33 IU/ml), Aspartat aminotransferaz (AST): 70 IU/ml (normal değer: 0-32 IU/ml), Laktat dehidrogenaz (LDH): 920 IU/ml (normal değer: 240-480 IU/ml), Total bilirubin: 0,33 mg/dl (normal değer: 0,01-1,1 mg/dl), Kreatin kinaz (CK): 171 IU/L (normal değer: 0-190 IU/L), Kreatin kinaz-myokardial band (CK-MB): 25 IU/L (normal değer: 0-25 IU/L), C-reaktif protein (CRP): 4,4 mg/dl (normal değer: 0-8 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 4 mm/saat idi. Gaita mikroskopisinde her alanda 8-10 lökosit, 10-15 eritrosit görülüp ishale günde 10 kezden fazla olması nedeniyle invazif gastroenterite yönelik siprofloksasin ile metronidazol tedavisine başlandı. Gaita kültüründe üreme olmadı. Gaita mikroskopisinde parazit kist veya yumurtası görülmedi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Sıvı, elektrolit replasmanı yapıldı. Hidrasyona rağmen 5. gün üre 77 mg/dl, kreatinin 2 mg/dl'ye yükseldi. İdrar tetkikinde proteinüri (> 300 mg/dl) saptandı. ALT: 98 IU/ml, AST: 99 IU/ml LDH: 1.017 IU/ml'ye yükselerek karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk belirginleşti. Semptomlara kuru öksürük eklendi. H1N1 influenza salgını döneminde olduğundan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB)'na boğaz sürüntü örneği gönderildi ve tedaviye oseltamivir eklendi ve sonucun negatif gelmesiyle kesildi.

Ajitasyon gelişen hastaya psikiyatri konsültasyonunda anksiyete bozukluğu tanısı kondu. Hastanın bahçeli müstakil bir evde yaşaması ve evde fare görüldüğünün belirtilmesiyle ve ateş ile trombositopeniye renal yetmezliğin de eklenmesiyle Hantavirus enfeksiyonundan şüphelenilerek serum örneği Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı'na gönderildi. Yatışın 10. günü semptomları ve laboratuvar bulguları düzelen hasta taburcu edildi. Gönderilen serum örneğinde immunfloresan (IFA, Euroimmun, Almanya) yöntemi ile hantavirus DOBV serotipine karşı IgM ve IgG antikorları  $\geq 1:100$  titrede pozitif bulundu ve bu sonuçlar immunblotting (Euroimmun, Almanya) testiyle de DOBV olarak teyit edildi.

## TARTIŞMA

Giresun ili ve yöresi, genellikle orman ile yaşam alanlarının yakın olması, rodent popülasyonunun fazlalığı, ahşap ek yapıların kullanılması nedeniyle hantavirüs enfeksiyonlarına uygun zeminin bulunduğu ve daha önceden de az sayıda hastanın rapor edildiği bir bölgedir. Heyman ve ark., fındık, çay üretimi gibi yoğun tarım faaliyetleri, hafif okyanus iklimi ve uygun orman alanları dolayısıyla diğer bölgelere göre Karadeniz Bölgesi'nin rodent yaşamına daha uygun olduğunu bildirmişlerdir (1). Hantavirüs vakalarının çoğunun muhtemelen hafif seyirli olması ve gastroenterit veya gribal enfeksiyon gibi evden takibi, yatırılan vakalarda da multi organ yetmezliği sendromu, leptospiroz, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) gibi geniş bir ayırıcı tanı listesinin olması, spesifik tanılarda referans laboratuvarında yapılması nedeniyle her hastadan istenmemesi neticesinde gözden kaçabileceğini düşünmekteyiz.

Bu hastalık için risk gruplarında orman çalışanları, çiftçiler, askeri personel, kamp yapanlar ve iyi

havalandırılmayan kapalı alanlarda çalışanları bulunmaktadır (3). Bizim hastamız fındık bahçesi içerisinde müstakil evde oturduğunu ve evde fareye rastladığını belirtmiştir.

Özellikle Puumala tipi ile enfeksiyonun oldukça hafif geçirildiği ve sıklıkla tanı konmadığı bilinmektedir. Enfekte bireylerin sadece %5-10'unda klinik hastalık olduğu bildirilmektedir (1). İnkübasyon süresini (5-60 gün) takiben ani yükselen ateş ve gribal şikayetleri gastrointestinal belirtiler izlemektedir. Prodromal dönemi diğer viral enfeksiyonlardan ayırmak oldukça güçtür. Geçici hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği nadiren oluşmaktadır (2). Dobrava tipi ile de aynı semptomlar görülür, ancak klinik daha ağırdır ve mortalite oranı %12'ye kadar çıkabilmektedir. Ağır seyirli formda konjunktival hiperemi, üst gövde ve yüzde hiperemi görülebilmektedir. Hemorajik komplikasyonlar (%26-59), yaygın damar içi pıhtılaşması, ağır trombositopeni, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (%30-47), plevral, abdominal effüzyon, şok (%21-28) Dobrava tipinde rastlanan bulgulardır (3). Trombositopeniye eşlik eden artmış kapiller permeabiliteye bağlı hipotansiyon gelişebilmektedir (11). Almanya'da Pumaala virusu ile hastalığın belirgin artış gösterdiği ve ocak ile nisan ayları arasında 396 vakanın görüldüğü 2010 yılında vakaların sadece %64'ü hospitalize edilmiştir (4). Olgumuzda ateş, baş ağrısı, kas ağrısı şikayetlerini izleyen gastroenterit tablosu mevcuttu. Hastamızda başvuruda renal yetmezlik bulguları yoktu ve hafif trombositopeni ile seyretti. Hemorajik komplikasyon gelişmedi. Denecke ve ark., renal yetmezlik olmaksızın ateş ve trombositopeni nedeniyle araştırılan üç hastada hantavirus tanısı koymuş, renal yetmezlik olmasa da ateşle beraber trombositopeni olan vakalarda hantavirüs enfeksiyonunun da akılda tutulması gerektiğini belirtmişlerdir (12).

Vakada literatürle uyumlu olarak karaciğer tutulumu hafifti ve ikter yoktu (2). İkter olmaması ve

CK değerlerinin normal olması leptospirozla uyumsuz bulunmuştur. İlimizde endemik olmakla beraber kış ayında başvurması, kene temas öyküsü olmaması ve lökopeni olmaması dolayısıyla KKKA ön planda düşünülmemiştir.

Hantavirüs enfeksiyonunda nörolojik komplikasyonlar az sayıda hastada rapor edilmiştir. Cerar ve ark., bir hastalarında fokal ensefalite bağlı hemiparezi ve epilepsi geliştiğini bildirmişlerdir (13). Baek ve ark. da RSKA tanılı bir hastalarında kranyal MRI'da corpus callosum'da fokal lezyon tespit etmişler ve bu tanıyla izlenen hastalarda mental yavaşlama gibi nörolojik semptomlar geliştiğinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını önermişlerdir (14). Olgumuzda ajitasyon nöbetleri görülüp anksiyete bozukluğu tanısı konmuş, ancak semptomlar geçici olup görüntülemeye gerek duyulmamıştır.

Hantavirus enfeksiyonlarında tanı IgM capture ve RT-PCR ile koyulmakta, sero-genotiplenme için nötralizasyon testleri ve gen sekanslaması gerekmektedir. Hantavirüs-spesifik antikolar genelde hastalık ortaya çıktığı zaman saptanabilir. Ancak; Puumala tipi ile oluşan enfeksiyonların % 2-4'ünde kliniğin ilk beş gününde antikor saptanamayabilmektedir (3). IgM IFA testleri zaman zaman yalancı pozitif sonuç verebilmekte ve bu nedenle doğrulanması gerekmektedir. Serotipler arası çapraz reaksiyon da görülebilmektedir (3). Ağır seyirli enfeksiyonlarda viremi daha sıklıkla saptanabilmekte iken Pumaala tipi ile enfeksiyonda PCR negatif bulunabilir. Örneklerin hastalığın başlangıcında alınması, idrar ve periferik mononükleer hücreleri içeren kanda araştırma moleküler tanı yöntemlerinin duyarlılığını artırır (3). Bizim hastamızda IFA tekniği ile saptanan Dobravirüs IgM ve IgG pozitifliği immunoblot tekniği ile de teyit edilmiştir. Olguda viremi dönemi geçirildiğinden ve serolojik testlerde antikor pozitifliği saptandığından PCR testi çalışılmamıştır.

Hastalığın, şu an için Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmış bir aşısı yoktur (4). Çin’de tedavi amaçlı ribavirin ve interferon-alfa kullanılmakla beraber Avrupa’da herhangi spesifik bir tedavi uygulanmamaktadır. Hastalar başvurduğunda virüs replikasyonu zaten azalma trendine girmiş olduğundan antiviral kullanımının gerekli olmadığı bildirilmektedir (3). Hastamızın tedavisinde de herhangi bir antiviral ajan kullanılmamıştır.

Sonuç olarak ateş, gastroenterit ve trombositopeni ile başvuran hastalarda renal yetmezlik olsun ya

da olmasın Hantavirüs enfeksiyonlarının da ayırıcı tanıda akılda tutulması gereklidir. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmadığından koruyucu tedbirlerin alınması gereklidir. Rodent popülasyonu ile karşılaşmanın ve çıkartılarına maruziyetin azaltılması gereklidir. Virüs bulunabilecek ortamların temizliğinin ortamın nemlendirilerek ve maske-eldiven gibi kişisel koruyucu önlemlerin alınarak yapılması halka öğretilmeli, sağlık personelinin de hastalıkla ilgili bilgi düzeyi artırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Heyman P, Cochez C, Korukluoglu G, Gözalan A, Uyar Y, Lundkvist A. Kıtalararası köprü; Avrupa ve Küçük Asya'nın hantavirüsleri. Bridging continents; hantaviruses of Europe and Asia Minor. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(1): 41-8.
- Courouble P, Vanpee D, Delgrange E, Donckier J, Pochet JM, Gillet JB. Hantavirus infections: Clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med*, 2001; 8(1):17-20.
- Heyman P, Vaheri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: From virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009; 7(2): 205-17.
- Faber SM, Ulrich RG, Frank C, Brockmann SO, Pfaff GM, Jacob J, et al. Steep rise in notified hantavirus infections in Germany, *Euro Surveill*, 2010; 15(20): 2-5.
- Plyusnina A, Ferenczi E, Rácz GR, Nemirov K, Lundkvist A, Vaheri A, et al. Co-circulation of three pathogenic hantaviruses: Puumala, Dobrava, and Saaremaa in Hungary. *J Med Virol*, 2009; 81(12): 2045-52.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2003; 3(10): 653-61.
- Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey. *Euro Surveill*, 2009; 14(20): 1-2.
- Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, et al. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey, *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(2): 303-4.
- Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı-Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Hantavirus infection: Two case reports from a province in the Eastern Blacksea Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(3): 479-87.
- Öngörü P, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, et al. Renal Sendrom ile seyreden iki kanamalı ateş: İki olgu sunumu. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(1): 35-9.
- Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A. The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 385-91.
- Denecke B, Bigalke B, Haap M, Overkamp D, Lehnert H, Haas CS. Hantavirus infection: A neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever? *Mayo Clin Proc*, 2010; 85(11): 1016-20.

13. Cerar D, Zupanc TA, Jereb M, Strle F. Case report: Severe neurological manifestation of dobrava hantavirus infection. *J Med Virol*, 2007; 79(12): 1841-3.
14. Baek S, Shin D, Lee H, Lee S, Kim H, Shin K, et al. Reversible splenium lesion of the corpus callosum in hemorrhagic fever with renal failure syndrome. *J Korean Med Sci*, 2010; 25: 1244-6.

## Biyokontrolde doğal ürünlerin kullanılması; Kitosan \*

### The use of chitosan as a biological control remedy

Özlem İMAMOĞLU<sup>1</sup>

#### ÖZET

Hasat öncesi ve sonrası tarım ürünlerinin çoğunda toprak ve yaprak patojenleri, viral mikroorganizmalar, böcekler ve küfler nedeniyle kayıplar yaşanmaktadır. Ürünlerde meydana gelen bu bozulmalar, iç ve dış pazarda da ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Tarım ürünlerinde kayıpları azaltmak için uzun yıllardır kullanılan insektisit ve fungisitlerin yanlış ve bilinçsizce tüketimi hem insan sağlığını hem de doğayı etkileyerek biyolojik dengeyi bozmaktadır. Son yıllarda pestisitlere toleranslı patojen organizmaların ortaya çıkması, bu kimyasal ürünlerin yetersizliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle insan sağlığına zarar vermeyen, çevre dostu doğal ürünlerin kimyasal kontrole alternatif olabileceği düşünülmüştür. Meyve ve sebzelerde küf ve patojen gelişiminin kontrolünde, raf ömrünün uzatılmasında biyokontrol amaçlı doğal ürünlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu doğal ürünler arasında uçucu bileşikler, asetik asit, jasmonat, propolis, kitosan, esansiyel yağ ve bitki ekstraktları sayılabilir. Kitin, N-Asetil-D-glukozamin monomerlerinin (Glc-NAc) β-1,4 bağıyla bağlanması ile oluşmuş, selülozdan sonra en bol bulunan yenilenebilir doğal bir kaynaktır. Mantarların hücre duvarlarının ana bileşeni, kalamar ve ahtapot da dahil olmak üzere, eklembacaklılar, kabuklular,

#### ABSTRACT

In most of the pre- and post-harvest agricultural products, losses are observed due to soil and leaf pathogens, such as viruses, fungi and insects. Damages to that kind of products also cause economic losses in the domestic and international market. Insecticides and fungicides are used for many years to reduce those kind of losses, however, consumption of these chemicals also can affect human health and disrupt the biological balance. In recent years, the emergence of pesticide-tolerant pathogenic organisms has revealed the inadequacy of such chemical products. For these reasons, eco-friendly natural products, which does not harm human health, were considered as an alternative to chemical control. The use of natural products to control fungi and pathogens, and as a result of it prolong the storage life of fruit and vegetables, has therefore received more attention. Some of the natural products are acetic acid, jasmonat, propolis, chitosan, essential oil and plant extracts. Chitin, a polymer of N-acetyl-D-glucosamine monomer (GlcNAC) residues linked by β-1,4 bonds, is the most abundant renewable natural resource after cellulose. It is the main component of the cell walls of fungi, the exoskeletons of arthropods, as well as of crustaceans, crabs, lobsters, shrimps, the radulas of

\* Bu çalışma "Zirai Ürünlerde Hasat Öncesi ve Hasat Sonrası Fungal Kontaminasyonun ve Mikotoksin Üretimini Kontrolünde Alternatif Stratejiler." isimli poster olarak 23-25 Mayıs 2005 tarihinde İstanbul'da düzenlenmiş olan II. Ulusal Mikotoksin Sempozyumu'nda sunulmuştur.

<sup>1</sup> Ankara Adli Tıp Grup Başkanlığı, Biyoloji İhtisas Dairesi, ANKARA

#### İletişim / Corresponding Author : Özlem İMAMOĞLU

Ankara Adli Tıp Grup Başkanlığı, Biyoloji İhtisas Dairesi, ANKARA

Tel : +90 312 340 73 24

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

Geliş Tarihi / Received : 22.10.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 21.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.55376

İmamoğlu Ö. Biyokontrolde doğal ürünlerin kullanılması; Kitosan. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 215-22.

yengeç, ıstakoz, karides, böcekler, yumuşakçalar kafadan bacaklıların iskeletini oluşturmaktadır. Kitin bu kaynaklardan kimyasal yollarla elde edilmektedir. Kitinin kısmi deasetasyonu ile meydana gelen kitosan, antimikrobiyal, antifungal ve insektisidal aktiviteye sahip olduğundan biyokontrol amacıyla kullanılmaktadır. Kitosanın çok sayıda tarım ürünüde toprak ve yaprak patojenlerinin gelişimini engellediği, bitkilerde direnç mekanizmasını artırdığı ayrıca ürünlerin raf ömrünü uzattığı kanıtlanmıştır. Kitosan ve türevleri biyomedikal, gıda, ziraat, atık su arıtımı gibi birçok alanda kullanım olanakları ile ilgi çekmektedir. Tarımsal ürünlerde küf, patojen ve diğer zararlıların gelişiminin engellenmesi ve/veya azaltılması ayrıca ürünlerin raf ömrünün uzatılması için doğal ürünlerin kullanılması konusunda yaygın araştırmalar yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyokontrol, doğal ürünler, kitosan

mollusks, cephalopods and octopuses. Chitin is obtained from these sources by chemical ways. Chitosan, which derive by partial deacetylation of chitin, is a natural product, having antimicrobial, antifungal and insecticidal activities, and is used in the biocontrol. Chitosan has been proven to inhibit the growth of both soil and foliar plant pathogens, increases the resistance of plants and extends the shelf life of various horticultural commodities. Chitosan and its derivatives are of interest because of their biomedical properties, as well as in food, agriculture and waste water treatment. In order to prevent and/or reduce fungi, pathogens and other pests, and to prolong storage shelf life of agricultural products, more research is needed.

**Key Words:** Biocontrol, natural products, chitosan

## GİRİŞ

Tarımsal ürünlerde hasat öncesi ve hasat sonrası birçok türde nemotod, predatör böcek, bakteri, virüs ve küfün meydana getirdiği biyolojik bozulmalar iç ve dış pazarda ekonomik açıdan oldukça büyük kayıplara sebep olmaktadır. Dünyada üretilen mahsul kaybının %50'den fazlası, toprakta doğal olarak yaşayan organizmaların neden olduğu hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Küfler; uygun koşullarda ham ve işlenmemiş materyalde çoğalarak bir yandan ürünün nitelik ve niceliğini değiştirip bozulmasına neden olmakta, diğer yandan insan sağlığı üzerine olumsuz etkilere sahip toksik maddeler oluşturmaktadırlar. Mikotoksinler son derece toksik olup çoğu karsinogen, teratojen, mutajen maddelerdir. Mikotoksinler, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* başta olmak üzere bazı küf türlerinin belirli nem ve ısı koşullarında oluşturdukları fungal metabolitlerdir (1). En sık karşılaşılan mikotoksinler aflatoksinler, okratoksin, trikotesen, zearalenon, patulin ve

fumonisin olarak sıralanabilir (2). Aflatoksinle kontamine olan bazı besin ürünlerine örnek olarak; Tahıllar (mısır, pirinç, buğday, arpa, sorghum, ak darı), yağlı tohumlar (soya fasulyesi, ayçiçeği, pamuk, yerfıstığı), baharatlar (karabiber, kişniş, zerdeçal, kırmızı biber), yemiş ağaçları (badem, antep fıstığı, hindistan cevizi), süt, mandıra ürünleri, et, meyveler, sebzeler, peynirler, fermente et ürünleri, mikrobiyal proteinler, enzimler, vitaminler gibi katkı maddeleri sayılabilir. Amerikan Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)'nun tahminine göre her yıl dünyada besin ürünlerinin %25'i mikotoksinler tarafından kontamine olmaktadır. ABD'de aflatoksin kontaminasyonuna bağlı ürün kaybı her yıl için 100 dolardır. Bu maliyetin çoğunluğu Amerikan fıstığında yaşanmaktadır (3). Ülkemizde ise aflatoksin nedeni ile kırmızıbiber, incir, üzüm gibi birçok üründe kayıplar yaşanırken, yıllık fındık kaybının ortalama 40 bin ton olduğu belirtilmektedir (4).

Hasat öncesi ve hasat sonrası kayıpları azaltmak ve hastalıkları engellemek için uzun yıllardır çeşitli kimyasal ve fiziksel yöntemler kullanılmaktadır. Fungisitler genelde kolay bozulabilir ürünlerin üretiminde ve pazarlanma sürecinde fungal bozunmayı engellemek için kullanılmaktadır. Sentetik fungisitler pahalı olmasının yanı sıra karsinojeniteye, teratojeniteye, akut ve yüksek kalıntı toksisiteye, çevre kirliliğine de neden olduğu için kullanımının sınırlı tutulması gerekmektedir (5). Ayrıca hasat sonrası fungal populasyonların fungisitlere karşı geliştirdiği direnç de önemli bir sorun olmaya başlamıştır (6). Son yıllarda fungisitlere toleranslı patojen suşlarının ortaya çıkması, fungisitleri yetersiz kılmış; meyvelere daha fazla kimyasal madde uygulanması nedeniyle meyvelerde kalıntı oluşması insan sağlığı açısından risk oluşturmaya başlamıştır (6,7). Sinha ve ark.(1994)'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada hasat sonrası soğanlarda *Aspergillus niger*'in neden olduğu çürümelere karşı fungusit ve gamma ışınları birlikte uygulandığında meydana gelen çürümelere %79 oranında azaldığı ancak soğanın dış kabukları üzerinde yüksek konsantrasyonlarda fungusit kalıntısı biriktiği rapor edilmiştir (8).

## BİYOKONTROL

Biyolojik kontrol; çevre etkenlerinin mikrobiyal antagonizma veya konakçı dayanıklılığını uyarıcı etkisiyle birlikte bir antagonistin patojenin yoğunluğunu ya da hastalık oluşturma yeteneğini azaltması olarak tanımlanabilir. Bitki hastalıkları ile mücadelede genel olarak hastalık etmenini konakçıdan uzak tutan, hastalık etmenini yok eden ya da azaltan, bitkiyi bağışık veya dayanıklı kılan, bitkinin hastalık etmenlerinden doğrudan korunmasını sağlayan yöntemler mevcuttur ve bu yöntemlerin tamamı da biyolojik kontrol olarak tanımlanmaktadır (9-11).

Biyolojik kontrol, pestisit kullanımı ile ilgili pek çok kaygıyı ortadan kaldırması nedeniyle gelecek için cazip bir alternatif olarak düşünülmektedir.

Tarımsal ürünlerde küf kontaminasyonu ve mikotoksin oluşumunun engellenmesi ve/veya azaltılması için biyokontrol ajanların ve doğal ürünlerin veya her ikisinin birlikte kullanıldığı alternatif yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kimyasal mücadeleye alternatif olan biyolojik mücadele ve biyoteknolojik yöntemlerin yaygınlaştırılmasına öncelik verilmelidir. Bu çalışmaların insan sağlığı, agroekosistem, çevre ve biyolojik dengelerin korunarak sürdürülebilir tarımsal üretim tekniklerine uygun yapılması gerekmektedir.

## HASAT ÖNCESİ VE SONRASI ZARARLI ORGANİZMALARIN BİYOKONTROLÜNDE DOĞAL ÜRÜNLERİN KULLANIMI

Alternatif yöntemlerden biri olan “doğal ürünler” hem kolay bozunabilen ürünlerin saklama süresini uzatmada, hem parazitlere karşı koruyucu hem de fungal kontaminasyonu kontrol etmede kullanılmaktadır. Bunlar sentetik kimyasalların yerini alan bitkisel orijinli, toksik olmayan, spesifik etkili doğal ürünlerdir. Aroma maddeleri, asetik asit, jasmonat, glukosinolate, propolis, fusapiron, deoksifusapiron, kitosan, esansiyel yağlar gibi doğal ürünler bu amaca yönelik olarak kullanılmaktadır.

Bazı bitkiler içerdiği antimikrobiyal etkili bileşiklerle suda az çözümleri, kolay adsorblanabilmeleri ve uçucu özelliğe sahip olmaları ile hasat sonrası kontrolde oldukça kullanışlıdır. Asetaldehit, benzaldehit, cinnamaldehit, etanol, benzil alkol, nerolidol, 2-nonanone gibi bazı uçucu bitki bileşiklerinin *in vivo* denemelerde meyve ve sebze patojeni *Penicillium digitatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Colletotrichum musae* ve *Erwinia caratovara*'ya karşı antifungal etkisinin olduğu tespit edilmiştir (5).

