

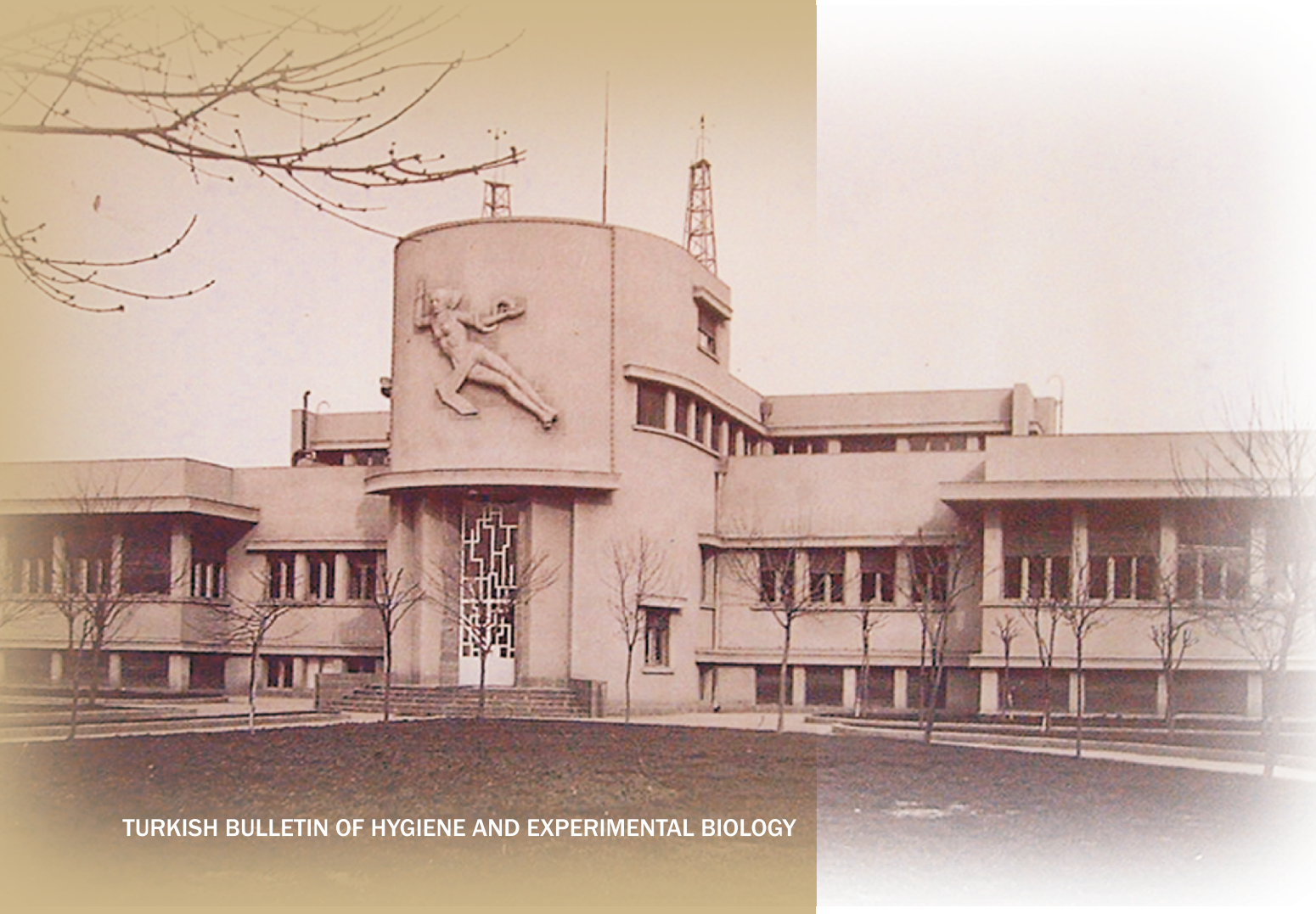


T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 71 ■ Sayı/Number 1 ■ Yıl/Year 2014







T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

T.R.  
THE MINISTRY OF HEALTH  
PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

ISSN 0377-9777 (Basılı / Printed)

ISSN 1308-2523 (Çevrimiçi / Online)

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 71 ■ Sayı/Number 1 ■ Yıl/Year 2014

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  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu adına  
On behalf Public Health Institution of Turkey

Seçil ÖZKAN, Başkan (President)

### İDARİ KURUL / ADMINISTRATIVE BOARD

Hasan IRMAK  
A.Çiğdem ŞİMŞEK  
Bekir KESKİNKILIÇ  
Alev YÜCEL  
Zeki KORKUTATA

### EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Yavuz UYAR

### EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN  
Demet CANSARAN-DUMAN  
Nurhan ALBAYRAK  
Pınar KAYNAR

### YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Fatih BAKIR  
Mehmet Kürşat DERİCİ  
Mestan EMEK  
Arşun ESMER  
Meryem JEFFERIES  
Sibel KARACA  
Selin NAR-ÖTGÜN  
Özcan ÖZKAN  
Şule ŞENSES-ERGÜL  
Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK

### TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Aysel AKINCI  
Ahmet Murad BAYRAM  
Murat DUMAN  
Zeynep KÖSEOĞLU  
Selahattin TAŞOĞLU

## TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY ANKARA-TÜRKİYE

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

**Tasarım - Dizgi / Design - Editing :**  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu / Public Health Institution of Turkey  
Destek Hizmetleri / Supportive Services  
Satınalma ve İdari İşler Daire Başkanlığı /  
Purchasing and Administrative Affairs Department

**Baskı ve Cilt / Press and Binding :**  
**Anıl Reklam Matbaacılık**  
Özveren Sokak 13-A Kızılay -ANKARA  
Tel: +90 312 229 37 41  
e-posta: anilgroupkoza@hotmail.com

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

**Basım Tarihi / Date of Publication :**  
2014

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

## ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZMI, Sweden  
Anna PAPA, Greece  
Aziz SANCAR, USA  
Cristina DOMINGO, Germany  
Daniel MOTLHANKA, Botswana  
Dwight D. BOWMAN, USA  
Isme HUMOLLI, Kosovo  
Isuf DEDUSHAJ, Kosovo  
Iva CHRISTOVA, Bulgaria  
Johan LINDH, Sweden

Kosta Y. MUMCUOĞLU, Israel  
Manfred WEIDMANN, U.Kingdom  
Paul HEYMAN, Belgium  
Pauline MWINZI, Kenya  
Roberto Caneta VILLAFRANCE, Cuba  
Sıraç DİLBER, Sweden  
Susana RODRIGUEZ-COUTO, Spain  
Takashi AKAMATSU, Japan  
Varalakshmi ELANGO, India

## ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara  
Ahmet ÇARHAN, Ankara  
Ahmet KART, Ankara  
Akçahan GEPDİREMEN, Bolu  
Ali ALBAY, Ankara  
Ali Kudret ADİLOĞLU, Ankara  
Ali Naci YILDIZ, Ankara  
Alp ERGÖR, İzmir  
Alper AKÇALI, Çanakkale  
Arşun ESMER, Ankara  
Aşkın YAŞAR, Ankara  
Ateş KARA, Ankara  
Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir  
Ayhan FİLAZİ, Ankara  
Aykut ÖZKUL, Ankara  
Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum  
Banu ÇAKIR, Ankara  
Bekir ÇELEBİ, Ankara  
Belgin ÜNAL, İzmir  
Berrin ESEN, Ankara  
Birce TABAN, Ankara  
Bülent ALTEN, Ankara  
Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara  
Çağatay GÜLER, Ankara  
Delia Teresa SPONZA, İzmir  
Demet CANSARAN DUMAN, Ankara  
Dilek ASLAN, Ankara  
Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, Ankara  
Diler ASLAN, Denizli  
Doğan YÜCEL, Ankara  
Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara  
Duygu TUNCER, Ankara  
Dürdal US, Ankara  
Ender YARSAN, Ankara  
Erhan ESER, Manisa  
Erkan YILMAZ, Ankara  
Fatih BAKIR, Ankara  
Fatih KÖKSAL, Adana  
Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara  
Fügen YÖRÜK, Ankara  
Gönül ŞAHİN, Ankara  
Görkem MERGEN, Ankara  
Gül ERGÖR, İzmir  
Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara  
Gülberk UÇAR, Ankara

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

- Gülnur TARHAN, Adıyaman  
Hakan ABACIOĞLU, İzmir  
Hakan LEBLEBİCİOĞLU, Samsun  
Haluk VAHABOĞLU, İstanbul  
Hasan TEZER, Ankara  
Hilal ÖZDAĞ, Ankara  
Hürrem BODUR, Ankara  
Işıl MARAL, İstanbul  
İ.Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir  
İrfan EROL, Ankara  
İrfan ŞENCAN, Ankara  
İsmail CEYHAN, Ankara  
Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara  
Koray ERGÜNAY, Ankara  
Levent AKIN, Ankara  
Mahinur AKKAYA, Ankara  
Mehmet Ali ONUR, Ankara  
Mehmet Kürşat DERİCİ, Ankara  
Meryem JEFFERIES, Ankara  
Mestan EMEK, Antalya  
Metin KORKMAZ, İzmir  
Mithat ŞAHİN, Kars  
Muhsin AKBABA, Adana  
Murat DİZBAY, Ankara  
Murat GÜNAYDIN, Samsun  
Murat HÖKELEK, İstanbul  
Mustafa KAVUTÇU, Ankara  
Mutlu ÇELİK, Kocaeli  
Mükerrem KAYA, Erzurum  
Nazmi ÖZER, Ankara  
Nilay ÇÖPLÜ, Ankara  
Nur AKSAKAL, Ankara  
Nur Münevver PINAR, Ankara  
Nuran ESEN, İzmir  
Nurhan ALBAYRAK, Ankara  
Nuri KIRAZ, İstanbul  
Oğuz GÜRSOY, Denizli  
Orhan BAYLAN, İstanbul  
Orhan YILMAZ, Ankara  
Ömer Faruk TEKBAŞ, Ankara  
Özcan ÖZKAN, Ankara  
Özlem KURT AZAP, Ankara  
Pinar KAYNAR, Ankara  
Pinar OKYAY, Aydın  
Rahmet GÜNER, Ankara  
Recep AKDUR, Ankara  
Recep KEŞLİ, Konya  
Recep ÖZTÜRK, İstanbul  
Rıza DURMAZ, Ankara  
S. Aykut AYTAÇ, Ankara  
Sami AYDOĞAN, Kayseri  
Seçil ÖZKAN, Ankara  
Seda KARASU YALÇIN, Bolu  
Seda TEZCAN, Mersin  
Selçuk KAYA, Trabzon  
Selçuk KILIÇ, Ankara  
Selim KILIÇ, Ankara  
Selin NAR ÖTGÜN, Ankara  
Sema BURGAZ, Ankara  
Sercan ULUSOY, İzmir  
Sibel KARACA, Ankara  
Sultan ESER, İzmir  
Suzan ÖZTÜRK YILMAZ, Sakarya  
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa  
Sümer ARAS, Ankara  
Şule SENSES ERGÜL, Ankara  
Tevfik PINAR, Kırıkkale  
Yavuz UYAR, İstanbul  
Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN, Ankara  
Yeşim ÖZBAŞ, Ankara  
Yeşim TUNÇOK, İzmir  
Zafer ECEVİT, Ankara  
Zafer KARAER, Ankara  
Zati VATANSEVER, Kars  
Zehranur YÜKSEKDAĞ, Ankara  
Zeynep GÜLAY, İzmir

## TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

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

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

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

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

a. Yazımın başlığı kısa olmalı ve küçük harfle yazılmalıdır.

b. Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 11. Araştırma yazıları;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i) **Kaynaklar:** Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımları ile ilgili aşağıda örnekler verilmiştir. Daha detaylı bilgi için "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997; 277: 927-934) (<http://www.nejm.org/>) 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 fazla yalnız ilk altısını yazıp "et al." veya "ve ark." eklenmelidir). Makalenin başlığı, Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi, Yıl; Cilt (Sayı): İlk ve son sayfa 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 Parazitol Derg*, 2001; 25 (3): 234-5.

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

• Dergi eki için örnek: Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional splenia: 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. Kaçınca baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.

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

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

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

**Web adresi:** Eğer doğrudan "web" adresi referans olarak kullanılacaksa adres 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, Mascaró C. New structural findings in Cryptosporidium parvum oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October, 10-14, Izmir-Turkey. 1994.

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

**GenBank/DNA dizi analizi:** Gen kılıtım 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.

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

13. 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 kelime içermelidir) ve anahtar kelimeler bulunmalıdır. Derleme türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 60 olmalıdır.

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

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

16. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

17. Yazarlar teslim ettikleri yazımın bir kopyasını saklamalıdır.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Tel : (0312) 565 55 79

Faks : (0312) 565 54 55

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

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

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

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

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

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

- The title should be short and written in lower case.
- The short title should not exceed 40 characters.
- The study supported by a fund or scientific organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.
- The study presented in a conference/symposium must be mentioned with the type of presentation in footnotes or in the acknowledgements.

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

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

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

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

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

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

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

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

### 11. Research Articles;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Congress 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.

12. Research articles should have up to 40 references.

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

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

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

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

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Public Health Institution of Turkey

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 54 55

e-mail : [turkhijyen@thsk.gov.tr](mailto:turkhijyen@thsk.gov.tr)



# TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## YAYIN İLKELERİ

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

## YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

- Bütün yazarlarca isim sırasına göre imzalanmış telif hakkı devir formu eksiksiz olarak dolduruldu.
  - Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
  - Her yazarın bağlı bulunduğu kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.
  - Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ve e-posta adresi verildi.
  - Türkçe ve İngilizce başlıklar ile kısa başlık yazıldı.
  - Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (300-500 arası) kontrol edildi.
  - Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (MeSH ve Türk Tıp Terimleri Sözlüğü'ne uygun) verildi.
  - Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve 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 Bulletin of Hygiene and Experimental Biology is a publication of the “Public Health Institute of Turkey (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu)” of Ministry of Health. The Journal is published every three months and one volume consists of four issues.
- The journal publishes biology, microbiology, infectious diseases, pharmacology, toxicology, immunology, parasitology, entomology, chemistry, biochemistry, food safety, environmental, health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology, genetics, biotechnology in the field of original research, case report, reviews and letters to the editor are published in Turkish and English.
- Articles which are not previously published in another journal or not currently under evaluation elsewhere can be accepted for the journal.
- Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released after receiving at least two positive opinions from the Scientific Committee members. Those committees have the authority to make all corrections and abbreviations but not to change the content of the article.
- The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles.
- The authors must fully obey the ethics of research and publication.
- The copyright of the article published in the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology belongs to the Journal. Copyright fee is not paid to the authors.

## CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne  
[www.turkhijyen.org](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.



DOAJ DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL



SCIRUS  
for scientific information only

Academic Journals Database  
disseminating  
quality controlled scientific knowledge



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

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



## İLETİŞİM

## CORRESPONDENCE

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu  
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Public Health Institution of Turkey  
Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. Nu: 55 Refik Saydam Yerleşkesi 06100 Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 565 55 79

Faks: 0312 565 54 55

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

[http: www.thsk.gov.tr](http://www.thsk.gov.tr)

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



### ■ Araştırma Makalesi

1. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim

Berrin UZUN, Serdar GÜNGÖR, Nurbanu SEZAK, İlhan AFŞAR, Müjde ŞERİFHAN-İLGÜN, Mustafa DEMİRCİ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.68916

1 - 8



2. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların besin ögesi içerikleri yönünden incelenmesi

Pınar KAYNAR, Ayşe KAVAKLI, Yıldırım CESARETLİ, Hasan IRMAK  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.93899

9 - 18



3. Aile hekimleri ve uzmanlar arasında antimikrobiyallerin akılcı reçetelendirilmesi: tutum ve talepler

Nilay ÇÖPLÜ, Mustafa Necmi İLHAN, Emine Fusun CİLİV, Zeynep Belma ŞENLİK, Mustafa ERTEK  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.27879

19 - 26



4. Sağlıklı görünümlü Eskişehir sokak köpeklerinde leishmaniosis ve toksoplazmosis seroprevalansının araştırılması

Nihal DOĞAN, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN, Cahit BABÜR, Cem KÖSE  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.56833

27 - 34



### ■ Olgu Sunumu

5. Antitüberküloz tedaviye bağlı geç oluşan addison olgusu

Ayşegül ŞENTÜRK, Hatice KILIÇ, Funda KARADUMAN-YALÇIN, Hatice Canan HASANOĞLU  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.82787

35 - 40



6. Nadir bir yara enfeksiyonu etkeni: *Achromobacter xylosoxidans* (olgu sunumu)

Mürşide TUNÇEL-BAŞOĞLU, Şule ÖZTAN, H. Eray ÇÖPÇÜ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.02360

41 - 44



### ■ Derleme

7. Genom projeleri 5N1H: ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden ve hangi popülasyonda?

Pelin FİDANOĞLU, Nevin BELDER, Beyza ERDOĞAN, Özlem İLK, Farid RAJABLİ, Hilal ÖZDAĞ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.14890

45 - 60



## CONTENTS

### Original Article

1. Changes in resistance percentage to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood cultures of intensive care unit patients

Berrin UZUN, Serdar GÜNGÖR, Nurbanu SEZAK, İlhan AFŞAR, Müjde ŞERİFHAN-İLGÜN, Mustafa DEMİRCİ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.68916

1 - 8



2. Evaluation of the nutritional values of dietary foods for special medical purposes

Pınar KAYNAR, Ayşe KAVAKLI, Yıldırım CESARETLİ, Hasan IRMAK  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.93899

9 - 18



3. Rational prescription of antibiotics among family physicians and specialists: attitudes and demands

Nilay ÇÖPLÜ, Mustafa Necmi İLHAN, Emine Fusun CİLİV, Zeynep Belma ŞENLİK, Mustafa ERTEK  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.27879

19 - 26



4. Seroprevalance of leishmaniosis and toxoplasmosis in healthy appeared street dogs in Eskisehir

Nihal DOĞAN, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN, Cahit BABÜR, Cem KÖSE  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.56833

27 - 34



### Case Report

5. Addison's Disease occurring in late stage of antituberculosis treatment

Ayşegül ŞENTÜRK, Hatice KILIÇ, Funda KARADUMAN-YALÇIN, Hatice Canan HASANOĞLU  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.82787

35 - 40



6. A rare wound infection agent: *Achromobacter xylosoxidans* (a case report)

Mürşide TUNÇEL-BAŞOĞLU, Şule ÖZTAN, H. Eray ÇÖPÇÜ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.02360

41 - 44



### Review

7. Genome projects 5W1H: what, where, when, why, how and in which population?

Pelin FİDANOĞLU, Nevin BELDER, Beyza ERDOĞAN, Özlem İLK, Farid RAJABLİ, Hilal ÖZDAĞ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2014.14890

45 - 60



## Changes in resistance percentage to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood cultures of intensive care unit patients

Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim

Berrin UZUN<sup>1</sup>, Serdar GÜNGÖR<sup>1</sup>, Nurbanu SEZAK<sup>2</sup>, İlhan AFŞAR<sup>1</sup>, Müjde ŞERİFHAN-İLGÜN<sup>3</sup>, Mustafa DEMİRCİ<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalar için en önemli sorunlardan birisidir. Bu çalışmanın amacı, YBÜ hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarına sebep olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* etkenlerinin antimikrobiyal direnç paternlerini belirlemek ve ampirik tedavi protokollerinin uygunluğunu değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Ocak-Aralık 2010 ve Ocak-Aralık 2011 tarihlerinde YBÜ'de yatan hastalara ait hemokültür örneklerinde üreyen suşların direnç oranları ayrı ayrı incelenerek karşılaştırıldı. Bu iki zaman aralığı arasında direnç oranlarındaki farklılıklar karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** *P. aeruginosa* suşlarının piperasilin-tazobaktam, sefaperazon - sulbaktam, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin, amikasin ve netilmisine direnç oranlarında 2011 yılında 2010 yılına oranla azalma olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, 0,0059, 0,0000, 0,0048, 0,0350, 0,0000, 0,0000, 0,0003). Buna karşılık, aztreonam direnç oranında artış saptandı (p değeri, 0,0155). İmipenem direncinin benzer oranlarda

### ABSTRACT

**Objective:** Infections of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are one of the greatest concerns for hospitalized patients, particularly those in intensive care units (ICUs). The aim of this study was to determine the antimicrobial resistance percentages and to assess empirical treatment options for bloodstream infections due to *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains in ICU patients.

**Methods:** Resistance percentages of strains isolated in January- December 2010 and January- December 2011 were separately analyzed and compared. The differences in resistance percentages between two intervals was statistically analyzed.

**Results:** A statistically significant decrease was found in the resistance percentage of piperacillin-tazobactam, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, amikacin and netilmicin in the second period compared with the first (p values were 0.0059, 0.0000, 0.0048, 0.00350, 0.0000, 0.0000, 0.0003, respectively) for *P. aeruginosa* strains. Whereas resistance percentage of aztreonam was increased (p value was 0.0155). Resistance percentage of imipenem was found similar.

<sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İhtiyat Kliniği, İZMİR

<sup>3</sup> Turgutlu Toplum Sağlığı Merkezi, Halk Sağlığı, İZMİR



İletişim / Corresponding Author : Berrin UZUN

İzmir Katip Çelebi Üni., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hast., Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., İZMİR

Tel : +90 232 244 44 1982

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

Geliş Tarihi / Received : 31.07.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 02.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.68916

Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, Şerifhan-İlgün M, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 1-8.

olduğu görüldü. *A. baumannii* suşlarının sefepim ve amikasin direnç oranlarında ikinci periyotta ilkinde oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p değerleri, 0,0003 ve 0,0000). Ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve imipenem karşı direnç oranlarında artış saptandı (p değerleri sırasıyla, 0,0003, 0,0210, 0,0033). Her iki bakteri türünde de kolistin direnç saptanmadı. *A. baumannii* izolatlarında tigesiklin direnci saptanmadı.

**Sonuç:** Her hastanenin özellikle yoğun bakım birimlerinden izole edilen suşların antibiyotik direnç paternlerinin aktif süreyansla takibi, ampirik tedavi yaklaşımlarını belirlemeye hizmet eder. Bu çalışmada antibiyotik kullanım politikasının hastane enfeksiyonları ile mücadelede önemli bir adım olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak, direnç oranlarını azaltmak için, enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, ampirik tedavi rejimleri sürekli gözden geçirilmeli ve aktif surveyans verilerine göre belirlenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci, kan kültürü, yoğun bakım ünitesi

In *A.baumannii* strains, a statistically significant decrease was found in resistance percentage of cefepime and amikacin in the second period compared with the first (p values were 0.0003, 0.0000). Resistance percentage of ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam and imipenem was increased (p values were 0.0003, 0.0210, 0.0033). There was no colistin resistance determined in both species. Tigecycline resistance was not found in *A. baumannii* isolates.

**Conclusion:** Active surveillance of antibiotic resistance percentages of isolated strains especially in ICUs serves to determine empirical treatment regimens in every institution. The present study emphasized that antibiotic usage policy is an important step to combat hospital infections. Consequently, infection control measures should be taken, empirical treatment regimens should be constantly reviewed, and should be determined according to active surveillance data in order to decrease resistance percentages.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Antibiotic resistance, Blood culture, Intensive care unit

## INTRODUCTION

Nosocomial infections pose a threat in difficult to treat patients, especially in the high-risk departments such as Intensive Care Units (ICUs) (1). Bloodstream infections are being reported as a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Moreover, bloodstream infections represent about 15% of all nosocomial infections and causes of health care costs (2, 3).

*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are nonfermentative gram-negative bacteria that have minimal nutritional requirements and can survive on a wide variety of surfaces and in aqueous environments. Infections with *P. aeruginosa* or *A. baumannii* are of greatest concern for hospitalized patients, particularly those in ICUs, where these opportunistic pathogens are capable of developing severe invasive infections in critically ill and immunocompromised patients (4). In recent

years, multiple antimicrobial resistance patterns of these bacteria have become as a major problem and a factor that complicates the treatment (5). Uncontrolled and intensive use of antimicrobials is one of the most important reasons for the increase of resistant strains. Each hospital should have data about their antimicrobial susceptibility patterns of nonfermentative bacteria to choose appropriate empirical treatment regimens for reducing morbidity and mortality. To have data about resistance percentage is required not only for assessment of treatment options but also to monitor the spread of resistant organisms or resistance genes throughout the hospital and community. Therefore each hospital must regularly follow their isolates, determine resistance percentage of antibiotics and regulate their own empirical treatment protocols according to these results (6). The present study was designed for this aim.