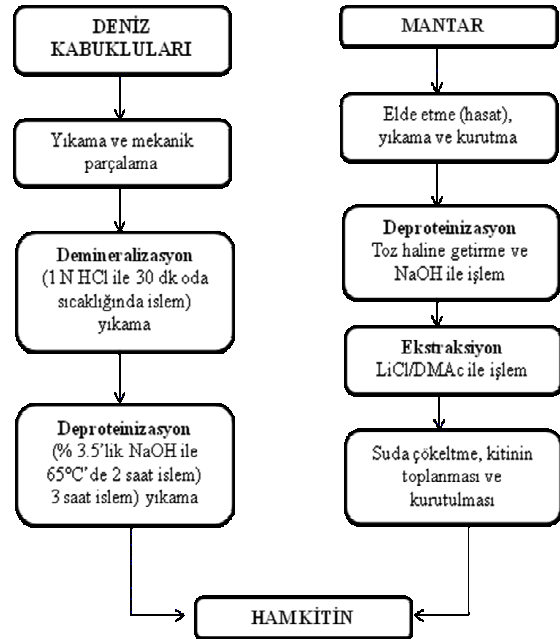
Esansiyel yağların bitki koruma mekanizmasında fitopatogenik mikroorganizmalara karşı önemli bir rol oynadığı, meyve ve sebzelerde raf ömrünü uzattığı, depolanan ürünleri biyolojik bozunmadan koruduğu rapor edilmiştir (5). Kimyon, fesleğen ve sardunyadan

ekstrakte edilen esansiyel yağların *Fusarium oxysporum* ve *Fusarium moniliforme*'ye karşı oluşturduğu fungal çürümeyi kontrol ederek büyümesini engellediği tespit edilmiştir (12). *Cicuta virosa* L. var. *latisca* Celak'dan ve dereotu tohumu *Anethum graveolens* L.'den elde edilen esansiyel yağların *Aspergillus flavus*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger* ve *Alternaria alternata*'ye karşı antifungal etkisi *in vitro* ve *in vivo* olarak test edilmiş, ürünlerde çürümeyi kontrol etmede potansiyel kontrol ajanı olarak kullanılabilceği belirlenmiştir (13,14).

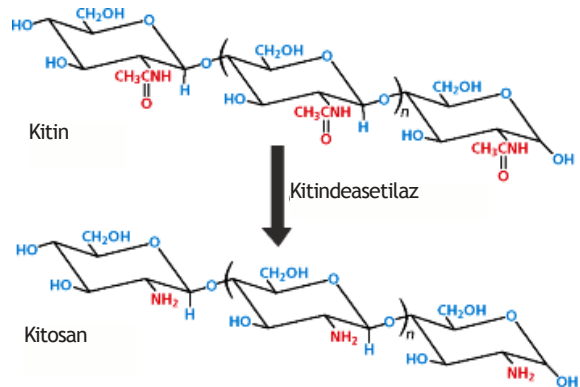
Propolisin içerdiği fenolik bileşiklerin kafeik asit, benzoik asit, sinamik asit gibi bileşenlerle antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Propolisin kimyasal bileşiminde bulunan bazı bileşiklerin (flavonoidler, fenolikler; aromatik asitler ve esterleri) hasat sonrası patojenlerden *Botrytis cinerea* ve *Penicillium expansum*'un hücre duvarına fonksiyonel ve yapısal zararlar vererek gelişimini inhibe ettiği, ayrıca DNA replikasyonunu inhibe ederek hücre bölünmesini engellediği belirlenmiştir (5).

## KİTOSAN

Kitin, N-Asetil-D-glukozamin monomerlerinin (Glc-NAC)  $\beta$ -1,4 bağıyla bağlanması ile oluşmuş yenilenebilir doğal bir kaynaktır (15-17). Dünyada yıllık üretimi oldukça fazla olan kitinin esas kaynağı deniz kabukluları, funguslar ve böceklerdir. Yengeç, istakoz ve karides gibi deniz hayvanlarının kabuk kısmı %30-40 protein, %30-50 kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat ile %20-30 kitinden oluşmaktadır (15). Kitin eldesi, karides ve yengeç kabukları ve bazı mantar türlerinin hücre duvarından deproteinasyon ve deminerilizasyon içeren birkaç işlemde geçirilmesiyle gerçekleşmektedir. Bu işlemlerde kitinin protein, mineral ve pigmentlerden uzaklaştırılarak, kimyasal yollarla, farklı deasetilasyon derecelerinde saf olarak elde etmek amaçlanmaktadır (Şekil 1) (18). Kitinin deasetilasyonu sonucu başlıca türevi olan kitosan elde edilmektedir (Şekil 2) (17).



Şekil 1. Deniz kabukluları ve mantarlardan kimyasal yolla kitin eldesi (18).



Şekil 2. Kitinin deasetilasyonu ile kitosanın meydana gelmesi (17).

Kitin ve kitosanın en büyük avantajı yenilenebilir bir kaynak ve çevre dostu doğal bir biyopolimer olmasıdır. Bu özellikleri ile son yıllarda birçok farklı sektörde kullanım alanı bulmuştur (19,20). Kitosan ticari olarak elde edilebilmesi ve birçok formda kullanılabilmesi nedeniyle kitine kıyasla daha fazla ilgi çekmektedir. Kitosanın uygulama alanları,

eczacılık (kontrollü ilaç salınımı), medikal (yara bandı), atık su arıtımı, biyoteknoloji, kozmetik, gıda, tekstil ve ziraat şeklinde sıralanabilir (17,21) (Tablo 1). Kitosanın kullanımını belirleyen özellikleri başta deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığı olmak üzere pH, viskozite ve renk şeklinde sıralanmaktadır. Bunun yanı sıra seyreltik asitlerde çözünebilir kitosanın suda çözünebilir formda türevlerini elde etmek üzere yapılan çalışmalar sonuç vermiş, özellikle biyoteknolojinin birçok alanında çalışmalar devam etmektedir (22).

Kitosan ve türevleri bitkilerde, işlenmiş ve işlenmemiş birçok üründe koruyucu antifungal, antimikrobiyal insektisidal özelliklere sahiptir.

Kitosanın en temel uygulamalarından biri; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* gibi bakterileri; *Saccharomyces cerevisiae* ve *Rhodotorula glutensis* gibi maya kültürlerini ve *Zygomycetes* dışındaki küfleri inaktive edebilmesidir (23). Ayrıca biyoyoumlu, doğal vücut bileşenlerinden olduğu için biyolojik olarak parçalanabilir, güvenli olması ve toksik olmaması, memeli ve mikrobiyal hücrelere sıkıca yapışma özelliğine sahip olması, bitki kaplama maddesi olarak kullanılabilmesi fungisidal, insektisidal özelliklere sahip olması zirai mücadelede tercih edilme nedenleri arasındadır (22).

**Tablo 1.** Kitin, kitosan ve türevlerinin uygulama alanları.

Uygulama Alanları	Kullanımları
Gıda	Doğal kıvamaştırıcı Gıda koruyucu Hayvan yemlerini de içeren yiyecek katkı maddesi Yiyecek işlemede (örneğin şeker işleme) Filtreleme ve temizleme Hipokolestrolemik madde (zayıflama maddesi) Atık yiyeceklerin tekrar işlenmesi
Ziraat	Bitki katkı maddesi Antimikrobiyal ve antifungal madde Bitki tohumu kaplanması Gübre yapımı İnsektisid ve nematositlerde
Medikal Alan	Hayvan ve insanlar için yara bandı yapımında Sargı bezi yapımında ve yara tedavisinde (yara tedavisini % 30 oranında hızlandırmaktadır.) Yanık tedavisinde acıyı dindirme ve iyileştirme etkisi Kanı pıhtılaştırıcı madde Hidrojel yapımı Antikoagülant ve antitrombojenik materyaller (sülfatlanmış-kitin türevleri olarak) Hemostatik madde Kontakt lens yapımı İlaç salımı
Kozmetik	Saç şekillendirici yapımı Cilt nemlendirmede (nemlendirici kremlerde) Antikolestrol ve yağ bağlayıcı olarak zayıflama maddesi Aftershave, deodorantlarda koku giderici madde
Biyoteknoloji	Kromatografik yöntemlerde Enzim immobilizasyonunda
Su arıtımı	Kirlenmiş atık sular için koagülasyon ve flokülasyon Atık sudaki metal iyonlarının uzaklaştırılması ve geri kazanımı

Düşük konsantrasyonlarda bitkilerde patojen saldırılarına karşı koruyucu mekanizmayı tetiklediği, mısırdaki ve fındıkta *Aspergillus flavus*'un aflatoksin üretimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (24).

Kimyasal sentez yolu ile elde edilen kitosanın çok sayıda türevinin böcek larvalarına karşı insektisidal aktivitesi rapor edilmiştir (25). *In vitro* koşullarda 24 adet kitosan türevinin 5g.kg<sup>-1</sup> oranında larvalara beslenme yolu ile verildiğinde insektisidal aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Biyolojik insektisit olarak etkili kitosan türevinin N-(2-kloro-6-florobenzil) kitosan olduğu ve larvalarda %100 oranında ölüm gerçekleştiği ve LC<sub>50</sub> düzeyinin 0,32 g.kg<sup>-1</sup> olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen tüm kitosan türevlerinin larva gelişimini engellediği ve beş gün sonunda %64 oranında büyümenin yavaşladığı tespit edilmiştir (22).

Guerrero ve ark. (2008) yaptığı çalışmada önemli kök patojenlerine ve küflere karşı kitosanın toksik etkisini araştırmış, kök patojenik ve mikoparazitik küflerin, nematofagus ve entomopatojenik küflere göre daha duyarlı olduğunu belirlemiştir. Kitosanın bu fungistatik mekanizması, küflerin hücre duvarında doğal olarak bulunması ve küflerin spor gelişimini engelleyerek koloni oluşmasına imkan vermemesi şeklinde açıklanmaktadır (26).

Struszczyk ve ark. (2001)'na göre; kitosan bitkide hastalık direncini artıran en önemli polisakarittir ve domates, şeftali, kivi, armut gibi birçok meyvenin hasat sonrası çürümelerini azaltmada etkilidir (17). Taze meyve ve sebzelerde film oluşturması ve biyokimyasal özelliği nedeni ile ideal bir koruma malzemesi özelliğine sahiptir. Bu polimer birçok fitopatojenik bakteri ve fungusun büyümesini yavaşlatmaktadır. Yapılan çalışmalarda kitosanın sağlam ve yara almış meyvelerde hasat sonrası bozulmayı azalttığı belirlenmiştir. Aynı zamanda yemeklik üzüm ve çilek dokularında kitosan uygulaması sonucunda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PAL (fenilalanin amonyak liaz) aktivitesinin de 2,5-3 kat arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda kitosanın *Monilina laxa*'nın radial gelişimini belirgin olarak ( $p < 0,01$ ) azalttığı ortaya konulmuştur (17).

*In vitro* koşullarda patates yumru çürüklüğüne neden olan *Fusarium sulphureum*'a karşı kitosanın antifungal aktivitesi araştırılmış, *F. sulphureum* spor çimlenmesi ve misel büyümesinin inhibe ve inhibitör etkisinin, kullanılan kitosanın konsantrasyonu ile yüksek korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (27).

Bautista-Baños ve ark. (2006)'ı yaptıkları bir çalışmada kitosanın bulunduğu ortamda su bağlayıcı ve enzim inhibitörü olarak çalıştığını ve böylece mikrobiyal gelişimi engellediğini öne sürmüşlerdir (28). Başka bir çalışmada ise kitosanın, mikroorganizmanın DNA'sına bağlanarak mRNA ve protein sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir (29). Çileklerde hasat sonrası fungal patojenlerin gelişimi üzerine yapılan bir çalışmada; *Botrytis cinerea* ve *Rhizopus stolonifer* ile inoküle edilen çileklerin bir kısmı kitosan çözeltisiyle kaplanmış, bir kısmı ise kaplanmamıştır. Kitosanla kaplanmış ve kaplanmamış çilekler, 13°C'de depolandığında kontrol grubunda bir gün sonra fungal gelişim gözlenirken; kitosanla kaplanmış olanlarda beş gün sonra fungal gelişim başlamıştır. 14 gün depolama sonunda ise 15 mg/mL düzeyinde kitosanla kaplı çileklerin, yine aynı funguslar (*Botrytis cinerea* ve *Rhizopus stolonifer*) tarafından bozulması %60 oranında azalmış ve aynı zamanda bu meyvelerin olgunlaşmaları sırasında hiçbir fitotoksisiteye rastlanmamıştır. Kitosanın, çileklerin çürümelerini ya mikroorganizmanın hücre duvarında incelmeye ve yıkıma yol açarak ya savunma enzimleri (kitinaz, kitosanaz ve -1,3-glukonaz) oluşturarak ya da bunların kombinasyonu ile kontrol altına aldığı düşünülmektedir. Bu üç mekanizma arasında en muhtemel olanın fungistatik etki olduğu bildirilmiştir (30).

İmamoğlu (2008), *in vitro* şartlarda yaptığı çalışmada, kitosanaz enzim aktivitesi yüksek olan *Bacillus sp.* izolatlarının, kitosan içeren ortamda *Aspergillus niger* EGE-KL-213 spor gelişimini 24 saat içinde % 55,2-% 33,5 oranında baskıladığını tespit etmiştir (11).

Hasat sonrası hastalık kontrolünde kitosan ilavesi patojenlerin degradasyonunu teşvik etmektedir. Bu nedenle biyoformulasyon çalışmalarında kitin, kitosan, kitin içeren deniz kabuklularının artıklarından yararlanarak, karides ve yengeç kabuklarının tozunun biyokonversiyonu ile antagonistik aktivite etkinlikleri belirlenmiş izolatlar için biofungisid üretimi çalışmalarının yapılması gerekmektedir (11).

Kitosan ve oligokitosan doğal antifungal ajan olarak sentetik kimyasal fungusitlerin yerine meyvelerde hasat sonrası hastalıkların kontrolünde kullanılmış, bu iki doğal ürünün kahverengi çürükçüllüğe neden olan *Monilinia fructicola* gelişiminde hem spor gelişimi hem de misel gelişimini yüksek oranda engellediği gözlenmiştir (31).

Kitosan, yukarıda bahsedilen özelliklerinin yanı sıra biyoyoumluluğu, antimikrobiyal ve antifungal aktiviteye sahip olması, antibiyotik içeren mikrobiyal antogonistlerle biyoformulasyon uygulamalarında birlikte kullanılabilmesi (*Candida saïtona* ile kitosan bileşiminden oluşan ticari ürün "Biocoat"), hücresel tutunmaya ve çoğalmaya olanak sağlaması gibi özellikleri sayesinde de geniş bir kullanım alanı bulmuştur (32).

## SONUÇ

Daha sağlıklı bir çevre için doğal ürünlerin, mikroorganizmaların ve ürettikleri metabolitlerin hasat öncesi ve hasat sonrası tarım ürünlerinde zararlılara karşı birlikte kullanımına yönelik çevre dostu araştırmalara ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bu amaçla asetik asit, esansiyel yağ, propolis, kitin ve kitosan gibi doğal ürünler, *Bacillus*, *Pseudomonas* gibi mikroorganizmalar ve bunların ürettikleri metabolitler etkili bir kontrol ajanı olarak kullanılmaktadır.

Kitin doğada en yaygın bulunan ikinci doğal polimerdir. Kitin, kitosan ve türevlerinin biyokontrol amaçlı kullanımı son yıllarda hızla artış göstermiştir. Kitosanın hem patojenik mikroorganizmaları kontrol ederek hem de bitkilerin savunma mekanizmasını artırarak iki yönlü pozitif etkisi bulunmaktadır. Bugüne kadar kitosan uygulamalarından sonra bitkilerin çok çeşitli patojenik mikroorganizmalara karşı dirençliliğinin arttığı kanıtlanmıştır.

Kitosanın tek başına ve/veya mikroorganizmalarla birlikte antifungal, antimikrobiyal ve insektisidal olarak kullanılmasıyla hem doğada büyük miktarda atık yükü oluşturan deniz kabuklularının önüne geçilecek hem de insan sağlığına herhangi bir yan etkisi olmayan ürünlerin biyokontrol amaçlı kullanımından yararlanılmış olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Soyoz M, Özcelik N. Okratoksin A'nın toksik etkileri ve eliminasyonu. T Klin J Med Sci, 2002; 22: 421.
2. Sabuncuoğlu SA, Baydar T, Giray B, Şahin G. Mikotoksinler: Toksik etkileri, degradasyonları, oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin azaltılması, HÜ Ecz Fak Derg, 2008; 28 (1), 63-92.
3. Eltem R, Aksoy U, Meyvacı B. Mikotoksinler Biyoteknolojisi: Sorunlar ve Çözümler Çalıştayı Kitabı, TıbyanYayıncılık ve Matbaacılık, İzmir, 2004.
4. [http://www.tarimmerkezi.com/haber\\_detay.php?hid=38220](http://www.tarimmerkezi.com/haber_detay.php?hid=38220) . "Aflatoksiniz Fındık" Paneli, Prof. Dr. Turan Karadeniz.
5. Tripathi P, Dubey NK. Exploitation of natural products as an alternative strategy to control postharvest fungal rotting of fruit and vegetables. Postharvest Biol Technol, 2004; 32: 235-45.
6. Norman C. EPA Sets New Policy on Pesticide Cancer Risk. Science, 1988; 242: 366-7.
7. Benli M. Hasat sonrası fungal hastalıklarla kimyasal ve biyolojik mücadele, Orta On-Line Mikrobiyol Derg, 2003; 01(08), 1-25.
8. Sinha P, Sharma RP, Roy MK. Management of storage rot in onion through gamma irradiation and chemicals. J Food Sci Technol, 1994; 31: 311-5.

9. Knudsen IMB, Hockenhull JD, Funck J, Gerhardson B, Hökeberg M, Tahvonen R, et al. Selection of biological control agents for controlling soil and seed-borne diseases in the field. *Eur J Plant Pathol*, 1997; 103, 775-84.
10. Bora T, Özaktan H. Bitki Hastalıklarıyla Biyolojik Kontrol, Prizma Matbaası, İzmir, 1998.
11. İmamoğlu Ö. Çeşitli Kaynaklardan İzole Edilen *Bacillus* sp. İzolatlarının Kitosanaz Aktivitesinin ve Antifungal Etkisinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
12. Hashem M, Moharam AM, Zaied AA, Saleh FEM. Efficacy of essential oils in the control of cumin root rot disease caused by *Fusarium* spp. *Crop Protection*, 2010; 29(10): 1111-7.
13. Tian J, Ban X, Zeng H, He J, Huang B, Wang Y. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from *Cicuta virosa* L. var. *latisecta* Celak. *Int J Food Microbiol*, 2011; 145,2-3, 464-70.
14. Tian J, Ban X, Zeng H, Huang B, He J, Wang Y. In vitro and *in vivo* activity of essential oil from dill (*Anethum graveolens* L.) against fungal spoilage of cherry tomatoes, *Food Control*, 2011; 22: 12, 1992-99.
15. Wang S, Moyné A, Thottappilly G, Wu S, Locy RD and Singh NK. Purification and characterization of *Bacillus cereus* exochitinase. *Enzyme Microbiol Technol*, 2001; 28(6): 492-8.
16. Dutta KP, Dutta J, Tripathi VS. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *J Sci Ind Res*, 2004; 63(1): 20-31.
17. Struszczyk H, Orlikowski BL, Skrzypczak C. Chitosan in the control of soil-borne pathogens. *Chitin Enzymology*, 2001; 197-205.
18. Demir A, Seventekin N. Kitin, Kitosan ve genel kullanım alanları, *TTED*, 2009; 3 (2), 92-103.
19. Synowiecki J, Al-Khatteb NA. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2003; 43(2): 145-71.
20. Shahidi F, Abuzaytoun R. Chitin, chitosan, and coproducts: chemistry, production, applications, and health effects. *Adv Food Nutr Res*, 2005; 49: 93-135.
21. Stevens WF. Chitin and Chitosan: Production and application research Asian Institute of Technology 1994-2004, *J Met Mater Miner*, 2005; 15(1): 73-81.
22. El Hadrami A, Adam LR, El Hadrami I, Daayf F. Chitosan in plant protection. *Mar Drugs*, 2010; 30, 8(4): 968-87.
23. Koç BE, Özkan M. Gıda endüstrisinde kitosanın kullanımı. *Gıda*, 2011; 36 (3): 161-8.
24. Cuero RG, Duffus E, Osuji G, Pettit R. Aflatoxin control in preharvest maize: effects of chitosan and two microbial agenst. *J Agri Sci*, 1991; 117: 165-9.
25. Rabea EI, El Badawy MT, Rogge TM, Stevens CV, Höfte M, Steurbaut W, et al. Insecticidal and fungicidal activity of new synthesized chitosan derivatives. *Pest Manag Sci*, 2005; 61: 951-60.
26. Guerrero JP, Jansson HB, Salinas J, Lopez-Llorca LV. Effect of chitosan on hyphal growth and spore germination of plant pathogenic and biocontrol fungi. *J App Microbiol*, 2008; 104(2): 541-53.
27. Li YC, Sun XJ, Ge YH, Wang Y. Antifungal activity of chitosan on *Fusarium sulphureum* in relation to dry rot of potato tuber, *Agr Sci China*, 2009; 8(5): 597-604.
28. Bautista-Banos S, Hernandez-Lauzardo AN, Velazquez-del Valle MG, Hernandez-Lopez M, Ait Barka E, Bosquez-Molina E, et al. Chitosan as a potential natural compound to control pre and postharvest diseases of horticultural commodities. *Crop Protect*, 2006; 25: 108-18.
29. Shahidi F, Arachchi JKV, Jeon Y. Food applications of chitin and chitosans. *Trends Food Sci Technol*, 1999; 10: 37-51.
30. El Ghaouth A, Arul J, Asselin A, Benhamou N. Antifungal activity of chitosan on post-harvest pathogens: induction of morphological and cytological alterations in *Rhizopus stolonifer*. *Mycol Res*, 1992; 96: 769-79.
31. Yang YL, Zhang JL, Bassett CL, Meng XH. Difference between chitosan and oligochitosan in growth of *Monilinia fructicola* and control of brown rot in peach fruit. *Food Sci Technol*, 2011, in press.
32. El Ghaouth A, Wilson CL. Bioactive coating for harvested commodities. 1997: US Patent number 5. 633. 025.

# Makrofungusların besin değeri ve biyolojik etkileri

## Nutritional value and biological effects of macrofungi

Osman ÜSTÜN<sup>1</sup>

### ÖZET

Makrofunguslar; klorofil içermeyen, Fungi aleminde bulunan *Basidiomycetes* ve *Ascomycetes* sınıflarında yer alan canlılardır. Ülkemizde doğal olarak yetişen ve kültürü yapılan makrofunguslar gıda olarak tüketilmektedirler. Yabani makrofunguslar orman köylülerinin başlıca geçim kaynağını oluşturmakta ve ülkemize döviz girdisi sağlamaktadır. Makrofungusların yapısında su, protein, yağ ve karbonhidrat gibi bileşenler bulunmaktadır. Fruktifikasyon organları %80-95 oranında su içermektedir. En yüksek protein ve yağ içeriğine sahip olanlar *Agaricus* türleridir. *Boletus edulis* türü ise en yüksek oranda karbonhidrat içermektedir. Makrofungusların geneline bakıldığında %40'ın üzerinde karbonhidrat ve %20-40 arasında değişen oranda protein içerdikleri, buna rağmen yağ içeriklerinin %8'lerin altında kaldığı tespit edilmiştir. Makrofungusların içerdikleri aminoasitler arasında en yüksek orana sahip olanlar glutamin, asparajin ve metiyonindir. Makrofunguslarda doymamış yağ asidi oranı doymuş yağ asidi oranına göre yüksek miktarda olup linoleik, oleik ve palmitik asit en yüksek oranda içerdikleri yağ asitleridir. İnsan metabolizması için gerekli olan tiamin, riboflavin ve niasin gibi vitaminler de bileşimlerinde bulunmaktadır. Aynı zamanda makrofunguslar antioksidan etkiye sahip flavonoid, askorbik asit,  $\beta$ -karoten ve likopen yapısındaki maddeleri de içermektedirler. Makrofunguslardan izole edilen etkili maddeler arasında  $\beta$ -glukanlar, ergon, ganoderik asit vb. bulunmaktadır. Besin değerlerinin yanı sıra makrofunguslar antimikrobiyal, antioksidan,

### ABSTRACT

Macrofungi lacking chlorophyll, belong to the *Basidiomycetes* and *Ascomycetes* classes. Naturally grown and cultured macrofungi are consumed as a food source also in our country. Wild macrofungi are a major source of living for forest loggers and it is exported to other countries. Macrofungi contain water (up to 95%), proteins, lipids, and carbohydrates. *c. Agaricus* species have the highest protein and lipid content of all examined fungi species. However, *Boletus edulis* have the highest carbohydrate content. Overall, it has been demonstrated that macrofungi contain more than 40% carbohydrate, between 20% and 40% protein, but less than 8% lipid. Glutamine, asparagine and methionine are the most abundant aminoacids in macrofungi. The unsaturated fatty acid ratio is higher than the saturated fatty acid ratio in macrofungi. Linoleic, oleic and palmitic acids are the unsaturated fatty acids present in the highest concentrations. Macrofungi are also rich in essential vitamins for human metabolisms, including thiamine, riboflavin and niacin. Macrofungi contain antioxidants such as flavonoid, ascorbic acid,  $\beta$ -carotene and lycopene. Other active substances obtained from macrofungi include  $\beta$ -glucans, ergon and ganoderic acid. In addition to those nutritional benefits, it has been shown that macrofungi have also some biological activities such as antimicrobial, antioxidant, anticancer and immunostimulation.

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Ana Bilim Dalı, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Osman ÜSTÜN

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Ana Bilim Dalı, ANKARA

Tel : +90 312 202 31 82

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

Geliş Tarihi / Received : 27.02.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 25.04.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.00922

Üstün O. Makrofungusların besin değeri ve biyolojik etkileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 223-40.

antikanserijen ve immünostimulan gibi biyolojik etkilere sahiptirler. Makrofungusların geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip oldukları gerçeği göz önünde bulundurularak günümüzde kullanılan ilaçlara alternatif olabilmeleri için yabani türlerinin kültürde üretilmesi yanı sıra aktif bileşiklerinin izolasyon ve standardizasyon çalışmalarına yoğunlaşılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Makrofungus, besin desteği, biyolojik etki, amino asit, yağ asidi

Given the fact that macrofungi have a wide spectrum of biological effects, increasing efforts on culturing wild grown macrofungi and studies on the isolation and standardization of the active ingredients are needed in order to create alternatives to other food products and drugs used today.

**Key Words:** Macrofungus, food supplement, biological effect, amino acid, fatty acid

## GİRİŞ

Makrofunguslar; Fungi aleminde bulunan *Basidiomycetes* ve *Ascomycetes* sınıflarında yer alan, klorofil içermeyen, üremeleri hem eşeyli hem de eşeysiz olarak sporlarla oluşan, doğada, ölü veya canlı organik maddeleri parçalayarak karbon ve azot döngüsünde önemli rol oynayan canlılardır (1-3).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de doğal olarak yetişen ve kültürü yapılan makrofunguslar gıda olarak tüketilmektedir. Yabani ve kültürü yapılan makrofunguslar, misel, taze-soğutulmuş, dondurulmuş, konserve ve kurutulmuş halde ihraç edilmektedir. İhraç edilen türler arasında, domalan, cüce kız, kuzu ve *Agaricus* gibi makrofunguslar bulunmaktadır (4).

2000-2010 yılları arasında ihraç edilen makrofungus miktarları yıllara göre farklılıklar göstermektedir. 2000 ve 2001 yıllarında yaklaşık 1,5 milyon kg, 2002 yılında 2,2 milyon kg ihraç edilmişken, 2003 yılında bu rakamların 980 bin kg'a düştüğü tespit edilmiştir. 2004-2008 yılları arasında 1- 2,2 milyon kg arasında değişen ihracat miktarlarının, 2009 yılında 2,8 milyon kg'a ulaştığı ancak 2010 yılında bu rakamın 1,8 milyon kg'a gerilediği belirlenmiştir. Yabani ve kültürü yapılan makrofunguslar ülkemize son 10 yılda yaklaşık 200 milyon TL döviz girdisi sağlamıştır (4).

Bu çalışmada hem gıda olarak tüketilen hem de son yıllarda biyolojik etkilerinden dolayı önem kazanmaya başlayan makrofungusların besin değerleri ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili yapılan yayınların derlenmesi amaçlanmıştır.

## MAKROFUNGUSLARIN BESİN DEĞERİ

Makrofungusların yapılarında insan sağlığı için gerekli olan besin maddeleri bulunmaktadır (5,6). Bu besin maddelerinden, lif, protein, yağ, karbohidrat ve selüloz gibi bileşenlerin miktarları üzerine yapılmış bazı çalışmalar Tablo 1'de verilmektedir (7-19).

Makrofungusların yapılarında yüksek oranda su bulunmaktadır. *Calvatia gigantea* (%95,63), *Suillus luteus* (%95,05) ve *Pluteus salicinus* (%95,02) makrofungusları yüksek oranda su içerirken *Morchella deliciosa*'nın %77,39 oranıyla en düşük miktarda su içerdiği görülmektedir.

Makrofunguslar arasında en yüksek kül miktarı *Sarcosphaera crassa* (%32,51), en düşük değer ise *Ganoderma tsugae* (%0,72) türünde tespit edilmiştir. Makrofunguslardaki lif oranı, en yüksek *G. tsugae* (%73,40), en düşük *Russula integra* (%6,40) türünde bulunmuştur. Ayrıca selüloz içeriği üzerine çok çalışma olmamakla birlikte en yüksek değerler *Agaricus* türlerinde elde edilmiştir.

Makrofungusların protein içeriklerine bakıldığında değerlerin ortalama %20-40 arasında değiştiği görülmektedir. En yüksek protein içeriğine sahip olanlar *Agaricus* türleridir. *A. bisporus*, *A. silvaticus* ve *A. silvicola* türlerinin sırasıyla %80,93, %71,99, %70,47 oranlarında protein içerdikleri belirlenmiştir. Protein açısından en fakir olan tür ise *Coriolus versicolor* (%4,20)'dur.

Tablo 1. Bazı makrofungusların besin değerleri (7-19).

Latince ismi	SM (%)	KA (%)	Kül <sup>a</sup>	Lif <sup>a</sup>	Prote-in <sup>a</sup>	Yağ <sup>a</sup>	Karbohidrat <sup>a</sup>	Selüloz <sup>a</sup>	Tanen mg/g	Oksalat mg/g	Kaynak
<b>Basidiomycetes sınıfı</b>											
<i>Agaricus arvensis</i>	94.90	5.10 <sup>b</sup>	3.53	*	56.27	2.75	37.45	*	*	*	7
	*	*	7.01	18.23	41.06	2.12	28.38	*	*	*	8
<i>Agaricus bisporus</i>	90.20	9.80 <sup>b</sup>	10.05	8.00	26.07	3.80	46.40	*	*	*	9
	5.90	*	11.01	*	16.40	26.21	56.47	62.25	3.80	0.67	10
	*	*	9.90	*	80.93	0.92	8.25	*	*	*	11
<i>Agaricus bitorquis</i>	12.10	*	10.11	*	19.53	36.09	39.94	61.92	3.80	0.54	10
<i>Agaricus silvaticus</i>	*	*	16.48	*	71.99	2.05	*	9.49	*	*	11
<i>Agaricus silvicola</i>	*	*	14.93	*	70.47	2.43	*	12.18	*	*	11
<i>Agrocybe aegerita</i>	85.70	14.30	14.76	*	34.10	3.09	36.30	11.75	*	*	12
<i>Amanita caesaria</i>	90.59 <sup>b</sup>	9.41	6.05	*	34.77	3.50	55.63	*	*	*	13
<i>Armillaria tabesceus</i>	82.70 <sup>b</sup>	17.30	7.63	*	22.90	2.54	66.87	*	*	*	13
<i>Armillaria mellea</i>	87.17 <sup>b</sup>	12.83	7.95	*	24.47	2.10	65.47	*	*	*	13
	90.30	9.70 <sup>b</sup>	7.70	*	16.40	4.80	58.50	*	*	*	14
<i>Boletus edulis</i>	80.53	19.47 <sup>b</sup>	5.91	*	37.96	8.73	47.41	*	*	*	15
	*	*	7.07	*	17.18	4.60	71.15	*	*	*	11
<i>Boletus aureus</i>	87.60 <sup>b</sup>	12.40	6.25	*	27.17	4.47	62.10	*	*	*	13
<i>Calocybe indica</i>	*	*	12.80	13.20	21.60	4.96	49.20	*	*	*	8
<i>Calocybe gambosa</i>	*	*	8.72	*	47.22	1.05	43.01	*	*	*	11
	85.56	14.44 <sup>b</sup>	12.26	*	21.47	4.99	61.36	*	*	*	15
	82.57 <sup>b</sup>	17.43	9.44	*	21.57	2.88	66.07	*	*	*	13
<i>Cantharellus cibarius</i>	88.77	11.23	15.70	*	18.20	3.25	55.39	7.46	*	*	12
	92.38	7.62 <sup>b</sup>	12.22	*	53.67	2.89	32.02	*	*	*	16
	84.10 <sup>b</sup>	15.90	13.20	12.80	21.10	1.60	*	*	*	*	17
	*	*	12.12	*	69.14	4.49	14.25	*	*	*	11
<i>Craterellus cornucopioides</i>	*	*	12.22	*	69.45	4.88	13.44	*	*	*	11
<i>Calvatia gigantea</i>	95.63 <sup>b</sup>	4.37	6.30	22.00	27.30	1.00	*	*	*	*	17
<i>Clavulina cinerea</i>	87.00 <sup>b</sup>	13.00	13.90	8.40	27.50	2.50	*	*	*	*	17
<i>Coriolus versicolor</i>	5.62	94.38	6.37	23.24	4.20	1.10	65.09	*	*	*	18
<i>Fistulina hepatica</i>	86.24 <sup>b</sup>	13.76	8.20	*	22.60	3.17	66.00	*	*	*	13
<i>Gomphus floccosus</i>	87.00 <sup>b</sup>	13.00	8.00	9.20	21.20	5.30	*	*	*	*	17
<i>Ganoderma lucidum</i>	8.98	91.02	1.77	59.16	7.92	5.13	26.02	*	*	*	18
<i>Ganoderma lucidum (antler)</i>	9.54	90.46	1.70	59.49	7.18	3.85	27.78	*	*	*	18
<i>Ganoderma tsugae</i>	5.46	94.54	0.72	65.29	7.54	4.62	21.83	*	*	*	18
	8.84	91.20	1.69	73.40	8.81	5.72	10.40	*	*	*	19
<i>Hygrophorus russula</i>	90.34 <sup>b</sup>	9.66	8.18	*	32.47	6.00	53.33	*	*	*	13
<i>Lyophyllum decastes</i>	*	*	14.20	29.02	18.31	2.14	34.36	*	*	*	8
<i>Lactarius piperatus</i>	89.94	10.06 <sup>b</sup>	8.05	*	26.54	1.79	64.61	*	*	*	15
<i>Lactarius deliciosus</i>	81.20	18.80	6.99	*	28.20	6.17	37.44	21.20	*	*	12
	90.05	9.95 <sup>b</sup>	5.13	*	29.75	2.21	62.91	*	*	*	7

Tablo 1. devamı

Latince ismi	SM (%)	KA (%)	Kül <sup>a</sup>	Lif <sup>a</sup>	Prote-in <sup>a</sup>	Yağ <sup>a</sup>	Karbohidrat <sup>a</sup>	Selüloz <sup>a</sup>	Tanen mg/g	Oksalat mg/g	Kaynak
<i>Lactarius quieticolor</i>	91.80 <sup>b</sup>	8.20	6.60	14.40	19.00	2.60	*	*	*	*	17
<i>Lepista nuda</i>	91.34 <sup>b</sup>	8.66	6.03	*	34.37	3.23	56.33	*	*	*	13
	93.77	6.23 <sup>b</sup>	18.46	*	59.39	1.77	24.88	*	*	*	16
<i>Leucopaxillus giganteus</i>	92.43	7.57 <sup>b</sup>	8.59	*	44.91	5.42	67.50	*	*	*	7
<i>Lycoperdon perlatum</i>	88.65	11.35 <sup>b</sup>	31.89	*	17.09	0.44	50.57	*	*	*	16
<i>Lycoperdon molle</i>	89.09	10.91 <sup>b</sup>	20.16	*	16.77	0.73	62.33	*	*	*	16
<i>Marasmius oreades</i>	*	*	11.39	*	52.22	2.99	29.41	*	*	*	11
<i>Pleurotus florida</i>	*	*	9.41	23.18	27.83	1.54	32.08	*	*	*	8
	91.50	8.50 <sup>b</sup>	9.20	9.50	19.10	5.80	53.30	*	*	*	9
<i>Pleurotus sajorcaju</i>	88.70	11.30 <sup>b</sup>	8.70	10.30	18.90	4.80	52.40	*	*	*	9
<i>Pleurotus ostreatus</i>	89.20	10.80 <sup>b</sup>	7.90	12.00	15.70	4.20	54.40	*	*	*	9
<i>Pluteus salicinus</i>	95.02	4.98	14.53	*	10.72	2.63	57.51	14.61	*	*	12
<i>Polyporus squamosus</i>	91.40	8.60 <sup>b</sup>	6.50	*	18.60	3.10	56.40	*	*	*	14
<i>Polyporus sulphurous</i>	92.70	7.30 <sup>b</sup>	11.80	*	26.80	6.00	55.80	*	*	*	14
	*	*	17.92	15.42	26.25	5.38	34.88	*	*	*	8
<i>Russula delica</i>	87.13	12.87	8.56	*	27.69	3.15	53.17	7.43	*	*	12
	85.70 <sup>b</sup>	14.30	5.61	*	26.10	4.44	63.87	*	*	*	13
<i>Russula integra</i>	90.30 <sup>b</sup>	9.70	11.50	6.40	21.10	4.50	*	*	*	*	17
<i>Ramaria larentii</i>	84.53 <sup>b</sup>	15.47	6.67	*	28.80	5.67	58.87	*	*	*	13
<i>Ramaria botrytis</i>	89.77	10.23 <sup>b</sup>	8.80	*	39.88	1.37	50.05	*	*	*	16
<i>Ramaria brevispora</i>	89.50 <sup>b</sup>	10.50	10.90	8.80	24.10	1.30	*	*	*	*	17
<i>Sarcodon leucopus</i>	83.79	16.21	15.63	*	25.20	5.67	57.51	5.84	*	*	12
<i>Sarcodon imbricatus</i>	93.89	6.11 <sup>b</sup>	4.75	*	38.46	1.47	55.32	*	*	*	7
<i>Suillus luteus</i>	95.05	4.95	7.00	*	23.88	5.08	56.90	13.35	*	*	12
<i>Tricholoma fracticum</i>	84.83	15.17	6.50	*	13.85	4.11	61.25	14.29	*	*	12
<i>Tricholoma portentosum</i>	93.05	6.95 <sup>b</sup>	11.65	*	30.50	5.47	52.37	*	*	*	7
<b>Ascomycetes sınıfı</b>											
<i>Helvella leucopus</i>	80.97	19.03	13.68	*	31.41	6.67	38.97	9.27	*	*	12
<i>Morchella rotunda</i>	85.51	14.49	10.67	*	20.84	3.60	54.09	10.80	*	*	12
<i>Morchella vulgaris</i>	90.47	9.53	9.28	*	23.38	3.68	51.30	12.36	*	*	12
<i>Morchella costata</i>	80.47	19.53	18.63	*	29.78	2.46	42.58	6.55	*	*	12
<i>Morchella deliciosa</i>	77.39	22.61	12.06	*	38.11	2.83	40.26	6.74	*	*	12
<i>Morchella umbrina</i>	80.75	19.25	8.10	*	31.40	4.30	48.58	7.62	*	*	12
<i>Sarcosphaera crassa</i>	84.43	15.57	32.51	*	19.46	3.65	37.67	6.71	*	*	12

SM: Su miktarı, KA: Kuru ağırlık, \*: çalışılmamış, a: Sonuçlar kuru madde bazında verilmiştir (g/100g), b: hesaplanmıştır.

%36,09 (*Agaricus bitorquis*) ve %26,21 (*A. bisporus*) oranı ile en yüksek yağ içeriğine yine *Agaricus* türleri sahip olup diğer mantarların değerleri çoğunlukla %6'nın altında kalmaktadır.

Karbonhidrat oranı en yüksek olan türler arasında *Boletus edulis* (%71,15), *Leucopaxillus giganteus* (%67,50) ve *Armillaria tabesceus* (%66,87) bulunmaktadır. Diğer türlerin karbonhidrat oranları da çoğunlukla %40'ın üzerinde olmasına rağmen *Agaricus bisporus* (%8,25) ve *Ganoderma tsugae* (%10,40)'nin oldukça düşük orana sahip olduğu görülmektedir.

*Ascomycetes* sınıfındaki makrofungus türleri ile yapılan çalışmalar az olduğundan karşılaştırmalar tüm makrofunguslar üzerinden yapılmıştır. Ancak, *Ascomycetes* sınıfına ait olan *Morchella deliciosa*'nın en düşük oranda su içerdiği buna karşın en yüksek oranda kül miktarına ise *Sarcosphaera crassa*'nın sahip olduğu görülmektedir.

Makrofungusların içerdikleri diğer bileşenler göz önünde bulundurulduğunda protein yönünden zengin olan türlerin karbonhidrat, karbonhidrat yönünden zengin olan türlerin ise protein açısından fakir olduğu görülmektedir. Genel olarak incelendiğinde ise düşük yağ ve yüksek karbonhidrat içeriğine sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca protein değeri bakımından diğer gıdalarla kıyaslandığında, kuşkonmaz ve patatese göre iki kat, domates ve havuçta göre dört kat, portakala göre altı kat daha fazla protein içerdikleri tespit edilmiştir (5,6).

Makrofungusların yapısında aminoasit ve yağ asitleri de bulunmaktadır. Aminoasitler proteinlerin yapı taşlarını oluşturmakta, insan metabolizması için gerekli olan esansiyel aminoasitler ancak gıdalar tarafından karşılanabilmektedir. Yağ asitlerinin ise hücre membranının yapısında yer alması ve insan vücudunda enerji kaynağı olarak kullanılması gibi pek çok fonksiyonu bulunmaktadır. Bazı makrofungusların içerdikleri aminoasit ve yağ asit miktarları Tablo 2 ve 3'de verilmektedir (7,9,11,16,18-21).

Makrofungusların bileşiminde tespit edilen aminoasitler içerisinde yüksek miktarda bulunanlar

glütamin, asparajin, metiyonin, glutamik asit, alanin ve fenilalanindir. *Suillus sp.* 54,52 mg/g glutamin, *Inonotus sp.* 49,50 mg/g asparajin, *Ganoderma lucidum* 45,60 mg/g metiyonin ve 30,70 mg/g fenilalanin, *Pleurotus ostreatus* 36,85 mg/g glutamik asit ve *Cantharellus cibarius* 33,20 mg/g alanin içeren makrofunguslardır. Ayrıca triptofan makrofunguslarda en az tespit edilen aminoasittir.

Makrofunguslarda total olarak yüksek oranda bulunan yağ asitleri sırasıyla linoleik asit (C18:2n6c), oleik asit (C18:1n9c) ve palmitik asittir (C16:0). Bu yağ asitleri sırasıyla *Agaricus silvicola* (%76,50), *Tricholoma portentosum* (%58,36) ve *Agaricus bisporus* (%28,12) türlerinde bulunmaktadır. Makrofunguslarda %56,83-90,43 aralığında doymamış yağ asidi ve %9,57-43,07 aralığında total doymuş yağ asidi mevcuttur. *Craterellus cornucopioides* (%59,85) en yüksek, *A. silvicola* (%4,25) ise en düşük total tekli doymamış yağ asidi oranına sahip olan türlerdir. Ayrıca *A. silvicola* (%76,95) en yüksek, *Lactarius deliciosus* (%17,59) ise en düşük total çoklu doymamış yağ asidi oranına sahiptir.

Makrofunguslar B1 (tiyamin), B2 (riboflavin), folik asit, pantetonik asit ve niyasin vitaminlerini de içermektedir. Türkiye'de yaygın olarak yetişen *Boletus edulis*, *Cantharellus cibarius* ve *Lactarius piperatus* türlerinde B1, B2, folik asit, pantotenik asit ve niyasin içerikleri değerlendirildiğinde, *C. cibarius* türünün B1 ve B2 vitamini, *L. piperatus* türünün ise folik asit, pantotenik asit ve niyasin açısından zengin olduğu tespit edilmiştir (15).

Ayrıca bazı makrofungus türlerinde bulunan ve yüksek antioksidan etkiye sahip fenol, flavonoid, askorbik asit,  $\beta$ -karoten ve likopen miktarları Tablo 4'de verilmektedir (11,15,16). En yüksek fenol (20,32 mg/g) ve flavonoid (16,56 mg/g) *Ramaria botrytis*, en yüksek  $\beta$ -karoten (75,48  $\mu$ g/g) ve likopen (39,65  $\mu$ g/g) miktarları ise *Tricholoma acerbum* türlerinde bulunmaktadır. Askorbik asit miktarlarının da 0,03-0,87 mg/g aralığında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 2. Bazı makrofungusların içerdikleri aminoasit miktarlarına (18-21).