## MATERIAL AND METHODS

The study was performed retrospectively in an 1100-bed tertiary training hospital at the western part of Turkey. ICU bed ratio was 7% of all bed capacity. *P. aeruginosa* and *A. baumannii* which was isolated from blood cultures of ICU patients between January 2010 and December 2011 was examined. All results evaluated in 2 periods (first period January-December 2010, second period January-December 2011). Totally 470 strains included in the study 157 (33.4%) *P. aeruginosa* and 313 (66.6%) *A. baumannii* strains). In the first period, 84 (36%) *P. aeruginosa* and 152 (64%) *A. baumannii* and in the second period 73 (31%) *P. aeruginosa* and 161 (69%) *A. baumannii* strains were evaluated.

Automated blood culture system (Bactec 9240™, Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) was used for isolation of bacterial strains from blood specimens. Identification was performed based on conventional methods. Confirmation and antimicrobial resistance results of the isolated strains to 16 antibacterial agents was made by automated system (BD Phoenix 100™ System, Beckton Dickinson, USA). Antimicrobials tested for *P. aeruginosa* was piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, aztreonam, gentamicin, amikacin, netilmicin, ciprofloxacin, and colistin, for *A. baumannii* was ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, imipenem, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, tigecycline, trimetoprim-sulfamethoxazole, and colistin. Antimicrobial susceptibility of the isolated strains was determined using Kirby-Bauer Disk diffusion method for cefoperazone-sulbactam. All studies performed according to the CLSI standards (7). Zone diameter of cefoperazone was used for cefoperazone-sulbactam whose limit values are not standard approved by CLSI. Tigecycline breakpoints approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for indicated Enterobacteriaceae species was applied for comparison purposes. Moderately

susceptible strains were accepted as resistant (8). *P. aeruginosa* ATCC 27853 was used as quality control strain.

Differences in resistance percentage to antibiotics between these two periods was analyzed. Statistical analyses was performed by using Epi Info version 7 program (CDC, Atlanta). Chi-square test was applied where appropriate. For all analyses, a P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A statistically significant decrease was found in resistance percentage of piperacillin-tazobactam, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, netilmicin, amikacin, gentamicin, and ciprofloxacin in the second period compared with the first (p values were 0.0059, 0.0000, 0.0048, 0.0003, 0.0000, 0.0000 and 0.0350, respectively) for *P. aeruginosa* strains. Whereas resistance percentage of aztreonam was increased. This result was also statistically significant (p value was 0.0155). Resistance percentage of cefepime and imipenem was also slightly decreased but this result was statistically insignificant. Colistin resistance was not found in both periods. The antimicrobial resistance percentage of the *P. aeruginosa* strains in both periods was listed in Table 1.

In *A. baumannii* strains, a statistically significant decrease was found in resistance percentage of cefepime, and amikacin in the second period compared with the first one (p values were 0.0003 and 0.0000, respectively). In contrast resistance percentage of ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, and imipenem was increased (p values were 0.0003, 0.0210, 0.0033, respectively). Changes in resistance percentage of cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, gentamicin, and ciprofloxacin were statistically insignificant. The resistance percentages of cefotaxime, ceftriaxone and trimetoprim-sulfamethoxazole for *A. baumannii* isolates were %100 in first period and 97%, 97% and 95%, respectively in

the second period. Colistin and tigecycline resistance was not found in both periods. The antimicrobial resistance percentages of the *A. baumannii* isolates in both periods was listed in Table 2.

**Table 1.** The antimicrobial resistance profiles of the *P. aeruginosa* isolates

Antimicrobials	<i>Pseudomonas</i> spp.				P	X <sup>2</sup>
	2010		2011			
	n	(%)	n	(%)		
Piperacillin-Tazobactam	53	63	30	41	0,0059*	7,5860
Cefoperazone-sulbactam	59	70	26	36	0,0000*	18,8558
Ceftazidime	50	60	27	37	0,0048*	7,9384
Cefepime	55	66	37	51	0,0606	3,5222
İmipenem	16	19	13	18	0,8418	0,0398
Aztreonam	62	74	65	89	0,0155*	5,8623
Gentamicin	67	80	17	23	0,0000*	50,0726
Amikacin	35	42	9	12	0,0000*	16,6659
Netilmicin	33	39	8	11	0,0003*	12,8579
Ciprofloxacin	44	52	26	36	0,0350*	4,429
Colistin	0	0	0	0	-	-
<b>Totally tested isolates</b>	<b>84</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	-	-

\* P values as statistically significant

**Table 2.** The antimicrobial resistance profiles of the *A. baumannii* isolates

Antimicrobials	<i>Acinetobacter</i> spp.				P	X <sup>2</sup>
	2010		2011			
	n	(%)	n	(%)		
Sulbactam-Ampicillin	140	92	161	100	0,0003*	13,2173
Piperacillin-Tazobactam	132	87	152	94	0,0210*	5,3265
Cefoperazone-sulbactam	82	54	91	57	0,6471	0,2096
Cefotaksime	152	100	156	97	-	-
Ceftriaxone	152	100	156	97	-	-
Ceftazidime	147	97	152	94	0,3251	0,9685
Cefepime	152	100	148	92	0,0003*	12,8051
İmipenem	111	73	139	86	0,0033*	8,6145
Gentamicin	146	96	149	93	0,1830	1,7732
Amikacin	88	58	51	32	0,0000*	21,7691
Ciprofloxacin	124	82	131	81	0,9614	0,0023
Tigecycline	0	0	0	0	-	-
Trimetoprim-Sulfamethoxazole	152	100	153	95	-	-
Colistin	0	0	0	0	-	-
<b>Totally tested isolates</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>161</b>	<b>100</b>	-	-

\* P values as statistically significant

## DISCUSSION

Hospital-acquired *Pseudomonas* species and *Acinetobacter* species are frequently resistant to a broad range of antibiotics. *Pseudomonas* spp. is intrinsically resistant to most antibiotics. Antimicrobial resistance develops rapidly under antimicrobial selection pressure, and multiple mechanisms are responsible such as hyper-production of enzymes, beta-lactamases and DNA-gyrases, active efflux pumps and permeability changes. Besides, multi-drug resistant and pan-drug resistant *A. baumannii* strains becomes an important problem in many hospital (9).

Resistance percentage can be reduced through effective antibiotic use policies and infection control measures. The present study demonstrated that colistin, imipenem and aminoglycosides was the most effective agents to *P. aeruginosa* strains, tigecycline and colistin were the most effective agents to *A. baumannii*. Currently, a limited number of broad-spectrum antimicrobials are available to combat multidrug-resistant organisms (10). Tigecycline is one of these agents. Different results were reported in studies conducted with tigecycline. It was reported that resistance percentage of *A. baumannii* strains against tigecycline was 7-78% (11,12,13). In the current study, resistance was not detected in *A. baumannii* strains. This variability in results may be due to geographical differences.

Colistin was reported as the most effective antibiotic in many studies to *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains similar to the present study. Colistin, a polymyxin (polymyxin E) was known from the 1960s, its systemic usage has been limited due to toxic effects such as nephrotoxicity, and neurotoxicity (14). Usage of colistin has come raised again due to nosocomial infections of multidrug-resistant nonfermentative gram-negative bacteria.

In the present study, although imipenem was found one of the most effective agent againsts *P. aeruginosa* isolates, decreased activity was found

against *A. baumannii* isolates. Increase in resistance of imipenem has been found statistically significant especially in *A. baumannii* strains. In the report of European MYSTIC study group, the highest percentage of resistance to imipenem reported from Turkey (15). In some studies, imipenem and meropenem were the most effective agent against the nonfermenters (16,18,20). In a different study, resistance percentage of meropenem and imipenem were 16-54.3% for *A. baumannii* strains and 15-29% for *P. aeruginosa* strains (17,19). Consequently, carbapenems remain the most effective agents despite the increasing resistance percentages. The current study has shown that imipenem is still a good option for *P. aeruginosa* strains but resistance percentage of *A. baumannii* strains are increasing. In this study, the lack of data about carbapenems such as meropenem and doripenem is a major shortcoming.

It is reported that the combination of meropenem and aminoglycoside is effective against almost all *P. aeruginosa* strains which included meropenem-resistant strains (21). According to the results of this study aminoglycoside is one of the most effective antibiotics and resistance percentages were decreased. Iseri et al was found that the resistance of amikacin decreased for *P. aeruginosa* isolates in four years period (22). Surveillance studies reported that resistance percentage of amikacin for *P. aeruginosa* was 2.6% in Canada (23), 10% in Belgium (24), and the Grand Duchy of Luxembourg and 4% in USA (25). SENTRY study determined that the most potent antibiotic was amikacin against *Pseudomonas* strains (18).

Resistance percentage of sulbactam-ampicillin and piperacillin-tazobactam was also increased like resistance percentage of imipenem against *A. baumannii* strains. This increase may result due to intensive use of beta lactam and beta lactamases combinations for treatment in our hospital. Cefoperazone-sulbactam is a preferred drug especially in the treatment of *Acinetobacter*

spp. infections but bacteria has become resistant to this drug over the years (26). Unlike our results, piperacillin-tazobactam was the most effective antipseudomonal drug in HITIT-2 and SENTRY studies (16, 18). Resistance percentage of piperacillin-tazobactam was reported 9.3% in Canada, 16% in USA, and 17.8% in Belgium (23-25). *A. baumannii* isolates was highly resistant to many of the antimicrobial agents but the lowest percentage of resistance was observed against cefoperazone-sulbactam (52%) in HITIT-2 (16). But resistance percentage was reported 21%-70% in various studies (27-29). Cefoperazone-sulbactam is not included in the CLSI interpretive criteria. Therefore, it should not be ignored that the amount and percentage of cefoperazone and sulbactam in antibiogram disk becomes unacceptable to resistance detection and gave the wrong sensitivity to an extent that was not be accepted (27).

Ciprofloxacin may be a good option due to low toxicity. In our study, resistance percentage of ciprofloxacin was decreased in *P. aeruginosa* and it is statistically significant. Ciprofloxacin resistance percentage was reported 24% by Eldere et al, 32% by Cavallo et al, and 41% by Landman et al for

*P. aeruginosa* strains (24, 25, 30). Iseri et al found that the resistance of ciprofloxacin increased for *P. aeruginosa* isolates in four years period (22).

Conclusion, extensive and uncontrolled use of antibiotics in ICU patients generally results with increase of resistance percentages to antibiotics. That is why rational use of antibiotics and sharing data of resistance percentages with physicians is essential. Regular surveillance of antibiotics resistance percentages serves to determine empirical treatment regimens in every institution. These results should be taken into consideration to determine antibiotic use policy in hospital. Higher resistance percentages of imipenem, sulbactam and piperacillin-tazobactam against *Acinetobacter* spp strains is still an important issue in our institution. New measures should apply to improve this situation.

Briefly, infection control measures should be taken, empirical treatment regimens should be constantly reviewed, and empirical treatment approaches should be determined according to active surveillance data in order to decrease resistance percentages.

## REFERENCES

1. Ding JG, Sun QF, Li KC, Zheng MH, Miao XH, Ni W et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infect Dis*, 2009; 9: 115.
2. Saghir S, Faiz M, Saleem M, Younus A, Aziz H. Characterization and anti - microbial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections of cancer patients on chemotherapy in Pakistan. *Indian J Med Microbiol*, 2009; 27: 341-7.
3. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)*, 2010; 46(7): 490-5.
4. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sham DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003; 47(5): 1681-8.

5. Gazi H, Tünger O, Vural S, Ozbakkaloglu B, Sürücüoğlu S. In vitro activities of various antibiotic combinations on multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains. J Turk Microbiol Soc, 2007; 37(1): 11-4.
6. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. Antimicrob Agents Chemother, 2005; 49 (4): 1306-11.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA. 2010
8. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother, 2008; 62(5): 45-55.
9. Brusselaers N, Vogelaers D, Blo S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. Ann Intensive Care, 2011; 1: 47.
10. Rose WE, Rybak M J. Tigecycline: First of a new class of antimicrobial agents. Pharmacotherapy 2006; 26: 1099-110.
11. Zer Y, Akın FEO, Namıduru M. The antibacterial activity of tigecycline on *Acinetobacter baumannii* strains. Turkish J Infect, 2007; 21(4): 193-6.
12. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. Antimicrob Agent Chemother, 2004; 48(11): 4479-81.
13. Navon Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother, 2007; 59(4): 772-4.
14. Azap OK, Arslan H, Ergin F, Inci EK, Yapar Y. In vitro activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli. J Ankara Uni Fac Med, 2005; 58(2): 65-67.
15. Goossens H. Susceptibility of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. Clin Microbiol Infect, 2003; 9(9): 980-3.
16. Gür D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Oğulmuş D et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: Results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother, 2009; 21(4):383-9.
17. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009; 63(2): 217-22.
18. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazo-bactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). Diagn Microbiol Infect Dis, 2009; 65(3): 331-4.
19. Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis, 2005; 51(4): 281-9.
20. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: A 10-year experience in the United States (1999-2008). Diagn Microbiol Infect Dis, 2009; 65(4): 414-26.
21. Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Yamada Y, Itoh M, Kanazawa K et al. Combined effects of meropenem and aminoglycosides on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. J Antimicrob Chemother, 2000; 46(6): 901-4.
22. Iseri L, Bayraktar MR. Changes in the percentages of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* between 2002 and 2004 in a tertiary-care teaching hospital in Turkey. New Microbiol, 2008; 31: 351-5.
23. Zhanel GG, De Corby M, Laing N, Weshnowski W, Vashisht R, Taylor F et al. Antimicrobial resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52(4): 1430-7.
24. Eldere JV. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. J Antimicrob Chemother, 2003; 51(2): 347-52.
25. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother, 2007; 60(1): 78-82.

26. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*, 2006; 12(4): 315-21.
27. Ozdem B, Gürelık FÇ, Celıkbılek N, Bıcakcı H, Acıkgöz ZC. Antibiotic resistance profiles of *Acinetobacter* species isolated from several clinical samples between 2007-2010. *Mikrobiyol Bult*, 2011; 45(3): 526-34.
28. Kuscı F, Oztürk D, Tütüncü EE, Uslu M, Gürbüz Y, Gülen G et al. Evaluation of tigecycline susceptibility by E-Test in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Klimik J*, 2009; 22(2): 48-51.
29. Ozdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Investigation of antibiotic susceptibility of *Acinetobacter* strains in nosocomial infections. *ANKEM J*, 2009; 23(3): 127-32.
30. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 59: 1021-4.

# Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların besin ögesi içerikleri yönünden incelenmesi \*

## Evaluation of the nutritional values of dietary foods for special medical purposes

Pınar KAYNAR<sup>1</sup>, Ayşe KAVAKLI<sup>1</sup>, Yıldırım CESARETLİ<sup>1</sup>, Hasan IRMAK<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Hastaların diyetlerini düzenlemek amacıyla kullanılan özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların fiziksel ve organoleptik muayeneleri ile etiketlerinde yer alan bazı besin öğelerinin miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Toplam 13 adet özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunesi renk, görünüş ve koku yönünden fiziksel ve organoleptik incelenmiştir. İnceleme sonrasında numunelerin bazı besin öğeleri yönünden protein (kjeldahl), invert şeker (titrimetrik), yağ (asidobütirometrik), vitamin (A, E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C - HPLC/yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) ve elementlerin (kalsiyum - Ca; krom - Cr; bakır - Cu, demir - Fe, sodyum - Na, potasyum - K, fosfor - P, manganez - Mn, molibden - Mo, magnezyum - Mg, çinko - Zn; ICP - OES/indüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometresi) miktarlarının belirlenmesi için farklı yöntemler kullanılmıştır.

**Bulgular:** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinin 100 g veya 100 mL'inde protein, 2,31 - 43,7 g; invert şeker, 0,5 - 15,3 g ve yağ 0 - 121,69 g arasında bulunmuştur. Bu numunelerin 100 g veya 100 mL'inde vitamin C, 7,54 - 1195,8 mg; vitamin B<sub>2</sub>, 0,16 - 0,99 mg; vitamin B<sub>6</sub>, 0,12 - 0,78 mg; vitamin E, 1,22 - 397,37 mg ve vitamin A, 41,56 - 450,69 µg RE (retinol eşdeğeri) arasında belirlenmiştir. Ayrıca numunelerin 100 g veya 100 mL'sinde element değerleri ise sırasıyla Na, 12,2 - 600 mg; K, 18,8 - 926 mg;

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the physical/organoleptic properties and quantitative of nutritional values in the dietary foods for special medical purposes used with the aim of satisfying the dietary management of patients.

**Method:** A total of 13 samples were examined physical and organoleptic properties as colour, appearance, odour. After the examination, the many methods were used for quantitative determinations of protein (kjeldahl), invert sugar (titrimetric), fat (acidobutirometric), vitamins (A, E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C - HPLC/high pressure liquid chromatographic) and elements (calcium - Ca, chromium - Cr, copper - Cu, iron - Fe, sodium - Na, potassium - K, phosphorus - P, manganese - Mn, molybdenum - Mo, magnesium - Mg, zinc - Zn - ICP - OES/inductively coupled plasma optical emission spectroscopy) in these products.

**Results:** It was found that the values of protein in 100 g or 100 mL of these samples was 2.31 - 43.7 g. It was determined that invert sugar and fat were ranged from 0.5 - 15.3 g and 0 - 121.69 g, respectively. The values of vitamins (C, 7.54 - 1195.8 mg; B<sub>2</sub>, 0.16 - 0.99 mg; B<sub>6</sub>, 0.12 - 0.78 mg; E, 1.22 - 397.37 mg; A, 41.56 - 450.69 µg RE - retinol equivalent) were established. Also, the values of minerals (Na, 12.2 - 600 mg; K, 18.8 - 926 mg; P, 12.1 - 464 mg; Ca, 4.81 - 455 mg; Mg, 0.15 - 128 mg;

\* Bu çalışmanın sonuçları, 4. Gıda Güvenliği Kongresinde (14-15 Mayıs 2013, İstanbul-TÜRKİYE) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Tüketici Güvenliği Lab. Daire Bşk., ANKARA

<sup>2</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Tüketici ve Çalışan Güvenliği Bşk. Yard., ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Pınar KAYNAR

THSK, Tüketici Güv. Lab. Daire Bşk., Merkez Tük. Ür. Moleküler Mikrobiyoloji Lab., ANKARA

Tel : +90 312 565 51 54

E-posta / E-mail : pinar.kaynar@thsk.gov.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.93899

Kaynar P, Kavaklı A, Cesaretlı Y, Irmak H. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların besin ögesi içerikleri yönünden incelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 9-18.

P, 12,1 - 464 mg; Ca, 4,81 - 455 mg; Mg, 0,15 - 128 mg; Mn, 0,14 - 312 mg; Fe, 0,92 - 7,80 mg; Cu, 0,09 - 0,64 mg; Cr, 0,003 - 0,020 mg; Mo, 0,003 - 0,036 mg ve Zn, 1,03 - 17,20 mg arasında tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde analiz edilen besin ögesi içeriklerinin etiketlerinde beyan edilen değerlere uygun olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda, besin değeri, analiz,

Mn, 0.14 - 312 mg; Fe, 0.92 - 7.80 mg; Cu, 0.09 - 0.64 mg; Cr, 0.003 - 0.020 mg; Mo, 0.003 - 0.036 mg ve Zn, 1.03 - 17.20 mg) were obtained.

**Conclusion:** It was observed that the values determined for dietary foods for special medical purposes were similar to the values declared on the labels of the products.

**Key Words:** Dietary food for special medical purposes, nutritional value, analysis

## GİRİŞ

Hastaların diyetlerini düzenlemek amacıyla tıbbi gözetim altında kullanılan ve özel olarak üretilmiş ya da formüle edilmiş gıdalar “özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar” olarak tanımlanmaktadır (1). Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların üzerinde yer alan etiketlerinde enerji-besin öğeleri olan yağ, karbonhidrat, protein, vitamin ve mineral değerleri bulunmaktadır. Vücudun büyümesi, dokuların yenilenmesi ve çalışması için gerekli olan tüm besin öğelerinin her birinin yeterli miktarda ve gerekli oranda alınmasıyla mümkündür (2). Vitamin ve mineraller vücudumuzda gerçekleşen tüm işlemlerde anahtar rol oynayan ve ortak fonksiyon gösterdikleri diğer besin öğelerinin yerine de çalışarak organizmada birçok işin aksamadan yerine getirilmesini sağlayan besin öğeleri olarak bilinmektedirler (3). Probiyotik ve fruktooligosakkarit içerikli tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinde; protein, hidrolizlenebilen toplam şeker, yağ, bazı vitamin ve mineral miktarlarının belirlenmesi üzerine çalışma yapılmış ve çalışmanın sonucunda; belirlenen değerlerin numune etiket değerlerine uyumlu oldukları gözlemlenmiştir (4). Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların yanında farklı gıdaların içerdikleri besin öğelerinin miktarları çeşitli yöntemler kullanılarak belirlenmiştir (5-10).

Çalışmamızda, özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların fiziksel ve organoleptik muayeneleri ile etiketlerinde yer alan bazı besin öğelerinin miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ

Ocak-Mart 2012 tarihleri arasında Tüketici Güvenliği Laboratuvarları Daire Başkanlığının ilgili laboratuvarlarında toplam 13 adet toz ve sıvı formdaki özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunesi fiziksel ve organoleptik muayene ile etiketlerinde yer alan bazı besin değerleri yönünden incelenmiştir.

## YÖNTEM

### Fiziksel ve Organoleptik Muayene

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numuneleri fiziksel ve organoleptik muayenede; renk, koku ve tat açısından incelenmiştir.

### Besin Değerleri Yönünden İnceleme

Bu numunelerin etiketlerinde beyan edilen besin öğelerinden protein, invert şeker, yağ, bazı vitamin (A, E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C) ve mineral (Na, K, P, Ca, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cr, Mo) yönünden analiz edilmiştir.

### Protein Analizi

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinin protein miktarlarını belirlemek için Kjeldahl (11) yöntemi kullanılmıştır. 0,5-1 ± 0,001 g tartılan numuneler yakma tüplerine alınmıştır. Tüplere 5,0 g yakma tuzu katalizör (Gerhardt) ve 7,5 mL derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Merck) ilave edilerek yakma ünitesine yerleştirilmiştir. Yakma ünitesine yerleştirilen tüplerde yaklaşık 400 °C’de yakma işlemi gerçekleştirilmiştir. Yakma



işleminde sonra karışımın rengi berraklaşmış ve yakma tüpleri destilasyon ile titrasyon işlemleri için azot-protein tayin cihazına (Gerhardt) yerleştirilmiştir. Destilasyon aşamasında %33'lük NaOH (Merck) ile muamele edilerek numunelerdeki proteinlerin azotları amonyum iyonlarına dönüştürülmüştür. Destilasyon aşamasından sonra amonyağın tutulduğu %3'lük borik asit çözeltisi (Merck), 0,1N HCl (Merck) çözeltisiyle titrasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu titrasyonda harcanan asit çözelti miktarına göre aşağıda verilen formülle % protein miktarı cihazdan okunmuştur.

$$\% \text{ Protein} = \left[ \left( \frac{\text{Harcanan asit çözelti miktarı (mL)} \times \text{Azotun mili ekivalen ağırlığı} \times N}{\text{Numune miktarı (g)}} \right) \times 100 \right] \times \text{Faktör}$$

Azotun mili ekivalen ağırlığı = 0,014

N = 0,1 (Titrasyonda kullanılan HCl normalitesi)

Faktör = 6,25

#### İnvert Şeker Analizi

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinin invert şeker miktarları Lane-Eynon yöntemine göre belirlenmiştir (12). Numunelerdeki şeker miktarlarına göre tartımlar yapılmış ve 250 mL'lik balon jodelere aktarılmıştır. Sıvı numune içeren balon jodelerin üzerine 10'ar mL'lik Carez-I ve Carez-II çözeltisi eklenerek çöktürme işlemi yapılmış ve deiyonize suyla 250 mL'ye tamamlanmıştır. Balon jodeler yaklaşık bir saat oda sıcaklığında bekletilmiş ve bekleme süresinin bitiminden sonra adi süzgeç kağıdıyla filtrasyon yapılarak berrak çözelti elde edilmiştir. Berrak çözeltinin 100 mL'si  $60 \pm 2$  °C'de ve 30 dak su banyosunda (MAS Labor teknik) bekletilmiştir. Bekleme süresi tamamlandıktan sonra çözeltilerin üzerine 10 mL %37,5'lük HCl ilave edilerek tekrar 15 dak su banyosuna konulmuştur. 15 dak sonunda soğutulmuş çözeltilere %0,1'lik fenoltalein (Merck) damlatılmış, %33'lük NaOH eklenerek nötralizasyon yapılmış ve deiyonize suyla 250 mL'ye tamamlanmıştır. Tamamlama işleminden sonra 5,0 mL çözeltiye 10'ar mL Fehling A ve Fehling B çözeltileri ile 75 mL deiyonize su ilave edildikten sonra kaynamaya bırakılmıştır. Kaynamaya başladıktan sonra 2-3 damla metilen mavisi damlatılmış ve büretteki çözeltiyle

titre edilerek renk maviden bakır kırmızısına döndüğü anda titrasyon tamamlanmıştır. Toz numunelerde ise nötralizasyon işleminden sonra çöktürme ve filtrasyon işlemi yapılmıştır. Titrasyon bitiminde harcanan hacim kaydedilerek aşağıdaki formülle şeker miktarları hesaplanmıştır.

$$\text{İnvert Şeker} = \frac{V_2 \times F}{V \times V_1}$$

$V_2$  = Seyreltilmiş hacim (mL)

$V_1$  = Alınan örnek miktarı (mL)

F = Faktör (116,5)

V = Titrasyonda büretten harcanan miktar (sarfiyat) (mL)

#### Yağ Analizi

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinden toz formda bulunan numuneler distile suyla dilüe edilerek (1:2) iyice homojenize edilmişlerdir. Bütirometre içerisine 10 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Merck) üzerine numunelerin 11 mL'si ve 1 mL amil alkol (Merck) eklenmiştir. Eklemelerden sonra bütirometre alt-üst edilerek, çalkalama işlemine tabi tutulmuştur. Çalkalama işleminden sonra Gerber santrifüjde (Funke) 1200 rpm ve 5 dak santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra bütirometrenin skalası üzerinde yağın üst düzeyi okunarak numunelerin % yağ miktarları belirlenmiştir.