	Lösün	Izo-ösün	Lizin	Metylonin	Fenilalanin	Treonin	Triptofan	Valin	Alanin	Arjinin	Asparajin	Aspartik asit	Glütamin	Glütamik asit	Glisin	Serin	Tirozin	Sistein	Histidin	K
1	14.20	*	6.26	-	6.67	0.82	10.10	6.38	1.60	-	4.05	10.80	5.36	5.73	8.02	-	-	*	*	20
2	8.40	*	2.59	1.53	-	5.02	2.94	6.04	11.50	0.03	4.88	8.36	11.90	15.40	6.14	7.42	3.42	*	*	20
3	-	*	-	9.19	-	7.99	10.50	6.11	33.20	-	-	-	-	26.80	1.16	-	-	*	*	20
4	15.90	*	0.005	2.05	3.09	11.00	5.34	11.40	22.60	-	-	-	2.19	24.10	-	-	2.30	*	*	20
5	0.29	*	-	0.96	0.74	-	-	-	-	10.03	9.83	-	54.52	-	0.57	23.00	-	*	*	20
6	0.46	*	6.33	-	-	8.56	0.41	7.81	-	10.60	6.29	11.10	4.67	10.50	11.10	8.46	3.36	*	*	20
7	-	*	-	0.09	0.05	4.05	-	-	-	-	17.10	4.76	42.50	30.40	-	0.40	-	*	*	20
8	-	*	-	21.4	-	-	-	6.59	7.09	8.97	49.50	-	-	-	6.45	-	-	*	*	20
9	10.60	*	3.43	2.31	3.32	7.79	2.23	7.96	-	1.49	6.35	10.00	16.70	-	8.37	8.93	4.78	*	*	20
	7.17	*	-	45.6	30.70	7.99	-	-	-	-	-	7.41	-	-	-	-	1.11	*	*	20
10	1.32	1.08	3.96	1.04	1.85	0.03	0.48	0.76	1.28	0.05	*	0.06	*	0.11	0.03	0.04	1.69	*	-	18
	-	-	0.07	0.06	0.02	0.12	-	0.21	0.29	-	*	0.13	*	0.19	0.06	0.14	-	*	-	21
11	0.17	0.16	0.45	0.75	0.01	0.35	-	0.43	0.25	0.07	*	0.20	*	0.21	0.37	0.08	0.75	*	-	18
	0.10	0.07	0.16	0.05	0.12	0.05	0.08	0.09	0.23	0.18	*	0.07	*	0.09	0.06	0.16	0.10	0.75	0.14	19
12	2.40	0.54	3.66	1.14	1.59	0.03	0.32	0.68	0.15	0.03	*	0.22	*	0.06	0.04	0.06	1.75	*	0.03	18
13	0.82	1.28	3.16	2.28	2.35	0.41	0.73	0.80	0.34	0.05	*	0.41	*	0.09	0.04	0.09	1.08	*	0.11	18
14	0.32	-	3.57	0.04	0.08	7.14	-	1.16	22.70	2.36	*	6.45	*	36.85	3.25	8.99	0.39	*	4.60	21
15	0.21	0.30	4.90	0.60	0.32	7.61	-	1.21	26.48	0.38	*	16.13	*	17.96	5.86	11.11	0.25	*	1.65	21
16	0.49	0.37	6.21	0.06	0.19	6.41	-	1.76	26.86	1.27	*	2.81	*	31.54	6.13	6.83	0.99	*	2.44	21
17	-	0.27	1.35	0.22	0.05	2.31	-	0.41	4.72	0.47	*	2.00	*	15.68	1.17	1.63	0.12	*	0.23	21
18	0.20	0.23	2.89	0.22	0.09	3.64	-	0.84	8.63	2.54	*	4.69	*	3.94	3.48	4.05	0.29	*	0.72	21
19	0.36	0.77	4.65	0.75	0.10	7.18	-	1.74	28.78	6.19	*	7.37	*	21.34	5.46	7.93	0.25	*	0.75	21
20	0.10	0.01	1.61	0.15	-	1.78	-	0.47	5.39	1.12	*	4.19	*	12.65	1.44	4.74	-	*	0.35	21
21	-	-	-	-	-	-	-	0.18	-	-	*	-	*	-	-	-	-	*	-	21
22	-	-	-	-	-	-	1.87	-	-	-	*	-	*	-	-	-	-	*	-	21

1. *Agaricus sp.*, 2. *Boletus pruinatus*, 3. *Cantharellus cibarius*, 4. *Lactarius sp.*, 5. *Suillus sp.*, 6. *Pleurotus sajor-caju*, 7. *Russula hiemalisilvae*, 8. *Inonotus sp.*, 9. *Boletinus cavipes*, 10. *Ganoderma lucidum*, 11. *Ganoderma lucidum (antler)*, 12. *Ganoderma tsugae*, 13. *Coriolus versicolor*, 14. *Pleurotus ostreatus*, 15. *Agaricus bisporus*, 16. *Flammulina velutipes*, 17. *Lentinus edodes*, 18. *Pleurotus eryngii*, 19. *Agaricus blazei*, 20. *Sparassis crispa*, 21. *Inonotus obliquus*, 22. *Phellinus linteus*, K: Kaynaklar, \*: çalşılmamış, -: içermemektedir, a: Sonuçlar kuru madde bazında verilmiştir (mg/g)

Tablo 3. Bazı makrofungustamm içerikleri yağ asit oranları (%) (7,9,11,16).

Yağ asidi	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
C:6	*	*	*	*	*	*	*	0.06	0.09	1.05	0.56	0.17	0.03	0.06	0.02	0.40	0.04	0.19
C:8	*	*	*	*	*	*	*	0.10	0.02	0.06	0.05	0.02	0.06	0.06	0.08	0.12	0.13	0.05
C:10	2.38	-	*	*	*	*	*	0.05	0.10	0.30	0.15	0.05	0.07	0.06	0.01	0.44	0.07	0.02
C:12	0.84	Eser	*	*	*	*	*	0.02	0.11	0.14	0.15	0.02	0.03	0.03	0.03	0.19	0.07	0.07
C14:0	0.25	11.80	2.34	0.48	2.70	0.27	0.13	0.09	0.33	0.46	0.40	0.11	0.32	0.30	0.15	0.40	0.07	0.15
C15:0	*	*	0.79	0.53	0.33	1.22	0.95	0.14	0.79	2.53	1.86	1.00	0.65	0.85	0.21	0.65	0.22	0.60
C16:0	28.12	11.12	14.55	12.08	13.46	11.14	5.60	7.19	11.77	13.74	12.90	9.91	11.74	9.96	10.03	15.16	6.66	13.82
C16:1	4.20	0.36	4.32	0.92	12.91	0.98	0.51	0.20	0.51	0.24	0.32	0.22	0.76	0.58	0.53	0.88	0.18	1.00
C17:0	*	*	0.56	0.18	0.08	0.13	0.05	0.09	-	0.90	0.48	0.70	0.39	0.92	0.15	0.20	0.13	0.07
C18:0	7.48	-	3.37	25.33	2.11	3.65	2.33	3.34	2.39	2.35	2.95	2.36	1.41	2.64	2.75	2.14	7.83	1.65
C18:1n9c	12.65	13.91	15.46	41.26	21.09	45.06	58.36	8.13	29.53	8.58	4.59	43.93	6.67	3.49	39.72	18.10	51.85	28.52
C18:2n6c	35.13	72.81	56.11	17.06	46.18	35.38	30.88	50.01	51.48	64.15	70.69	38.32	74.78	76.50	44.32	57.75	23.67	50.66
C18:3n3	4.90	-	0.19	0.26	0.09	0.16	0.40	0.10	0.21	0.06	0.22	0.02	0.10	0.05	0.07	0.45	0.07	0.07
C20:0	Eser	-	0.87	0.44	0.12	0.88	0.13	0.18	0.27	0.36	0.63	0.13	0.85	1.77	0.44	0.33	0.32	0.30
C20:1c	*	*	0.07	0.10	0.07	0.15	0.15	27.98	0.05	-	-	0.44	0.13	0.12	0.49	-	7.57	-
C20:2c	*	*	*	*	*	*	*	0.13	0.09	0.35	-	0.28	0.15	-	0.14	0.12	0.05	0.20
C20:3n6	*	*	*	*	*	*	*	-	0.10	-	-	0.08	*	*	*	*	*	*
C20:3n3+C21:0	*	*	*	*	*	*	*	0.12	0.07	0.53	0.27	0.04	0.21	0.36	0.03	0.12	-	0.03
C20:5n3	*	*	*	*	*	*	*	0.09	0.15	0.82	0.33	0.16	*	*	*	*	*	*
C21:0	*	*	0.15	0.11	0.07	0.08	0.06	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C22:0	*	*	0.47	0.38	0.12	0.57	0.23	0.23	0.55	1.22	1.32	0.86	0.81	1.30	0.30	0.59	0.35	0.59
C22:6c	*	*	0.37	0.27	0.40	0.20	0.11	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C23:0	*	*	*	*	*	*	*	0.06	0.29	1.50	0.48	0.17	0.21	0.15	0.04	0.87	0.05	0.22
C24:0	*	*	0.37	0.60	0.27	0.13	0.08	0.51	0.78	1.43	1.64	0.88	0.55	0.69	0.31	0.99	0.43	1.16
C24:1	*	*	*	*	*	*	*	1.23	0.21	0.23	-	0.10	0.11	0.05	0.17	0.07	0.24	0.65
TDYA	43.07	12.92	23.47	40.14	19.25	18.08	9.57	12.04	17.58	25.04	23.57	16.38	17.10	18.80	14.52	22.51	16.36	18.88
DYA	56.83	87.08	76.53 <sup>a</sup>	59.87 <sup>a</sup>	80.75 <sup>a</sup>	81.93 <sup>a</sup>	90.43 <sup>a</sup>	87.96 <sup>a</sup>	82.42 <sup>a</sup>	74.96 <sup>a</sup>	76.43 <sup>a</sup>	83.60 <sup>a</sup>	82.90 <sup>a</sup>	81.20 <sup>a</sup>	85.47 <sup>a</sup>	77.47 <sup>a</sup>	83.64 <sup>a</sup>	81.12 <sup>a</sup>
TTDYA	*	*	19.85	42.28	34.08	46.20	59.03	37.54	30.32	9.04	4.91	44.69	7.67	4.25	40.91	19.05	59.85	30.16
TÇDYA	*	*	56.68	17.59	46.67	35.73	31.40	50.42	52.10	65.92	71.52	38.91	75.23	76.95	44.56	58.42	23.79	50.96
Kaynaklar	9	9	7	7	7	7	7	16	16	16	16	16	11	11	11	11	11	11

1. *Agaricus bisporus*, 2. *Pleurotus florida*, 3. *Agaricus arvensis*, 4. *Lactarius deliciosus*, 5. *Leucopaxillus giganteus*, 6. *Sarcodon imbricatus*, 7. *Tricholoma portentosum*, 8. *Cantharellus cibarius*, 9. *Lepista nuda*, 10. *Lycoperdon molle*, 11. *Lycoperdon perlatum*, 12. *Ramaria botrytis*, 13. *Agaricus silvaticus*, 14. *Agaricus silvicola*, 15. *Boletus edulis*, 16. *Calocybe gambosa*, 17. *Craterellus cornucopioides*, 18. *Marasmius oreades*, TDYA: Total doymuş yağ asidi, DYA: Doymamış yağ asidi, TTDYA: Total tekli doymamış yağ asidi, TÇDYA: Total çoklu doymamış yağ asidi, \*: çalışılmamış, -: içermemektedir, a: TTDYA ve TÇDYA toplanarak elde edilen değer

Aynı türe ait örneklerde (*Agaricus bisporus*, *Armillaria mellea*, *Boletus edulis*, *Cantharellus cibarius*, *Ganoderma tsugae*, *Lepista nuda*, *Pleurotus florida*, *Russula delica*, *Ganoderma lucidum*) ve aynı cinse ait farklı türlere (*Agaricus sp.*, *Boletus sp.*, *Ganoderma sp.*, *Lactarius sp.* vb.) ait örneklerde makrofungusların içerdikleri su, protein, karbohidrat, lif, yağ, aminoasit, yağ asitleri ve vitamin miktarları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıkların makrofungusların yetiştiği toprak, bölge, iklim şartları, genetik faktörler ve analiz yöntemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (10). Ayrıca toplandıkları büyüme evresine bağlı olarak da bileşen miktarlarının değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Örneğin; *A. bisporus* türünün olgunlaşmamış evresinde protein ve karbohidrat, olgun evresinde su, tam olgun evresinde ise yağ, lif ve kül miktarlarının en yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir (9).

## MAKROFUNGUSLARIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Makrofungusların tarih boyunca uzak doğu tebabatında özellikle Çin tıbbında pek çok hastalığın iyileştirilmesinde halk ilacı olarak kullanıldıkları kayıtlarda bulunmaktadır (22,23).

Makrofunguslar taşıdıkları etkili maddelerden dolayı bazı biyolojik aktivitelere sahiptirler. Polisakkarit yapısındaki  $\beta$ -glukanlar (lentinan, sonifilan, grifolan vb.), steroid yapısındaki ergon ve triterpen yapısındaki ganoderik asit gibi maddeler biyolojik etkiden sorumlu bileşiklere örnek olarak verilmektedir. *Ganoderma tsugae*'nin fruktifikasyon organından izole edilen  $\beta$ -1,3-glukan ve N-asetilglukozaminin yara iyileştirici etkisi mevcuttur (24). Ayrıca  $\beta$ -glukanlar antitümör, antienflamatuvar, antilipidemik, hipoglisemik ve immünomodülatör etkiden sorumlu maddelerdir.  $\beta$ -glukan içeren makrofunguslara örnek olarak *Pleurotus eryngii*, *Postreatoroseus*, *Inonotus obliquus*, *Agaricus blazeii*,

**Tablo 4.** Bazı makrofungusların içerdikleri fenol, flavonoit, askorbik asit,  $\beta$ -karoten ve likopen miktarları (11,15,16).

Latince ismi	Fenol (mg/g)	Flavonoit (mg/g)	Askorbik asit (mg/g)	$\beta$ -karoten ( $\mu$ g/g)	likopen ( $\mu$ g/g)	K
<i>Agaricus bisporus</i>	4.49	1.73	0.03	1.95	0.91	11
<i>Agaricus silvaticus</i>	8.94	3.40	0.04	5.42	2.63	11
<i>Agaricus silvicola</i>	6.18	2.87	0.04	3.02	2.63	11
<i>Boletus edulis</i>	5.03	1.75	-	2.73	1.14	11
	*	*	0.04	*	*	15
<i>Calocybe gambosa</i>	1.70	1.18	0.40	6.41	3.30	11
	0.88	0.67	0.86	13.56	5.06	11
<i>Cantharellus cibarius</i>	*	*	0.05	*	*	15
	1.75	0.47	0.40	5.77	1.95	16
<i>Craterellus cornucopioides</i>	2.13	1.71	0.87	12.77	5.13	11
<i>Hypoloma fasciculare</i>	17.67	5.09	0.09	24.62	11.90	16
<i>Lactarius piperatus</i>	*	*	0.06	*	*	15
<i>Lepista nuda</i>	6.31	3.36	0.23	2.52	0.98	16
<i>Lycoperdon molle</i>	11.48	2.45	0.34	4.48	2.19	16
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10.57	2.10	0.21	12.50	6.39	16
<i>Marasmius oreades</i>	3.20	2.26	-	1.99	0.54	11
<i>Ramaria botrytis</i>	20.32	16.56	0.27	10.41	1.51	16
<i>Tricholoma acerbum</i>	5.53	1.87	0.22	75.48	39.65	16

K: Kaynaklar, \*:çalışılmamış, -:içermemektedir

*Hericium erinaceus* ve *Grifola frondosa* türleri verilmektedir (25-27).  $\beta$ -glukan yapısına sahip olan lentinan (*Lentinula edodes*), sonifilan (*Schizophyllum commune*) ve grifolan (*Grifola frondosa*) antitümör aktiviteden sorumlu maddelerdir (28). *Polyporus umbellatus*, *Russula cyanoxantha*, *Cordyceps sinensis* gibi tıbbi makrofunguslar bileşimlerindeki ergon maddesinden dolayı sitotoksik, diüretik, antioksidan ve immünoşüpresif aktivite gösterirler (22). Bunlara ilave olarak, *Ganoderma lucidum*'dan elde edilen ganoderik asit ise antitümör ve anti-HIV-1 (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü Tip 1) aktivitelerine sahiptir (29).

Makrofungusların biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar Tablo 5'de verilmektedir (11,30-104). *Basidiomycetes* sınıfına ait bazı makrofungusların;

- *Agaricus* türlerinin hipoglisemik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, antioksidan, antiklastojenik, antitümör, antianjiogenik, yara iyileştirici,
- *Agrocybe* türlerinin antikanserojen, antienflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, mitojenik, antiproliferatif,
- *Boletus* türlerinin antimikrobiyal, antioksidan,
- *Cantharellus cibarius*'un nükleer faktör-kappa B inhibitör (NF- $\kappa$ B), antimikrobiyal, antioksidan,

- *Fomes* türlerinin antienflamatuar, anti-nosiseptif, antibakteriyel, antifungal,
  - *Ganoderma* türlerinin antiaging, antiandrojenik, antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antioksidan, antikanserojen, antiplasmodiyal, antitümör, antienflamatuar,
  - *Geastrum* türlerinin antimikrobiyal, antienflamatuar, antioksidan,
  - *Lactarius* türlerinin antimikrobiyal, antioksidan,
  - *Lentinula edodes* (*Lentinus edodes*) 'in, antioksidan, immünoşüpresif, antiülserojen,
  - *Marasmius* türlerinin antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal,
  - *Phellinus* türlerinin hipoglisemik, antitümör, antimalaryal, antibakteriyel, antioksidan,
  - *Pleurotus* türlerinin antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antimikrobiyal, prebiyotik, hemolitik ve sitotoksikite, antienflamatuar, analjezik,
  - *Polyporus* türlerinin antioksidan, antibakteriyel, antifungal,
  - *Russula* türlerinin antioksidan, antiviral,
  - *Termitomyces* türlerinin antibakteriyel, antifungal, antienflamatuar, analjezik,
- Ascomycetes* sınıfına ait olan;
- *Verpa conica* türünün antioksidan,
  - *Morchella* türlerinin antimikrobiyal, antioksidan ve nefroprotektif aktiviteleri bulunmaktadır.

**Tablo 5.** Bazı makrofungusların biyolojik etkileri (11,30-104).

Biyolojik Etki	Latince ismi	Kaynaklar
<b>Basidiomycetes sınıfı</b>		
ACE inhibitör (Anjiyotensin-dönüştürücü enzim)	<i>Pholiota adiposa</i>	30
NF- $\kappa$ B inhibitör	<i>Cantharellus cibarius</i>	31
Antiaging	<i>Ganoderma lucidum</i>	32
Antiandrojenik	<i>Ganoderma lucidum</i>	33
Antianjiogenik	<i>Antrodia cinnamomea</i> , <i>A. malicola</i> , <i>A. xantha</i> , <i>Antrodiella liebmannii</i> , <i>Agaricus murrill</i> , <i>Rigidoporus ulmarius</i>	34
	<i>Phellinus rimosus</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Navesporus floccosa</i>	35
Antibakteriyel	<i>Fomes lignosus</i> , <i>Marasmius jodocodo</i> , <i>Pleurotus florida</i> , <i>P. tuber-regium</i> , <i>Psathyrella atroumbonata</i> , <i>Polyporus giganteus</i> , <i>Termitomyces microcarpus</i> , <i>T. robustus</i>	36
	<i>Agrocybe cylindracea</i>	37



Tablo 5. devamı

Biyolojik Etki	Latince ismi	Kaynaklar
Antifungal	<i>Fomes lignosus</i> , <i>Marasmius jodocodo</i> , <i>Pleurotus florida</i> , <i>P. tuber-regium</i> , <i>Psathyrella atroumbonata</i> , <i>Polyporus giganteus</i> , <i>Termitomyces microcarpus</i> , <i>T. robustus</i>	36
	<i>Agrocybe cylindracea</i>	37
	<i>Ganoderma lucidum</i>	38
Antiklastojenik	<i>Agaricus blazei</i>	39
Mitojenik	<i>Agrocybe cylindracea</i>	37
Antiproliferatif	<i>Agrocybe cylindracea</i>	37
	<i>Clitocybe nebularis</i>	40
Hipoglisemik	<i>Agaricus bisporus</i>	41
	<i>Phellinus gilvus</i>	42
	<i>Tremella fuciformis</i> , <i>Phellinus baumii</i>	43
	<i>Phellinus baumii</i>	44
Antihiperlipidemik	<i>Agaricus bisporus</i>	41
	<i>Auricularia auricula</i>	45
	<i>Ganoderma tsugae</i>	46
Antienflamatuar	<i>Fomes fomentarius</i>	47
	<i>Gastrum saccatum</i>	48
	<i>Agrocybe aegerita</i>	49
	<i>Termitomyces albuminosus</i>	50
	<i>Pleurotus pulmonarius</i>	51
	<i>Fomes fomentarius</i>	47
Anti-nosiseptif	<i>Termitomyces albuminosus</i>	50
	<i>Pleurotus pulmonarius</i>	51
Analjezik	<i>Coriolus versicolor</i>	52
	<i>Agaricus bisporus</i> , <i>A. silvaticus</i> , <i>A. silvicola</i> , <i>Boletus edulis</i> , <i>Calocybe gambosa</i> , <i>Cantharellus cibarius</i> , <i>Craterellus cornucopioides</i> , <i>Marasmius oreades</i>	11
	<i>Lactarius deliciosus</i> , <i>Sarcodon imbricatus</i> , <i>Tricholoma portentosum</i>	53
Antimikrobiyal	<i>Lactarius deliciosus</i> , <i>L. piperatus</i>	54
	<i>Lactarius deterrimus</i> , <i>L. sanguifluus</i> , <i>L. semisanguifluus</i> , <i>L. piperatus</i> , <i>L. deliciosus</i> , <i>L. salmonicolor</i>	55
	<i>Bovista plumbea</i> , <i>B. pusilla</i> , <i>Lycoperdon echinatum</i> , <i>L. perlatum</i> , <i>L. molle</i> , <i>L. pyriforme</i> , <i>Calvatia utriformis</i> , <i>Gastrum badium</i> , <i>G. fornicatum</i> , <i>G. sessile</i>	56
	<i>Lepista nuda</i>	57
	<i>Pholiota adiposa</i>	58
	<i>Ganoderma lucidum</i>	59
	<i>Pleurotus pulmonarius</i>	60
	<i>Armillaria mellea</i> , <i>Meripilus giganteus</i> , <i>Paxillus involutus</i> , <i>Pleurotus eryngii</i> , <i>P. ostreatus</i>	61
	<i>Coriolus versicolor</i>	62
	<i>Leucopaxillus giganteus</i>	63
<i>Laetiporus sulphureus</i>	64	



Tablo 5. devamı

Biyolojik Etki	Latince ismi	Kaynaklar
Antioksidan	<i>Geastrum saccatum</i>	48
	<i>Leucopaxillus giganteus</i>	63
	<i>Laetiporus sulphureus</i>	64
	<i>Cantharellus cibarius</i> , <i>Polyporus gilvus</i> , <i>P. sulphureus</i> , <i>P. annosus</i> , <i>P. radiatus</i> , <i>P. pinicola</i> , <i>P. volvatus</i> , <i>P. fomentarius</i> , <i>P. stevenii</i> , <i>P. badius</i> , <i>Trametes versicolor</i> , <i>Lactarius deliciosus</i> ,	65
	<i>Lactarius deliciosus</i> , <i>Tricholoma portentosum</i>	66
	<i>Pleurotus sp.</i> , <i>Hygrocybe sp.</i> , <i>Polyporus tenuiculus</i> , <i>P. florida</i> , <i>Hygrophorus sp.</i> , <i>Schizophyllum commune</i>	67
	<i>Russula cyanoxantha</i> , <i>Amanita rubescens</i> , <i>Suillus granulatus</i> , <i>Boletus edulis</i>	68
	<i>Pleurotus ostreatus</i>	69
	<i>Phellinus rimosus</i> , <i>Pleurotus florida</i> , <i>P.sajor-caju</i> , <i>Ganoderma lucidum</i>	70
	<i>Inonotus xeranticus</i>	71
	<i>Lentinus edodes</i>	72
	<i>Agaricus bisporus</i> , <i>Boletus edulis</i> , <i>Amanita caesarea</i> , <i>Lactarius deliciosus</i> , <i>Cantharellus cibarius</i> , <i>Lentinus edodes</i> , <i>Pleurotus sp.</i>	73
	<i>Dictyophora indusiata</i> , <i>Grifola frondosa</i> , <i>Hericium erinaceus</i> , <i>Tricholoma giganteum</i>	74
	<i>Flammulina velutipes</i>	75
	<i>Agaricus bisporus</i> , <i>Polyporus squamosus</i> , <i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>Lepista nuda</i> , <i>Russula delica</i> , <i>Boletus badius</i>	76
	<i>Inonotus obliquus</i>	77
	<i>Inonotus xeranticus</i>	78
	<i>Flammulina velutipes</i> , <i>Lentinula edodes</i> , <i>Pleurotus cystidiosus</i> , <i>P. ostreatus</i>	79
	<i>Ramaria flava</i> , <i>Rhizopogon roseolus</i> , <i>Russula delica</i>	80
	<i>Lentinus edodes</i> , <i>Volvariella volvacea</i>	81
<i>Agrocybe aegerita</i>	82	
<i>Inonotus obliquus</i>	83	
<i>Amanita caesarea</i> , <i>Clitocybe geotropa</i> , <i>Leucoagaricus pudicus</i>	84	
Antitümör	<i>Phellinus gilvus</i>	85
	<i>Agaricus blazei</i>	86
	<i>Phellinus rimosus</i>	87
	<i>Phellinus linteus</i>	88
	<i>Phellinus gilvus</i>	89
Antikanserojen	<i>Ganoderma capense</i>	90
	<i>Agrocybe aegerita</i>	49
Antiülserojen	<i>Ganoderma lucidum</i>	91
	<i>Lentinus edodes</i>	92
Antiviral	<i>Russula paludosa</i>	93
Prebiyotik	<i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>P. eryngii</i>	94



Tablo 5. devamı

Biyolojik Etki	Latince ismi	Kaynaklar
İmmunostimulan	<i>Auricularia polytricha</i>	95
	<i>Lentinula edodes</i>	96
Yara iyileştirici	<i>Sparassis crispa</i>	97
	<i>Agaricus bisporus</i>	98
Hemolitik ve sitotoksosite	<i>Pleurotus ostreatus</i>	99
Antimalaryal	<i>Phellinus linteus</i>	100
Antileishmanyal	<i>Merulius incarnatus</i>	101
Antiplasmodiyal	<i>Ganoderma lucidum</i>	102
Antiprotozoal	<i>Lenzites sp.</i>	103
<b>Ascomycetes sınıfı</b>		
Antimikrobiyal	<i>Morchella costata</i> , <i>M. elata</i> , <i>M. esculenta</i> var. <i>vulgaris</i> , <i>M. hortensis</i> , <i>M. rotunda</i> ,	61
Antioksidan	<i>Morchella esculenta</i> ,	73
	<i>Verpa conica</i>	76
Nefroprotektif	<i>Morchella esculenta</i>	104

## SONUÇ

Ülkemiz yenilebilir makrofungus türleri açısından zengin bir potansiyele sahiptir. Yabani makrofunguslar orman köylülerine hem alternatif bir geçim hem de gıda kaynağı olmaktadır. Aynı zamanda ihraç edilen yabani ve kültürü yapılan makrofunguslar da ülke ekonomisine döviz girdisi sağlamaktadır.

Makrofungusların, içerdikleri karbohidrat, protein, yağ, aminoasit, yağ asitleri ve vitaminler gibi besin değerlerinden dolayı beslenmede önemli bir yeri bulunmaktadır. Diğer makrofunguslarla kıyaslandığında özellikle Türkiye’de yaygın olarak yetişen ve kültürü yapılan *Agaricus* türlerinin protein, *Boletus* türlerinin karbohidrat, *Ganoderma* türlerinin ise lif açısından zengin olduğu görülmektedir. Bundan dolayı beslenmede protein, karbohidrat ve lif ihtiyaçlarını belli bir ölçüde karşılayabilecekleri düşünülmektedir.

Makrofungusların içerdikleri madde miktarları yetiştiği bölgenin coğrafik koşullarına, genetik faktörlere ve toplanma zamanına göre farklılıklar göstermektedir. Bu sonuçlar bitkilerde olduğu gibi makrofunguslarda da kemotaksonominin önemli bir faktör olduğunu ve değerlendirme yapılırken dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Makrofunguslar sadece gıda olarak değil, Uzak Doğu ülkelerinde geleneksel tıpta bazı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmaktadır. Halk arasında reishi (*Ganoderma lucidum*), shitake (*Lentinula edodes*) ve maitake (*Grifola frondosa*) olarak bilinen makrofunguslar son yıllarda antikanserojen etkilerinden dolayı önem kazanmışlardır. Bileşimlerinde bulunan  $\beta$ -glukan yapısındaki maddelerden dolayı bağışıklık sistemini güçlendirerek insan vücudunu enfeksiyon hastalıklarına ve kansere karşı koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

İnsan vücudunda metabolizasyon sonucu veya dış etkenler nedeniyle üretilen serbest radikaller koroner kalp hastalıkları, alzheimer, parkinson ve kanser gibi pek çok dejeneratif hastalığın oluşmasına neden olurlar. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek hücrelerin oksidatif strese korunmasını sağlamaktadırlar. Makrofungusların yapılarında bulunan fenol, flavonoid, askorbik asit, β-karoten ve likopen gibi maddeler antioksidan etki gösterdikleri için, gıda destekleyici olarak günlük diyetinde tüketilmeleri insan sağlığı için faydalı olacaktır.

Son zamanlarda makrofungusların biyolojik etkileri ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Makrofunguslardan çeşitli çözücülerle hazırlanan ekstraktlar ya da bunlardan izole edilen bileşikler biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılmaktadır.

Makrofunguslardan izole edilen aktif madde miktarlarının az olması durumunda ise bu maddelerin kimyasal yolla sentezlenmesine çalışılmaktadır. Makrofunguslar antimikrobiyal, hipoglisemik, antihiperlipidemik, antiinflamatuvar ve analjezik gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, günümüzde kullanılan ilaçlara göre daha etkin, yan etkileri az ve tedavi maliyeti daha düşük ilaçların geliştirilmesi için yapılacak çalışmalara daha fazla önem verilmesi gerekmektedir. Ayrıca makrofungusların ilaç veya gıda desteği olarak kullanılabilmesi için mutlaka büyük miktarlarda ve standart kalitede üretilmeleri sağlanmalıdır. Bu nedenle doğal olarak yetişen makrofungusların kültürünün yapılması ve bunlardan izole edilecek aktif bileşiklerin standardize edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Stern KR, Bidlack JE, Jansky SH. Kingdom Fungi. In: Stern KR, ed. Introductory plant biology. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2008: 346-70.
2. Rost TL, Barbour MG, Stocking CR, Murphy TM. Kingdom Fungi. In: Adams P, Alexander S, Arbogast M, Hopperstead K, Harkrader S, eds. Plant Biology. 2nd ed. Canada: Thomson Brooks/Cole, 2006: 336-60.
3. Weier TE, Stocking CR, Barbour MG. The higher fungi. In: Robbins WW, ed. Botany an introduction to plant biology. 4th ed. New York: John Wiley and sons, Inc, 1970: 499-537.
4. www.tuik.gov.tr (2011).
5. Jiskani MM. Energy potential of mushrooms. The DAWN Econ Bus Rev, 2001; 15-21.
6. Pekşen A, Kibar B, Yakupoğlu G. Yenilebilir bazı *Lactarius* türlerinin morfolojik özelliklerinin, protein ve mineral içeriklerinin belirlenmesi. Omü Zir. Fak. Derg, 2007; 22(3): 301-5.
7. Barros L, Baptista P, Correia DM, Casal S, Oliveira B, Ferreira ICFR. Fatty acid and sugar compositions, and nutritional value of five wild edible mushrooms from Northeast Portugal. Food Chem, 2007; 105: 140-5.
8. Pushpa H, Purusothama KB. Nutritional analysis of wild and cultivated edible medicinal mushrooms. World J Dairy Food Sci, 2010; 5(2): 140-4.
9. Garcha HS, Khanna PK, Garcha GLS. Nutritional importance of mushrooms. In: Chang T, Buswell JA, Chiu SW, eds. Mushroom Biology and Mushroom Products. The Chinese University Press, Hong Kong, 1993: 227-36.

10. Saiqa S, Haq NB, Muhammad AH, Muhammad AA, Rehman A. Studies on chemical composition and nutritive evaluation of wild edible mushrooms. *Iran J Chem Chem Eng*, 2008; 27(3): 151-4.
11. Barros L, Cruz T, Baptista P, Estevinho LM, Ferreira ICFR. Wild and commercial mushrooms as source of nutrients and nutraceuticals. *Food Chem Toxicol*, 2008; 46: 2742-7.
12. Konuk M, Afyon A, Yağız D. Chemical composition of some naturally growing and edible mushrooms. *Pak J Bot*, 2006; 38(3): 799-804.
13. Paraskevi KO, Dimitrios P, Wolf-Dietrich K, Kyriakos AR. Nutritional value and metal content of wild edible mushrooms collected from West Macedonia and Epirus, Greece. *Food Chem*, 2009; 115: 1575-80.
14. Demirbas A. Metal ion uptake by mushrooms from natural and artificially enriched soils. *Food Chem*, 2002; 78: 89-93.
15. Çağlarırmak N, Unal K, Otles S. Nutritional value of edible wild mushrooms collected from the Black Sea Region of Turkey. *Micol Apl Int*, 2002; 14(1): 1-5.
16. Barros L, Venturini BA, Baptista P, Estevinho LM, Ferreira ICFR. Chemical composition and biological properties of Portuguese wild mushrooms: A comprehensive study. *J Agric Food Chem*, 2008; 56: 3856-62.
17. Murugkar DA, Subbulakshmi G. Nutritional value of edible wild mushrooms collected from the Khasi Hills of Meghalaya. *Food Chem*, 2005; 89: 599-603.
18. Mau JL, Lin HC, Chen CC. Non-volatile components of several medicinal mushrooms. *Food Res Int*, 2001; 34: 521-6.
19. Tseng YH, Lee YL, Li RC, Mau JL. Non-volatile flavour components of *Ganoderma tsugae*. *Food Chem*, 2005; 90: 409-15.
20. Mdachi SJM, Nkunya MHH, Nyigo VA, Urasa IT. Aminoacid composition of some Tanzanian wild mushrooms. *Food Chem*, 2004; 86: 179-82.
21. Kim MY, Chung M, Lee SJ, Ahn JK, Kim EH, Kim MJ, et al. Comparison of free aminoacid, carbohydrates concentrations in Korean edible and medicinal mushrooms. *Food Chem*, 2009; 113: 386-93.
22. Zhao YY, Shen X, Chao X, Ho CC, Cheng XL, Zhang Y, et al. Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta*, 2011; 1810: 384-90.
23. Kim YS, Jeon JH, Im J, Kang SS, Choi JN, Ju HR, et al. Induction of intercellular adhesion molecule-1 by water-soluble components of *Herichium erinaceum* in human monocytes. *J Ethnopharmacol*, 2011;133: 874-80.
24. Su CH, Sun CS, Juan SW, Hu CH, Ke WT, Sheu MT. Fungal mycelia as the source of chitin and polysaccharides and their applications as skin substitutes. *Biomaterials*, 1997; 16: 1169-74.
25. Carbonero ER, Gracher AHP, Smiderle FR, Rosado FR, Sasaki GL, Gorin PAJ, et al. A  $\beta$ -glucan from the fruit bodies of edible mushrooms *Pleurotus eryngii* and *Pleurotus ostreatoroseus*. *Carbohydr Polym*, 2006; 66: 252-7.
26. Forland DT, Johnson E, Tryggestad AMA, Lyberg T, Hetland G. An extract based on the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill stimulates monocyte-derived dendritic cells to cytokine and chemokine production *in vitro*. *Cytokine*, 2010; 49: 245-50.
27. Rhee SJ, Chob SY, Kimb KM, Chaa DS, Park HJ. A comparative study of analytical methods for alkali-soluble  $\beta$ -glucan in medicinal mushroom, Chaga (*Inonotus obliquus*). *LWT*, 2008; 41: 545-9.
28. Rasmy GE, Botros WA, Kabeil SS, Daba AS. Preparation of glucan from *Lentinula edodes* edible mushroom and elucidation of its medicinal value. *Aust J Basic Appl Sci*, 2010; 4(11): 5717-26.
29. Tang YJ, Zhong JJ. Modeling the kinetics of cell growth and ganoderic acid production in liquid static cultures of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Biochem Eng J*, 2004; 21: 259-64.
30. Kim JH, Lee1 DH, Choi SY, Park JS, Lee JS. Effects of *Lycii fructus* and edible mushroom, *Pholiota adiposa*, on the quality and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of Korean traditional rice wine. *Food Biotechnol*, 2006; 20: 183-91.
31. Kim JA, Tay D, Blanco EC. NF- $\kappa$ B Inhibitory activity of compounds isolated from *Cantharellus cibarius*. *Phytother Res*, 2008; 22: 1104-6.
32. Weng Y, Xiang L, Matsuura A, Zhang Y, Huang Q, Qi J. Ganodermasides A and B, two novel anti-aging ergosterols from spores of a medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* on yeast via UTH1 gene. *Bioorg Med Chem*, 2010; 18: 999-1002.

33. Fujita R, Liu J, Shimizu K, Konishi F, Noda K, Kumamoto S, et al. Anti-androgenic activities of *Ganoderma lucidum*. J Ethnopharmacol, 2005; 102: 107-12.
34. Chen SC, Lu MK, Cheng JJ, Wang DL. Antiangiogenic activities of polysaccharides isolated from medicinal fungi. FEMS Microbiol Lett, 2005; 249: 247-54.
35. Sheena N, Ajith TA, Mathew AT, Janardhanan KK. Antibacterial activity of three macrofungi, *Ganoderma lucidum*, *Navesporus floccosa* and *Phellinus rimosus* occurring in South India. Pharm Biol, 2003; 41(8): 564-7.
36. Gbolagade J, Kigigha L, Ohimain E. Antagonistic effect of extracts of some Nigerian higher fungi against selected pathogenic microorganisms. American-Eurasian J Agric Environ Sci, 2007; 2(4): 364-8.
37. Ngai PHK, Zhao Z, Ng TB. Agrocybin, an antifungal peptide from the edible mushroom *Agrocybe cylindracea*. Peptides, 2005; 26: 191-6.
38. Wang H, Ng TB. Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. Peptides, 2006; 27: 27-30.
39. Bellinia MF, Giacomina NL, Eirab AF, Ribeiro LR, Mantovani MS. Anticlastogenic effect of aqueous extracts of *Agaricus blazei* on CHO-k1 cells, studying different developmental phases of the mushroom. Toxicol in vitro, 2003; 17: 465-9.
40. Pohleven J, Obermajer N, Sabotic J, Anzlovar S, Sepčić K, Kos J, et al. Purification, characterization and cloning of a ricin B-like lectin from mushroom *Clitocybe nebularis* with antiproliferative activity against human leukemic T cells. Biochim Biophys Acta, 2009; 1790: 173-81.
41. Jeong SC, Jeong YT, Yang BK, Islam R, Koyyalamudra SR, Pang G, et al. White button mushroom (*Agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. Nutr Res, 2010; 30: 49-56.
42. Liu HK, Tsai TH, Chang TT, Chou CJ, Lin LC. Lanostane-triterpenoids from the fungus *Phellinus gilvus*. Phytochem, 2009; 70: 558-63.
43. Cho EJ, Hwang HJ, Kim SW, Oh JY, Baek YM, Choi JW, et al. Hypoglycemic effects of exopolysaccharides produced by mycelial cultures of two different mushrooms *Tremella fuciformis* and *Phellinus baumii* in ob/ob mice. Appl Microbiol Biotechnol, 2007; 75: 1257-65.
44. Hwang HJ, Kim SW, Lim JM, Joo JH, Kim HO, Kim HM, et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci, 2005; 76: 3069-80.
45. Chen G, Luo YC, Li BP, Li B, Guo Y, Li Y, et al. Effect of polysaccharide from *Auricularia auricula* on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of ICR mice fed a cholesterol-enriched diet. J Food Sci, 2008; 73(6): 103-8.
46. Lin JY, Chen ML, Chiang BL, Lin BF. *Ganoderma tsugae* supplementation alleviates bronchoalveolar inflammation in an airway sensitization and challenge mouse model. Int Immunopharmacol, 2006; 6: 241-51.
47. Park YM, Kim IT, Park HJ, Choi JW, Park KY, Lee JD, et al. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of the methanol extract of *Fomes fomentarius*. Biol Pharm Bull, 2004; 27(10): 1588-93.
48. Dore CMPG, Azevedo TCG, Souza MCR, Rego LA, Dantas JCM, Silva FRF, et al. Antiinflammatory, antioxidant and cytotoxic actions of B-glucan-rich extract from *Geastrum saccatum* mushroom. Int Immunopharmacol, 2007; 7: 1160-9.
49. Diyabalanage T, Mulabagal V, Mills G, DeWitt D, Nair MG. Health-beneficial qualities of the edible mushroom, *Agrocybe aegerita*. Food Chem, 2008; 108: 97-102.
50. Lu YY, Ao ZH, Lu ZM, Xu HY, Zhang XM, Dou WF, et al. Analgesic and anti inflammatory effects of the dry matter of culture broth of *Termitomyces albuminosus* and its extracts. J Ethnopharmacol, 2008; 120: 432-6.
51. Smiderle FR, Olsen LM, Carbonero ER, Baggio CH, Freitas CS, Marcon R, et al. Anti-inflammatory and analgesic properties in a rodent model of a (1→3),(1→6)-linked B-glucan isolated from *Pleurotus pulmonarius*. Eur J Pharmacol, 2008; 597: 86-91.

52. Ng TB, Chan WY. Polysaccharopeptide from the mushroom *Coriolus versicolor* possesses analgesic activity but does not produce adverse effects on female reproductive or embryonic development in mice. *Gen Pharmac*, 1997; 29(2): 269-73.
53. Barros L, Calhelha RC, Vaz JA, Ferreira ICFR, Baptista P, Estevinho LM. Antimicrobial activity and bioactive compounds of Portuguese wild edible mushrooms methanolic extracts. *Eur Food Res Technol*, 2007; 225: 151-6.
54. Barros L, Baptista P, Estevinho LM, Ferreira ICFR. Effect of fruiting body maturity stage on chemical composition and antimicrobial activity of *Lactarius sp.* mushrooms. *J Agric Food Chem*, 2007; 55: 8766-71.
55. Dulger B, Yılmaz F, Gucin F. Antimicrobial activity of some *Lactarius* species. *Pharm Biol*, 2002; 40(4): 304-6.
56. Dulger B. Antimicrobial activity of ten *Lycoperdaceae*. *Fitoterapia*, 2005; 76: 352-4.
57. Dulger B, Ergul CC, Gucin F. Antimicrobial activity of the macrofungus *Lepista nuda*. *Fitoterapia*, 2002; 73: 695-7.
58. Dulger B. Antimicrobial activity of the macrofungus *Pholiota adiposa*. *Fitoterapia*, 2004; 75: 395-7.
59. Gao Y, Tang W, Gao H, Chan E, Lan J, Li X, et al. Antimicrobial activity of the medicinal mushroom *Ganoderma*. *Food Rev Int*, 2005; 21: 211-29.
60. Rivas CS, Rosado AG, Polonia I, Blanch GJ, Marin FR, Wichers HJ. Microbiological effects of olive mill waste addition to substrates for *Pleurotus pulmonarius* cultivation. *Int Biodeter Biodegr*, 2006; 57: 37-44.
61. Kalyoncu F, Oskay M, Sağlam H, Erdoğan TF, Tamer AU. Antimicrobial and antioxidant activities of mycelia of 10 wild mushroom species. *J Med Food*, 2010; 13(2): 415-9.
62. Dulger B, Arslan Ü. *Coriolus versicolor* (L. ex Fr.) Quel. makrofungusunun antimikrobiyal aktivitesi. *Türk J Biol*, 1999; 23: 385-92.
63. Barros L, Baptista P, Estevinho LM, Ferreira ICFR. Bioactive properties of the medicinal mushroom *Leucopaxillus giganteus* mycelium obtained in the presence of different nitrogen sources. *Food Chem*, 2007; 105: 179-86.
64. Turkoglu A, Duru ME, Mercan N, Kivrak I, Gezer K. Antioxidant and antimicrobial activities of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill. *Food Chem*, 2007; 101: 267-73.
65. Orhan I, Üstün O. Determination of total phenol content, antioxidant activity and acetylcholinesterase inhibition in selected mushrooms from Turkey. *J Food Compos Anal*, 2011, doi:10.1016/j.jfca.2010.11.005.
66. Ferreira ICFR, Baptista P, Boas MV, Barros L. Free-radical scavenging capacity and reducing power of wild edible mushrooms from northeast Portugal: Individual cap and stipe activity. *Food Chem*, 2007; 100: 1511-6.
67. Chye FY, Wong JY, Lee JS. Nutritional quality and antioxidant activity of selected edible wild mushrooms. *Food Sci Tech Int*, 2008; 14(4): 375-84.
68. Ribeiro B, Lopes R, Andrade PB, Seabra RM, Gonçalves RF, Baptista P, et al. Comparative study of phytochemicals and antioxidant potential of wild edible mushroom caps and stipes. *Food Chem*, 2008; 110(1): 47-56.
69. Jayakumar T, Ramesh E, Geraldine P. Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl4-induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol*, 2006; 44: 1989-96.
70. Lakshmi B, Tilak JC, Adhikari S, Devasagayam TPA, Janardhanan KK. Evaluation of antioxidant activity of selected Indian mushrooms. *Pharm Biol*, 2004; 42(3): 179-85.
71. Lee IK, Yun BS. Hispidin analogs from the mushroom *Inonotus xeranticus* and their free radical scavenging activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 2376-9.
72. Choi Y, Lee SM, Chun J, Lee HB, Lee J. Influence of heat treatment on the antioxidant activities and polyphenolic compounds of Shiitake (*Lentinus edodes*) mushroom. *Food Chem*, 2006; 99: 381-7.
73. Anguiano ACR, Santoyo S, Reglero G, Rivas CS. Radical scavenging activities, endogenous oxidative enzymes and total phenols in edible mushrooms commonly consumed in Europe. *J Sci Food Agric*, 2007; 87: 2272-8.
74. Mau JL, Lin HC, Song SF. Antioxidant properties of several specialty mushrooms. *Food Res Int*, 2002; 35: 519-26.