#### Vitamin Analizleri

Özel tıbbi amaçlı diyet gıdalardaki bazı vitamin (A, E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C) miktarlarının belirlenmesi için kullanılan cihaz ve kimyasallar aşağıda verilmiştir.

(a) **HPLC:** SpectraSystem P1000 model yüksek basınç pompası, SpectraSystem AS3000 model enjeksiyon bloğu ve SpectraSystem UV 1000 ve SpectraSystem FL 3000 kullanılmıştır. Vitamin A (325 nm), vitamin E (280 nm) ve vitamin C (280 nm) UV/ultraviyole detektörde; vitamin B<sub>2</sub> (250 - 546 nm) ve vitamin B<sub>6</sub> (250 - 546 nm) FL/flüoresan detektörde analiz edilmiştir.

(b) **Analitik Kolon:** 250x4,60 mm - 5µm boyutlarında ters faz C18 kolon (Phenomenex) kullanılmıştır.

(c) **Mobil Faz:** Akış hızı 1 mL/dak olan ve heksansülfonik asit sodyum tuzu içeren tampon ile

metanol mobil faz olarak vitamin C 98:2; vitamin B<sub>2</sub> ve vitamin B<sub>6</sub> için 75:25 hazırlanmıştır. Vitamin A ve vitamin E ise metanol (Merck) ve ultra safsuyla hazırlanan 95:5 mobil faz kullanılmıştır. Mobil faz günlük hazırlanmış ve kullanılmadan önce 0,45 µm (Sartorius) filtreden geçirilmiştir.

**(d) Vitamin Standart Çözeltileri:** Vitamin standart çözelti miktarları tespit edilecek vitamine göre değişik konsantrasyonlarda aşağıdaki şekilde hazırlanmış ve beş noktalı bir kalibrasyon eğrisi, konsantrasyona karşılık pik yüksekliği baz alınarak oluşturulmuştur.

**1. Vitamin C Standart Çözeltisi:** Vitamin C stok çözeltisi 0,25 mg/mL konsantrasyonda %3 metafosforik asit (Merck) içerisinde günlük olarak hazırlanmıştır. Stok çözeltiden asetonitril (Merck) içeren çözelti ile seyreltmek suretiyle 0,005, 0,010, 0,015, 0,020 ve 0,025 mg/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır.

**2. Vitamin B<sub>2</sub> Standart Çözeltisi:** Vitamin B<sub>2</sub> stok çözeltisi 0,1 mg/mL konsantrasyonda 0,02 N asetik asit (Merck) içerisinde günlük olarak hazırlanmıştır. Stok çözeltiden asetonitril içeren çözelti ile seyreltmek suretiyle 0,0002, 0,0004, 0,0006, 0,0008 ve 0,001 mg/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır.

**3. Vitamin A ve Vitamin E Standart Çözeltileri:** Vitamin A ve vitamin E stok çözeltileri 0,1 mg/mL konsantrasyonda metanol içerisinde günlük olarak hazırlanmıştır. Stok çözeltiden metanol ile seyreltmek suretiyle 0,005, 0,010, 0,015, 0,020 ve 0,025 mg/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır.

**4. Vitamin B<sub>6</sub> Standart Çözeltisi:** Vitamin B<sub>6</sub> stok çözeltisi 0,1 mg/mL konsantrasyonda ultra safsu içerisinde günlük olarak hazırlanmıştır. Stok çözeltiden asetonitril içeren çözelti ile seyreltmek suretiyle 0,00001, 0,00002, 0,00003, 0,00004 ve 0,00005 mg/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır.

#### Vitamin Analizi İçin Numune Hazırlama

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinden tespit edilen vitamine göre farklı miktarlarda tartımlar

yapılmış ve aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanmış numuneler 0,45 µm por çapındaki filtreden geçirilmiş ve filtratın 50 µL'si kolona enjekte edilmiştir.

**1. Vitamin C Analizi İçin Numune Hazırlama:** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinden 0,005-0,025 mg/mL olacak şekilde tartımlar yapılmış ve %3 metafosforik asit ile son hacmine tamamlanarak uygun miktarlarda alınmış ve asetonitril içeren çözelti ilave edilmiştir.

**2. Vitamin B<sub>2</sub> Analizi İçin Numune Hazırlama:** Numunelerden 0,0002 - 0,001 mg/mL olacak şekilde tartımlar yapılmış ve 0,01 N HCl ile 121°C'de 30 dak otoklavda (Hırayama) asit hidrolizi işlemi yapılmıştır. Hidroliz işlemi tamamlandıktan sonra 0,01 M HCl ve 0,01 M NaOH ile pH 4,5'a ayarlanmış ve ultra saf su ile son hacmine tamamlanmıştır. Tamamlanmış çözelti üzerine asetonitril içeren çözelti ilave edilmiştir.

**3. Vitamin A ve Vitamin E Analizleri İçin Numune Hazırlama:** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinden 0,01 mg/mL olacak şekilde tartımlar yapılarak %50'lik potasyum hidroksit (Merck) ve etanol (Carlo Erba) ile sabunlaştırma işlemi yapılmıştır. Sabunlaştırma işleminden sonra sırasıyla petrol eteri (Merck) ile ekstraksiyon ve evaporatörde (Buchi) uçurma işlemi yapılmış, sonra metanol ile son hacmine tamamlanmıştır.

**4. Vitamin B<sub>6</sub> Analizi İçin Numune Hazırlama:** Numunelerden 0,00001 - 0,00005 mg/mL olacak şekilde tartımlar yapılmış ve %4'lük NaOH ile 121°C'de 30 dak otoklavda asit hidrolizi işlemi yapılmıştır. Hidroliz işlemi tamamlandıktan sonra 0,01 M HCl ve 0,01 M NaOH ile pH 4,5'a ayarlanmış ve ultra safsu ile son hacime tamamlanmıştır. Tamamlanmış çözelti üzerine asetonitril içeren çözelti ilave edilmiştir.

#### Mineral Analizi

Mineral standart çözeltilerinden 5-100 mg/L konsantrasyonlar hazırlanmış ve kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerine 5 - 10 mL %65'lik HNO<sub>3</sub> (Merck) eklenmiş ve mikrodalgada (CEM) 200 °C'de, 10 dak yakma işlemi

uygulanmıştır. Yakma işleminden sonra numuneler ultra safsu ile son hacme tamamlanmış ve ICP - OES (Varian) cihazında Na, K, P, Ca, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cr, Mo miktarları belirlenmiştir. ICP - OES'in çalışma koşulları ise plazma gaz akış hızı 15L/dak, pompa hızı 12 rpm, RF gücü 1 - 1,1 kW, okuma tekrarlanabilirliği zamanı 15 sn, okuma tekrarlanabilirliği üç ve gaz olarak argon gazı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda; özel tıbbi amaçlı diyet gıda numuneleri fiziksel ve organoleptik açıdan incelenmiştir. Toplam 13 numunenin beşi toz, sekizi sıvı; 22,4 - 300 g toz, 200 - 220 mL olanlar ise sıvı, kendine has kokuları olan orijinal ambalajlı ve ambalajlarının üzerinde son kullanma tarihleri bulunmaktadır. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerin miktarları ile fiziksel-organoleptik muayene sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Bu numunelerin 10 adeti krem renkli ve üç adedi ise açık sarı renkli olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Numunelerin protein miktarlarının belirlenmesinde kjeldahl yöntemden, yağ analizlerinde ise asidobütirometrik yöntemden yararlanılmıştır (11). Numunelerdeki şekerin Fehling çözeltisiyle indirgemesi reaksiyonu ilkesine dayanan Lane-Eynon yöntemine göre titrimetrik yapılmıştır (12). Karbonhidratların indirgen özelliğinden faydalandığından şeker tayininde Carez çözeltisiyle durultma işlemi uygulanmıştır. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerin 100 g veya 100 mL'sinde protein miktarları 2,31 - 43,7 g, invert şeker 0,5 - 15,3 g ve yağ miktarları ise 0 - 121,69 g arasında bulunmuştur (Tablo 2).

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerindeki bazı vitaminlerin (A, E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C) miktarların belirlenmesinde HPLC yönteminden yararlanılmıştır. Numunelerin 100 g veya 100 mL'sindeki vitamin C, 7,54 - 1195,8 mg; B<sub>2</sub>, 0,16 - 0,99 mg; B<sub>6</sub>, 0,12 - 0,78 mg; E, 1,22 - 397,37 mg ve A, 41,56 - 450,69 µg RE arasında belirlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 1.** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerin miktarları ve fiziksel ve organoleptik muayene sonuçları

Özel Tıbbi Amaçlı Diyet Gıda Numunesi		Fiziksel ve Organoleptik Muayene		
Numune Kodu	Miktar	Renk	Görünüş	Koku
Ö1	300 g	Krem renkli	Toz	Kendine has
Ö2	300 g	Krem renkli	Toz	Kendine has
Ö3	300 g	Açık sarı renkli	Toz	Kendine has
Ö4	220 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö5	220 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö6	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö7	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö8	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö9	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö10	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö11	200 mL	Krem renkli	Sıvı	Kendine has
Ö12	22,4 g	Açık sarı renkli	Toz	Kendine has
Ö13	22,4 g	Açık sarı renkli	Toz	Kendine has

**Tablo 2.** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde protein, invert şeker ve yağ değerleri (g/100 g veya 100 mL)

Numune Kodu	Protein		İnvert Şeker		Yağ	
	Etiket Değeri	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (Karbonhidrat)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri	Bulunan Değeri
Ö1	15,25	15	3	0,5	73	72
Ö2	15,25	14,5	3	0,5	73	73
Ö3	12,6	12,5	62,5	15	14,2	15
Ö4	4,20	4,12	16,39	7,7	7,47	7,40
Ö5	4,20	4,0	16,39	7,5	7,47	7,50
Ö6	2,40	2,41	11,8	5,60	4,5	4,5
Ö7	2,4	2,31	11,8	5,5	4,5	4,5
Ö8	4,2	4	33,3	10,7	99	121,69
Ö9	4,2	4,15	33,3	11	99	121,15
Ö10	3	3	20,6	14,5	6,2	6,2
Ö11	3	2,8	20,6	15,3	6,2	6,2
Ö12	44,6	43,7	44,5	13,8	0	0
Ö13	44,6	43	44,5	13,5	0	0

**Tablo 3.** Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde analiz edilen vitamin değerleri

Numune Kodu	Vitamin A		Vitamin E		Vitamin C		Vitamin B <sub>2</sub>		Vitamin B <sub>6</sub>	
	Etiket Değeri	Bulunan Değeri	Etiket Değeri	Bulunan Değeri	Etiket Değeri	Bulunan Değeri	Etiket Değeri	Bulunan Değeri	Etiket Değeri	Bulunan Değeri
Ö1	380 µgRE/100g	380,61 µgRE/100g	7,4 mg-α-TE/100g	7,91 mg-α-TE/100g	45 mg/100g	49,54 mg/100g	0,75 mg/100g	0,88 mg/100g	0,75 mg/100g	0,76 mg/100g
Ö2	380 µgRE/100g	381,62 µgRE/100g	7,4 mg-α-TE/100g	7,82 mg-α-TE/100g	45 mg/100g	50,62 mg/100g	0,75 mg/100g	0,99 mg/100g	0,75 mg/100g	0,78 mg/100g
Ö3	400 µgRE/100g	450,69 µgRE/100g	5,7 mg-α-TE/100g	6,06 mg-α-TE/100g	55 mg/100g	67,63 mg/100g	655 µg/100g	688,57 µg/100g	480 µg/100g	490 µg/100g
Ö4	99 (palmitat) mcgRE/100mL	106,35 (palmitat) mcgRE/100mL	1,5 mg-α-TE/100mL	1,69 mg-α-TE/100mL	7,5 mg/100mL	9,68 mg/100mL	0,30 mg/100mL	0,44 mg/100mL	0,15 mg/100mL	0,15 mg/100mL
Ö5	99 (palmitat) mcgRE/100mL	108,63 mcgRE/100mL	1,5 mg-α-TE/100mL	1,61 mg-α-TE/100mL	7,5 mg/100mL	8,17 mg/100mL	0,30 mg/100mL	0,41 mg/100mL	0,15 mg/100mL	0,15 mg/100mL
Ö6	41 µgRE/100mL	41,74 µgRE/100mL	1,2 mg-α-TE/100mL	1,22 mg-α-TE/100mL	10 mg/100mL	11,32 mg/100mL	0,16 mg/100mL	0,16 mg/100mL	0,12 mg/100mL	0,12 mg/100mL
Ö7	41 µgRE/100mL	41,56 µgRE/100mL	1,2 mg-α-TE/100mL	1,27 mg-α-TE/100mL	10 mg/100mL	11,29 mg/100mL	0,16 mg/100mL	0,17 mg/100mL	0,12 mg/100mL	0,13 mg/100mL
Ö8	99 (palmitat) mcgRE/100mL	112,82 (palmitat) mcgRE/100mL	1,5 mg-α-TE/100mL	2,22 mg-α-TE/100mL	7,5 mg/100mL	7,54 mg/100mL	0,30 mg/100mL	0,37 mg/100mL	0,15 mg/100mL	0,17 mg/100mL
Ö9	99 (palmitat) mcgRE/100mL	112,26 (palmitat) mcgRE/100mL	1,5 mg-α-TE/100mL	2,11 mg-α-TE/100mL	7,5 mg/100mL	8,69 mg/100mL	0,30 mg/100mL	0,35 mg/100mL	0,15 mg/100mL	0,16 mg/100mL
Ö10	135 µgRE/100mL	136,45 µgRE/100mL	2,2 mg-α-TE/100mL	3,88 mg-α-TE/100mL	11 mg/100mL	15,64 mg/100mL	0,19 mg/100mL	0,19 mg/100mL	0,28 mg/100mL	0,29 mg/100mL
Ö11	135 µgRE/100mL	136,97 µgRE/100mL	2,2 mg-α-TE/100mL	3,67 mg-α-TE/100mL	11 mg/100mL	14,72 mg/100mL	0,19 mg/100mL	0,19 mg/100mL	0,28 mg/100mL	0,29 mg/100mL
Ö12	-	-	370 mg/100g	388,19 mg/100g	1100 mg/100g	1195,8 mg/100g	-	-	-	-
Ö13	-	-	370 mg/100g	397,37 mg/100g	1100 mg/100g	1145,2 mg/100g	-	-	-	-

-: Etiket değerinde yer almadığı için analize alınmamıştır.

Tablo 4. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve manganez değerleri (mg/ 100 g veya 100 mL)

Numune Kodu	Sodyum		Potasyum		Kalsiyum		Magnezyum		Fosfor		Manganez	
	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri
Ö1	500 (400-600)	504	800 (640-1000)	926	430 (344-516)	438	110 (88-132)	128	430 (344-516)	458	0,65	0,67
Ö2	500 (±%20)	600	800 (±%20)	893	430 (±%20)	455	110 (±%20)	125	430 (±%20/±%60)	464	0,65 (±%20/ ±%60)	0,6
Ö3	210 (±%20)	199	510 (±%20)	525	400 (±%20)	400	52 (±%20)	54,6	240 (±%20/±%60)	258	240 (±%50)	205
Ö4	60 (48-90)	63,6	135 (121,50-202,50)	143	83 (75,95-124,50)	86	24 (19,20-36,00)	24,1	80 (64-120)	87,2	0,15 (0,12-0,30)	0,165
Ö5	60 (48-90)	63	135 (121,50-202,50)	151	83 (75,95-124,50)	82	24 (19,20-36,00)	23,8	80 (64-120)	83,8	0,15 (0,12-0,30)	0,169
Ö6	50 (47)	47,9	104 (102)	100	63 (70)	65	11 (12,7)	11,3	50 (56)	56,1	0,15	0,14
Ö7	50 (46)	52	104 (97)	104	63 (61)	62,7	11 (12,4)	11,3	50 (56)	57,3	0,15	0,146
Ö8	11 (8,80-22,00)	12,2	16 (12,80-22,00)	18,8	4,2 (3,36-8,40)	4,81	6 (4,80-12,00)	6,08	11 (8,80-22,00)	12,1	0,15 (0,12-0,30)	0,15
Ö9	11 (8,80-22,00)	12,3	16 (12,80-32,00)	18,8	32 (25,60-64,00)	30,9	0,15 (0,12-0,30)	0,15	11 (8,80-22,00)	12,1	0,15 (0,12-0,30)	0,15
Ö10	75 (45-98)	61,8	200 (120-260)	171	125 (75-163)	118	19 (11,4-25)	18,1	75 (45-98)	72	250 (200-375)	312
Ö11	75 (45-98)	60	200 (120-260)	165	125 (75-163)	105	19 (11,4-25)	17,7	75 (45-98)	63,9	250 (200-375)	291
Ö12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ö13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Etiket değerlerinde yer almadığı için analize alınmamıştır. SD: Spesifikasyon Değeri.

Bu numunelerdeki mineral (Na, K, P, Ca, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cr, Mo) miktarlarının belirlenmesinde ise ICP - OES kullanılmıştır. Numunelerin 100 g veya 100 mL'sinde mineral değerleri sırasıyla Na, 12,2 - 600 mg; K, 18,8 - 926 mg; P, 12,1 - 464 mg; Ca, 4,81 - 455 mg; Mg, 0,15 - 128 mg; Mn, 0,14 - 312 mg; Fe, 0,92 - 7,80 mg; Cu, 0,09 - 0,64 mg; Cr, 0,003 - 0,020 mg; Mo, 0,003 - 0,036 mg ve Zn, 1,03 - 17,20 mg arasında bulunmuştur (Tablo 4 ve 5).

Tablo 5. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde bakır, demir, krom, çinko ve molibden değerleri

Numune Kodu	Bakır		Demir		Krom		Çinko		Molibden	
	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri	Etiket Değeri (SD)	Bulunan Değeri
Ö1	0,6 mg/100g	0,55 mg/100g	7,4 mg/100g	7,8 mg/100mg	15 µg/100g	20 µg/100g	6 (4,80-9,60) mg/100g	6,5 mg/100g	30 µg/100g	30 µg/100g
Ö2	0,6 (-%20 / +%60) mg/100g	0,64 mg/100g	7,4 (-20% / +60%) mg/100g	7,76 mg/100mg	15 (-%20 / +%60) µg/100g	17,9 µg/100g	6 (-%20 / +%60) mg/100g	7,2 mg/100g	30 (-%20 / +%60) µg/100g	36 µg/100g
Ö3	-	-	5,2 (±%50) mg/100g	5,3 mg/100g	11 (±%20) µg/100g	10,4 µg/100g	3,4 (±%20) mg/100g	3,35 mg/100g	-	-
Ö4	165 (132-330) µg/100mL	181 µg/100mL	1,5 (1,20-3,00) mg/100mL	1,59 mg/100mL	3,8 (3,04-7,60) µg/100mL	4,0 µg/100mL	1,5 (1,20-2,27) mg/100mL	1,87 mg/100mL	5,9 (5,37-11,80) µg/100mL	7,7 µg/100mL
Ö5	165 (132-330) µg/100mL	183 µg/100mL	1,5 (1,20-3,00) mg/100mL	1,61 mg/100mL	3,8 (3,04-7,60) µg/100mL	4,2 µg/100mL	1,5 (1,20-2,27) mg/100mL	1,9 mg/100mL	5,9 (5,37-11,80) µg/100mL	7,6 µg/100mL
Ö6	75 µg/100mL	91 µg/100mL	1,00 mg/100mL	0,92 mg/100mL	3,5 µg/100mL	3,3 µg/100mL	1,0 mg/100mL	1,03 mg/100mL	4,0 µg/100mL	4,0 µg/100mL
Ö7	75 µg/100mL	93 µg/100mL	1,00 (1,05) mg/100mL	0,97 mg/100mL	3,5 µg/100mL	3,3 µg/100mL	1,00 mg/100mL	1,08 mg/100mL	4,0 µg/100mL	3,9 µg/100mL
Ö8	170 (136-340) µg/100mL	175 µg/100mL	1,5 (1,20-3,00) mg/100mL	1,61 mg/100mL	3,8 (3,04-7,60) µg/100mL	3,9 µg/100mL	1,5 (1,20-2,25) mg/100mL	1,66 mg/100mL	5,9 (4,72-11,80) µg/100mL	6,0 µg/100mL
Ö9	170 (136-340) µg/100mL	178 µg/100mL	1,5 (1,20-3,00) mg/100mL	1,62 mg/100mL	3,8 (3,04-7,60) µg/100mL	4,2 µg/100mL	1,5 (1,20-2,25) mg/100mL	1,67 mg/100mL	5,9 (4,72-11,80) µg/100mL	6,1 µg/100mL
Ö10	130 (104-195) µg/100mL	165 µg/100mL	1,3 (0,7-1,7) mg/100mL	1,17 mg/100mL	6 (4,8-9,0) µg/100mL	5,6 µg/100mL	1,3 (0,7-1,7) mg/100mL	1,80 mg/100mL	8 (6,4-12) µg/100mL	11,5 µg/100mL
Ö11	130 (104-195) µg/100mL	167 µg/100mL	1,3 (0,7-1,7) mg/100mL	1,17 mg/100mL	6 (4,8-12) µg/100mL	6,1 µg/100mL	1,3 (0,7-1,7) mg/100mL	1,45 mg/100mL	8 (6,4-12) µg/100mL	10,1 µg/100mL
Ö12	-	-	-	-	-	-	15,0 (± %20) mg/100g	16,9 mg/100g	-	-
Ö13	-	-	-	-	-	-	15,0 (± 20%) mg/100g	17,2 mg/100g	-	-

-. Etiket değerlerinde yer almadığı için analize alınmamıştır. SD: Spesifikasyon Değeri.

Ö12 ve Ö13 numunelerinde vitamin E, vitamin C ile Zn ve Mo dışındaki diğer vitamin ve mineraller bulunmadığı için bu değerlerin belirlenmesinde numuneler analize alınmamışlardır. Ayrıca, Ö3 numunesinde Cu ve Mo değerleri etikette yer almadığından bu minerallerin miktar tespiti sırasında numune analiz edilmemiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda; özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinin etiketlerinde yer alan bazı besin değerleri yönünden fiziksel ve organoleptik muayeneleri yapılmıştır. Numunelerin fiziksel ve organoleptik muayene sonuçlarına göre kendine has kokuları olan toz ve sıvı numunelerin krem ve açık sarı renkli oldukları görülmüştür (Tablo 1). Çalışmamız sonucunda bulunan protein (2,31 - 43,7 g) ve yağ (0 - 121,69 g) değerlerinin etikette beyan edilen değerlere uyumlu olduğu bulunmuştur (Tablo 2). Farklı gıdalardaki protein miktarlarını belirlemek için kullanılan yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmada; çalışmamızda da kullanılan Kjeldahl yönteminin daha uygun olduğu belirlenmiştir (13). Çalışmamızda; numunelerin yağ miktarlarının belirlenmesinde aisdobütirometrik yöntem kullanılmıştır. Yapılan başka çalışmalarda; bebeklerin beslenmesinde faydalanılan özel amaçlı mamaların yağ miktarlarının belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır (14, 15). Şeker tayininde; karbonhidratların indirgeyici özelliğinden yararlanma prensibine dayanarak numunelerin invert şeker miktarları (0,5-15,3 g) titrimetrik yöntemle çalışılmıştır (Tablo 2). Kaynar ve ark.; tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinde şeker miktarlarını titrimetrik yöntem kullanarak belirlemişlerdir (4).

Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinin 100 g veya 100 mL'indeki vitamin C (7,54 - 1195,8 mg), B<sub>2</sub> (0,16 - 0,99 mg), B<sub>6</sub> (0,12 - 0,78 mg), E (1,22 - 397,37 mg) ve A (41,56 - 450,69 µg RE) miktarları HPLC ile tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda; tespit edilen vitamin değerlerinin etiketlerinde belirtilen değerlere uygun olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 3). Kaynar ve ark.; enteral beslenme ürünlerindeki vitamin C miktarını HPLC ile belirlemişlerdir. Belirlenen vitamin C değerlerinin etikette beyan edilen değerlere uygun

olduğunu görmüşlerdir (16). Toplam 48 adet enteral beslenme ürününün vitamin B<sub>2</sub> miktarlarının belirlenmesi için yapılan çalışmada; HPLC - FL kullanılmıştır. Bu ürünlerdeki vitamin B<sub>2</sub> miktarları 0,11 - 0,40 mg/100 mL arasında tespit edilmiş ve değerlerin ürün etiketlerindeki değerlere uygunluk gösterdiği belirlenmiştir (17). Kaynar ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada; tıbbi gözetim altında kullanılan enteral beslenme ürünlerindeki vitamin B<sub>6</sub> miktarlarını mikrobiyolojik yöntem ile 0,13 - 0,65 mg/100 mL arasında tespit etmişlerdir (18). Tespit edilen değerlerin etikette yer alan değerlere uygunluğu görülmüştür. Özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunelerinde vitamin B<sub>6</sub> miktarlarının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmada da belirlenen değerleri etiketteki değerlerle uyumlu bulunmuştur (19). Canbolat ve ark.; özel tıbbi amaçlı beslenme ürünlerindeki vitamin E miktarlarını HPLC ile belirlemişler ve vitamin E miktarlarını 1 - 3,9 mg<sup>∞</sup> - TE/100 mL arasında bulmuşlardır (20). Yazdi ve ark. ise bebek mamalarındaki vitamin A ve E miktarlarının eş zamanlı olarak belirlenmesi için HPLC - UV kullanmışlardır (21).

Çalışmamızda numunelerin 100 g veya 100 mL'indeki elementlerden Na (12,2 - 600 mg), K (18,8 - 926 mg), P (12,1 - 464 mg), Ca (4,81 - 455 mg), Mg (0,15-128 mg), Mn (0,14 - 312 mg), Fe (0,92 - 7,80 mg), Cu (0,09 - 0,64 mg), Cr (0,003 - 0,020 mg), Mo (0,003 - 0,036 mg) ve Zn (1,03 - 17,20 mg) miktarları ICP - OES ile belirlenmiştir (Tablo 4 ve 5). Belirlenen element değerlerinin numune etiket/spesifikasyon değerlerine uyumlu oldukları bulunmuştur. Okkalı ve ark.; özel tıbbi amaçlı diyet gıdalardaki Na, K, Ca, Mg ve P miktarlarını ICP - OES kullanarak belirlemişlerdir. Belirlenen değerlerin etiket değerlerine uygunluk gösterdiğini tespit etmişlerdir (22). Yapılan başka bir çalışmada da 65 adet özel tıbbi amaçlı diyet gıda numunesinde Na, K, Ca, Mg ve P miktarları ICP-OES kullanılarak belirlenmiştir. Belirlenen değerlerin etiket/spesifikasyon değerleri içerisinde buldukları görülmüştür (23). Ülkemizde tüketilen farklı tipteki bebek mamalarında Cu, Mn, Fe, Zn, Cr, Se (selenyum), Al (alüminyum), Ni (nikel) ve Co (kobalt) miktarlarının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada; belirlenen miktarların yasal sınırlamaların altında bulunduğu tespit edilmiştir (24).

## KAYNAKLAR

1. Anonmyous. 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı T.C. Başbakanlık Resmi Gazete'de yayımlanan 5996 No'lu Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu.
2. Demirezen E, Coşansu G. Adölesan çağı öğrencilerde beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. STED, 2005; 14 (8): 174-8.
3. Samur G. Vitaminler, mineraller ve sağlığımız. Sağlık Bakanlığı Yayınları No 727, Ankara: Klosmat Matbaacılık, 2008; 1-22.
4. Kaynar P, Kavaklı A, Sarı H, Orhan G, Cesaretli Y, Irmak H. Probiyotik ve FOS içerikli tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinin bazı kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri ile aflatoksin varlığının araştırılması. 1. Ulusal Probiyotik, Prebiyotik ve Fonksiyonel Gıdalar Kongresi, Antalya, 2013; pp. 35.
5. Barnes KW, Debrah E. Determination of nutrition labeling education act minerals in foods by inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy. At Spectrosc, 1997; 18 (2): 41-54.
6. McKinstry PJ, Indyk HE, Kim ND. The determination of major and minor elements in milk and infant formula by slurry nebulisation and inductively coupled plasma - optical emission spectrometry (ICP-OES). Food Chem, 1999; 65 (2): 245-52.
7. Duman M, Şen D. Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* W.)'nin kimyasal bileşimi ve et verimindeki değişimlerin mevsimsel olarak incelenmesi. FÜ Fen Müh Derg, 2003; 15 (4): 635-44.
8. Ekinci R, Kadakal Ç. Determination of seven water-soluble vitamins in tarhana, a traditional Turkish cereal food, by high-performance liquid chromatography. ACTA Chrom, 2005; 15: 289-97.
9. Canbolat M, Orhan G, Morgül Koç G, Aykut O, Cesaretli Y, Irmak H. Özel tıbbi amaçlı beslenme ürünlerindeki vitamin E ve selenyum miktarının belirlenmesi. Türkiye 11. Gıda Kongresi, Hatay, 2012, pp. 760.
10. Anonmyous. Determination of specific nutrients in various foods. <http://www.ncsu.edu/labwrite/res/labreport/food%20sample%20lab%20.pdf>, 11.12.2013.
11. Anonmyous. Nişasta ve türevleri. Azot tayini-Kjeldahl metodu TS EN 4895 EN 150 3188, 1998.
12. Lane JH, Eynon L. Determination of reducing sugars by means of Fehling's solution with methylene blue as internal indicator. J Soc Chem Ind Trans, 1923; 32-6.
13. Beljkaš B, Matić J, Milovanović I, Jovanov P, Mišan A, Šarić L. Rapid method for determination of protein content in cereals and oilseeds: validation, measurement uncertainty and comparison with the Kjeldahl method. Accred Qual Assur, 2010, 15; 555-61.
14. Lee TW, Bobik E, Malone W. Determination of fat in infant formula by robotic automated method. JAOCS, 1989; 66 (10): 1480-3.
15. Oveisi MR, Sadeghi N, Hajimahmoodi M, Jannar B, Behfar A, Sobhani H. Quantitative determination of fatty acids in infant formula by gas chromatography without derivatization. Acta Medica Iranica, 2006; 44 (4): 225-9.
16. Kaynar P, Canbolat M, Kavaklı A, Özeroğlu EJ, Subaşı SA. Enteral beslenme ürünlerindeki toplam vitamin C miktarının HPLC yöntemi ile belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2012; 69 (3): 143-8.
17. Kaynar P, Canbolat M, Bingöl M, Polat A. Enteral beslenme ürünlerindeki toplam vitamin B<sub>2</sub> miktarının HPLC ile belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2007; 64 (3): 5-9.
18. Kaynar P, Canbolat M, Bingöl M, Özeroğlu EJ, Subaşı SA. Determination of vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxine) in liquid enteral nutrition products by microbiological assay method. 3rd International Congress on Food and Nutrition, Antalya, 2009, pp. 103.
19. Kaynar P. Quantitative determination of vitamin B<sub>6</sub> in dietary foods for special medical purposes by microbiological assay method. Afr J Microbiol Res, 2013; 7 (27): 3489-93.
20. Canbolat M, Kaynar P, Kavaklı A, Özeroğlu EJ, Subaşı SA. Özel tıbbi amaçlı beslenme ürünlerindeki E vitamini HPLC yöntemi ile belirlenmesi. 2. Gıda Güvenliği Kongresi, 2010, pp. 10.
21. Yazdi AS, Yazdinezhad SR. Simultaneous determination of vitamin A and E in infant milk formulas using semi-micro liquid-liquid extraction followed by HPLC-UV. J Liq Chrom Relat Tech, 2014; 37 (3): 391-403.
22. Okkalı ÖT, Elmacı E, Kaynar P, Subaşı SA. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdalardaki sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor miktarlarının ICP-OES ile belirlenmesi. Uluslararası Tarım, Gıda ve Gastronomi Kongresi, Antalya, 2012, pp. 57.
23. Özüdoğru N, Başpınar S, Saka A, Cesaretli Y, Irmak H. Özel tıbbi amaçlı diyet gıdaların mineral madde miktarı açısından değerlendirilmesi. 4. Gıda Güvenliği Kongresi, 14-15 Mayıs 2013; pp. 48.
24. Saraçoğlu S, Saygi KO, Uluozlu OD, Tuzen M, Soyçok M. Determination of trace element contents of baby foods from Turkey. Food Chem, 2007; 105 (1): 280-5.



# Aile hekimleri ve uzmanlar arasında antimikrobiyallerin akılcı reçetelendirilmesi: tutum ve talepler

## Rational prescription of antibiotics among family physicians and specialists: attitudes and demands

Nilay ÇÖPLÜ<sup>1</sup>, Mustafa Necmi İLHAN<sup>2</sup>, Emine Fusun CİLİV<sup>2</sup>, Zeynep Belma ŞENLİK<sup>2</sup>, Mustafa ERTEK<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, klinisyen reçetelerinde antimikrobiyal ilaçların yazılma durumlarını ve bunu etkileyen faktörleri irdelemektir. Bu yolla antimikrobiyal direnç gelişimi ile savaşta geliştirilecek politikaların bazıları saptanırken, önlemlerin verimliliğinin de ölçülmesi mümkün olacaktır.

**Yöntemler:** Çalışma kapsamına Türkiye İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması'na göre saptanmış olan 12 bölgeden sekizi il (Edirne, Manisa, Sakarya, Ankara, Mersin, Nevşehir, Trabzon ve Elazığ) dahil edilmiştir. Her ilden 10 aile hekimi, 10 uzman doktor olmak üzere toplam 160 klinisyene, 33 soruluk bir anket yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmış ve veriler SPSS 15.0 ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Hekimlerin %82,9'u kentsel bölgede görev yapan %69,2'si 36-50 yaş grubunda ve %66,3'ü erkek hekimlerdir. Haftada muayene edilen hasta sayısının ortalaması 238,2 ± 123,0'dir. Haftada 69,5 ± 55,7 kişiye, 67,0 ± 56,9 kutu ve 6,5 ± 1,5 gün antimikrobiyal reçete yazıldığı belirtilmiştir. Muayene edilen her hastaya reçete/antibiyotik yazmama sırasıyla %78,0 ve %97,5 şeklindedir. En sık yazılan antimikrobiyaller penisilinler (%67,8), sefalosporinler (%36,3) ve makrolidler (%13,8) dir. Hasta tanı ve tedavisine ilişkin herhangi bir rehber kullanmama oranı %69,2'dir. Antibiyotik yazma kararında, önceki deneyim ve bilgi %61,7 etkili olup, amaç %91,56 sıklıkla tedavi olarak belirtilmiştir. Ankete yanıt veren hekimler antibiyotikleri, hastanın yazılmasını istemesi durumunda hastalığı ile ilgiliyse %86,7, evde bulundurma amaçlı ise %93,1 sıklıkla yazmayacaklarını belirtmişlerdir.

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to investigate the conditions and the factors affecting clinicians in prescription of antibiotic medicines. In this way, some of the policies to combat with the development of antibiotic resistance will be appointed and the measurement of the efficiency of the measures would be possible.

**Methods:** For the study, 8 provinces have been selected from 12 region of Nomenclature of Territorial Units for Statistics according to Turkish Statistical Institute, which were Edirne, Manisa, Sakarya, Ankara, Mersin, Nevşehir, Trabzon and Elazığ. From each province 10 specialist and 10 family physician were included with a total of 160 clinicians. A questionnaire containing 33 questions had applied to them, and the data was analyzed with SPSS 15.0.

**Results:** Of the physicians's, 82.9% were from urban area, 69.2% from 36 to 50 years age group and 66.3% were males. The average number of patients who were examined was 238.2 ± 123.0 persons per week. It was indicated that antibiotic prescriptions were written 69.5 ± 55.7 people, 67.0 ± 56.9 box and 6.5 ± 1.5 days per week. Not writing any prescription/antibiotics for each patient examined were 78.0% and 97.5%, respectively. The most frequently written antibiotics were penicillins (67.8%), cephalosporins (36.3%) and macrolids (13.8%). Not using guidelines about diagnosis and therapy was 69.2%. The previous experience and knowledge influenced the decision of prescribing antibiotics by 61.7%, and the goal was stated as treatment by 91.56%. The clinicians who replied to the questionnaire told that when it was requested to prescribe antibiotic by the

<sup>1</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, ANKARA

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Nilay ÇÖPLÜ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Tel : +90 312 596 26 70

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

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 04.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.27879

Çöplü N, İlhan MN, Cıliv EF, Şenlik ZB, Ertek M. Aile hekimleri ve uzmanlar arasında antimikrobiyallerin akılcı reçetelendirilmesi: tutum ve talepler. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 19-26.

Antibiyotik yazmadan önce %84,8 tetkik istendiği, antibiyotiği seçmede %98,11 hastanın kliniğinin, antibiyotiğin dozunu ayarlama %90,62 hastanın yaşının etkili olduğu söylenmiştir. Antibiyotik yazılan hastaların şikâyetlerinde ilk üç sırayı ateş (%83,64), idrar yolu şikâyetleri (%73,58) ve boğaz ağrısı (%47,79) almaktadır. Klinisyenlerin %52,5'i mezuniyet öncesi ilaç/antimikrobiyal kullanma konusunda eğitim aldıklarını, %67,9'u bu eğitimi mezuniyet sonrasında aldıklarını, %63,1'i bu eğitimi üniversiteden aldığını ve %60'ı da eğitim almak istediğini söylemiştir. Eğitim almak istediğini söyleyen klinisyenlerin %36,4'ü enfeksiyon hastalıkları uzmanından, %30,9'u tıp fakültesinden ve %22,3'ü Sağlık Bakanlığından eğitim almak istediğini belirtmiştir. Hekimlerin hastalarına antibiyotik yazma sıklıkları düşük olarak beyan edilmiştir. Buna karşılık rehber kullanımı oranları da düşük bulunmuş ve arttırmak için önlemler alınması ve eğitim planlanması gerektiği düşünülmüştür. Hekimler hastalarına laboratuvar testi yaptırdıklarını söyleseler de, laboratuvar sonuçlarının antibiyotik seçimini etkilemediği belirtilmiştir.

**Sonuç:** Direnç gelişmesi ile savaşta antimikrobiyal seçimi önemli bir husustur. Ampirik tedavide o bölgedeki direnç oranları da göz önünde tutularak birinci seçenek ilaçlara öncelik verilmeli, hastaya özgü antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) sonucuna göre de tedavi gözden geçirilmelidir. Bölgeye özgü direnç oranlarının saptanması için ülkemizde kurulan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveys Sistemi (UAMDS) verilerinden yararlanılabilir ayrıca hazırlanacak ulusal/uluslararası rehberler ve Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü gibi etkinliklerden faydalanılmalıdır. Hekimlerin mezuniyet öncesi ve sonrası akılcı ilaç/antibiyotik kullanımı ile ilgili eğitimi ve kanıta dayalı tıp uygulamaları arttırılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik, hekim, tutum

patient, if it was related with his disease 86.7%, if it was for keeping at home, 93.1% were not to be prescribed. Before prescription of antibiotic, 84.8% laboratory test are requested, selection of antibiotic was depended on clinical findings of the patient by 98.11%, and to adjust the dose of antibiotic age of the patient is said to be effective by 90.62%. The top three complaints of patients prescribed antibiotic were fever (83.64%), urinary tract complaints (73.58%), and sore throat (47.79%). Clinicians declared that they had received drug/antibiotic usage training during undergraduation by 52.5%; postgraduation by 67.9%; they received training from a university by 63.1%; and 60.0% of them said they want to receive training. The ones who want to receive training wanted to receive it from infectious disease specialist by 36.4%; from a university by 30.9%; from Ministry of Health by 22.3%. The frequency of antibiotic prescription is declared to be low by the clinicians. On the other hand, ratio of usage of guidelines is low and there is need to take measures and planning of training to increase it. Clinicians declare that they request laboratory tests, but the laboratory results doesn't influence their antibiotic drug selection.

**Conclusion:** The choice of the antibiotic is a major concern for the struggle of resistance development. For empirical treatment resistance rates in that region should be kept in mind and priority should be given to the first choice drugs, and the treatment should be revised according to the result of patient-specific antibiotic susceptibility testing. For the detection of region-specific resistance rates in our country, the data of the National Antibiotic Resistance Surveillance System that has been established can be used. In order to explain the situation to medical doctors, guidelines and activities such as the European Antibiotic Awareness Day campaigns should be utilized. Undergraduate and postgraduate rational drug/antibiotic usage trainings and evidence-based medical practices of physicians should be increased.

**Key Words:** Antibiotic, medical doctor, attitude

## GİRİŞ

Bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarla mücadelede antimikrobiyaller ampirik olarak veya antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre yapılmaktadır. Antimikrobiyallerin etki mekanizmaları bakterileri öldürmek veya üremesini baskılamak şeklindedir.

Fazla ya da eksik kullanılmaları mikroorganizmaların direnç geliştirmesini hızlandırmaktadır. Mikroorganizmalarda antimikrobiyallere karşı gelişen direnç, hastada uygun tedavinin gecikmesine ve bu yolla mortalite ve morbidite artışına yol açar.

Ek olarak, dirençli bakterilerin başka hastalara bulaşı ve dirençten sorumlu genetik materyalin başka bakterilere transferi direnç sorununu hızla arttırmaktadır. Antimikrobiyal direnç dünya çapında bir sorundur (1-4). Bu sorunla başedebilmek için “bu hastada antimikrobiyal kullanımı gerçekten gerekli midir?” ve “gerekliyse etkene ve hastaya uygun olan antimikrobiyal hangisidir?” sorularına doğru cevaplar verilmelidir. Aynı zamanda ülke çapında direnç gelişimini azaltmaya yönelik politikalar da geliştirilmelidir. Bu politikalar arasında hekimlerin akılcı antimikrobiyal kullanımına yönelik hizmet içi eğitim vb çalışmalar önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla, klinisyenlerin reçetelerinde antimikrobiyal yazma konusundaki tutum ve davranışları hakkında mevcut durumun analizini yapmak ve odaklanması gereken sorunları saptamak iyi bir adım olacaktır. Bunun yanı sıra, akılcı antimikrobiyal kullanımını sağlamaya yönelik olarak planlanan önlemlerin verimliliğini ölçebilmek için, önlemlerden önce ve sonraki tutum ve davranışlardaki değişiklik izlenmelidir. Bu çalışmanın amacı klinisyenlerin antimikrobiyal yazma durumlarını ve bunu etkileyen faktörleri irdelemektir.

## YÖNTEM

### Populasyon ve örneklem

Bu çalışma “Toplumda Antibiyotik Kullanımı Sıklığı ve Hekimlerin Antibiyotik Reçetesi Yazma Durumları İle İlgili Etmenlerin Belirlenmesi Araştırması” çalışmasının bir parçası olarak, 2010 yılında, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı tarafından

koordine edilen tanımlayıcı bir araştırmadır (5). Türkiye İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması'na göre saptanmış olan sekiz bölgeden 4168 kişi dahil edilmiştir. Bölgelerin seçiminde ulaşım kolaylığı etken olmuştur (6). Seçilen iller Edirne, Manisa, Sakarya, Ankara, Mersin, Nevşehir, Trabzon ve Elazığ olup bölgeler de sırasıyla Batı Marmara Bölgesi, Ege Bölgesi, Doğu Marmara Bölgesi, Batı Anadolu Bölgesi, Akdeniz Bölgesi, Orta Anadolu Bölgesi, Doğu Karadeniz Bölgesi ve Orta Doğu Anadolu Bölgesi şeklindedir (Şekil 1). Bu illerde 18 yaş üzeri nüfus toplam 7.375.250'dir. Araştırma kapsamına toplumdaki alınacak örneklem sayısı %95 güven aralığında, %5 sapma ve %19,1 antibiyotik kullanım sıklığı ile her ilde 237 kişi olarak belirlenmiştir (4). Çalışmada temsiliyetin artması yönünden, belirlenen örneklem büyüklüğünün iki katı büyüklükte bir toplumda ve %10 yedek katılımcı eklenerek her ilde 521 kişi ve 10 Aile Hekimi, 10 Uzman Hekim olmak üzere, toplam 4.168 kişi ve 80 Aile Hekimi, 80 Uzman Hekim üzerinde yürütülmesi planlanmıştır (Tablo 1). Bu araştırmada 4.167 hasta ve 160 hekime ulaşılmıştır. Araştırmayı kabul etmeyen hekim olmamıştır. Araştırmada ulaşılabilecek kişiler kır/kent ayrımı gözetilerek belirlenen aile hekimlerinin bölgelerinden seçilmiştir. Araştırma kapsamına alınacak hekimler İl Sağlık Müdürlükleri tarafından yukarıda sıralanan koşullar saklı kalma şartı ile kura ile belirlenmiştir. Her ilde eş zamanlı olarak veri toplama aşaması tamamlanmış, her ilde beş kişi veri toplama işine katılmış ve kişi başı iki aile hekimi bölgesinde çalışma sürdürülmüş, her bölgeden 52



Şekil 1. İstatistiksel bölge birimleri sınıflandırması düzey 1

kişiyeye ve bölgenin hekimine anket uygulanmış, o bölgede çalışma tamamlandıktan sonra en son aile hekimine anket uygulanmış, anketörler daha sonra iki gün içerisinde de bölgelerindeki ikiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, İç Hastalıkları Uzmanı ve birer Genel Cerrahi ve Kulak Burun Boğaz Uzmanına anket uygulanmıştır. Uzmanlık alanları nedeniyle olası en çok antibiyotik yazan hekimler olarak çalışmanın başında belirlenmiştir. Anket formu 33 soru içermektedir (4). Veriler SPSS 15,0 ile analiz edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmada ki-kare testi, Yates düzeltmeli kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır,  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmaya sekiz farklı bölgeden 80 aile hekimi ve 80 uzman doktor olmak üzere toplam 160 klinisyen, dahil edilmiştir (Tablo 1). Hekimlerin %82,9'u kentsel bölgeden, %69,2'si 36-50 yaş grubunda ve %66,3'ü erkek olarak saptanmıştır. Mezuniyetten sonra geçirilen zamanın ortalaması  $17,7 \pm 7,6$  yıl ve ortanca 18 (1 - 45) yıl olarak bulunmuştur. Uzman olduktan sonra geçen zamanın ortalaması  $10,8 \pm 8,3$  yıl ve ortanca dokuz (1 - 31) yıl olarak saptanmıştır.

Hekimlerin bir haftada muayene ettikleri hasta sayısı ortalaması  $238,2 \pm 123$  kişi, ortanca 250 (20 - 1.000) kişidir. Hekimler bir haftada ortalama  $69,5 \pm 55,7$  kişiye baktıklarını, ortalama  $67 \pm 56,9$  kutu ve ortalama  $6,5 \pm 1,5$  günlük antibiyotik yazdıklarını ifade etmişlerdir.

Klinisyenlerin antibiyotik reçetesi yazma durumu Tablo 2'de sunulmaktadır. Başvuran hastaların %55'i orta düzeyde sosyo-ekonomik seviyeden olduklarını belirtmişlerdir. "Muayene ettiğiniz her hastaya reçete yazar mısınız?" ve "Muayene ettiğiniz her hastaya antibiyotik yazar mısınız?" sorularına hayır cevabı verme sıklığı sırasıyla %78 ve %97,5 şeklindedir. En sık yazılan antimikrobisidler penisilinler (%67,8), sefalosporinler (%36,3) ve makrolidler (%13,8) olarak listelenmiştir. Antimikrobiyal yazarken rehber kullanma durumları sorulduğunda, tüm klinisyenlerin %69,2'si hayır cevabı vermiştir. Ek olarak rehber kullanmadığını beyan edenler; kırsal bölgede çalışanların %71,4'ünü, kentsel bölgede çalışanların %72,5'ini, 51 üzeri yaş grubunun %78,9'u, bayan hekimlerin %59,3'ü, erkek hekimlerin %74,3'üdür. Katılımcıların %56'sı "Sağlık Bakanlığı - Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Tanı ve Tedavi Rehberlerini" kullanmadıklarını söylemişlerdir. Uzmanlıklar arasında bu rehberi kullanma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ )

**Tablo 1.** Araştırma Kapsamına Alınması Hedeflenen ve Ulaşılan Hekim Sayıları, Türkiye, 2010

Araştırma İlleri	Araştırma Kapsamı (n)					
	Aile Hekimi*				Uzman**	
	Hedeflenen		Ulaşılan		Hedeflenen	Ulaşılan
	Kırsal	Kentsel	Kırsal	Kentsel		
Ankara	-	10	-	10	10	10
Edirne	1	9	1	9	10	10
Adapazarı	1	9	1	9	10	10
Manisa	3	7	3	7	10	10
Nevşehir	3	7	3	7	10	10
Mersin	2	8	2	8	10	10
Elazığ	2	8	2	8	10	10
Trabzon	3	7	3	7	10	10
Total	15	65	15	65	80	80

\* İldeki aile hekimlerinin dağılımına göre ağırlıklandırılmıştır.

\*\* Her bir il için ikiye Pediatri, Enfeksiyon hastalıkları, Göğüs hastalıkları, Dahiliye uzmanı ve birer Genel cerrahi ve kulak burun boğaz uzmanı çalışmaya dahil edilmiştir.

ve bu fark aile hekimlerinin anılan rehberi daha sık kullanmasından kaynaklanmaktadır.

Hekimlerin uzmanlık alanı, bölge, yaş grupları ve cinsiyete göre muayene/ameliyat edilen her hastaya reçete yazma durumlarının dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur. Muayene ettikleri her hastaya reçete yazmadıklarını beyan eden hekimler %78,6'dır. Kırsal bölgedeki hekimlerin %90,5'ini, kentsel bölgedeki hekimlerin %73,3'ünü, 35 yaş ve altı gruptaki hekimlerin %86,7'sini, kadın hekimlerin %81,5'ini ve erkek hekimlerin %76,2'sini oluşturmaktadır. Muayene edilen her hastaya reçete yazma durumu, hekimlerin uzmanlık alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 3). Muayene edilen her hastaya antibiyotik yazılıp yazılmadığı sorulduğunda, tüm hekimlerin %97,4'ü,

kırsal bölgede çalışan hekimlerin %100'ü, kentsel bölgede çalışan hekimlerin %96,7'si, 51 yaş ve üstü gruptaki hekimlerin tamamı, kadın hekimlerin %98,1'i ve erkek hekimlerin %97,2'si muayene edilen her hastaya antibiyotik yazmadıklarını ifade etmişlerdir. Hekimler antibiyotik yazma kararında, önceki deneyim ve bilgilerinin kendi reçeteleri için %61,7 sıklıkta etkili olduğunu belirtmişler, meslektaşlarının reçeteleri için %63 sıklıkta etkili olduğunu tahmin ettiklerini ifade etmişlerdir. Katılımcılar antibiyotik yazma amaçlarını %91,56 sıklıkla tedavi olarak belirtmişlerdir (Tablo 4). Hekimler reçetelerine antibiyotikleri; hastanın ilacı hastalığı ile ilgili yazılmasını istemesi halinde %86,7 sıklıkla, evde bulundurma amaçlı yazılmasını istemesi halinde ise %93,1 sıklıkla yazmayacaklarını belirtmişlerdir.

**Tablo 2.** Hekimlerin antibiyotik reçetesi yazması durumu

	n	%
<b>Başvuran Kişilerin Sosyoekonomik Düzeyi (n=160)</b>		
Düşük	67	41,8
Orta	88	55,0
Yüksek	5	3,1
<b>Muayene Edilen Her Hastaya Reçete Yazma Durumu (n=159)</b>		
Hayır	124	78,0
Evet	35	22,0
<b>Muayene Edilen Her Hastaya Antibiyotik Yazma Durumu (n=158)</b>		
Hayır	154	97,5
Evet	4	2,5
<b>En Çok Reçete Edilen Antibiyotik Grubu (n=159)*</b>		
Penisilin	100	67,8
Sefalosporin	54	36,3
Makrolid	22	13,8
Florokinolon	15	9,5
Aminoglikozid	2	1,2
Diğer	7	3,1
<b>Antibiyotik Reçete Ederken Rehber Kullanma Durumu (n=159)</b>		
Hayır	110	69,2
Evet	49	30,8
<b>Antibiyotik Reçete Ederken "Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri"ni Kullanma Durumu (n=159)</b>		
Hayır	89	56,0
Evet	70	44,0

\* Birden fazla yanıt verilmiştir.

**Tablo 3.** Hekimlerin uzmanlık alanı, bölge, yaş grupları ve cinsiyete göre muayene/ameliyat edilen her hastaya reçete yazma durumlarının dağılımı

	Muayene edilen tüm hastalara reçete yazılması durumu			
	Hayır		Evet	
Uzmanlık alanı (n=155)	n	%*	n	%*
Aile Hekimi	60	81,1	14	18,9
Uzman Hekim	60	62,5	21	37,5
<b>Toplam</b>	<b>120</b>		<b>35</b>	
	$\chi^2 = 0,720$		$p = 0,395$	
<b>Bölge (n=122)</b>				
Kırsal	19	90,5	2	9,5
Kentsel	74	73,3	27	26,7
<b>Toplam</b>	<b>93</b>		<b>29</b>	
	$\chi^2 = \#$		$p = 0,156$	
<b>Yaş grupları (n=158)</b>				
≤35	26	86,7	4	13,3
36-50	84	77,1	25	22,9
≥51	14	73,7	5	26,3
<b>Toplam</b>	<b>124</b>		<b>34</b>	
	$\chi^2 = 1,579$		$p = 0,454$	
<b>Cinsiyet (n=159)</b>				
Kadın	44	81,5	10	18,5
Erkek	80	76,2	25	23,8
<b>Toplam</b>	<b>124</b>		<b>35</b>	
	$\chi^2 = 0,31$		$p = 0,575$	

\*Satır yüzdesi

# Fisher'in kesin testi

Hastanın hastalığı ile ilgili antibiyotik yazılmasını istemesi halinde hekimlerin %86,9'u, kırsal bölgede çalışan hekimlerin %90'ı, kentsel bölgede çalışan hekimlerin %85,1'i, 51 yaş ve üstü gruptaki hekimlerin tümü, kadın hekimlerin %86,8'i ve erkek hekimlerin %86,7'si antimikrobiyal reçeteye yazmadıklarını ifade etmişlerdir (Tablo 4).

Hastanın evde bulundurma amaçlı antibiyotik yazılmasını istemesi halinde hekimlerin %92,9'u, kırsal bölgede çalışan hekimlerin %95,2'si, kentsel bölgede çalışan hekimlerin %91,2'si, 35 yaş - altı ve 51 yaş - üstü gruptaki hekimlerin tümü, kadın hekimlerin %96,3'ü ve erkek hekimlerin %91,5'i ilacı reçeteye yazmadıklarını ifade etmişlerdir (Tablo 4).

Hekimlerin %84,8'i antibiyotik yazmadan önce hastalardan tetkik istediğini, %98,11'i hastanın kliniğinin antibiyotigi seçmede etkili olduğunu ve %90,62'si hastanın yaşının yazılacak antibiyotigin dozunu ayarlama en etkili etmen olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 5). Hekimler ortalama 40,2 ± 28,4 ve ortalama 30,0 (%2-100) sıklık ile antibiyotik reçete etmeden önce tetkik istediklerini ifade etmişlerdir.

Antibiyotik yazmadan önce hastalardan tetkik isteme sıklığı; tüm hekimlerin %85,0'i, kadın hekimlerin %96,3'ü, erkek hekimlerin %78,8'i, kırsal bölgedeki hekimlerin %76,2'si ve kentsel bölgedeki hekimlerin %86'sı şeklindedir.

Hekimler tarafından antibiyotik reçete edilen hastaların şikâyetlerini sıralamaları istendiğinde ateş (%83,6), idrar yolu şikâyetleri (%73,5) ve boğaz ağrısı (%47,7) ilk üç sırayı almaktadır. Hekimler sıklık sırasına göre en çok idrar yolu enfeksiyonu (%49,1), tonsillit (%33,8) ve sinüzit (%30,3) tanılarında antibiyotik reçete ettiklerini beyan etmişlerdir.

Hekimlerin %84,9'u, antibiyotik kullanımından ortalama 7,3 ± 2,8 gün sonra hastaları tekrar gördüklerini belirtmişlerdir. Hastaları tekrar gördüklerinde ise %96,3 sıklık ile muayene ettiklerini ve %30,9 sıklıkla tetkik istediklerini ifade etmişlerdir.

Klinisyenlerin %52,5'i mezuniyet öncesi ilaç/antimikrobiyal kullanma konusunda eğitim aldığını, %67,9'u bu eğitimi mezuniyet sonrasında aldığını, %63,1'i bu eğitimi üniversiteden aldığını ve %60'ı

da eğitim almak istediğini söylemiştir. Eğitim almak istediğini söyleyen klinisyenlerin %36,4'ü enfeksiyon hastalıkları uzmanından, %30,9'u tıp fakültesinden ve %22,3'ü Sağlık Bakanlığında eğitim almak istediklerini belirtmiştir.

Mezuniyet öncesi akılcı ilaç/antibiyotik kullanımı ile ilgili eğitim irdelendiğinde hekimlerin %52,9'u, kırsal bölgede çalışan hekimlerin %61,9'u, kentsel bölgede çalışan hekimlerin %51'i ve 51 ve üstü yaş grubundaki hekimlerin %68,4'ü eğitim aldıklarını belirtmişlerdir. Mezuniyet sonrası akılcı ilaç/antibiyotik kullanımı ile ilgili eğitim irdelendiğinde ise hekimlerin %67,9'u, kırsal bölgedeki hekimlerin %69,2'si, kentsel bölgedeki hekimlerin %68,6'sı ve 36 - 50 yaş grubundaki hekimlerin %76,9'u eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir. Akılcı ilaç/antibiyotik kullanımı ile

**Tablo 4.** Hekimlerin antibiyotik yazma kararında etkili olan etmenler

	n	%
<b>Antibiyotik Yazma Kararında Etkili Olan Etmen (n= 159)*</b>		
Önceki Deneyim ve Bilgiler	99	61,7
Standart Rehberler/Tedavi Kılavuzları	64	39,6
Güncel Literatür Bilgileri	52	32,6
Tıbbi Mümessillerin Önerileri	3	1,8
<b>Meslektaşların Antibiyotik Yazma Kararında Etkili Olan Etmen (n= 141)*</b>		
Önceki Deneyim ve Bilgiler	96	63,0
Standart Rehberler/Tedavi Kılavuzları	44	31,1
Güncel Literatür Bilgileri	31	22,0
Tıbbi Mümessillerin Önerileri	15	10,6
<b>Antibiyotik Yazma Amaçları (n= 142)</b>		
Profilaksi	7	4,9
Tedavi	130	91,6
Hastanın İsteği	5	3,5
<b>Hastanın Hastalığı ile İlgili Antibiyotik Yazılmasını İstemesi Halinde Yazma Durumu (n= 158)</b>		
Hayır	137	86,7
Evet	21	13,3
<b>Hastanın Evde Bulundurma Amaçlı Antibiyotik Yazılmasını İstemesi Halinde Yazma Durumu (n= 160)</b>		
Hayır	149	93,1
Evet	11	6,9

\* Birden fazla yanıt verilmiştir.

ilgili eğitim almak isteyenler hekimlerin %60,0'ını kırsal bölgedeki hekimlerin %66,7'sini ve kentsel bölgedeki hekimlerin %57,8'ini oluşturmaktadır.

**Tablo 5.** Hekimlerin yazılan antibiyotik ile ilgili kararlarını etkileyen etmenler

	n	%
<b>Antibiyotik Yazmadan Önce Hastalardan Tetkik İsteme Durumu (n= 158)</b>		
Hayır	24	15,2
Evet	134	84,8
<b>Yazılacak Antibiyotiği Seçmede Etkili Olan Etmenler (n= 159)*</b>		
Hastanın yaşı	125	78,6
Hastanın kliniği	156	98,1
Hastanın sahip olduğu diğer hastalıklar	131	64,7
Hastanın kullandığı diğer ilaçlar	109	68,5
Gebelik/emzirme durumu	140	88,0
Tıbbi mümessillerin tavsiyeleri	8	5,0
Diğer	19	11,9
<b>Yazılacak Antibiyotiğin Dozunu Ayarlama Etkili Olan Etmenler (n= 160)*</b>		
Hastanın yaşı	145	90,6
Hastanın kliniği	142	88,7
Hastanın sahip olduğu diğer hastalıklar	104	65,0
Hastanın kullandığı diğer ilaçlar	92	57,5
Gebelik/emzirme durumu	100	62,5
Prospektüste yazdığı gibi	36	22,5
Tıbbi mümessillerin tavsiyeleri	7	4,3
Diğer	20	12,5

\* Birden fazla yanıt verilmiştir.

## TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sık karşılaşılan bir sorundur ve hekimlerin de bu konuda rolü olabilmektedir. Klinisyenlerin antibiyotik yazma davranışını irdeleyerek sorunun boyutunu saptamaya yönelik yapılan bu çalışmada Türkiye genelinde sekiz ilde toplam 160 hekime ulaşılmıştır. Hekimlerin yaklaşık beşte biri muayene ettiği her hastaya reçete yazdığını, %2,5’i de muayene ettiği her hastaya antibiyotik yazdığını belirtmiştir. Peru’da yapılmış

olan bir çalışmada poliklinik hastalarına antibiyotik yazma oranı %13,5 bulunmuştur (7). Yemen’de yapılan kesitsel bir çalışmada, reçete edilen ilaçların %28,8’i antibiyotiktir (8). Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde yapılan bir başka çalışmada ise poliklinik hastalarına antibiyotik yazma oranı %2,5 bulunmuştur (9). Beyan edilen antibiyotik yazma oranı düşük olup olumlu bir bulgudur.

Hekimlerin %30,8’i antibiyotik reçete ederken rehber kullandığını belirtmektedir. DSÖ’de benzer şekilde, gelişmekte olan ülkelerde, birinci basamak sağlık kurumlarında klinik rehberlere göre tedavi edilen hasta oranlarını kamuda %40’tan, özel sektörde ise %30’dan daha az olarak tahmin ettiğini bildirmektedir (2). Bu bulgu üzerinde odaklanılması gereklidir. Rehber kullanımının arttırılmasına ve eğitime yönelik etkinliklere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Hekimlerin antibiyotik yazma kararında etkili olan etmenler sırası ile önceki deneyim ve bilgiler, standart rehberler, güncel literatür bilgileri, tıbbi mümessillerin önerileri şeklindedir. Hekimlerin %84,8’i laboratuvar testi yaptırdığını söylese de laboratuvar sonuçlarının antimikrobiyal seçimlerini etkilemediğini belirtmektedirler. Oysa direnç gelişmesi ile savaşta uygun antimikrobiyalin seçimi önemli bir husustur. Ampirik tedavide o bölgedeki direnç oranları da göz önünde bulundurularak birinci seçenek ilaçlara öncelik verilmeli, hastaya özgü antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) sonucuna göre de tedavi gözden geçirilmelidir. Bölgeye özgü direnç oranlarının saptanması ile ilgili olarak; ülkemizde kurulan “Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi” (UAMDSS) verileri yönlendirici olacaktır. UAMDSS’nin 2011 yılına ait ilk verileri sunulmuştur (10, 11). Klinisyenlere antibiyotik seçimiyle ilgili güncel bilgiler ulusal/uluslar arası rehberler ve Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü gibi etkinlikler aracılığıyla ulaştırılmalıdır (14). Ek olarak, tıp fakültesi süresince kanıt dayalı tıp eğitimine gereken önemin verilmesi, hekimlere bilgiyi doğru yollarla elde etme alışkanlığı kazandıracaktır. Mezuniyet sonrasında da güncel literatür bilgilerini ve standart rehberleri takip etmek, hekimlerin ilaç yazma kararında etkili olmalıdır. Öte yandan, ilaç endüstrisi tarafından sürdürülen tanıtım ve özendirme çalışmalarının hekimlerin ilaç

reçetelendirme alışkanlıklarını etkilediği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (12, 13). Bu çalışmada, firma çalışanlarının önerilerinin antibiyotik yazma kararında en düşük etkiye sahip olduğu görülmektedir. Buna karşılık meslektaşların antibiyotik yazmasında etkili olan etmenler sorulduğunda, firma önerisinin etkisinin yüzdesinde artış görülmektedir. Bu durum her ne kadar hekimlere anket sırasında isimleri sorulmasa da, cevapların etik olmasını istemelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Gülhane Askeri Tıp Akademisinde 2004 yılında yapılan bir çalışmada en sık antibiyotik yazılan hastalık (%45,4) üst solunum yolu hastalıkları iken bizim çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonları ilk sırada yer almaktadır (9). Bunun nedeni bizim çalışmamızda

üst solunum yolu enfeksiyonunun alt başlıklar halinde sorgulanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hekimlerin mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası akılcı ilaç/antibiyotik kullanımı ile ilgili aldıkları eğitim kısıtlıdır, bu oranların özellikle mezuniyet öncesinde %100'e yaklaştırılması gereklidir. Eğitim almak istediğini belirten hekimler %60 olup bu durum düzenlenecek eğitimler açısından olumlu bir faktördür. Bu nedenle hem tıp ve uzmanlık eğitimi sırasında, hem de mezuniyet sonrasında akılcı antibiyotik kullanımını hedef alan eğitimlere ihtiyaç olduğu bu çalışmayla da gösterilmiştir. Ek olarak, bu çalışmanın verilerinin başlangıç olarak kabul edilmesi, önlemler alındıktan sonra çalışmanın tekrarlanması ve bulguların karşılaştırılması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Thamlikitkul V, Danchaivijitr S, Kongpattanakul S, Ckokloikaew S. Impact of an Educational Program on Antibiotic Use in a Tertiary Care Hospital in a Developing Country. *J Clin Epidemiol*, 1998; 51(9): 773-8.
2. Dünya Sağlık Örgütü (URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/index.html> Access date: 01.04.2011).
3. Akici A, Kalaça S, Uğurlu Ü, Oktay Ş. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004; 60: 211-6.
4. Ilhan MN, Durukan E, Ilhan SO, Aksakal FN, Ozkan S, Bumin MA. Self-medication with antibiotics: questionnaire survey among primary care center attendants. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 2009; 18(12): 1150-7.
5. <http://www.rshm.gov.tr/images/antibiyotik-kullanimi.pdf>
6. T.R. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı (URL: <http://www.dpt.gov.tr/bgyu/biid/ibbs.html> Access date: 01.04.2011).
7. Llanos-Zavalaga F, Mayca Perez J, Contreras Rios C. Characteristics of antibiotic rescription during office visits in the Hospital Cayetano Heredia in Lima. *Peru Rev Esp Salud Publica*, 2002; 76(3): 207-14.
8. Bashrahil K A. Indicators of rational drug use and health services in Hadramout, Yemen. *East Med Health J*, 2010; 16 (2): 151-5.
9. Avcı İ A, Kilic S, Acikel C H, et al. Outpatient prescription of oral antibiotics in a training hospital in Turkey: Trends in the last decade. *J Infect*, 2006; 52: 9-14.
10. Nilay Çöplü, Dilber Aktaş, Hüsnüye Şimşek, Berrin Esen. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) için seçilmiş olan Gram pozitif bakterilerde 2011 yılı verilerine göre antimikrobiyal ajanlara karşı direnç yüzdeleri. XXXV.Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 3-7 Kasım 2012, Kuşadası, Aydın Kongre Kitabı pp.126.
11. Hüsnüye Şimşek, Dilber Aktaş, Nilay Çöplü, Berrin Esen. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) için seçilmiş olan Gram negatif bakterilerde 2011 yılı verilerine göre antimikrobiyal ajanlara karşı direnç yüzdeleri. XXXV.Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 3-7 Kasım 2012, Kuşadası, Aydın. Kongre Kitabı pp.125.
12. Wazana A (2000) Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*;283:373-80.
13. Zipkin DA, Steinman MA. Interactions between pharmaceutical representatives and doctors in training. A thematic review. *J Gen Intern Med*, 2005; 20: 777-86 .
14. <http://ecdc.europa.eu/en/EAAD/Pages/Home.aspx> (Access date: 01.04.2011)



# Sağlıklı görünümlü Eskişehir sokak köpeklerinde leishmaniosis ve toksoplazmosis seroprevalansının araştırılması

## Seroprevalance of leishmaniosis and toxoplasmosis in healthy appeared street dogs in Eskisehir

Nihal DOĞAN<sup>1</sup>, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN<sup>2,3</sup>, Cahit BABÜR<sup>2</sup>, Cem KÖSE<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Zoonotik bir etken olan leishmaniosis ve toxoplazmosis, insan ve hayvanlarda çeşitli semptomlara yol açmakta ve halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Eskişehir İl Merkezi'nde sağlıklı görünümlü barınak köpeklerinde leishmaniosis (KanL) ve toksoplazmosis seroprevalansının cinsiyet, yaş, ırk gibi değişkenlere göre belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Temmuz 2011-Kasım 2012 tarihleri arasında Eskişehir İl Merkezinden toplanan 185 sağlıklı görünümlü sahihsiz köpek, kuduz aşılması ve kısırlaştırma nedeniyle Tepebaşı Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü Doğal Yaşam Merkezi yetkililerince toplanmıştır. Köpeklerin veteriner hekimler tarafından genel sağlık muayeneleri yapıldıktan sonra, kısırlaştırma operasyonu sırasında uygun koşullarda 5 ml kan örneği alınmış, serumları ayrılarak İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT) ile *Leishmania infantum*; Sabin Feldman Dye Testi (SFDT) ile de *Toxoplasma gondii* seropozitifliği araştırılmıştır. Sonuçlar SPSS versiyon 17,0 programı ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** SFDT ile 185 köpeğin 107 (%54,1)'sinde 1/16 ve üzeri titrede *T. gondii* seropozitifliği saptanmış; cinsiyet, yaş grupları ve köpek ırkları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır (Herbiri için

### ABSTRACT

**Objective:** Leishmaniosis and toxoplasmosis, zoonotic agent, can cause several symptoms in human and animal and have quite importance for public health. In this study, it is aimed to determine the seroprevalence of canin leishmaniosis (CanL) and toxoplasmosis with comparing sex, age and strain in healthy looking street dogs in Eskisehir Province.

**Method:** Between July 2011-November 2012, 185 healthy lookig street dogs were caught in Eskişehir city center by officers of Tepebaşı Municipality, Veterinary Directorate, Natural Life Center, Eskisehir because of rabies immunization and sterilization. After general health examination by veterinarian, during operation 5 ml blood samples were taken in appropriate conditions and sera were separated for Indirect Fluorescein Antibody Test (IFAT) for searching seropositivity against *Leishmania infantum* and Sabin Feldman Dye Test (SFDT) for *Toxoplasma gondii*. The results were evaluated by SPSS version 17.0 program.

**Results:** Out of 107 of 185 dogs were found as seropositive (1/16 and over) by SFDT for *T. gondii*; no important differences were obtained statistically according to sex, age groups and dog strains (Each

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

<sup>2</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı, ANKARA

<sup>3</sup> Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇORUM

<sup>4</sup> Tepebaşı Belediyesi, Veteriner İşleri Müdürlüğü, Doğal Yaşam Merkezi, ESKİŞEHİR



İletişim/Corresponding Author : Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇORUM

Tel : +90 364 223 03 00 / 1947

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

Geliş Tarihi / Received : 03.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 15.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.56833

Doğan N, Taylan-Özkan A, Babür C, Köse C. Sağlıklı görünümlü Eskişehir sokak köpeklerinde leishmaniosis ve toksoplazmosis seroprevalansının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 27-34.

$p > 0,05$ ). IFAT ile örneklerin hiç birinde KanL açısından anlamlı olan 1/64 ve üzeri seropozitiflik saptanmamıştır. Ancak 1/16 titrede 34, 1/64 titrede bir olmak üzere toplam 35 köpekte düşük titrede seropozitiflik (%19) belirlenmiştir. Bu olgularda herhangi bir klinik bulguya rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Eskişehir İl Merkezi'nde sağlıklı görünümlü sokak köpeklerinde *T. gondii* seropozitifliği yanı sıra düşük titrelere de olsa KanL seropozitifliği belirlenmiştir. Halk sağlığı açısından önemli riskler taşıyabilen sahipli ve sahipsiz köpeklerde düzenli olarak zoonotik enfeksiyon kontrolleri ve korunma önlemleri alınması önerilir.

**Anahtar Sözcükler:** İndirekt Floresan Antikor Testi, Köpek, *Leishmania infantum*, Sabin Feldman Dye Testi, *Toxoplasma gondii*

$p > 0,05$ ). None of the samples determined as seropositive (1/64 or over) by IFAT. Total 35 dogs (19%) were found as weak positive (34 dogs in 1/16 and only one in weak positive 1/64 titer) and there were no clinical symptoms of leishmaniosis on these dogs.