75. Bao HND, Shinomiya Y, Ikeda H, Ohshima T. Preventing discoloration and lipid oxidation in dark muscle of yellowtail by feeding an extract prepared from mushroom (*Flammulina velutipes*) cultured medium. *Aquaculture*, 2009; 295: 243-9.
76. Elmastas M, Isildak O, Turkecul I, Temur N. Determination of antioxidant activity and antioxidant compounds in wild edible mushrooms. *J Food Compos Anal*, 2007; 20: 337-45.
77. Lee IK, Kim YS, Jang YW, Jung JY, Yun BS. New antioxidant polyphenols from the medicinal mushroom *Inonotus obliquus*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007; 17: 6678-81.
78. Lee IK, Jung JY, Seok SJ, Kim WG, Yun BS. Free radical scavengers from the medicinal mushroom *Inonotus xeranticus* and their proposed biogenesis. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 5621-4.
79. Yang JH, Lin HC, Mau JL. Antioxidant properties of several commercial mushrooms. *Food Chem*, 2002; 77: 229-35.
80. Gursoy N, Sarikurkcu C, Tepe B, Solak MH. Evaluation of antioxidant activities of 3 edible mushrooms: *Ramaria flava* (Schaef.: Fr.) Quéf., *Rhizopogon roseolus* (Corda) T.M. Fries., and *Russula delica*. *Fr Food Sci Biotechnol*, 2010; 19(3): 691-6.
81. Cheung LM, Cheung PCK. Mushroom extracts with antioxidant activity against lipid peroxidation. *Food Chem*, 2005; 89: 403-9.
82. Lo KM, Cheung PCK. Antioxidant activity of extracts from the fruiting bodies of *Agrocybe aegerita* var. *alba*. *Food Chem*, 2005; 89: 533-9.
83. Cuia Y, Kima DS, Park KC. Antioxidant effect of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol*, 2005; 96: 79-85.
84. Sarikurkcu C, Tepe B, Semiz DK, Solak MH. Evaluation of metal concentration and antioxidant activity of three edible mushrooms from Mugla, Turkey. *Food Chem Toxicol*, 2010; 48: 1230-3.
85. Bae JS, Jang KH, Yim H, Jin HK. Polysaccharides isolated from *Phellinus gilvus* inhibit melanoma growth in mice. *Cancer Lett*, 2005; 218: 43-52.
86. Kaneno R, Fontanari LM, Santos SA, Di Stasi LC, Rodrigues Filho E, Eira AF. Effects of extracts from Brazilian sun-mushroom (*Agaricus blazei*) on the NK activity and lymphoproliferative responsiveness of Ehrlich tumor-bearing mice. *Food Chem Toxicol*, 2004; 42: 909-6.
87. Ajith TA, Janardhanan KK. Cytotoxic and antitumor activities of a polypore macrofungus, *Phellinus rimosus* (Berk) Pilat. *J Ethnopharmacol*, 2003; 84: 157-62.
88. Choi YH, Huh MK, Ryu CH, Choi BT, Jeong YK. Induction of apoptotic cell death by mycelium extracts of *Phellinus linteus* in human neuroblastoma cells. *Int J Mol Med*, 2004; 14: 227-32.
89. Bae JS, Jang KH, Yim H, Park SC, Jin HK. Inhibitory effects of polysaccharides isolated from *Phellinus gilvus* on benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice. *World J Gastroenterol*, 2005; 11(4): 577-9.
90. Ngai PHK, Ng TB. A mushroom (*Ganoderma capense*) lectin with spectacular thermostability, potent mitogenic activity on splenocytes, and antiproliferative activity toward tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 314: 988-93.
91. Stanley G, Harvey K, Slivova V, Jiang J, Sliva D. *Ganoderma lucidum* suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF- $\beta$ 1 from prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 330: 46-52.
92. Yu ZH, LiHua Y, Qian Y, Yan L. Effect of *Lentinus edodes* polysaccharide on oxidative stress, immunity activity and oral ulceration of rats stimulated by phenol. *Carbohydr Polym*, 2009; 75: 115-8.
93. Wang J, Wang HX, Ng TB. A peptide with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity from the medicinal mushroom *Russula paludosa*. *Peptides*, 2007; 28: 560-5.
94. Synytsya A, Mickova K, Synytsya A, Jablonsky I, Spevacek J, Erban V, et al. Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii*: Structure and potential prebiotic activity. *Carbohydr Polym*, 2009; 76: 548-6.

95. Sheu F, Chien PJ, Chien AL, Chen YF, Chin KL. Isolation and characterization of an immunomodulatory protein (APP) from the Jew's ear mushroom *Auricularia polytricha*. Food Chem, 2004; 87: 593-600.
96. Israilides C, Kletsas D, Arapoglou D, Philippoussis A, Pratsinis H, Ebringerov A, et al. In vitro cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinula edodes*. Phytomedicine, 2008; 15: 512-9.
97. Kwon AH, Qiu Z, Hashimoto M, Yamamoto K, Kimura T. Effects of medicinal mushroom (*Sparassis crispa*) on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. Am J Surg, 2009; 197: 503-9.
98. Batterbury M, Tebbs CA, Rhodes JM, Grierson I. *Agaricus bisporus* (edible mushroom lectin) inhibits ocular fibroblast proliferation and collagen lattice contraction. Exp Eye Res, 2002; 74(3): 361-70.
99. Sepcic K, Berne S, Potrich C, Turk T, Macek P, Menestrina G. Interaction of ostreolysin, a cytolytic protein from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus*, with lipid membranes and modulation by lysophospholipids. Eur J Biochem, 2003; 270: 1199-210.
100. Samchai S, Seephonkai P, Sangdee A, Puntumchai A, Klinhom U. Antioxidant, cytotoxic and antimalarial activities from crude extracts of mushroom *Phellinus linteus*. J Biol Sci, 2009; 9(7): 778-83.
101. Jin W, Zjawiony JK. 5-Alkylresorcinols from *Merulius incarnatus*. J Nat Prod, 2006; 69: 704-6.
102. Adams M, Christen M, Plitzko I, Zimmermann S, Brun R, Kaiser M, et al. Antiplasmodial lanostanes from the *Ganoderma lucidum* mushroom. J Nat Prod, 2010; 73: 897-900.
103. Endriga MA, Mojica ERE, Mecra FE, Lacsamana MS, Deocaris CC. Evaluation of some lectins as anti-protozoal agents. J Med Sci, 2005; 5(1): 31-4.
104. Nitha B, Janardhanan KK. Aqueous-ethanolic extract of morel mushroom mycelium *Morchella esculenta*, protects cisplatin and gentamicin induced nephrotoxicity in mice. Food Chem Toxicol, 2008; 46: 3193-9.

# Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi

## Micronucleus test for determining genotoxic damage

Vedat ŞEKEROĞLU<sup>1</sup>, Zülal ATLI-ŞEKEROĞLU<sup>1</sup>

### ÖZET

Mikronükleus (MN)'lar hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkarlar ve esas çekirdeğe dâhil olmazlar. MN'ler tam kromozom veya asentrik kromozom parçalarından köken alan oluşumlardır. MN sayısındaki artış, somatik hücrelerdeki genomik kararsızlığın göstergesidir. MN testi, fiziksel ve kimyasal ajanların hücrelerde oluşturduğu genotoksik etkinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir. Bu test mitoz bölünme ile oluşan hemen hemen tüm hücre tipleri üzerinde *in vitro* ve *in vivo* olarak uygulanabilmekte ve kromozom anormallikleri testine göre daha kolay ve hızlı sonuç vermektedir. Kültürde bir kez bölünmesini tamamlamış binükleat hücrelerde MN frekansını saptayan ve sitokalsin-B ile sitokinezin bloklanmasına dayanan metodun gelişmesi ile MN testinin güvenilirliği ve geçerliliği artmıştır. MN testi aynı zamanda, *in vitro* çalışmalarda nükleer bölünme indeksi, *in vivo* çalışmalarda ise polikromatik eritrositler ile normokromatik eritrositler arasındaki oran kullanılarak sitotoksitenin tahmin edilmesini de sağlamaktadır. İnsan ve diğer türler çevrelerinde bulunan çok sayıda farklı kimyasal ve fiziksel etkenlere maruz kalmaktadır. Bu nedenle kimyasal ve fiziksel faktörlerin potansiyel riskleri ve olumsuz etkilerini değerlendiren genotoksisite çalışmaları giderek daha çok önem kazanmaktadır. MN testi; fiziksel etkenlerin, ilaçların, çevresel kirlenmeler ve gıda katkı maddeleri gibi günlük yaşamda sıklıkla maruz kaldığımız her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve kanserojenik potansiyellerinin ve güvenilirliklerinin araştırılmasını, kanser riskinin tahmin edilmesini ve

### ABSTRACT

Micronuclei (MN) are formed during mitosis and do not integrate in the main nucleus. They may arise from a whole lagging chromosome or an acentric chromosome fragment. An increase of MN frequency indicates genomic instability. The MN test is commonly used to determine the genotoxic effects of chemical and physical agents on somatic cells. It is applied to all types of cells reproducing by mitosis *in vitro* and *in vivo*, and it is easier and faster to perform than the chromosome aberration assay. With the development of the *in vitro* cytochalasin-B block method for detecting MN frequency in binuclear cells, its reliability and validity has been increased. At the same time, the test enables an estimation of cytotoxicity using the frequency of nuclear division index in *in vitro* studies, and the ratio between polychromatic erythrocytes and normochromatic erythrocytes in *in vivo* studies. Human beings and other species are exposed to a large number of chemical and physical factors in their environment. Therefore, the genotoxic studies about the adverse effects and potential risks of those factors gain importance exponentially. The MN test is a practical bio-monitoring test that provides an investigation tool on genotoxic and carcinogenic potentials and reliability of physical agents, drugs and all types of other chemical such as pollutants, food additives to which people are exposed daily, and it helps to predict and monitor the cancer risk. The MN technique,

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ORDU

İletişim / Corresponding Author : Zülal ATLI-ŞEKEROĞLU

Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ORDU

Tel : +90 452 234 50 10 - 16 67 E-posta / E-mail : zulalas@odu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 07.03.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 25.04.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.06977

Şekeroğlu V, Atli-Şekeroğlu Z. Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 241-52.

kanserin izlenmesini sağlayan oldukça kullanışlı bir biyoizlem testidir. Basitliği, güvenilirliği, geçerliliği ve farklı hücre tiplerine uygulanabilirliği gibi avantajlara sahip olması nedeniyle yıllardır kullanılmakta olan MN testinin, gelecekte de mutajenitenin belirlenmesi ve önlenmesinde önemli bir rolü olacaktır. Bu derlemenin amacı hücrelerdeki genetik hasarın indirekt göstergesi olarak değerlendirilen MN tekniği hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Sözcükler:** Mikronükleus testi, kromozom hasarı, genotoksisite

which has been used for many years due to its advantages such as simplicity, reliability, validity and applicability to different types of cells, will also carry on an important role in the future in the evaluation and prevention of mutagenicity. The aim of this review is to give information about the MN technique, which is considered to be an indirect indication for genetic damage in cells.

**Key Words:** Micronucleus technique, chromosome damage, genotoxicity

## GİRİŞ

Mikronükleus (MN)'lar hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu oluşumla genellikle hücre siklusünü kontrol eden genlerdeki eksikliklerden, mitotik iğdeki hatalardan, kinetokordan veya mitotik aygıtın diğer parçalarından ve kromozomal hasarlardan kaynaklanmaktadır. MN sayısındaki artış, çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Anöploidiyi uyaran ajanlar, sentromer bölünme hatalarına ve iğ iplikçiklerinde fonksiyon bozukluklarına yol açarak; klastojenler ise kromozom kırıkları oluşturarak MN oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle hücrelerde MN sayısında artış saptanması somatik hücrelerdeki genomik kararsızlığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (1-5).

MN testi; skorlanması oldukça kolay, ekstra kültür işlemi basamağı olmadan uygulanabilen ve farklı hücre tiplerinde kullanılabilen bir testtir. MN testi, klastojenik etkili bileşikler tarafından oluşturulan kromozomal hasarların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan standart genotoksisite test sistemi içerisinde yer alır ve *in vivo* ve *in vitro* olarak uygulanabilir. MN'ler hücre döngüsü boyunca meydana gelen hasar nerede olursa olsun hücre bölünmesi süresince oluşur. Aksine, kromozomal

aberasyonlar, hücre döngüsü aşamalarının herhangi birinde meydana gelebilir (6). Ayrıca, sitogenetik harabiyetin tespitinde, kromozom analizine göre kolay uygulanabilmesi, daha fazla sayıda hücre sayılması ve istatistiksel yönden daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi gibi avantajları sayesinde yaygın kullanım alanı bulan bir tekniktir (1-3, 5, 7-13).

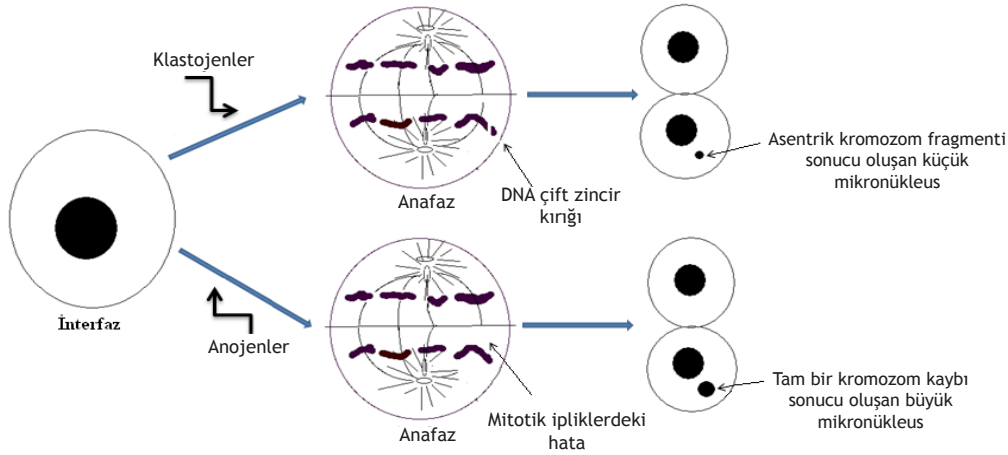
## MN TESTİNİN GELİŞİMİ

MN testi 1950'lerde bitki hücrelerinde kromozom hasarının ölçülmesinde, 1970'lerde hayvan hücrelerinde ve daha sonra kültüre edilmiş insan lenfositlerinde kimyasal karsinojenleri belirlemeye yönelik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır (5, 7, 13). Birçok araştırmacı MN testi için çeşitli teknikler kullanmışlardır. Bunların başında lenfosit hücre kültürleri ve direkt kemik iliği veya periferik kan hücrelerinin analizi gelmektedir. Bazı araştırmacılar geliştirdikleri modifiye metotlarla anöploidiye yol açan ajanlar ile klastojenleri birbirinden ayırmada MN büyüklük farkından yararlanmışlardır. Klastojenlerce uyarılan hücrelerde asentrik kromozomal fragmentler içeren küçük ebatlı MN'ler oluşmasına rağmen, anojenlerce uyarılan hücrelerde tam kromozom içeren daha büyük ebatlı MN'ler ortaya çıkmaktadır (14-16) (Şekil 1). Eastmond ve Tucker (17) aynı amaçla antikinetokor antikoranları kullanarak kinetokor pozitif MN'lerin tam bir kromozom, kinetokor negatif MN'lerin ise asentrik

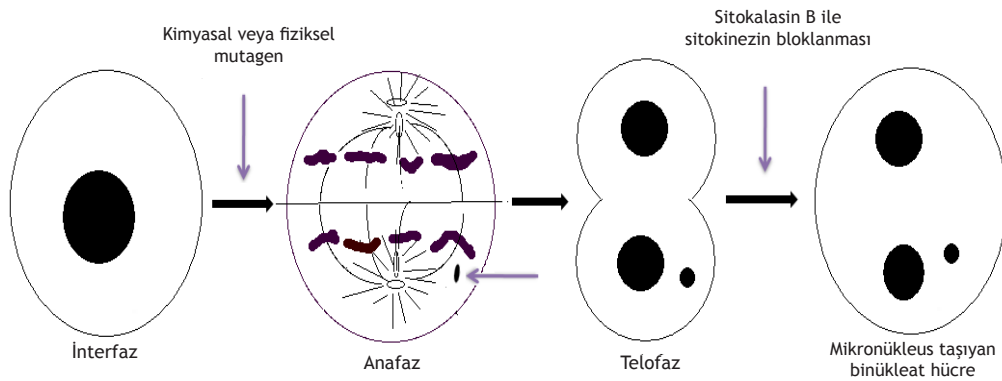
kromozom fragmenti içerdiğini ve bu yöntemin anöploidi uyaran ajanları klastojenlerden ayırmada daha kesin bir yol olduğunu vurgulamışlardır. Daha sonra Fenech ve Morley (18) tarafından, küf mantarlarının metabolitlerinden olan sitokalsin-B (Cyt-B) ile mitoz geçiren hücrelerde sitokinezi durdurma esasına dayanan ve bir hücre siklusunu tamamlayan hücrelerin binükleer görünümüyle ayırt edilmesine olanak sağlayan modifiye bir teknik geliştirilmiştir (Şekil 2). Cyt-B, bölünen hücrenin ikiye ayrılmasını uyaran mikrofilamentleri oluşturacak olan aktin molekülüne bağlanarak aktin polimerizasyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun dolaylı olarak

bağlı tüm hareketler engellenmekte ve sitokinez inhibe olmaktadır. Sitokinezi bloklayıcı metodu ile bazı kinetik problemler ortadan kalkmış ve *in vitro* MN tekniğinin uygulanmasındaki güvenilirlik artmıştır (4, 5, 11, 19).

Standart lenfosit kültürlerine uygun konsantrasyonda Cyt-B eklenmesiyle, çekirdek bölünmesini tamamlamış ancak sitoplazmik bölünmesini gerçekleştirememiş çift çekirdekli hücrelerde, MN bulunduran hücrelerin oranı tespit edilmektedir (5, 18). Sitokinezi bloklanmış hücrelerde binükleat hücreler ve MN sayımında şu kriterler kullanılmaktadır (11, 15, 20):



Şekil 1. Klastojenler ve anojenler tarafından uyarılan hücrelerdeki MN'ler.



Şekil 2. Sitokinezin bloklanması yöntemiyle MN içeren binükleat hücrenin oluşumu.

1. Hücreler çift nükleusa sahip olmalıdır ve belirgin sitoplazmasıyla yuvarlak veya oval görünümlü olmalıdır.

2. Nükleuslar belirgin nükleus zarıyla çevrili yuvarlak veya oval olmalıdır.

3. MN çapı ana nükleusun 1/3'ü kadar veya daha küçük olmalıdır.

4. MN'ler yuvarlak ve oval şekillerde olmalıdır.

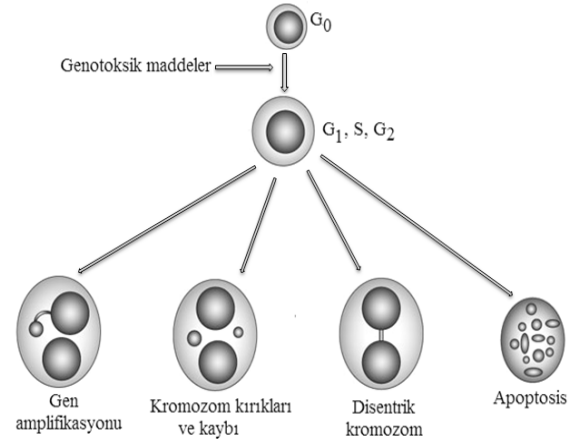
5. MN'ler ana nükleustan açık bir şekilde ayrılmış olmalıdır veya mikronükleer sınırlar nükleer sınırlardan ayırt edilebilir olmalıdır.

6. Boya alma yoğunluğunun ana nükleus ile aynı olmalıdır.

7. Sadece sitokinezi bloke edilmiş çift çekirdekli hücrelerdeki MN'lerin sayılması esas alınmalıdır.

Bu modifiye yöntem ile hücrelerin sadece MN içerip içermediği saptanmakta ve bu sayım işlemi kromozom anormallikleri testine göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Bütün halde kromozom şeklinde MN oluşumuna neden olan ve kromozomal anormallik testleriyle çalışılması güç olan anöploidiyi indükleyici ajanlar da bu testle kolaylıkla saptanabilmektedir (19, 21). Ayrıca kimyasal bir madde uygulanmış hücrelerden oluşan yavru hücrelerdeki MN'lerin incelenmesi, en az bir hücre bölünmesi yoluyla yavru hücrelere geçen genetik hasarı ifade etmektedir. Yani iki çekirdekli hücrelerdeki MN'lerin sayılması ile hücrenin bir kez bölünmüş olduğu ispatlanmış olur. Sitokinezi bloklanmış hücrelerde MN yöntemi kullanılarak kromozom kırıkları, kromozom kaybı, disentrik kromozom oluşumu gibi yeniden düzenlenmeler, gen amplifikasyonu ve apoptosiz gibi olayların frekansı da değerlendirilebilir. MN içeriğindeki kromozomal fragmentler, direkt DNA kırıklarından veya DNA sentez hatalarından kaynaklanabilir. Onarılmamış kromozom kırıkları, bir disentrik kromozom ve bir asentrik fragment oluşumu ile yeniden düzenlenmelere öncüllük edebilir. Genellikle disentrik kromozomların sentromerleri anafazda nükleuslar arasında nükleoplazmik köprü

oluşturur ve asentrik fragment MN'yi oluşturur. Asentrik fragmentlerin ve kromatid veya kromozom kırıklarının veya tam bir kromozomun anafazda geri kalması sonucu oluşan MN'ler, telofazdaki nükleusların dışında kalan küçük nükleuslar olarak görülmektedir (Şekil 3) (19, 22).



Şekil 3. Sitokinezi bloklanmış MN yöntemi ile bazı sitogenetik anormalliklerin tayin edilmesi.

## MİKRONÜKLEUS TEST PROTOKOLÜ

### A. Hücre Tipleri

MN testi mitoz geçiren tüm bitki, hayvan ve insan hücrelerinde, fiziksel ve kimyasal ajanların oluşturduğu genotoksik etkinin belirlenmesinde kullanılabilir. Daha çok kan ve kemik iliği hücrelerine uygulanan bir yöntem olmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda karaciğer, akciğer, solungaç, böbrek, bağırsak, embriyo, ağız epitel hücreleri, üriner epitel hücreleri, deri fibroblastları ve yumurtalık hücreleri gibi pek çok hücreye de MN testi uygulanmıştır. Farklı hücre çeşitlerine uygulanabilen MN testi, farklı organizmalar üzerinde de kullanılmaktadır. Bu amaçla insan lenfositleri, fare, sıçan, balık, kurbağa, midye, salyangoz ve bitkiler test organizması olarak kullanılmıştır (5, 6, 23-25). MN testi insanlarda genotoksisiteyi belirlemek amacıyla çoğunlukla periferik kan lenfositlerinde uygulanır. Çünkü

yapılan çalışmalarda, kanser hastalarından alınan periferik kan lenfositlerindeki MN frekansında belirlenen artış, kanser oluşan hedef dokudaki MN frekansı kadar bulunmuştur (1, 2, 4, 9, 10). Lenfosit kültürlerindeki çalışmalara paralel olarak MN tekniği, eksfoliyatif hücrelere de uygulanmıştır (26). Bu teknik sayesinde ağız, burun, bronş ve ürotelyal eksfoliyatif hücrelerde kimyasalların ve enfeksiyonların etkilerini değerlendirmek mümkün olmuştur (27, 28).

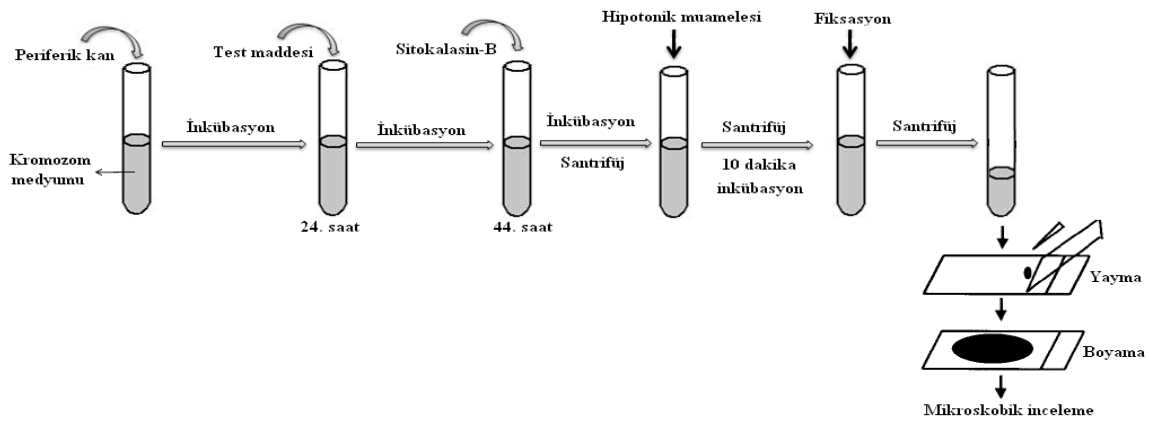
### B. *In Vitro* MN Testi

*In vitro* MN testinde, hücrelerin mitoz bölünme geçirmesini sağlayan kromozom medyumunu bulunan steril tüplere, periferik kan örneklerinden alınan yeterli miktar steril şartlarda ekilir ve hücre kültürü inkübasyona bırakılır. Eğer kimyasal bir maddenin genotoksik etkisi incelenmek isteniyorsa, kültürler genellikle 24. saatte test bileşiği ilave edilir ve 48 saat boyunca test maddesi ile muamele edilir. Kültür tüpleri inkübasyona bırakıldıktan sonra, sitokinezi engelleyerek iki nükleuslu hücre oluşumunu sağlamak için, kültürün bitimine 24 saat kala (inkübasyonun başlangıcından 44 saat sonra) bütün tüplere Cyt-B ilave edilir. Kültür süresinin bitiminde tüpler santrifüjlenerek süpernatant atılır ve tüplere hipotonik eriyik ilave edilerek yaklaşık 10 dakika 37°C'de inkübasyona bırakılır. Süre sonunda tüpler santrifüjlenerek, tüplere glasiyal asetik asit ve metanol karışımından oluşan fiksatif ilave edilir.

İlk fiksatif ile oda sıcaklığında muamele edildikten sonra tüpler tekrar santrifüj edilir ve bu işlem tüpte kalan sıvının berraklaştığı görülünceye kadar 2-3 kez tekrarlanır. Daha sonra tüplerdeki sıvı lamların üzerine damlatılarak preparatlar hazırlanır. MN'lerin boyanması için preparatlar Giemsa-tampon boya eriyiğinde boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir (11, 29, 30) (Şekil 4).

**1. MN Sayısının Saptanması :** MN sayısını belirlemek amacıyla her bir preparatta genellikle 2000 binükleat hücre incelenir ve bu hücreler içerisinde MN taşıyanlar belirlenir (Şekil 5). Ayrıca incelenen binükleat hücrelerde toplam MN sayısı saptanarak, MN taşıyan binükleat hücrelerin oranı ve toplam MN sayısının incelenen binükleat hücre sayısına bölünmesiyle hücre başına düşen MN ortalaması ve % MN hesaplanır (11, 20).

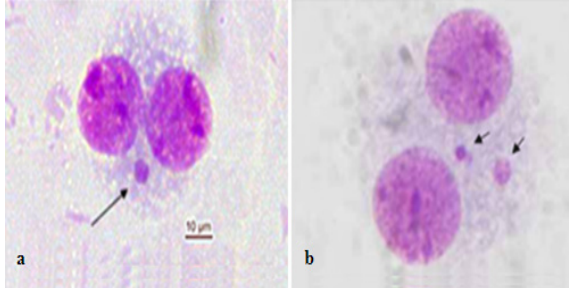
**2. Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi:** Sitotoksiste, büyük oranda DNA'daki bazların modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır. Nükleer bölünme indeksi (NBI) ve mitotik indeks (MI) yeterli hücre proliferasyonu ve sitotoksiteyi göstermek için kullanılan indikatör testlerdir. MI ve/veya NBI'daki bir azalma hücre döngüsündeki bir inhibisyonu ve hücrenin proliferasyon kapasitesindeki bir kaybı yansıtır. Bu testler bazı kimyasalların hücrelerdeki etki mekanizması hakkında önemli bilgiler de vermektedir



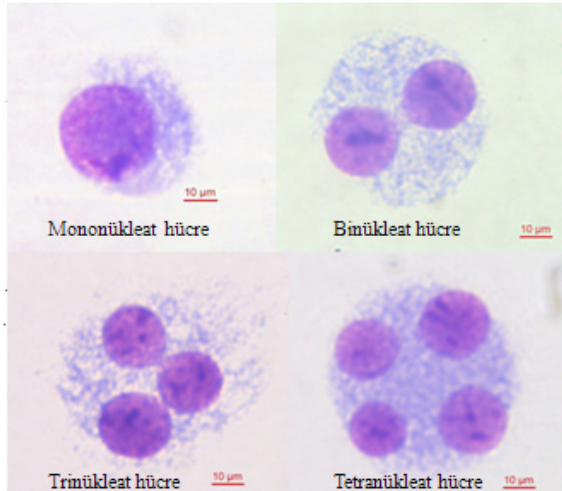
Şekil 4. *In vitro* MN test protokolü.

(31-34). Ayrıca sitotoksosite ve tümör oluşumu arasındaki ilişki pek çok araştırmada gösterilmiştir (35).

Her bir test maddesi için hazırlanan preparatlardan genellikle 2000 hücre sayılarak, bu hücreler arasından mononükleat (bir nükleuslu), binükleat (iki nükleuslu), trinükleat (üç nükleuslu) ve tetranükleat (dört nükleuslu) olanların oranı saptanır (Şekil 6). Bu orandan yola çıkarak aşağıdaki formüle göre NBI hesaplanır. NBI'nın hesaplanması kimyasal veya fiziksel bir maddenin sitotoksik etkisini göstermede önemli bilgiler sağlar (17, 36, 37).



Şekil 5. a- Bir MN, b- İki MN içeren binükleat hücreler.



Şekil 6. Mononükleat, binükleat, trinükleat ve tetranükleat hücreler.

$$NBI = (MI + 2MII + 3MIII + 4MIV) / N$$

(MI: Bir nükleuslu hücreler, MII: İki nükleuslu hücreler, MIII: Üç nükleuslu hücreler, MIV: Dört nükleuslu hücreler ve N: Toplam hücre sayısı)

### C. *In Vivo* MN Testi

Lenfosit kültürlerindeki çalışmalara paralel olarak MN tekniği, *in vivo* olarak da uygulanmaktadır. Memeli *in vivo* MN testi, *in vitro* test sistemlerinden elde edilen mutajenik etkinin daha detaylı araştırılmasına ve bileşiğin *in vivo* metabolizması, farmakokinetiği ve DNA onarım süreçleri gibi faktörlerin değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır (7, 12, 38-40). En sıklıkla kullanılan *in vivo* MN testi, memeli eritrositlerindeki MN sıklığının belirlendiği testtir. Bu test genellikle kemik iliğinde ve/veya periferik kan hücrelerindeki eritrositlerin analizi yapılarak, test edilen bileşiğin kromozomal hasar oluşturup oluşturmadığının saptanmasında kullanılır (7, 12, 38-40).

Kemik iliği yetişkin kemiricilerde temel hematopoietik organdır. Çeşitli kimyasal maddelerin uygulanması hematopoietik hücrelerin bölünmeleri sırasında, kromozom hasarına veya mitoz bölünmenin engellenmesine yol açmaktadır (41). Eritropoezis aşamasında son mitozdan sonra kemik iliğindeki eritroblastlar polikromatik eritrositlere (PCE) dönüşürken çekirdeklerini kaybetmekte ve bu sırada meydana gelen kromozomal hasar sitoplazmada MN oluşumuna neden olmaktadır. MN içeren tam olarak olgunlaşmamış (polikromatik) eritrosit sayısındaki artış kromozomal hasarın veya anafaz gecikmesi sonucu meydana gelen sitogenetik hasarın bir göstergesidir (14, 40, 42).

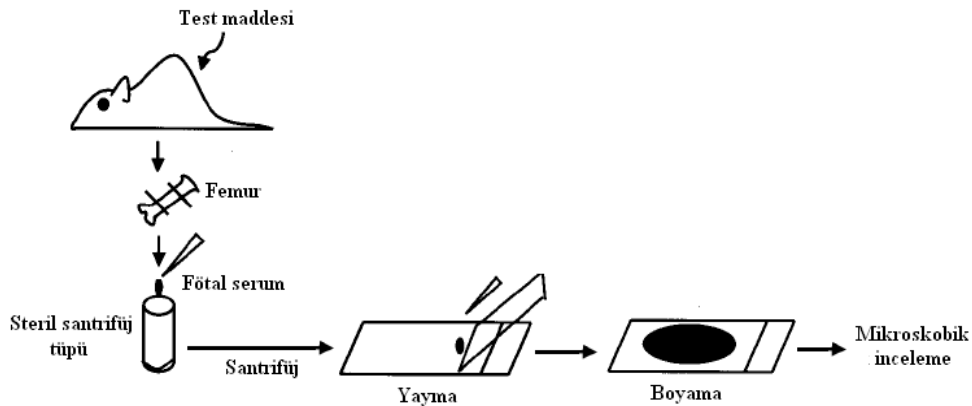
Genellikle *in vivo* MN çalışmalarında periferik kan daha az değişkenlik gösterdiğinden daha iyi çalışılmaktadır. Fakat kemiricilerde dalak, MN taşıyan PCE'leri seçici olarak uzaklaştırdığı için MN çalışmalarında rodentler kullanıldığı zaman dolaşım kanı yerine kemik iliği tercih edilmektedir (43). Kemik iliği preparatları ilk kez Schmid (7)

tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemle göre; test maddesinin hayvanlara uygulanmasından belirli süre sonra hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile öldürülüp, femurlar çıkarılır ve femura ait kemik iliği, içerisinde fetal serum ihtiva eden enjektör ile santrifüj tüpüne aktarılır. Kemik iliği numunesi santrifüj edilir ve süpernatant atılır. Geride kalan kısma bir miktar fetal serum konularak süspansiyon edilir ve temiz lamlar üzerine yayılır. Lamlar May- Grunwald boyası ile boyanarak incelemeye hazır hale getirilir (Şekil 7).

**1. MN Sayısının Belirlenmesi:** Işık mikroskopunda her preparat üzerinde rastgele 1000 adet PCE sayılır ve bunların içerisindeki MN taşıyanların sayıları tespit edilerek yüzdeleri çıkarılır (Şekil 8) (41). PCE'ler gelişimlerinin ara aşamasında olan, olgun olmayan eritrositlerdir. Yapılarında hâlâ ribozom bulundurlar ve ribozomların boyanma özelliklerinden dolayı, gelişimlerini tamamlamış olgun normokromatik eritrositlerden (NCE) ayırt edilebilirler (12). NCE'ler ışık mikroskopunda sarımsı turuncu renkte görülürken, daha büyük olan PCE'ler mavi-yeşil arası bir renkte görülmektedirler. PCE'lerin içerisinde oluşan MN'ler ise, ana çekirdeğin üçte bir ya da daha az çapında, boyanma özelliği ana çekirdeğin boyanma özelliği ile aynı, yuvarlak şekilli, koyu mavi renkli olması nedeni ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedirler (Şekil 8) (44).

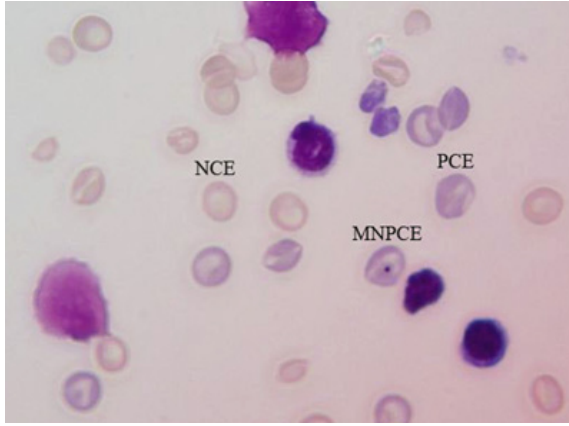
**2. Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi:** MN testi, uygulanan kimyasalın olgun olmayan PCE'lerde oluşturduğu kromozom kayıpları ve hasarlarının dolaşım kanındaki olgun NCE'nin oluşumu üzerindeki etkisini de belirlemektedir. PCE ile NCE arasındaki oran kemik iliği hücrelerini etkileyen kimyasal maddenin toksisitesini göstermesi açısından önemli bir indekstir (41, 44). Kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman kimyasal ile muamele edilen hayvanlardaki PCE/NCE oranında gözlenen önemli azalma, uygulanan kimyasal maddenin kemik iliğine ulaştığını ve nükleuslu öncü eritrosit hücrelerinin çoğalmasını ve olgunlaşmasını engelleyerek eritrosit oluşumunu azalttığının ve toksik etki meydana getirdiğinin bir göstergesidir (41,44,45). Test maddesinin sitotoksitesini, rutin olarak sitotoksik etki gösteren kimyasal ile muamele sonrasında NCE'den yana artması ile gösterilen PCE'nin NCE'ye oranı ile tespit edilmektedir. Kimyasal ile muamele edilen hayvanlarda PCE/NCE oranının kontrol grubuna kıyasla önemli derecede azalması, uygulanan kimyasal maddenin kemik iliğine ulaştığını, nükleuslu hücrelerinin bölünmesi ve olgunlaşmaları üzerinde toksik etki meydana getirdiğini göstermektedir (41, 44).

*In vivo* kemik iliği MN testlerinde Cyt-B kullanılmaksızın genellikle kemik iliğindeki veya kandaki PCE'lerdeki MN sıklığı tespit edilmesine karşın, Uma Devi ve ark. (46) fibrosarkom, B16 F1



Şekil 7. *In vivo* MN test protokolü.

melanom C57 BL ve Ehrlich asit karsinomlu farelere tekrarlayan farklı dozlarda Cyt-B enjekte ederek, *in vivo* olarak sitokinezi bloklanmış binükleat tümör hücrelerinde MN oranını tespit etmişlerdir. Şekeroğlu (47), ratlara Cyt-B enjekte ederek, *in vivo* olarak sitokinezi bloklama yöntemini ilk kez kemik iliği hücrelerine uygulamış ve bu yöntemle bazı insektisitlerin kemik iliğinde binükleat hücrelerdeki MN sıklığına etkisini incelemiştir (Şekil 9). Tıpkı *in vitro* MN testinde olduğu gibi sitokinezi bloklama metodunun *in vivo* olarak da uygulanması, bu tekniğinin *in vivo* çalışmalarındaki güvenilirliğini daha da artıracaktır.

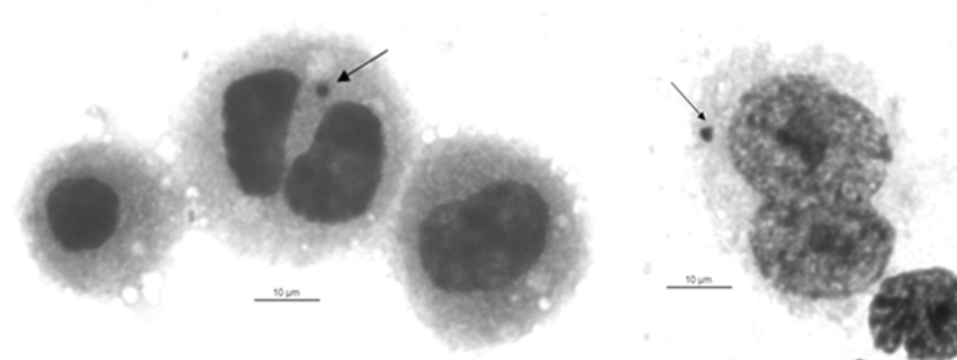


Şekil 8. Kemik iliğindeki normal polikromatik (PCE) ve normokromatik (NCE) eritrositler ve MN taşıyan polikromatik eritrosit (MNPCE) (44).

### MN TESTİNİN KULLANIM ALANLARI

1980'den sonra özellikle deney hayvanlarıyla gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda, kimyasal ve fiziksel ajanların sebep olduğu sitogenetik harabiyetin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılan MN çalışmalarının sayısı çok hızlı bir şekilde artmıştır. Günümüzde MN testi genotoksik, sitotoksik ve karsinojenik ajanların hücre genomu ve viabilitesi üzerine etkilerinin analizinde başarıyla kullanılmaktadır (4, 5). MN testi başlıca; kromozomları etkileyebilecek fiziksel etkenlerin (UV ve irradyasyon gibi) ve her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve karsinojenik potansiyellerinin tespitinde, ilaçların piyasaya sürülmeden önce toksik etkilerini ve güvenilirliğini araştırmada, kanserden korunmada ve kanserin izlenmesinde bir biyoizlem testi olarak yaygın kullanılmaktadır (1, 4, 5).

Kullanım alanlarından biri olan kanser genetiğinde de hastalığın tanısının konulması ve takibinin yapılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu teknik hücrelerin morfolojik bozukluğunu, kromozom kırıklarını, premalign değişiklikleri ve kanseri gösterebildiğinden bir biyomarker olarak değerlendirilebilmekte ve karsinojenlere maruz kalmış bireylerde artmış kanser riskini göstermek amacıyla kullanılabilir (27, 48-52). Tedavinin yanı sıra hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan ikincil kromozomal değişikliklerin tespiti için oldukça kullanışlı bir yöntemdir (4, 10, 13, 19, 26, 27, 50, 53).



Şekil 9. Sitokinezi bloklanmış kemik iliği hücrelerindeki MN'ler (Şekeroğlu, 2010).

Ayrıca iyonize radyasyonun ve mikro dalga ışınların klastojenik etkisinin ortaya çıkarılmasında da geniş bir yer tutmaktadır (50, 54-56).

MN testi sigara, pestisitler, nanomateryaller, gıda katkı maddeleri ve diğer birçok kimyasal maddeler, parazitik enfeksiyonlar gibi çevresel ve mesleki etkileri değerlendirebilmek için de kolaylıkla kullanılmaktadır (6, 9, 33, 35, 40, 47, 48, 57-64).

İlaçların genotoksik etkilerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bu test, hem yeni üretilen ilaçların mutajenik etkilerinin önceden gözlenebilmesini hem de ilaç kullanan kişilerdeki genotoksik etkilerin belirlenmesini sağlamasından dolayı ilaç şirketleri ve farmakolojik çalışmalar için giderek değeri artan bir test haline gelmiştir. Ayrıca ilaçların genotoksik bakımdan güvenilirliğini gösterdiğinden insan sağlığı için de önemi büyüktür (65, 66).

## SONUÇ

Yapılan araştırmalar, çevremizde sayıları her geçen gün artan çeşitli kimyasal maddelerin küçük miktarlarının bile genotoksik, mutajenik veya karsinojenik olabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, bu etkilere sahip olma potansiyeli taşıyan fiziksel ve kimyasal ajanların başlıca insan genomu için mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilere sahip olup olmadıklarının ortaya çıkarılması son derece önemlidir. Çünkü genetik toksisite testlerinde alınan pozitif sonuçlar mutajenik olan birçok maddenin aynı zamanda karsinojenik de olduğunu göstermektedir. Çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak değerlendirilen ve kolay uygulanabilen *in vivo* ve *in vitro* MN testi, organizmayı etkileyen ajanların sitogenetik etkilerini belirlemek için yapılabilecek her türlü tarama çalışmasında güvenle kullanılabilir bir genotoksisite testidir.

## KAYNAKLAR

1. Vanparys P, Vermeiren F, Sysmans M, Temmerman R. The micronucleus assay as a test for the detection of aneugenic activity. *Mutat Res*, 1990; 244: 95-103.
2. Kirsch-Volders M, Elhajouji A, Cundari E, Van Hummelen P. The *in vitro* micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction. *Mutat Res*, 1997; 392(1-2): 19-30.
3. Stopper H, Müller OS. Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: A Minireview. *Toxicol In Vitro*, 1997; 11: 661-7.
4. Choy WN. 2001. Genetic toxicology and cancer risk assessment. New York: Marcel Dekker, 2001: 163-86.
5. Demirel S, Zamani A. MN tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 2002; 12(3): 123-7.
6. Yırtıcı Ü. Tartrazinın Cyprinus carpio'daki genotoksik etkisinin MN yöntemi ile araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007.
7. Schmid W. The micronucleus test. *Mutat Res*, 1975; 31: 9-15.
8. Garewal HS, Ramsey L, Kaugars G, Boyle J. Clinical experience with the micronucleus assay. *Cellular Biochem*, 1993; 17: 206-12.
9. Cheng TJ, Christiani DC, Xu X, Wain JC, Wiencke JK, Kelsey KT. Increased micronucleus frequency in lymphocytes from smokers with lung cancer. *Mutat Res*, 1996; 349: 43-50.
10. Duffaud F, Orsiere T, Villani P, Pelissier AL, Volot F, Favre R et al. Comparison between micronucleated lymphocytes rates observed in healthy subject and cancer patients. *Mutagenesis*, 1997; 12: 227-31.

11. Fenech M. The *in vitro* micronucleus technique. *Mutat Res*, 2000; 455: 81-95.
12. Krishna G, Hayashi M. In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutat Res*, 2000; 455: 155-66.
13. Widel M, Kolosza Z, Jedrus S, Lukaszczyk B, Raczek-Zwierzycza K, Swierniak A. Micronucleus assay *in vivo* provides significant prognostic information in human cervical carcinoma: The updated analysis. *Int J Radiat Biol*, 2001; 77: 631-6.
14. Von Ledebur MM, Schmid W. The micronucleus test: Methodological aspects. *Mutat Res*, 1973; 19: 109-17.
15. Heddle JA, Countryman RI. The production of micronuclei from chromosome aberration in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat Res*, 1976; 41: 321-32.
16. Högstedt B, Karlsson A. The size of micronuclei in human lymphocytes varies according to inducing agent used. *Mutat Res*, 1985; 156: 229-32.
17. Eastmond DA, Tucker JD. Identification aneuploidy inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ Mol Mutagen*, 1989; 13: 34-43.
18. Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: Effect of *in vivo* ageing and dose X-irradiation. *Mutat Res*, 1986; 161: 193-8.
19. Aardema JM, Kirsch-Volders M. The *in vitro* micronucleus assay. In Choy WN, eds. *Genetic toxicology and cancer risk assesment*. New York. Marcel Dekker, 2001; 163-86.
20. Titenko-Holland N, Windham G, Kolachana P, Reinisch F, Parvatham S, Osorio AM et al. Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay *in vitro* and *in vivo*: a study of malathion-exposed workers. *Mutat Res*, 1997; 388(1): 85-95.
21. Lorge E, Lambert C, Gervais V, Becourt-Lhote N, Delongea L, Claude N. Genetic toxicity assessment: employing the best science for human safety evaluation. Part II: Performances of the *in vitro* micronucleus test compared to the mouse lymphoma assay and the *in vitro* chromosome aberration assay. *Toxicol Sci*, 2007; 96(2): 214-7.
22. Surralles J, Xamena N, Creus A, Catalan J, Norppa H, Marcos R. Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res*, 1995; 341: 169-84.
23. Al-Sabti K. Comparative micronucleated erythrocyte cell induction in three cyprinids by five carcinogenic-mutagenic chemicals. *Cytobios*, 1986; 47: 147-54.
24. Cotelle S, Masfaraud J, Ferard J. Assessment of the genotoxicity of contaminated soil with the Allium/Vicia-micronucleus and the Tradescantia micronucleus assays. *Mutat Res*, 1999; 426: 167-71.
25. Djomo JE, Ferrier V, Bekaert C. Amphibian micronucleus test *in vivo* (Jaylet Test) to evaluate the genotoxicity of petrochemical waste waters. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2000; 65: 168-74.
26. Stich HF, Stich W, Parida BB. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: Betel quid chewers. *Cancer Lett*, 1982; 17: 125-34.
27. Stich HF, Rosin MP. Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and intervention. *Cancer Lett*, 1984; 22: 241-53.
28. Rosin MP, Gilbert AM. *Modulation of genotoxic effects in humans: Mutation and the environment*. NewYork. Wiley-Liss, 1990; 51-9.
29. Rothfuss A, Schutz P, Bochum S, Volm T, Eberhardt E, Kreienberg R et al. Induced micronucleus frequencies in peripheral lymphocytes as a screening test for carriers of a BRCA1 mutation in breast cancer families. *Cancer Res*, 2000; 60: 390-4.
30. Kirsch-Volders M, Sofuni T, Aardema M, Albertini S, Eastmond D, Fenech M et al. Report from the *in vitro* micronucleus assay working group. *Mutat Res*, 2003; 540: 153-63.
31. Rojas E, Herrera LA, Sordo M, Gonsebatt ME, Montero R, Rodriguez R et al. Mitotic index and cell proliferation kinetics for the identification of antineoplastic activity. *Anti-Cancer Drug*, 1993; 4: 637-40.
32. Anderson D, Jenkinson PC, Dewdney RS, Franis AJ, Godbert P, Butterworth KR. Chromosome aberrations, mitogen-induced blastogenesis and proliferative rate index in peripheral lymphocytes from 106 control individuals of U.K. population. *Mutat Res*, 1988; 204: 407-20.
33. Lopez Nigro MM, Palermo AM, Mudry MD, Carballo MA. Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. *Toxicol In Vitro*, 2003; 17: 35-40.
34. Seligmann IC, Lima PD, Cardoso PC, Khayat AS, Bahia MO, Buchi DF et al. The anticancer homeopathic composite "Canova Method" is not genotoxic for human lymphocytes *in vitro*. *Genet Mol Res*, 2003; 2(2): 223-8.