**Conclusion:** In healthy looking street dogs in Eskişehir Province, seropositivity of *T. gondii* and weak seropositivity of CanL were determined. It is recommended to take some measures for regular control and prevention of zoonotic infections in owned or street dogs, which could carry important risk for public health.

**Key Words:** Indirect Fluorescein Antibody Test, Dog, *Leishmania infantum*, Sabin Feldman Dye Test, *Toxoplasma gondii*

## GİRİŞ

Toxoplasmosis ve leishmaniosis dünyada ve Akdeniz ülkelerinde en yaygın görülen iki zoonozdur (1, 2).

İnsanlarda visseral leishmaniosis (VL)'e köpeklerde ise kanın leishmaniosis (KanL)'e neden olan *Leishmania infantum*'un yayılımı dişi *Phlebotomus* türlerince gerçekleşir. Hastalık tedavi edilmediğinde hem insanlar hem de hayvanlar için ölümcüldür. Akdeniz ülkelerinde KanL seropozitifliği %1-37 arasındadır (3-9).

*Toxoplasma gondii* tüm dünyada evcil ve vahşi hayvanlarda bulunan kesin konakları kedigiller olan bir parazitozudur. Enfeksiyon su ve besinlerle, transplasental veya transfüzyon yoluyla bulaşarak, asemptomatik enfeksiyonlara, abortus ya da ağır ölümcül tablolara yol açabilmektedir. Köpeklerde toxoplasmosis görülme oranı dünyanın bazı bölgelerinde %100'lere ulaşmaktadır (1, 10, 11).

Köpeklerde, toksoplasmosis ve leishmaniosis hiçbir belirti vermeden taşınabildiği gibi, zaman zaman çok ağır seyirli sistemik tablolar da

görülebilmektedirler. Bu farklı klinik bulgular nedeniyle hastalığın tanımlanmasında genellikle serolojik yöntemlerden yararlanır (3-9).

Köpekler, insan ve diğer çiftlik hayvanlarıyla yakın temasta olmaları nedeniyle zoonotik enfeksiyonlarda önemli rol oynarlar. *T. gondii* ve *L. infantum*'un bulaşında da sokak köpeklerinin önemli bir potansiyel risk olduğu bilinmektedir (3, 5). Her ne kadar *T. gondii* köpeklerde enteroepitelyal siklus geçirmemekteyse de kedilerden daha çok köpeklerle teması olan çocuk ve gençlere bulaşta risk oluşturması nedeniyle önemlidir (10, 11). Bir bölgedeki leishmaniosisin endemik ya da sporadik olarak devam etmesinde köpeklerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (3-7).

Bu çalışmada Eskişehir ilinde sağlıklı görünümlü köpeklerden alınan kan örneklerinde *T. gondii* ve *L. infantum* varlığı serolojik olarak araştırılarak; bu köpeklerin yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri ile bulaştaki potansiyel rollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Eskişehir ili Tepebaşı Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü Doğal Yaşam Merkezi Hayvan Barınağı yetkililerince, Kuduz Aşılması ve Kısırlaştırma Programı çerçevesinde il merkezi ve çevresinden toplanan ve barınakta sahiplendirilmeyi bekleyen sağlıklı görünümlü köpekler alınmıştır. 95'i dişi 90'ı erkek olmak üzere toplam 185 köpeğin yaşları altı ay ile 10 yaş arasında değişmektedir.

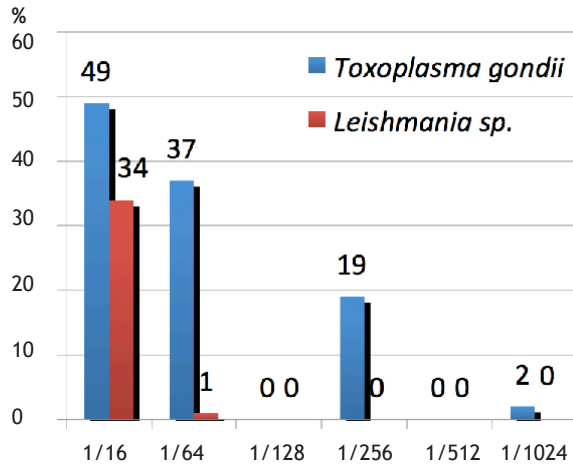
Köpekler veteriner hekimlerce genel muayeneden geçirildikten sonra vena jugularislerinden steril enjektörle kanları alınmış ve serumları ayrılarak çalışma yapılana dek -20 °C'de saklanmıştır. Serum örnekleri *Toxoplasma gondii* varlığı yönünden, SFDT ile canlı antijen ve metilen mavisi boyası kullanılarak tekniğine uygun olarak çalışılmıştır. Özetle, serumlar 56 °C'de 30 dk inaktive edildikten sonra, serum fizyolojik ile 1/4, 1/16, 1/64, 1/256 ve 1/1024 olarak sulandırılmış ve 1/16 titre ve üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir (10).

KanL tanısı için IFAT çalışılması amacıyla RPMI 1640 besiyerinde çoğaltılan *Leishmania* promastigotları fosfat buffer tampon solüsyonla 7-8 kez santrifüj edilerek yıkanmıştır. Promastigotlar 200.000/ml sayıda olacak şekilde IFAT lam gödesine 10 µl pipetle konulup kurutulmuş ve kullanılıncaya kadar derin dondurucuda bekletilmiştir. 1/16, 1/64, 1/128, 1/256 olarak hazırlanan serum sulandırılmaları ile hazırlanan lamalar floresan mikroskopunda bekletilmeden değerlendirilmeye alınmış; 1/64 ve üzeri titreler pozitif olarak kabul edilmiştir (10).

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde köpekler yaş, cinsiyet ve ırk yönünden incelenmiştir. Analizlerde SPSS Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) olarak verilmiş, verilerin karşılaştırmasında ki-kare analizinden yararlanılmıştır. Ki-kare testinde gözelerin beklenen doğrularına göre Pearson ki-kare, montecarlo pearson ki-kare, Yates ki-kare testi kullanılmış ve p<0,05 istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir

## BULGULAR

SFDT ile incelenen 185 köpek serumunun 107 (%57,8)'sinde 1/16 ve üzeri titrede *T. gondii* antikoruna saptanmıştır. *T. gondii* seropozitif köpeklerin antikor titrelerinin dağılımı sırasıyla; 1/16 için %26,5, 1/64 için %20, 1/256 için %10,3 ve 1/1024 için %1,1 olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Eskişehir İli'ndeki sokak köpeklerinde SFDT ile *T. gondii* ve IFAT ile KanL'ye karşı elde edilen antikor titreleri

Pozitif bulunma oranı dişi ve erkek köpeklerde sırasıyla %57,9 (55 dişi) ve %57,8 (52 erkek)'dir (Tablo 1). Köpeklerin pozitiflik oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de, ırklara göre dağılımı ise Tablo 3'de verilmiştir. *T. gondii* pozitifliği bakımından cinsiyetler, yaş grupları ve ırklar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (sırasıyla;  $X^2= 0,00059$ ,  $p= 0,987$ ;  $X^2= 5.827$ ,  $p= 0,120$ ;  $X^2= 11,161$ ,  $p= 0,084$ ).

Tablo 1. Eskişehir İli sokak köpeklerinde SFDT ile bulunan *T. gondii* seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	<i>Toxoplasma gondii</i> SFDT *					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Dişi	55	57,9	40	42,1	95	100
Erkek	52	57,8	38	42,2	90	100
<b>Toplam</b>	<b>107</b>	<b>57,8</b>	<b>78</b>	<b>42,2</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\*  $X^2= 0,000259$ ;  $p= 0,987$  (pearson ki-kare)

**Tablo 2.** Eskişehir ili sokak köpeklerinde SFDT ile bulunan *T. gondii* seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	<i>Toxoplasma gondii</i> SFDT *					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<1	5	35,7	9	64,3	14	100
1-2	38	53,5	33	46,5	71	100
3-4	40	60,6	26	39,4	66	100
4>	24	70,6	10	29,4	34	100
<b>Toplam</b>	<b>107</b>	<b>57,8</b>	<b>78</b>	<b>42,2</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\*  $\chi^2= 5,827$ ;  $p= 0,120$ **Tablo 3.** Eskişehir ili sokak köpeklerinde SFDT ile bulunan *T. gondii* seropozitifliğinin ırklara göre dağılımı

İrk	<i>Toxoplasma gondii</i> SFDT *					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kırma	24	44,4	30	55,6	54	100
Çoban	29	72,5	11	27,5	40	100
Terrier/Fino	7	43,8	9	56,3	16	100
Kurt Husky/Sibirya	29	63	17	37	46	100
Rotweiller/Golden	9	64,3	5	35,7	14	100
Boxer	6	75	2	25	8	100
Av Köpeği	3	42,9	4	57,1	7	100
<b>Toplam</b>	<b>107</b>	<b>57,8</b>	<b>78</b>	<b>42,2</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\*  $\chi^2= 11,161$ ;  $p= 0,078$  (monte carlo pearson ki-kare)

KanL yönünden IFAT ile incelenen köpek serumlarının hiçbirinde 1/64 ve üzerinde seropozitiflik bulunmamıştır. Ancak 185 köpeğin 35 (%18,9)'inde 1/16, bir köpekte 1/64 titrede zayıf pozitiflik belirlenmiştir (Şekil 1). Düşük titrelerde pozitiflik saptanan köpeklerin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4'de, yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5'de, ırklara göre dağılımı ise Tablo 6'da verilmiştir. Cinsiyet, yaş ve ırklara göre dağılımdaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur

**Tablo 4.** Eskişehir ili sokak köpeklerinde IFAT ile bulunan KanL seropozitifliğinin\* cinsiyete göre dağılımı

Özellikler	KanL IFAT *, **					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Dişi	16	16,8	79	83,2	95	100
Erkek	19	21,1	71	78,9	90	100
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>18,9</b>	<b>150</b>	<b>81,1</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\* 1/64 ve 1/16 titrede zayıf pozitiflik; \*\*  $\chi^2= 0,306$ ,  $p= 0,580$  (yates ki-kare)**Tablo 5.** Eskişehir ili sokak köpeklerinde IFAT ile bulunan *T. gondii* seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	KanL IFAT *, **					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<1	3	21,4	11	78,6	14	100
1-2	16	22,5	55	77,5	71	100
3-4	11	16,7	55	83,3	66	100
4>	5	14,7	29	85,3	34	100
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>18,9</b>	<b>150</b>	<b>81,1</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\* 1/64 ve 1/16 titrede zayıf pozitiflik; \*\*  $\chi^2= 1,274$   $p= 0,735$  (pearson ki-kare)**Tablo 6.** Eskişehir ili sokak köpeklerinde IFAT ile bulunan *T. gondii* seropozitifliğinin ırklara göre dağılımı

Özellikler	KanL IFAT *, **					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İrk						
Kırma	9	16,7	45	83,3	54	100
Çoban	7	17,5	33	82,5	40	100
Terrier/Fino	4	25	12	75	16	100
Kurt Husky/Sibirya	8	17,4	38	82,6	46	100
Rotweiller/Golden	4	28,6	10	71,4	14	100
Boxer	1	12,5	7	87,5	8	100
Av Köpeği	2	28,6	5	71,4	7	100
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>18,9</b>	<b>150</b>	<b>81,1</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

\* 1/64 ve 1/16 titrede zayıf pozitiflik; \*\*  $\chi^2= 2,177$ ,  $p= 0,914$  (monte carlo pearson ki-kare)

( $X^2= 0,306$ ;  $p= 0,580$ ,  $X^2= 1,274$ ;  $p= 0,735$ ,  $X^2= 2,177$ ;  $p= 0,914$ ). Zayıf pozitiflik saptanan köpeklerde herhangi bir klinik bulgu saptanmamıştır.

21 köpekte 1/16 titrede KanL seropozitifliği ile 1/16 ve üstü titrelere *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin birlikte olduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

*T. gondii* birçok omurgalı olduğu gibi köpeklerde de yaygın olarak rastlanmakta, bazı ülkelerde bu oran %100'e varmaktadır (1, 10, 11). Toplu yaşayan köpeklerde pozitifliğin yüksek bulunmasında uzun süre bir arada yaşmaları ve aynı besini tüketmelerinin de rolü vardır. Enfekte köpeklerin göz, burun akıntısı, tükürük ve idrar gibi sekresyonlarında takzoitlerin bulunması nedeniyle, insanlara mekanik yolla bulaş olasılığı bulunmaktadır. Toxoplasmosis çoğu zaman hem ara konaklarda hem de son konakta subklinik seyrettiğinden klinik tanısı güçlükle yapılabilmektedir. Ancak hastalığın zoonotik karakteri nedeniyle parazitin tanısını koymak hem veteriner hekimlik hem de halk sağlığı açısından son derece önemlidir. Canlı antijenler kullanılarak uygulanan SFDT halen günümüzde toxoplasmosis için referans bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (1-3, 10-12).

Köpeklerde yapılan çalışmalarda, dünyada %7- 97,8 oranları bildirilirken (11, 13, 14), ülkemizde de bölgelere göre %10-98 arasında değişen *T. gondii* seropozitifliğine rastlanmıştır (10, 15-17). Çalışmamızda il merkezinde yaşayan sağlıklı görünümü sokak köpeklerinde %57,8 oranında *T. gondii* seropozitifliğine rastlanmış olup, sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla korelasyon göstermektedir.

Ülkemizde köpeklerde toxoplasmosis seroepidemiolojisine yönelik olarak yapılan çalışmaların bir kısmında cinsiyet, yaş ve ırk açısından herhangi bir fark saptanamazken (10, 16, 18-20) bazılarında ise anlamlı farklılık bulunduğu belirtilmiştir (15). Şimşek ve ark, Kocaeli yöresinde dişilerde daha yüksek pozitiflik bulurken yaş ve cins için herhangi bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir

(15). Taylan Ozkan ve ark, Ankara'daki köpeklerde seropozitivitenin yaşla arttığını saptamışlardır (12). Bizim çalışmamızda da pek çok seroepidemiolojik çalışmada olduğu gibi dört yaş ve üzeri köpeklerde rastlanma oranı daha fazla görünmekteyse de cinsiyet, yaş ve ırk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

*L. infantum* enfeksiyonlarında köpekler hem konak hem de rezervuar olarak görev yapmakta ve bu sayede enfeksiyonların yayılması yanı sıra doğada enfeksiyonun devamlılığına neden olmaktadır. Köpek olgularının varlığı o bölgede insan olgularının en önemli belirleyicilerindedir. KanL endemik olduğu bölgelerde insan leishmaniosis olgularının prevalansı da %1-70 arasında değişmektedir. Brezilya, İtalya, Fransa, Yunanistan, Portekiz gibi KanL'nin endemik olduğu ülkelerde insan olgularının varlığı %1-37 arasında değişmektedir (1, 2, 5, 7, 14, 21-25).

Kan L ülkemizde başta Ege ve Akdeniz bölgeleri olmak üzere pek çok bölgede %0 ila %28.6 oranında endemik veya sporadik olarak görülmektedir (18, 26-28). 2000-2002 yılları arasında çocuklarda ve köpeklerde *L. infantum* varlığının araştırıldığı bir çalışmada KanL olgularının görüldüğü Afyon (%27,5), Kütahya ve Bilecik (%9,1)'de çocuklarda da ortalama %2,6 oranında *L. infantum* pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada Eskişehir'de yaşayan sahipli köpeklerde %4,4 oranında seropozitiflik saptanmış ancak il merkezinden bildirilen insan olgusuna rastlanmamıştır (27, 28).

Diyarbakır, Kayseri ve Erzurum'da çalışmaya alınan köpeklerin tümü Leishmania açısından seronegatif olarak tespit edilmiştir (15, 16, 29). Endemik bir bölge olmasına karşın Şanlıurfa'da da köpekler negatif olarak saptanmıştır (10). Çalışmamızda da leishmaniosis açısından 1/64 titre ve üzerinde seropozitiflik bulunamamıştır. Ancak 35 köpekte düşük titrede (1/64'de zayıf ve 1/16) de olsa seropozitiflik belirlenmesinin parazitin yöredeki varlığını göstermesi açısından anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Hastalığın endemik olduğu Portekiz’de 1990-2010 yıllarını kapsayan bir raporda, köpeklerin %0,8-2’sinde klinik bulguların görüldüğü, pozitif olgularla cinsiyetler arasında bir fark bulunmadığı ancak sahipsiz ve yaşı büyük olan köpeklerde seropozitifliğin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (24). Miro ve ark., olguların %57’sini klinik olarak sağlıklı köpeklerde ve düşük titrede pozitif olarak saptamışlardır. Bunların enfeksiyonun başlangıç döneminde olabileceği bu nedenle takip edilmeleri gerektiğini bildirmişlerdir (21, 22). Çalışmamızda köpeklerde düşük titrelerde (1/16) pozitiflik (%19,5) saptanmış ancak bu köpeklerin hiç birinde klinik bulgu belirlenmemiştir.

Brezilyada leishmaniosisin endemik olduğu bir bölgede köpeklerde yapılan seroprevalans araştırmasında *Leishmania* antikoları %78,

*Toxoplasma* ise %18 olarak saptanmış ancak birlikte görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (14). Bizim çalışmamızda da 185 köpeğin 21 (%11,4)’inde *T. gondii* seropozitifliği yanı sıra düşük *L. infantum* antikor düzeyi birlikte saptanmıştır.

Sonuç olarak, halk sağlığı açısından önem taşıyan bu patojenler potansiyel rezervuar konumundaki köpeklerde çoğu kez belirti vermeden seyredilmektedirler. Zoonotik karakterdeki bu patojenlerin tek sağlık konsepti çerçevesinde; kentsel alanda yaşayan sokak köpeklerinin kısırlaştırılması, sahiplendirilmesi ve değişik hayvan sağlığı koruma tedbirleriyle prevalansının kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Makalenin istatistik değerlendirmesinde emeği geçen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Muzaffer Bilgin’e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Dubey JP, Tiwari K, Chikweto A, Deallie C, Sharma R, Thomas D, et al. Isolation and RFLP genotyping *Toxoplasma gondii* from the domestic dogs from Grenada, West Indies revealed high genetic variability. *Vet Parasitol*, 2013; 8; 197(3-4) 623-6.
2. Ready PD. *Leishmaniasis* emergence in Europe, *Euro surveil*, 2010, 11;15(10):195
3. Bettini S, Gradoni L. Canine leishmaniosis in the Mediterranean area and its implications for human leishmaniosis. *Insect Sci Appl*, 1986;7: 241-5.
4. Beneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis-New concepts and insights on an expanding zoonosis part one. *Trends Parasitol*, 2008, 24(7): 324-30.

5. Moreno J, Alvar J. Canine leishmaniasis: Epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol*, 2002;18 (9): 399-405.
6. Gomes YM, Cavalcanti PM, Lira RA, Abath FGC, Alves LC. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Biotechnological advances. Vet J*, 2008; 175(1): 45-52.
7. Gradoni LM. Canine reservoir of zoonotic visceral leishmaniasis in the Mediterranean area: Epidemiology and control. *Information Circular, WHO Mediterranean Zoonoses Control Centre, Greece*, 1993.
8. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miro G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol* 2009; 165(1-2): 1-18.
9. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. The LeishVet Group. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasit Vectors*, 2011; 6: 86.
10. Babur C, Altaş MG, Çelebi B, Sevgili M, Taylan Özkan A, Gökçen A. Şanlıurfa sokak köpeklerinde toxoplasmosis, leishmaniosis ve listeriosis seroprevalansı. *Türk Hij Den Biol Derg*, 2007, 64(3): 11-6.
11. Lindsay DS, Dubey JP, Buther JM, Blagburn BL. Mechanical transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by dogs. *Vet Parasitol*, 1997; 73: 27-33.
12. Taylan Ozkan A, Celebi B, Babür C, Lucio-Forster A, Bowman DD, Lindsay DS. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in cats of the Ankara Region of Turkey using the Sabin-Feldman dye test and an indirect fluorescent antibody test. *J Parasitol*, 2008; 94(4): 817-20.
13. de Paula Dreer MK, Gonçalves DD, de Silva IC, Geronimo E, Menegas PH, Bergo D, et al. Toxoplasmosis, leptosporiosis and brucellosis in stray dogs housed at the shelter in Umuarama municipality, Parana, Brasil. *J Venom Anim Toxins Trop Dis*, 2013; 25; 19(1): e pub ehad of print.
14. Lopes MG, Mendonça IL, Fortes KP, Amaku M, Pena Hide, Gennari SM. Presence of antibodies against *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Leishmania infantum* in dogs from Piauí. *Rev Bras Parasitol Vet*, 2011; 20(2): 111-4.
15. Şimşek S, Ütük AE, Babür C, Köroğlu E. Kocaeli yöresi köpeklerinde *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2010; 34(1): 6-10.
16. İçen H, Babür C, Bademkiran S, Celebi B, Simşek A, Ozyurtlu N, Taylan Özkan A. Seroprevalance of toxoplasmosis, leishmaniosis and listeriosis in shelter dogs of Diyarbakir, Turkey. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2010; 34(1): 6-10.
17. İça A, İnci A, Yıldırım A, Atalay Ö, Düzlü Ö. Investigation of canine leishmaniosis by nested-PCR in Kayseri and vicinity. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2008; 32(3):187-91.
18. Kılıç S, Babür C, Taylan Özkan A, Mamak N. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* and anti-*Leishmania infantum* antibodies among Sivas Kangal Dogs. *Turk J Vet Anim Sci*, 2008; 32(4): 299-304.
19. Örgen C, Kılıç S, Taylan Özkan A, Babür C. Seroprevalance of *Toxoplasma gondii* in stray dogs detected by the Sabin Feldman Dye Test. *Pendik Vet Mikrobiyoloj Derg*, 2001; 32: 21-5.
20. Gıcık Y, Sari B, Babür C, Celebi B. Kars yöresinde köpeklerde *Toxoplasma gondii* ve *Listeria monocytogenes*'in seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2010; 34(2): 86-90.
21. Miró G, Checa R, Montoya A, Hernández L, Dado D, Gálvez R. Current situation of *Leishmania infantum* infection in shelter dogs in northern Spain. *Parasit Vectors*, 2012; 6: 60.
22. Miró G, Montoya A, Mateo M, Alonso A, García S, García A, et al. A leishmaniosis surveillance system among stray dogs in the region of Madrid: Ten years of serodiagnosis (1996-2006). *Parasitol Res*, 2007; 6: 253-7.
23. Dereure J, Vanwambeke SO, Male P, Martinez S, Pratlong F, Balard Y, Dedet JP. The potential effects of global warming on changes in canine leishmaniasis in a focus outside the classical area of the disease in southern France. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2009; 6: 687-94.
24. Schallig HD, Cardoso L, Semião-Santos SJ. Seroepidemiology of canine leishmaniosis in Évora (Southern Portugal): 20-year trends. *Parasit Vectors*, 2013; 15; 6: 100.
25. Sideris V, Papadopoulou G, Dotsika E, Karagouni E. Asymptomatic canine leishmaniasis in Greater Athens area, Greece. *Eur J Epidemiol*, 1999, 15(3): 271-6.
26. Ertabaklar H, Özensoy S, Taylan Özkan A, Rastgeldi S, Balcioğlu İC, Özbek Y. Serological and entomological survey in a zoonotic visceral leishmaniasis focus of North Central Anatolia, Turkey: Corum Province. *Acta Trop*, 2005; 93: 239-46.

27. Dogan N, Ozbel Y, Toz SO, Dinleyici EC, Bor O. Sero-epidemiological survey on canine visceral leishmaniasis and the distribution of sandfly vectors in Northwestern Turkey: Prevention strategies for childhood visceral leishmaniasis. *J Trop Pediatr*, 2006; 52(3): 212-7.
28. Doğan N, Bör O, Dinleyici EC, Töz SO, Ozbel Y. Investigation of anti-Leishmania seroprevalence by different serologic assays in children inhabiting in the Northwestern part of Turkey. *Mikrobiyol Bult*, 2008; 42(1): 103-11.
29. Aktaş MS, Ozkanlar YE, Taylan Ozkan A, Babür C, Balkaya I. Erzurum İli barmak köpeklerinde listeriosis ve leishmaniasisin seroprevalansının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2010; 34(2): 76-80.



## Antitüberküloz tedaviye bağlı geç oluşan Addison olgusu

### Addison's Disease occurring in late stage of antituberculosis treatment

Ayşegül ŞENTÜRK<sup>1</sup>, Hatice KILIÇ<sup>1</sup>, Funda KARADUMAN-YALÇIN<sup>1</sup>, Hatice Canan HASANOĞLU<sup>2</sup>

#### ÖZET

Addison hastalığı, sürrenal bezin otoimmün nedeni veya enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak gelişebilen hipofonksiyonudur. Tüberküloz tedavisi sırasında Rifampisin mikrozomal enzim indüksiyonu aktivitesine bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir. Tüberküloz tanısı konulan olgularda antitüberküloz tedavi başladıktan sonra Addison olguları bildirilmiştir. Ancak tedavinin geç döneminde Addison hastalığı gelişen olguya rastlanmamıştır. Dokuz ay önce halsizlik, 20 kg kaybı, yutma güçlüğü yakınmaları ile polikliniğimize başvuran kırksekiz yaşında bayan hastanın; gastroenteroloji polikliniğindeki klinik değerlendirmesi ve endoskopisinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın özgeçmişinde tüberküloz temas öyküsü yoktu. Bilinen ek hastalığı yoktu. Sistem sorgulamasında öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş ve gece terlemesi tanımlamıyordu. Sistemik değerlendirmesinde göğüs muayenesi doğaldı. Hepatosplenomegali, periferik lenf adenopati yoktu. Laboratuvar değerlerinde hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri normaldi. PPD: 20 mm, serum anjiokonverting enzim düzeyi: 30 mg/dl (8-52 mg/dl)

#### ABSTRACT

Addison's Disease that evolved due to infection or caused by autoimmune disease is a hypofunction of the adrenal gland. Addison's Disease might develop due to microsomal enzyme induction associated with treatment with Rifampisin. It is noted that the case reports of those who were diagnosed with Addison's Disease after the antituberculosis treatment had been started. However, there are no cases where Addison's Disease developed in the late period of antituberculosis treatment in the literature. A forty eight year old female patient applied to our policlinic with complaints of weakness, twenty kg weight loss and difficulty in swallowing nine months ago. There was no history of tuberculosis in the patients background. It wasn't determined from pathological sign on her examination and endoscopy in the policlinic of Gastroenterology. She didn't have comorbid disease. Cough, sputum, hemoptysis, dyspnoe, chest pain, fever and night sweating were not in her complaints. Chest examination were normal. There was no hepatosplenomegaly. Serum hemogram, sedimentation and C-reactive protein were normal. PPD: 20 mm, Serum angioconverting

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, ANKARA

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Ayşegül ŞENTÜRK

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, ANKARA

Tel : +90 312 291 25 25-45 41

E-posta / E-mail : asenturk1967@mynet.com

Geliş Tarihi / Received : 19.07.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 12.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.82787

Şentürk A, Kılıç H, Karaduman-Yalçın F, Hasanoğlu HC. Antitüberküloz tedaviye bağlı geç oluşan addison olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 35-40.

idi. PA akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde subkarinal lenf nodu dışında patolojik bulgu yoktu. Hastaya yapılan bronkoskopiye endobronşial lezyon yoktu. Bronş lavajı asidorezistanbasil (ARB), mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatifti. Endobronşial ultrasonografide (EBUS) 35 mm'lik, hipoekojen, içinde kalsifikasyon bulunan lenf nodundan 5 kez EBUS-Transbronşial iğne aspirasyonu (TBIA) yapıldı. Transbronşial iğne aspirasyonu yapıldı. Sonucunun kazeifikasyon içeren granülom şeklinde gelmesi üzerine, hasta mediastinal tüberküloz lenfadenit tanısı almıştır. Takiplerinde antitüberküloz tedavi alırken, radyolojik düzelme izlendi. Ancak hastanın tedavinin 8. ayında aynı semptomlarla başvurması üzerine yapılan fizik muayenede hiperpigmentasyon varlığının gözlenmesi üzerine, endokrinolojik olarak değerlendirilmiş ve Addison hastalığı tanısı konmuştur. Hastaya kortikosteroid replasman tedavisi başlanmış ve klinik düzelme izlenmiştir. Olgumuz, mediastinal tüberküloz tanısı ile antitüberküloz tedavisi alırken tedavisinin 8. ayında sürrenal yetmezlik tablosu gelişmesi nedeni ile sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, Addison, mediastinal, hiperpigmentasyon

enzym value: 30 mg/dl (8-52 mg/dl). Posteroanterior chest CAT scan was normal. There were not any other signs except subcarinal lymph nodes which are seen on thorax computerised tomography. Endobronchial lesion was not on her bronchoscopy. Asidorezistanbasil (ARB), Mycobacteria Polymerase Chain Reaction (PCR) was negative in her bronchial lavage. Transbronchial needle aspiration (TBNA) was taken from a subcranial, hypoechoic, calcified lymph node of 35 mm using Endobronchial Ultrasound (EBUS). Patient was diagnosed with mediastinal tuberculosis due to granuloma containing calcification by pathologist on her biopsy. While she was taking antituberculosis treatment, her radiological signs were improved in follow up. However, she with the same complaints on the eighth month of treatment. Because of hyperpigmentation seen on her examination, she was evaluated by endocrinologist and diagnosed with Addison's Disease. Corticosteroid treatment was to the patient and clinical improvement was achieved. This case was reported because while she was taking antituberculosis treatment on the eighth month, Addison's Disease had developed in the patient.

**Key Words:** Tuberculosis, Addison, mediastinal, hyperpigmentation

## GİRİŞ

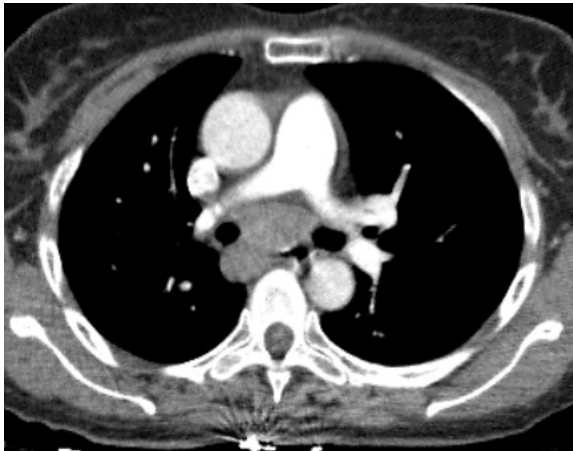
Addison hastalığı, sürrenal bezin otoimmün nedeni veya enfeksiyon hastalıklarına bağlı gelişebilen hipofonksiyonudur. Tüberküloz tedavisi sırasında rifampisin mikrozomal enzim indüksiyonu aktivitesine bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir. Literatürde antitüberküloz (anti-TB) tedaviye başladığında addison gelişimi olguları mevcuttur (1-3). Ancak tedavinin geç döneminde Addison gelişen olguya rastlanmamıştır. Olgumuz, mediastinal tüberküloz tanısı ile antitüberküloz tedavisi alırken

tedavisinin 8. ayında sürrenal yetmezlik tablosu gelişmesi nedeni ile sunulmuştur.

## OLGU

Kırksekiz yaşında bayan hasta 9 ay önce halsizlik, 2 ayda 20 kg kaybı, yutma güçlüğü yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Gastroenteroloji polikliniğindeki klinik değerlendirmesi ve endoskopisinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın

özgeçmişinde tüberküloz temas öyküsü yoktu. Bilinen ek hastalığı yoktu. Sistem sorgulamasında öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş ve gece terlemesi tanımlamıyordu. Sistemik değerlendirmesinde göğüs muayenesi doğaldı. Hepatosplenomegali, periferik lenf adenopati yoktu. Laboratuvar değerlerinde hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri normaldi. Pürifiye protein derivesi (PPD): 20 mm, serum anjiokonverting enzim düzeyi: 30 mg/dl (8-52 mg/dl) idi. PA akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toraks Bilgisayarlı Tomografi'de (BT) 30x25 mm, kalsifik alanlar içeren, özefagusu bası yapan subkarinal lenfadenopati dışında tüm bulgular doğaldı (Resim 1). Hastaya yapılan bronkoskopide endobronşial lezyon yoktu. Bronş lavajı asido rezistan basil (ARB), mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatifti. Endobronşial ultrasonografide (EBUS) 35 mm'lik, hipoekojen, içinde kalsifikasyon bulunan lenf nodundan 5 kez EBUS-transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) yapıldı (Resim 2). EBUS-TBNA ile alınan materyalden gönderilen ARB, mikobakteri PCR ve mikobakteri Lowenstein-Jensen kültürü negatif, patoloji sonucu ise kazefikasyon nekrozlu granülom idi. Hastaya tüberküloz tanısı ile INH 300 mg/gün, RİF 450 mg/gün, EMB 1000 mg/gün, MZA 2000 mg/gün başlandı. İki ay dördü tedavisi verildi, daha sonra



Resim 1. Toraks BT'de subkarinal Lenf adenopatilerin görünümü

INH ve RİF olarak tedaviye devam edildi. Anti-TB tedavinin 6. ay kontrolünde halsizliği, iştahsızlığı düzelen, yaklaşık 10 kg alan hastanın BT'sindeki subkarinal lenf nodunda belirgin küçülme izlendi (12 mm'ye geriledi). Altıncı ayın sonunda tedavisinin kesilmesi planlandı. Ancak takibe gelmeyerek INH ve RIF kullanmaya devam eden hasta; tedavinin 8. ayında hasta tekrar halsizlik, kilo kaybı ve bulantı, kusma şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Tüberküloz açısından değerlendirildiğinde bir progresyon bulgusu yoktu. Muayenesinde ellerde ve yüzde yaygın hiperpigmentasyon saptanması üzerine adrenal yetmezlikten şüphelenilerek endokrin bölümünce değerlendirildi (Resim 3, 4). Serum kortizol düzeyi 13 ng/ml, ACTH düzeyi 821pg/ml olan hastada, primer adrenal yetmezlik etyolojisine



Resim 2. EBUS eşliğinde subkarinal Lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi



Resim 3. Elde görülen hiperpigmentasyon

yönelik çekilen üst abdomen MR'da her iki sürrenal bez hiperplazik izlendi. Hastanın tanı anındaki toraks BT' sindeki abdomen kesitlerinde ise bilateral sürrenal bezlerin normal olarak izlendiği görüldü. Hipofiz MR'de patoloji saptanmaması üzerine hastada antitüberküloz tedaviye (RİF) sekonder primer adrenal yetersizlik tanısı konuldu. Tüberküloz tedavisi tamamlanan hastanın aldığı izoniazid ve rifampisin tedavisi kesilerek Addison hastalığına yönelik kortikosteroid replasman tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ay kontrolünde kilo artışı, klinik düzelmeye saptandı.



Resim 4. Yüzde görülen hiperpigmentasyon

## TARTIŞMA

Primer adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı), sürrenal bezlerin aşamalı olarak yıkımıyla ve sürrenal hormonları yeterli miktarda üretme kabiliyetinin azalmasıyla sonuçlanan, sürrenal bezlerin otoimmün inflamasyonudur. 100.000'de 1 görülme sıklığı olan oldukça nadir görülen endokrinolojik bir hastalıktır (4-6). Primer adrenokortikal yetmezliğin en sık nedeni otoimmün (idiyopatik) adrenal yetmezliktir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde ise en sık neden, hâlâ tüberkülozdur. Etyolojik faktör ne olursa olsun Addison hastalığı'nın belirtilerinin ortaya çıkabilmesi için sürrenal glandın

en az %90'ının tutulması gerekmektedir (7). Addison hastalığı gelişmesinde ilaçlar da sorumlu tutulmuştur, bunlar arasında feniton, barbitüratlar ve rifampisin sayılabilir (8).

Addison hastalığı'nda en sık görülen şikayetler arasında, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomlar yer alır. Bulantı, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar da sık görülür. Fizik muayenede postural hipotansiyon, ciltte yaygın pigmentasyon artışı, özellikle ağız içi mukozada, diş etlerinde, tırnak diplerinde görülür (7, 9, 10). Olgumuz mediastinal tüberküloz nedeniyle tedavi altındayken tedavinin 8. ayında halsizlik, kilo kaybı gelişmesi üzerine başvurdu. Ellerde ve ağız çevresindeki renk değişikliği hastada Addison hastalığı olabileceği yönünde uyarıcı olmuştur. Addison hastalığında hiperpigmentasyonun sebebi ACTH ve proopiomelanokortin (pomc) peptidlerinin derideki melanositleri stimüle etmesidir. Pigmentasyon en çok güneş gören yerlerde görülür. Steroid replasmanın ardından hiperpigmentasyon geriler (6).

Labaratuvar bulguları olarak normokrom-normositer anemi, artmış eozinofil sayısı ile relatif lenfositoz, orta dereceli metabolik asidoz ve prerenal azotemi gözlenir. Hiponatremi, hiperkalemi ve yüksek BUN seviyesi karakteristik klinik tablosu ile birlikte Addison hastalığının tipik labaratuvar göstergeleridir (9-11). Plazma kortizol düzeyinin düşük olması, ACTH (adrenokortikotrop hormon) düzeyinin yüksek olması, ACTH' ya kortizol cevabının olmaması ile tanı doğrulanır (10). Olgumuzda Addison krizine neden olabilecek RİF tedavisi dışında ek bir problem saptanmamıştır. Klinik bulguları Addison hastalığı ile uyumlu olması üzerine, serum kortizol ve ACTH düzeylerine bakıldı ve ACTH' ya kortizol cevabının olmadığı gösterilerek primer adrenal yetersizlik tespit edildi.

Rifampisin, standart anti-TB tedavi rejiminde yer alan bir ilaçtır. Sitokrom p450 aktivitesini artırarak

kortizol metabolizmasını ve karaciğer enzimlerini artırdığı bilinmektedir (2, 12). Rifampisin tedavisi sırasında ortaya çıkan Addison Hastalığı ve yine tedavi sırasında Addison krizi gelişen olgular bildirilmiştir (1, 13). Ancak bu olgularda Addison hastalığı, daha çok anti-TB tedavinin başlangıç aşamasında ortaya çıkmıştır. Mediastinal tüberküloz nedeniyle anti-TB tedavi başlanan olgumuzda ise tedavinin geç döneminde Addison hastalığı gelişmiştir. Kyriazopolou ve ark. ise Addison tanısı ile kortikosteroid replasman tedavisi alan üç hastada rifampisin

kortizol metabolizması üzerine etkilerini incelemiş ve bir hastada rifampisin içeren anti-TB tedavi başlanmasından bir hafta sonra Addison krizi ortaya çıkmıştır (2).

### Sonuç

Anti-TB tedavisi başlanan hastalarda rifampisine bağlı geç dönemde de Addison hastalığı ortaya çıkabileceği unutulmamalı, hastalık bulgu ve semptomları yönünden dikkatli olunmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Turgut. AS, Kalaç NS, Putun ET, Bakırcı. T, Hasanoğlu. HC. Antitüberküloz Tedavi Sırasında Gelişen Addison Krizi ve Eşlik Eden Parsiyel Hipopitüitarizm. Solunum Hastalıkları, 2005; 16: 28-32.
2. Kyriazopolou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1984; 59: 1204-6.
3. Singh RK, Singh VK, Sharma RC, et al. Postpartum hypopituitarism following caesarean. Patna J Assoc Physicians India, 2001; 49: 386-7.
4. Grossman AB. Thomas Addison and his disease. Grand Rounds, 2004; 4: L8-9.
5. Hiatt JR, Hiatt N. The conquest of Addison's disease. Am J Surg, 1997; 174: 280-3.
6. Sarkar SB, Sarkar S, Ghosh S, Bandyopadhyay S. Addison's disease. Contemp Clin Dent, 2012; 3(4): 484-6.
7. Williams GH, Dluhy RG. Disease of the adrenal cortex. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill Book Co. New York, 1994; 1953-76.
8. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's Disease 2001. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001; 86(7): 2909-22.
9. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: Feling p, Baxter JD, Broadus AE, et al (eds): Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. McGraw-Hill Book Co. New York, 1987; 511-650.
10. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal Insufficiency. In: DeGroot Lroot LJ (ed): Endocrinology, W.B. Saunders co. 3rd ed. Philadelphia, 1995; 1931-740.
11. Tyrell JB, Aron DC, Forsham PH. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS (ed): Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange, 3rd ed. Norwalk, 1991; 323-62.

12. Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, et al. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet*, 1974; 2: 548-51.
13. Bajaj S. Disseminated tuberculosis causing bilateral adrenal enlargement and Addison's disease. *JAPI*, 2000; 48.

## Nadir bir yara enfeksiyonu etkeni: *Achromobacter xylosoxidans* (olgu sunumu)

### A rare wound infection agent: *Achromobacter xylosoxidans* (a case report)

Mürşide TUNÇEL-BAŞOĞLU<sup>1</sup>,Şule ÖZTAN<sup>2</sup>,H. Eray ÇÖPÇÜ<sup>2</sup>

#### ÖZET

*Achromobacter xylosoxidans*, fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilen aerobik, non-fermentatif ve gram negatif bir bakteridir. Bu raporda, ayağına sert cisim çarpması sonucu yara enfeksiyonu gelişen ve travma sonrası kronikleşen olguda nadir tespit edilen *A. xylosoxidans* tartışılmıştır. 63 yaşında erkek hastada bir yıl önce ayak travması sonrası yara enfeksiyonu gelişmiştir. İki kez debridman ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastada enfeksiyon tekrarlanmıştır. Kliniğimize başvuran olgunun kültür antibiyogram sonuçlarına göre başlanan tedavisi sonucu klinik iyileşme sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Achromobacter xylosoxidans*, yara enfeksiyonu

#### ABSTRACT

*Achromobacter xylosoxidans* is an aerobic, non-fermenting and gram-negative bacteria causing opportunistic infections. In this report, a patient who's foot was injured by impact with a hard object and infected by *A. xylosoxidans* which is rare is discussed. One year after the trauma in the 63 year old male, infection developed in the foot. Twice debridman and empiric antibiotic treatment started but infection returned. The patient attended the clinic, then based on the culture antibiogram results, a new treatment regime was started and the patient improved.

**Key Words:** *Achromobacter xylosoxidans*, wound infection

<sup>1</sup> İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji Ad., İZMİR

<sup>2</sup> İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Ad., İZMİR



İletişim / Corresponding Author : Mürşide TUNÇEL-BAŞOĞLU

İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji Ad., İZMİR

Tel : +90 232 399 50 50 E-posta / E-mail : mursidetuncel@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.06.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 03.12.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.02360

Tunçel-Başoğlu M, Öztan Ş, Çöpçü HE. Nadir bir yara enfeksiyonu etkeni: *Achromobacter xylosoxidans* (olgu sunumu). Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 41-4.

## GİRİŞ

Bir yıl önce ayağını sert bir yabancı cisme çarpma sonrası oluşan yara nedeni ile iki kez yara debridmanı ve sonrasında fleb uygulanan, antibiyoterapilerden (ampisilin/sulbaktam, sefuroksim aksetil, ciprofloksasin) fayda görmeyen 63 yaşındaki erkek hasta plastik cerrahi polikliniğine başvurmuştur. Cerrahi debridman planlanan hasta, plastik cerrahi kliniğine yatırıldı ve enfeksiyon hastalıklarından konsültasyon istendi. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 120/80 mm/Hg; aksiller ateş: 36,5 °C, sol anterior-distal crural alanda 20x20 cm'lik greftli alan üzerinde iki ayrı noktada 3x3 cm ülsere yara saptandı. Distal nabızlar, popliteal ve femoral nabızlar palpable olarak bulundu.

Doku kültürü kanlı agar ve eozin - metilen - blue (EMB) agara ekimi yapıldı. Etüvde, 37°C'de 24 saat enküasyon sonunda EMB agarda beyaz renkli saf koloniler saptandı. Üreyen bakteriden yapılan Gram boyamada, Gram negatif basiller görüldü. Bakteri otomatize Vitek version 2.0 (Biomerieux, Fransa) sistemi ile *Achromobacter xylosoxidans* olarak tanımlandı. Kökenin duyarlılık paterni (MLK sonuçları): amikasin, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktan, imipenem ve levofloksasine duyarlı; gentamisin orta duyarlı, ampisiline dirençli olarak saptandı. Hastaya ampirik olarak başlanan sefepim 2 g/gün tedavisine duyarlılık paternine uygun olması nedeni ile devam edildi. Sefepim tedavisinin üçüncü günü akıntısı kesilen hastadan tekrar doku kültürü alındı ve üreme saptanmadı. Tedavisi 14 güne tamamlanan hasta şifa ile taburcu oldu.

## TARTIŞMA

*A. xylosoxidans*, klinik örneklerden nadiren izole edilen aerob, nonfermentatif, oksidaz ve katalaz pozitif, üreaz ve indol negatif, tek polar flageli ile çok yavaş hareket eden Gram negatif bir çomaktır. Bu mikroorganizma ilk olarak Holmes tarafından karakterize edilmiş ve daha sonra Yabuuchi ve Ohyama tarafından adlandırılmıştır (1, 4, 6, 8).

Epidemik ve sporodik enfeksiyonlara yol açan *A. xylosoxidans*, diyaliz sisteminin deiyonize sularında, yüzme havuzlarında, klorheksidin solüsyonlarında, distile sularda bulunmaktadır (8).

Alkol kullanan, diyabeti olan, kortikosteroid tedavisi alan, malinitesi olan, uzun süre hastanede kalan, birçok kez cerrahi girişim uygulanan hastalarda enfeksiyon etkeni olduğunu belirtilmiştir (1). Benzer olarak, altta yatan hastalıkları nedeni ile çeşitli invaziv girişimlere maruz kalan, uzun süre hastanede yatan hastalarda gelişen çeşitli nazokomiyal enfeksiyonların (sepsis, yara enfeksiyonu, otit, menenjit) etkeninin *A. xylosoxidans* olduğu bildirilmiştir (5).

Bizim olgumuz da da birçok kez cerrahi girişim uygulanmış ve hastanede uzun süre kalınmış olması açısından benzerlik göstermektedir.

Atalay ve ark, *A. xylosoxidans*'ın etken olduğu sekiz olguyu klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirdikleri çalışmada üç hastanın kolonize, beş hastanın enfekte olduğunu, predispozan faktörün kalıcı ve periferik kateter varlığı olduğuna dikkat çekmişlerdir (2). Hastamızın kalıcı kateteri olmamakla birlikte birçok kez cerrahi girişim uygulanması sırasında periferik kateter uygulamaları ile hastane kaynaklı bir bulaş olabileceğini düşündürmektedir.

Yavuz ve ark. diyabetik ayak olgularının doku kültürlerinde *A. xylosoxidans* üreyen hastalarını sunmuşlardır (3). Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, akut ve kronik yara enfeksiyonlarına çok çeşitli patojenler neden olmaktadır. Hem Yavuz ve arkadaşlarının hem de bizim olgumuz da kronik yara zemininde nadir görülen *A. xylosoxidans* etken olarak saptanmıştır. Etkenin duyarlılık paterninde amikasin, gentamisin dirençli, seftazidim, piperasilin/tazobaktan duyarlı saptamışlardır. Ancak bizim tespit ettiğimiz kökende gentamisin orta duyarlı, amikasin, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktan, imipenem, levofloksasine duyarlı olduğu bulunmuştur.



Eshwara ve ark., yaptığı olgu sunumunda pankreatit sonrası psödokist gelişen hastanın drenaj sıvısı kültüründe ve malinite nedeni ile mastektomi sonrası göğüs duvarı ve aksiller bölgede gelişen yara kültüründe *A. xylosoxidans* üreyen hastalar irdelenmiştir (4). Malinite sonrası bağışıklık sistemindeki zayıflama, cerrahi girişim sonrası yara enfeksiyonu gelişmesinde, olgumuzda olduğu gibi fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak *A. xylosoxidans* sorumlu tutulmaktadır.

Puthucheary ve ark, altta yatan hastalıkları nedeni ile çeşitli invaziv girişimlere maruz kalan, uzun süre hastanede yatan hastalarda gelişen çeşitli nazokomiyal enfeksiyonların (sepsis, yara enfeksiyonu, otit, menenjit) etkeninin *A. xylosoxidans* olduğunu belirtmişlerdir (5).

Claassen ve ark., akciğer malinitesini taklit eden *A. xylosoxidans* enfeksiyonunu olgu sunumunda irdemişlerdir (7).

Legrand ve ark.'nın maliniteli hastalarda *A. xylosoxidans*'a bağlı gelişen bakteriyemi olguların bir kısmında kateterle ilişkili olduğu düşünülürken diğer kısmında gastrointestinal bir patolojiden

kaynaklandığı tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde trimetoprim- sulfometoxazol (TMP-SMZ), antipsödomonal penisilinler, seftazidim, sefoperazon, amikasin duyarlı saptanmış, hastalar TMP-SMZ veya uygun bir beta-laktam antibiyotik ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir (9).

Bizim olgumuzda da etkenin antibiyotik duyarlılık testinde üçüncü kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere duyarlı olduğunu saptanmıştır. Ampirik olarak başladığımız parenteral sefalosporin tedavisine klinik olarak yanıt almamız ve laboratuvar sonuçlarının uyumu nedeni ile 14 güne tamamlanmış ve başarı ile sonlandırılmıştır.