35. Albert RE, Magee PS. The tumorigenicity of mutagenic contact sensitizing chemicals. *Risk Anal*, 2000; 20(3): 317-25.
36. Fenech M. The Advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutat Res*, 1997; 392: 11-18.
37. Yavuz Kocaman A, Topaktaş M. In vitro evaluation of the genotoxicity of acetamiprid in human peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen*, 2007; 48: 483-90.
38. Heddle J. A rapid *in vivo* test for chromosome damage. *Mutat Res*, 1973; 18: 187-90.
39. Hayashi M, Mac Gregor JT, Gatehouse DG, Adler ID, Blakey DH, Dertinger S et al. In vivo rodent erythrocyte micronucleus assay: Aspects of protocol desing including repeated treatments, integration with toxicity testing, and automated scoring. A report from the international work shop on genotoxicity test procedures (IWGTP). *Environ Mol Mutagen*, 2000; 35: 234-52.
40. Üstün F. Albendazol'ün olası genotoksitesitesi üzerine askorbik asitin etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
41. Lambert IB, Singer TM, Boucher SE, Douglas GR. Detailed review of transgenic rodent mutation assays. *Mutat Res*, 2005; 590: 1-280.
42. MacGregor TJ, Heddle AJ, Hite M, Margolin HB, Ramel C, Salamone MF et al. Guidelines for the conduct of micronucleus assays in mammalian bone marrow erythrocytes. *Mutat Res*, 1987; 189: 103-12.
43. Paulsson B, Kotova N, Grawé J, Henderson A, Granath F, Golding B et al. Induction of micronuclei in mouse and rat by glycidamide, genotoxic metabolite of acrylamide. *Mutat Res*, 2003; 535: 15-24.
44. Yener Y, Dikmenli M. Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after acrylamide treatment. *Food Chem Toxicol*, 2009; 47 (8): 2120-3.
45. Cicchetti R, Bari M, Argentin G. Induction of micronuclei in bone marrow by two pesticides and their differentiation with CREST staining: an *in vivo* study in mice. *Mutat Res*, 1999; 439: 239-48.
46. Uma Devi P, Satish Rao BS, Kamath R. A method to score micronuclei *in vivo* using cytochalasin B-induced cytokinesis block. *Mutat Res*, 1998; 401: 33-7.
47. Şekeroğlu V. Thiocloprid ve deltamethrin insektisitlerinin tek başlarına ve karışım halinde kullanıldıkları zaman sıçan kemik iliği hücrelerinde *in vivo* genotoksik etkileri. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
48. Lehucker-Michel MP, Di-Giorgio C, Amara YA, Laget M, Botta A. The micronucleus assay in human exfoliated urothelial cells: Effects of smoking. *Mutagenesis*, 1995; 10: 329-32.
49. Moore LE, Warner ML, Smith AH, Kalman D, Smith MT. Use of fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. *Environ Mol Mutagen*, 1996; 27: 176-84.
50. Jagetia GC, Jayakrishnan A, Fernandes D, Vidyasagar MS. Evaluation of micronuclei frequency in the cultured peripheral blood lymphocytes of cancer patients before and after radiation treatment. *Mutat Res*, 2001; 491: 9-16.
51. Guzman P, Sotelo-Regil RC, Mohar A, Gonsebatt ME. Positive correlation between the frequency of micronucleated cells and dysplasia in papanicolaou smears. *Environ Mol Mutagen*, 2003; 41: 339-43.
52. Olaharski A, Sotelo R, Solorza-Luna G, Gonsebatt ME, Guzman P, Mohar A et al. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 3317-43.
53. Wang Y, Hopwood VL, Hu P, Lennon A, Osterberger J, Glassman A. Determination of secondary chromosomal aberrations of chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2004; 153: 53-6.
54. Oliveira NG, Castro M, Rodrigues AS, Gonçalves IC, Cassapo R, Fernandes AP et al. Evaluation of the genotoxic effects of the boron neutron capture reaction in human melanoma cells using the cytokinesis block micronucleus assay. *Mutagenesis*, 2001; 16: 369-75.
55. Koyama S, Nakahara T, Wake K, Taki M, Isozumi Y, Miyakoshi J. Effects of high frequency electromagnetic fields on micronucleus formation in CHO-K1 cells. *Mutat Res*, 2003; 541: 81-9.
56. Simi S, Ballardini M, Casella M, De Marchi D, Hartwig V, Giovannetti G et al. Is the genotoxic effect of magnetic resonance negligible? Low persistence of micronucleus frequency in lymphocytes of individuals after cardiac scan. *Mutat Res*, 2008; 645: 39-43.

57. Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate MJr. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol*, 1988; 26(6): 487-500.
58. Rosin MP, Anwar W. Chromosomal damage in urothelial cells from Egyptians with chronic *Schistosoma haematobium* infections. *Int J Cancer*, 1992; 50: 539-43.
59. Cruz AD, McArthur AG, Silva CC, Curado MP, Glickman BW. Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiania (Brazil) radiological accident. *Mutat Res*, 1994; 313: 57-68.
60. Özkul Y, Dönmez H, Erenmemişoğlu A, Demirtaş H, İmamoğlu N. Introduction of micronuclei by smokeless tobacco on buccal smears of habitual users. *Mutagen*, 1997; 12: 470-9.
61. Çelik A, Mazmancı B, Çamlıca Y, Aşkın A, Çömelekoğlu Ü. Induction of micronuclei by lambda-cyhalothrin in Wistar rat bone marrow and gut epithelial cells. *Mutagenesis*, 2005; 20: 125-9.
62. Demisia G, Vlastos D, Goumenou M, Matthopoulos DP. Assessment of the genotoxicity of Imidacloprid and Metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. *Mutat Res*, 2007; 634(1-2): 32-9.
63. Huang Y, Gao H, Gou M, Ye H, Liu Y, Gao Y, et al. Acute toxicity and genotoxicity studies on poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-poly (ethyleneglycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanomaterials. *Mutat Res*, 2010; 696: 101-6.
64. Al-Sabti K. Chlorotriazine reactive azo red 120 textile dye induces micronuclei in fish, *Ecotox Environ Safe*, 2000; 47: 149-55.

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

**A**

ABDELKAREEM A. ....;	1/1
ACAR A. ....;	4/185
AKINCI E. ....;	1/35
AKKAŞ Ö. ....;	3/122
ALAY S. ....;	4/197
ALBAYRAK N. ....;	1/9
ALTAŞ AB. ....;	1/9
ANIL Y. ....;	2/73
ARAL İ. ....;	2/85
ARAL M. ....;	2/85
ARAS Z. ....;	2/97
ASLAN M. ....;	1/1
ATLI-ŞEKEROĞLU Z. ....;	4/241
AVCIKÜÇÜK M. ....;	3/127
AYAZ C. ....;	2/93
AYKUT-ARCA E. ....;	1/17

**B**

BAKIR F. ....;	3/127
BASKIN Y. ....;	3/152
BAYLAN O. ....;	4/197
BİLGİN H. ....;	4/203
BODUR H. ....;	1/35
BOŞNAK V. ....;	2/93
BUDAK S. ....;	4/185
BUT A. ....;	1/35

**C**

CHRİSTOVA I. ....;	3/139
COCHEZ C. ....;	1/41

**Ç**

ÇAÇA İ. ....;	2/93
ÇALIBAŞI G. ....;	3/152
ÇELEN M.K. ....;	2/93

ÇELİK D.G. ....;	1/1
------------------	-----

ÇİÇEK M. ....;	3/122
ÇOPUR-ÇİÇEK A. ....;	4/175
ÇULHA G. ....;	4/165

**D**

DİKİCİ N. ....;	3/135
DİKTAŞ H. ....;	4/185
DİNÇ B. ....;	1/17
DOĞAN S. ....;	2/85

**E**

ECE G. ....;	4/191
ECEMİŞ T. ....;	3/115
EMİROĞLU M. ....;	4/203
ERTAŞ S. ....;	1/23
ERTEK M. ....;	1/9
ERTÜRK A. ....;	4/175

**G**

GAZİ H. ....;	3/115
GONÇALVES D.R. ....;	2/59
GÖNEN İ. ....;	2/79
GÖRENEK L. ....;	4/185
GÖZALAN A. ....;	1/41
GÜÇTEKİN A. ....;	3/127
GÜLKAN B. ....;	4/165
GÜNGÖRDÜ Z. ....;	1/1
GÜRBÜZ A. ....;	1/17

**H**

HAZNEDAROĞLU T. ....;	4/197
HEYMAN P. ....;	1/41

**İ**

İMAMOĞLU Ö. ....;	4/215
İZMİRLİ S. ....;	1/1

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

**K**

KARABİBER N. ....;	1/17
KARACAER Z. ....;	4/185
KESLİ R. ....;	4/203
KOCAZEYBEK B.S. ....;	1/1
KOÇULU S. ....;	4/209
KORUKLUOĞLU G. ....;	1/9, 41
KÖKSAL E. ....;	4/175
KÖRKOCA H. ....;	3/122
KÖSE Ş. ....;	4/191
KURUTEPE S. ....;	3/115

**L**

LUNDKVİST A. ....;	1/41
--------------------	------

**M**

MENEZES M.da C. ....;	2/59
-----------------------	------

**N**

NOVAES M.R.C.G. ....;	2/59
-----------------------	------

**Ö**

ÖNCÜL A. ....;	4/209
ÖNCÜL O. ....;	4/185, 197
ÖNGÜRÜ P. ....;	1/35
ÖZDEMİR B. ....;	1/35
ÖZDEMİR M.T. ....;	1/23
ÖZYURT M. ....;	4/197

**P**

PAKÖZ N.İ.E. ....;	2/85
PAPA A. ....;	3/139

**R**

REIS M.C. ....;	2/59
-----------------	------

**S**

SAKARYA M. ....;	3/115
SARIBAŞ S. ....;	1/1
SATILMIŞ Ö. ....;	3/135

SELEK M.S. ....;	4/197
------------------	-------

SÜRÜCÜOĞLU S. ....;	3/115
---------------------	-------

**Ş**

ŞAMLIOĞLU P. ....;	4/191
--------------------	-------

ŞEKEROĞLU V. ....;	4/241
--------------------	-------

ŞENTÜRK-KÖKSAL Z. ....;	4/175
-------------------------	-------

**T**

TEKİN R. ....;	2/93
----------------	------

TOLUNAY E.A. ....;	1/17
--------------------	------

TOPALOĞLU S. ....;	4/191
--------------------	-------

TOPÇUOĞLU C. ....;	3/127
--------------------	-------

TORLAK E. ....;	1/49
-----------------	------

TURHAN V. ....;	4/185
-----------------	-------

**U**

URAL G. ....;	3/135
---------------	-------

URAL O. ....;	3/135
---------------	-------

UYAR Y. ....;	1/41 - 3/139 - 4/209
---------------	----------------------

UZUN S. ....;	2/105
---------------	-------

**Ü**

ÜSTÜN O. ....;	4/223
----------------	-------

**V**

VALADARES F. ....;	2/59
--------------------	------

VILLAFRANCA R.C. ....;	2/59
------------------------	------

**Y**

YAĞCI S. ....;	1/17
----------------	------

YAĞCI-ÇAĞLAYIK D. ....;	1/9 - 4/209
-------------------------	-------------

YAKAR H. ....;	1/1
----------------	-----

YETKİN A. ....;	1/35
-----------------	------

YILMAZ S. ....;	1/35
-----------------	------

YÜCEL N. ....;	2/73
----------------	------

YÜKSEL P. ....;	1/1
-----------------	-----

**Z**

ZİVER T. ....;	1/1
----------------	-----

## YILLIK DİZİN / ANNUAL INDEX

Sayı / Number: 1 Cilt / Vol: 68 Yıl / Year: 2011

1. Raika Tevhide ZİVER, Pelin YÜKSEL, Zeynep GÜNGÖRDÜ, Sena İZMİRLİ, Deniz Gözde ÇELİK, Ali ABDELKAREEM, Suat SARIBAŞ, Hakan YAKAR, Mustafa ASLAN, Bekir Sami KOCAZEYBEK ..... 1 - 7  
Sifiliz enfeksiyonlarının tanısında kullanılan Rapid Plasma Reagin (RPR) ve *Treponema pallidum* Hemagglutinasyon Assay (TPHA) test sonuçlarının 2005-2010 yılları arasındaki değerlendirilmesi  
Evaluation of the Rapid Plasma Reagin (RPR) and *Treponema pallidum* Hemagglutination Assay (TPHA) test results, which used in diagnosis of syphilis infections between 2005 - 2010
2. Nurhan ALBAYRAK, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK, Ayşe Başak ALTAŞ, Gülay KORUKLUOĞLU, Mustafa ERTEK ..... 9 - 15  
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, 2009 yılı akut viral gastroenterit verilerinin değerlendirilmesi  
Evaluation of the results of acute viral gastroenteritis data in Refik Saydam National Public Health Agency, Virology Reference and Research Laboratory in 2009
3. Bedia DİNÇ, Nihal KARABİBER, Serap YAĞCI, Ebru AYKUT-ARCA, Arzu GÜRBÜZ, Eda Ayşe TOLUNAY ..... 17 - 22  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan donörlerinin serolojik profili  
Serological profile of the blood donors in Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital in Ankara
4. Mehmet Tuncer ÖZDEMİR, Sevinç ERTAŞ ..... 23 - 34  
Çöl tozu taşınımının partiküler madde konsantrasyonu üzerine etkisi: Ankara İli örneği  
Desert dust transportation on particulate matter concentrations: A case study in Ankara
5. Pınar ÖNGÜRÜ, Sevim YILMAZ, Esragül AKINCI, Burcu ÖZDEMİR, Ayşe BUT, Arzu YETKİN, Hürrem BODUR ..... 35 - 39  
Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: İki olgu sunumu  
Hemorrhagic fever with renal syndrome: Two case reports
6. Paul HEYMAN, Christel COCHEZ, Gülay KORUKLUOĞLU, Ayşegül GÖZALAN, Yavuz UYAR, Åke LUNDKVİST ..... 41 - 48  
Kıtalararası köprü; Avrupa ve Küçük Asya'nın hantavirüsleri  
Bridging continents; Hantaviruses of Europe and Asia Minor
7. Emrah TORLAK ..... 49 - 58  
Gıda mikrobiyolojisinde *Enterobacteriaceae* üyeleri için kromojenik ve florojenik besiyerleri  
Chromogenic and fluorogenic media for members of *Enterobacteriaceae* in food microbiology

Sayı / Number: 2 Cilt / Vol: 68 Yıl / Year: 2011

1. Fabiana VALADARES, Maria Rita Carvalho Garbi NOVAES, Roberto Cañete VILLAFRANCA, Marília da Cunha MENEZES, Mariana Campos REIS, Daniella Rodrigues GONÇALVES ..... 59 - 72  
*Agaricus sylvaticus* mantarının besin takviyesi olarak kemoterapi gören meme kanserli hastaların hematolojik ve bağışıklık sistemine etkisi  
Effect of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungus on the hematology and immunology systems of breast cancer patients undergoing chemotherapy
2. Nihal YÜCEL, Yeliz ANIL ..... 73 - 78  
Çiğ süt ve peynir örneklerinden *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilkokların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı  
Identification and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci isolated from raw milk and cheese samples
3. İbak GÖNEN ..... 79 - 84  
Tokat ili Erbaa Devlet Hastanesine başvuran kene tutunması olgularının değerlendirilmesi  
Evaluation of tick bite cases admitted to the Erbaa State Hospital in Tokat Province
4. Murat ARAL, Nuriye İsmihan Ece PAKÖZ, İbrahim ARAL, Serpil DOĞAN ..... 85 - 92  
Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci  
Antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from various clinical samples
5. Recep TEKİN, Mustafa Kemal ÇELEN, Vuslat BOŞNAK, İhsan ÇAÇA, Celal AYAZ ..... 93 - 96  
Alt göz kapağında şarbon  
Anthrax on lower eyelid
6. Zeki ARAS ..... 97 - 104  
Mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri  
Rapid diagnostic methods in microbiology
7. Sibel UZUN ..... 105 - 113  
Su kalitesinin iyileştirilmesinde ozon kullanımı ve kimyasal etkileri  
Use of ozone for improving of water quality and its chemical effects

## YILLIK DİZİN / ANNUAL INDEX

Sayı / Number: 3 Cilt / Vol: 68 Yıl / Year: 2011

1.	Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Melek SAKARYA, Hörü GAZİ, Talat ECEMİŞ, Semra KURUTEPE .....	115 - 121
	<b>Riskli hastalarda metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> taşıyıcılığının belirlenmesinde hızlı tanı testlerinin değerlendirilmesi</b> Evaluation of rapid tests for determination of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> carriage in high risk patients	
2.	Mutalip ÇİÇEK, Hanifi KÖRKOCA, Önder AKKAŞ .....	122 - 126
	<b>Van İli içme sularının <i>Cryptosporidium</i> spp. oocistleri yönünden incelenmesi</b> Investigation for <i>Cryptosporidium</i> spp. oocysts of drinking water in Van	
3.	Mehmet AVCİKÜÇÜK, Fatih BAKIR, Canan TOPÇUOĞLU, Ali GÜÇTEKİN .....	127 - 134
	<b>Akut koroner sendromda troponin T ve troponin I</b> Troponin T and troponin I at acut coronary sendrom	
4.	Onur URAL, Özgür SATILMIŞ, Gaye URAL, Nebahat DİKİCİ .....	135 - 138
	<b>Bitki çayı (<i>Teucrium chamaedrys</i>) alımına bağlı gelişen bir akut hepatit olgusu</b> A case: Acute hepatitis associated with herbal ( <i>Teucrium chamaedrys</i> ) ingestion	
5.	Yavuz UYAR, İva CHRİSTOVA, Anna PAPA .....	139 - 151
	<b>Anadolu ve Balkan Yarımadası'nda Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'nin güncel durumu</b> Current situation of Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Anatolia and Balkan Peninsula	
6.	Yasemin BASKIN, Gizem ÇALIBAŞI .....	152 - 164
	<b>Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoekonomi</b> Pharmacogenetic applications and in pharmacoconomics in cancer patients	

Sayı / Number: 4 Cilt / Vol: 68 Yıl / Year: 2011

1.	Gülnaz ÇULHA, Burcu GÜLKAN .....	165 - 174
	<b>2006-2010 yıllarında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı</b> Distribution of intestinal parasites in patients presented at the Parasitology Laboratory of the Medical School of Mustafa Kemal University during the Years 2006 and 2010	
2.	Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK, Zeynep ŞENTÜRK-KÖKSAL, Ayşe ERTÜRK, Ersin KÖKSAL .....	175 - 184
	<b>Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları</b> Microorganisms isolated from blood cultures during the period of one year at the 82 <sup>nd</sup> Year Rize State Hospital and their susceptibility to antibiotics	
3.	Sinem BUDAK, Ali ACAR, Zehra KARACAER, Hüsrev DİKTAŞ, Vedat TURHAN, Oral ÖNCÜL, Levent GÖRENEK .....	185 - 190
	<b>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarının pandemik influenza A/H1N1 aşılama ve aşıya bağlı yan etkiler</b> Pandemic influenza A/H1N1 vaccination and vaccine-related side effects in health care workers of GATA Haydarpaşa Training Hospital	
4.	Şükran KÖSE, Gülfem ECE, Pınar ŞAMLIOĞLU, Selim TOPALOĞLU .....	191 - 196
	<b>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi</b> Evaluation of HCV RNA levels in samples with low anti-hepatitis C virus antibodies at Tepecik Education and Research Hospital	
5.	Orhan BAYLAN, Mehmet Burak SELEK, Semih ALAY, Oral ÖNCÜL, Mustafa ÖZYURT, Tunçer HAZNEDAROĞLU .....	197 - 202
	<b>Guillain-Barre sendromu nedeniyle hastanede yatan bir hastada gelişen <i>Burkholderia cepacia</i> sepsisi</b> <i>Burkholderia cepacia</i> sepsis observed in a hospitalized patient with Guillain-Barre syndrome	
6.	Recep KESLİ, Hüseyin BİLGİN, Melike EMİROĞLU .....	203 - 208
	<b>Verositotoksin üreten <i>Escherichia coli</i> (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu</b> A pediatric case report of gastroenteritis caused by verocytotoxin producing <i>Escherichia coli</i> (VTEC) and enteric adenovirus	
7.	Ahsen ÖNCÜL, Safiye KOÇULU, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK, Yavuz UYAR .....	209 - 214
	<b>Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu</b> Hantavirus infection with a mild course in a patient from Giresun province: A case report	
8.	Özlem İMAMOĞLU .....	215 - 222
	<b>Biyokontrolde doğal ürünlerin kullanılması; Kitosan</b> The use of chitosan as a biological control remedy	
9.	Osman ÜSTÜN .....	223 - 240
	<b>Makrofungusların besin değeri ve biyolojik etkileri</b> Nutritional value and biological effects of macrofungi	
10.	Vedat ŞEKEROĞLU, Zühal ATLI-ŞEKEROĞLU .....	241 - 252
	<b>Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi</b> Micronucleus test for determining genotoxic damage	

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE

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

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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled :.....  
.....

Sayın Editör,

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

1. Derginizde yayımlanmak üzere yollamış olduğumuz makalenin orijinal olduğunu; bilimsel ve etik sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Makalenin; derginizdeki değerlendirme sürecinde başka bir yayın organına yayımlanmak üzere gönderilmediğini ve gönderilmeyeceğini,
3. Makalenin; kişilik ve telif haklarına aykırı kanun dışı maddeler içermediğini,
4. Yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and scientifically,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under the evaluation of this bulletin,
3. The article contains no unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal or proprietary rights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...)1) ..... İmza/Signature :.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address :.....

Tel/Phone :..... Faks/Fax :..... e-posta/e-mail :.....

(...)2) ..... İmza/Signature :.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address :.....

Tel/Phone :..... Faks/Fax :..... e-posta/e-mail :.....

(...)3) ..... İmza/Signature :.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address :.....

Tel/Phone :..... Faks/Fax :..... e-posta/e-mail :.....

(...)4) ..... İmza/Signature :.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address :.....

Tel/Phone :..... Faks/Fax :..... e-posta/e-mail :.....

(...)5) ..... İmza/Signature :.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address :.....

Tel/Phone :..... Faks/Fax :..... e-posta/e-mail :.....

Not / Note : 1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)

2. Formu aşağıdaki adrese faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below by faks or mail or deliver personally.

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

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

Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü / Department of Publication and Documentation

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 458 23 64

Faks/Fax : +90 312 458 24 08

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