Ulusal ve uluslararası literatürlerde olguların diyabetik olması, kronik böbrek yetmezliği bulunması, cerrahi girişimler uygulanması, AIDS gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *A. xylosoxidans*'ın invaziv enfeksiyonlara yol açtığı görülmüştür.

*A. xylosoxidans*'ın toplum ve hastane kaynaklı nadir bir enfeksiyon olarak akla gelmesi gerektiği, uygun tedavi seçenekleri için duyarlılık paterninin mutlaka çalışılması gerektiği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Igra-Siegman Y, Chmel H, Cobbs C. Clinical and laboratory characteristics of *Achromobacter xylosoxidans* infection. J Clin Microbiol, 1980; 11 (2): 141-5.
2. Atalay S, Ece G, Samlioğlu P. Clinical and microbiological evaluation of eight patients with isolated *Achromobacter xylosoxidans*. Scand J Infect Dis, 2012; 44 (10): 798-801.
3. Kaya Y, Uysal S, Öztürk A.M. Diyabetik ayak enfeksiyonunda nadir rastlanan bir etken: *Achromobacter xylosoxidans*. Ankem Derg, 2013; 27(1): 67 (53).
4. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C, Mohan S. Two unique presentations of *Achromobacter xylosoxidans* infections in clinical settings. J Infect Dev Ctries, 2011; 5 (2): 138-41.
5. Puthucheary SD, Ngeow YF. Infections with *Achromobacter xylosoxidans*. Singapore Med J, 1986; 27: 58-62.
6. Neuwirth C, Freby C, Ogier-Desserrey A, Perez-Martin S, Houzel A, Pedrinot A et al. VEB-1 in *Achromobacter xylosoxidans* from Cystic Fibrosis Patient, France. Emerg Infect Dis, 2006; 12 (11): 1737-9.

7. Stephanie L. Claassen, Jason M. Reese, Vincent Mysliwiec. *Achromobacter xylosoxidans* Infection Presenting as a Pulmonary Nodule Mimicking Cancer. *J Clin Microbiol*, 2011; 49: 2761-64.
8. McGann KA, Provencher M, Hoegg C. *A. xylosoxidans* Bacteriemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1990; 11 (10): 539-41.
9. Legrand C, Anaissie E. Bacteremia Due to *Achromobacter xylosoxidans* in Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*, 1992; 14(2): 479-84.
10. Sgrelli A, Mencacci A, Fiorio M, Orlandi C, Baldelli F, Luigi De Socio G.V. *Achromobacter denitrificans* renal abscess. *New Microbiol*, 2012; 35: 245-7.

## Genom projeleri 5N1H: ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden ve hangi popülasyonda?

### Genome projects 5W1H: what, where, when, why, how and in which population?

Pelin FİDANOĞLU<sup>1</sup>, Nevin BELDER<sup>1</sup>, Beyza ERDOĞAN<sup>2</sup>, Özlem İLK<sup>3</sup>, Farid RAJABLI<sup>4</sup>, Hilal ÖZDAĞ<sup>1</sup>

#### ÖZET

Genom projeleri yaşamın şifresi olarak tanımlanabilecek olan ve bir organizmanın genomunu oluşturan DNA dizisinin deşifre edilmesini hedeflemektedir. İnsan Genom Projesinin (İGP) fikri temelleri 1980'li yılların başlarında atılmıştır. 1990-2003 yılları arasında gerçekleştirilen ve 3,8 milyar dolara mal olan İGP ile sayısı ve kimliği gizli tutulan gönüllülerden alınan örneklerden insan genom dizisi açığa çıkarılmıştır. Genom verisinin anlaşılabilmesi için öncelikle "genom topoğrafyasının" ortaya konması, "gen anatomisinin" belirlenmesi gerekmiştir. Bu amaca ulaşabilmek için insan genom projesinin paralelinde birçok model organizmanın genom projesi gerçekleştirilerek bir genomun yapısına ait temel yapısal bileşenleri tanımlanmış ve genomun organizasyonel yapısı ile evrimsel gelişimine dair önemli bilgiler edinilmiştir. 2000'li yılların başlarından itibaren rezolüsyonu artarak gelişen mikrodizin teknolojisi ile genom topoğrafyasının en önemli bileşenleri olan Tekli Nükleotit Polimorfizm (TNP) ve Kopya Sayısı Varyasyonlarının (KSV) geniş ölçekle taranması mümkün hale gelmiştir. Diğer yandan İGP'nin temelini 13 yılın sonunda tamamlanmasının ardından, 2004 yılında piyasaya çıkan yeni nesil dizileme teknolojisi ile James D. Watson'ın genomu yalnızca iki aylık bir süre içinde 1 milyon dolarlık bir bütçe ile dizilenmiştir. 2004 yılından bugüne yeni nesil dizileme teknolojisindeki gelişmeler ile

#### ABSTRACT

Genome projects aim to decode an organism's complete set of deoxyribonucleic acid (DNA), which can be described as the living code of organism. The idea of the Human Genome Project (HGP) was conceived in the early 1980s. The project was started at 1990 and finished at 2003. The sequencing of the whole human genome derived from the DNA of several anonymous volunteers, costed 3.8 billion dollars. In order to annotate the genome data, the "topography of the genome" and the anatomy of the genes should have been revealed. For this purpose, genome projects of several model organisms was carried out in parallel with HGP with the aim to identify basic structural components, organizational structure and evolutionarily development of the genome. With the advent of microarray technology in the early 2000s, high-throughput screening of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and Copy Number Variations (CNVs) became feasible. After the completion of HGP in 13 years, James D. Watson's genome was sequenced with 1 million dollar budget in just 2 months using next generation sequencing technology. Today a human genome can be sequenced in just one day with the cost of 6.600 USD. In this review the HGP which created big expectations especially in medicine will be explained from its start to the present. Then we will

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Merkez Laboratuvarı, ANKARA

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, ANKARA

<sup>3</sup> Orta Doğu Teknik Üniversitesi, İstatistik Bölümü, ANKARA

<sup>4</sup> Turgut Özal Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Hilal ÖZDAĞ

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Merkez Laboratuvarı, ANKARA

Tel : +90 312 222 58 26

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

Geliş Tarihi / Received : 07.08.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 19.09.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.14890

Fidanoğlu P, Belder N, Erdoğan B, İlk Ö, Rajabli F, Özdağ H. Genom projeleri 5N1H: ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden ve hangi popülasyonda ? Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 45-60.

insan genomunun dizilenme süresi bir güne ve maliyeti ise 6.600 dolara inmiştir. Bu derlemede özellikle tıp alanında büyük beklentiler yaratmış olan İGP'nin başlangıcından günümüze olan seyri anlatıldıktan sonra genom bilgisinin anlamlandırılabilmesi için modellenebilmesi ve hesaplanabilir hale gelmesinin gereğinin altı çizilecek, kişisel genetik tanı ve tedaviye giden yolda yapılan çalışmalar özetlenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Haplotip, İGP, TNP, Varyasyon

summarize the studies paving the road to personalized medicine emphasizing the fact that to reveal the meaning of genomic information, it should become computable.

**Key Words:** Haplotype, HGP, SNP, Variation

## GİRİŞ

### 1. İNSAN GENOM PROJESİ

Gregor Mendel'in bezelye bitkisi üzerinde yaptığı çalışmalar sonucunda kalıtımın kurallarını keşfetmesi ile başlayan bir çağ, kalıtımın doğasını bütünüyle anlayabilmek için başlatılan İnsan Genom Projesi (İGP) ile başka bir bilimsel boyut kazanmıştır. Böylece İGP'den önce çalışma alanı fizik ve kimya bilimleri ile sınırlı olan biyoloji bilimi, yanına matematik, istatistik, bilgisayar ve elektronik mühendislikleri gibi bilim dallarını da alarak disiplinler arası nitelik kazanmıştır.

1990 yılında resmi olarak başladığı kabul edilen İGP ile insan haploit genomuna ait 3,3 milyar nükleotit baz dizisinin belirlenmesi ile genomdaki mevcut bütün genlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Proje kapsamında bilim adamları ve araştırmacıların çalışmalarını yürütebilmeleri için elde edilecek verilerin veri tabanının oluşturulması ve kullanıcılara sunulması, ilgili teknolojilerin özel sektöre aktarılması ve ortaya çıkabilecek, legal, etik ve sosyal durumlara dikkat çekilmesi de yine bu projenin hedefleri arasında yer almıştır (1).

İGP Amerika merkezli bir proje olmakla beraber dünya üzerinde birçok laboratuvar 22 otozomal ve iki cinsiyet kromozomunu dizilemek ve haritalamak için projeye katkıda bulunmuştur (Tablo 1). Dizileme çalışmaları altı ülke başkanları (Amerika, İngiltere,

Japonya, Fransa, Almanya ve Çin) tarafından desteklenmiş ve "insan yaşamı moleküler talimat" kitabı olarak adlandırılacak insan genom DNA'sına özgü üç milyar baz çifti temel dizisinin elde edildiği ortak bir bildiri ile yayınlanmıştır (Tablo 1). Projenin resmi olarak tamamlandığı 12 Nisan 2003 yılı, James D. Watson ve Francis Crick'in DNA'nın çift sarmal yapısını keşfetmesinin 50. yılına denk gelmiştir. DNA temel baz dizisinin elde edilmesi, sadece onun başlangıcına işaret etmiştir (2).

3,8 milyar dolarlık bir bütçe ile nihayete ulaşan İGP için yapılan bu harcama, dev bir yatırım niteliği taşımaktadır. Bu potansiyeli öngören Çin, projenin yalnızca %1'ini yapabilmek için üç milyar dolar yatırım yapmıştır. İGP'nin yarattığı ekonomik yatırım hacmi toplamda 796 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu hesabın ayrıntıları Life Tech. Corp.'un sponsorluğunda bağımsız bilimsel ARGE organizasyonu Battle tarafından yürütülen modelleme çalışması ile ortaya konulmuştur. Çalışma sonucuna göre İGP için ABD'nin yatırım yaptığı her bir dolar, ekonomiye 141 dolarlık kaynak sağlamıştır. Sadece 2010 yılında akademik ve ticari genom dizileme ve araştırma merkezleri 310.000 iş olanağı sağlamış ve ekonomik olarak ülkeye katkısı 67 milyar dolar olmuştur (Tablo 1) (3).

**Tablo 1.** İnsan genom projesine katkıda bulunan merkez ve ülkeler (3)

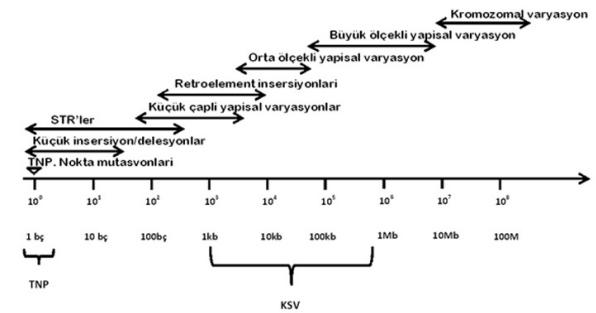
Merkez	Ülke
The Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research	ABD
The Wellcome Trust Sanger Institute	İngiltere
Washington University School of Medicine Genome Sequencing Center	ABD
United States DOE Joint Genome Institute	ABD
Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center	ABD
RIKEN Genomic Sciences Center	Japonya
Genoscope and CNRS	Fransa
GTC Sequencing Center, Genome Therapeutics Corporation	ABD
Department of Genome Analysis, Institute of Molecular Biotechnology	ABD
Beijing Genomics Institute/Human Genome Center, Institute of Genetics	Çin
Multimegabase Sequencing Center, The Institute for Systems Biology	ABD
Stanford Genome Technology Center	ABD
Stanford Human Genome Center and Department of Genetics	ABD
University of Washington Genome Center	ABD
Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine	Japonya
University of Oklahoma's Advanced Center for Genome Technology, Dept. of Chemistry and Biochemistry	ABD
Max Planck Institute for Molecular Genetics	Almanya
Cold Spring Harbor Laboratory, Lita Annenberg Hazen Genome Center	ABD
GBF - German Research Centre for Biotechnology	Almanya

## 2. GENOM TOPOĞRAFYASININ BİLEŞENLERİ VE GENOMUN DİNAMİKLERİ

Genom en basit ifadesi ile bir organizmaya ait DNA dizi bilgisinin bütününe verilen addır. Ökaryot bir organizmanın genomu temel alındığında mesaj kodlayan ekzonlar ile kodlama fonksiyonu olmayan

intronlardan oluşan genler ve genlerin ifadesini düzenlemekten sorumlu regülatör diziler, bu genomun temel fonksiyonel yapısal birimleri olarak nitelendirilirler.

DNA dizisi yapısal olarak incelendiğinde, genomun belli bir topoğrafyaya sahip olduğu gözlemlenmektedir. Genom topografyasının ortaya konabilmesi için 1980'lerden itibaren varyasyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. 1980'lerde ilk olarak Restriksiyon Parçaları Uzunluk Polimorfizm'leri (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP, birinci nesil), daha sonra Değişken Sayılı Bitişik Tekrarlar (Variable Number Tandem Repeats-VNTR, ikinci nesil) sayesinde çok sayıda genetik hastalık haritalanarak, hastalıktan sorumlu olan genler izole edilmiştir. 1990'larda mikrosatelit (Short Tandem Repeats-STR, üçüncü nesil) çalışmaları ve 2000'li yıllara gelindiğinde (Tekli Nükleotit Polimorfizmleri-TNP, dördüncü nesil) ile kopya sayısı çeşitliliği (Copy Number Variation-CNV) çalışmaları yoğunluk kazanmıştır (Şekil 1) (4, 5).



**Şekil 1.** Genomik Varyasyonların Boyutları. Çeşitli varyasyonlar için yaklaşık ölçüler belirtildiği şekildedir. Sınırların belirsiz olmasına rağmen tüm kromozomdan küçük ve bir kilobazdan büyük dizi değişiklikleri yapısal varyantlar olarak tanımlanmaktadır (4, 5).

Genom dizileme teknolojilerinin gelişmesi ve genom projelerinin tamamlanmasıyla, genom topografyasının birer bileşeni olan bu varyasyonlar detaylı olarak tanımlanmış ve rezolüsyonları, yani genomda ne sıklık ve aralıkta buldukları belirlenmiştir. Genom topografyasının bu bileşenleri, yapısal varyasyon haritalarının üzerine işlenmiştir.

Bir varyasyon haritası genomda değişken boyutlarda görülen varyasyon çeşitlerini (kromozomal, yapısal ve dizi varyasyonları) göstermektedir. Genom boyunca farklı sıklıklarda ve boyutlarda görülen varyasyonlar, gen bölgelerinin yerlerini konumlandırmada güçlü birer araç olarak kullanılmakta ve bu nedenle genetik belirteç (markır) olarak adlandırılmaktadır.

Genomda ardışık olarak konumlanmış bahsi geçen bu varyasyonlar bir aile içinde veya popülasyonda nesiller boyu takip edildiğinde ilgili genomik bölgelerin birbirlerine göre olan konumları belirlenebilmektedir. Zira her eşey hücresinin oluşumu esnasında gerçekleşen genetik rekombinasyon süreci genomik bölgelerin birbirlerine göre olan uzaklığı ile doğru orantılı olarak gerçekleşmektedir. Dolayısıyla ilgili genomik bölgede hangi genin yer aldığı bilinmese de, o bölgedeki genetik belirteçlerin birbirlerine göre olan konumları hesaplanabilmektedir. Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasına yardımcı olan genetik belirteçlerin birbirlerine göre konumlarının belirlenmesi, genetik araştırmalarda verimli bir araç olarak kullanılmaktadır. Metot, en genel anlamı ile lokalizasyonu aranan gen ile lokalizasyonu bilinen bir genetik belirtecin (markır) kuşaklar arasında birlikte kalıtılmasının test edilmesi esasına dayanmaktadır (6, 7).

Yukarıda bahsi geçen tüm varyasyon haritaları, genoma farklı rezolüsyonlarda bakış sağlamaktadır. Hastalıklarla ilişkili olmayan bu varyasyonlar, iki genom arasındaki %0,1 farklılığı oluşturmaktadır. Bu farklılıklar bireylerin fiziksel özelliklerinden sorumlu olabildikleri gibi hastalıklara yatkınlık veya direnç gibi özelliklerinden de sorumlu olabilmektedirler (8).

Genom varyasyonları arasında önemli bir yere sahip olan TNP'ler esas alındığında yukarıdaki ifade daha net açıklanabilir. Şöyle ki, TNP'ler, doğrudan hastalığa neden olmamakla beraber, bir kişinin belli bir hastalığa olan yatkınlığını belirleyebilmektedirler. Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiş olan ApoE (Apolipoprotein E) geni bu gelişimi açıklamak

açısından örnek olarak verilebilir. ApoE geni, dört ekson ve üç introndan oluşmakta ve E2, E3 ve E4 şeklinde üç olası alleli bulunmaktadır. Diğer allele göre popülasyonda nadir rastlanan ve hastalığa karşı koruma sağlayabildiği düşünülen ApoE2 allelinde C-T (Arg158Cys) nokta mutasyonu bulunmaktadır. Popülasyonda yaygın bulunan ApoE3 allelinin (Cys112, Arg158) hastalığa karşı nötral bir rol oynadığı düşünülmektedir. Popülasyonda görülme sıklığı %25-30 olan ApoE4 allelinde ise T-C (Cys112Arg) nokta mutasyonu bulunmaktadır. ApoE4 alleleline sahip olan bireylerin %40'ı yaşlılık dönemlerinde Alzheimer hastalığına yakalanmaktadır. Ancak bireyin bu alleli taşıması kesin suretle Alzheimer hastası olacağı anlamına da gelmemekte ve bu hastalığın gelişimi için kesin bir gösterge olarak ifade edilememektedir. Zira iki E4 alleleline sahip olan bireylerde hiçbir zaman Alzheimer gelişmediği, buna karşılık iki E2 alleleline sahip olan bireylerde ise Alzheimer hastalığının ortaya çıktığı durumlara da rastlanabilmektedir (9). Alzheimer, obezite, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi kalıtsal özellik gösterebilmekle beraber, mendelyen kalıtım modelinin izlenmediği multifaktöryel ve multigenik karakter arz etmektedir. TNP haritaları multigenik hastalıkların doğasının araştırılmasında önemli bilgi sağlamaktadır.

## 2.1. Genetik Belirteçler

### 2.1.a. Restriksiyon Parçaları Uzunluk Polimorfizmi

(Restriction Fragment Length Polymorphism = RFLP)

İnsan genomu boyunca, özellikle kodlayıcı olmayan bölgelerde, her 200 nükleotitte bir dizi farklılığı görülmektedir. Bu dizi farklılıkları tek nükleotit değişimleri olabildiği gibi, bir veya birden fazla nükleotitin delesyonu veya insersiyonu şeklinde de olabilmektedir. Bu değişimler bir restriksiyon enziminin kesim noktasını ortadan kaldıradığı gibi yeni bir kesim bölgesi de oluşturabilmektedir. Bu şekilde restriksiyon enzimleri

kesim noktalarında oluşan varyasyonlar nedeniyle açığa çıkan parça uzunluklarındaki farklılıklar, RFLP olarak adlandırılmaktadırlar. İnsan genomunda yaygın görülen RFLP'lerin binlercesi tanımlanmıştır. RFLP'ler, kodominant mendelyen kalıtım modeli gösterdiklerinden, genomda belli bir lokusa ait ailesel allellerin anneye (maternal) veya babaya (paternal) ait olduğunu ayırt etmede yardımcı olmaktadır. Bir ailede genetik hastalıkların nesilden nesile geçişini takip etmek amacıyla belirleyici olarak kullanılmaktadırlar. RFLP'ler, aynı zamanda genetik bağlantı haritalarının oluşturulmasında da kullanılan birinci nesil genetik varyasyonlardır. White ve arkadaşları bu polimorfik belirteçleri kullanarak insan kromozomlarının genetik haritasını oluşturmuş, araştırmacıların kullanımına sunmuşlardır (10-12).

#### 2.1.b. Kısa Ardışık Tekrarlar (Mikrosatelit)

(Short Tandem Repeat = STR (Mikrosatellit))

İnsan genomunda rastlanan orta sıklıkta tekrarlanan DNA baz dizileri, genellikle ya ardışık tekrarlanan ya da serpiştirilmiş diziler olarak genomda bulunmaktadır. Kodlamayan bölgede, değişik motif ve uzunluklarda (2-10 baz çift) ardışık, orta sıklıkta tekrarlayan nükleotit dizileri mikrosatelit olarak adlandırılmaktadır. Genom boyunca dağılmış durumda olan mikrosatellitlerin bir DNA bölgesindeki tekrar sayısı bireyler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, insanlarda en yaygın mikrosatelit ikili nükleotit "CA"<sub>n</sub> tekrarlarıdır ve tekrar sayısı genellikle 5 ve 50 arasında değişmektedir. Mikrosatellitlerin allel sayıları bu bölgelerin mutasyon oranları yüksek olduğu için çoğunlukla biallelik olan diğer yaygın polimorfizm çeşitlerinden üç kat daha fazla bilgilendirici olmaktadır. Bu nedenle mikrosatellitler genetik bağlantı ve evrimsel analizlerde sıklıkla kullanılmıştır (13).

1985'ler de Polimeraz zincir tepkimesinin (Polymerase Chain Reaction- PCR) geliştirilmesi, DNA analiz işlemlerinin hacim ve boyutlarının artışına

neden olmuştur. Southern blot teknolojisi temelli RFLP analizleri 1990'larda yerini PCR temelli mikrosatelit analizlerine bırakmıştır. Mikrosatelit belirteçlerle yapılan çalışmalarda çok az miktarda DNA'ya ihtiyaç duyulması ve yüksek işlem hacimli sistemlere adaptasyon kolaylığından dolayı, mikrosatellitler bağlantı analizlerinde ve popülasyon genetiğinde başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Heterozigotluk oranları fazla olan mikrosatellitler, paternal alleler için büyük oranda ayırtedici ve bağlantı analizlerinde oldukça bilgilendiricidirler.

Mikrosatellitler ilk keşfedildikleri dönemde bazı bilim adamları tarafından işe yaramayan diziler olarak nitelendirilmişlerse de, son yıllarda yapılan çalışmalar ile bu dizilerdeki değişikliklerin özellikle ileri yaşlarda görülen sinir sistemi hastalıklarında etkin olduğu, diğer bazı organizmalarda da gen ifadesinde yer aldığı ve bazı durumlarda ise kodladığı protein üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Huntington hastalığında (HD) 10-35 olan CAG tekrarlarının 40'ı aşığı bilinmektedir. Normal FMR1'de 6 ve 35 GCC tekrarı bulunurken, hastalık durumunda 200 kez tekrar ettiği tespit edilmiştir (14).

#### 2.1.c. Tekli Nükleotit Polimorfizmi (TNP)

(Single Nucleotide Polymorphism = SNP)

2000'li yılların başlarından itibaren TNP belirteç (dördüncü nesil) çalışmaları yoğunluk kazanmıştır. Genom boyunca her 200-300 baz çiftinde bir görülen ve sıklıkları sebebiyle genomda bulunan en informatif yapı olan TNP'ler popülasyon genetiği için, özellikle çeşitli hastalıklara ait bazı genlerin lokalizasyonlarının tespitinde etkin olarak kullanılmaktadır. Yüksek işlem hacimli TNP tiplene platformlarının geliştirilmesi ve elde edilen bilgilerin Uluslararası TNP veri tabanlarına aktarılması ile TNP'lerin yaygın hastalıklarla, ilaçlara verilen cevaplarla ilişkilendirme çalışmaları ivme kazanmıştır (15). 2008 yılında (dbSNPBuild 129) kataloglanan TNP sayısı 11 milyon iken 2012 yılında (dbSNP Build 137)-54 milyon olmuştur (16).

### 2.1.d. Kopya Sayısı Varyasyonu (KSV)

(Copy Number Variation = CNV)

İGP ile insan genomunun dizilenmesinin tamamlanmasıyla normal bireylerin genom topografyalarında yapısal farklılıklar olduğu ortaya konmuştur. Genomda (DNA) popülasyonlar arasında 0-13 gen kopyası içeren alleler rapor edilerek “Kopya Sayısı Varyantları” (KSV) olarak tanımlanmıştır. Delesyon, insersiyon, inversiyon, duplikasyon veya kompleks rekombinasyonlar sonucunda bireyler arasında bir kilobazdan birkaç megabaza kadar değişken bölgeler (segment) KSV'lar olarak tanımlanmıştır (17).

Kopya sayısı varyantlarını tanımlamak için başlatılan “İnsan Kopya Sayısı Varyasyonu Projesi” ile insan genomunun yaklaşık %12'sinin KSV olduğu ve bu KSV'lerin hastalıklara neden olduğu düşünülmüştür (18).

Bazı çalışmalarda insan genomunda KSV'ler nöropsikiyatrik, bağışıklık, enfeksiyon ve kardiyovasküler gibi yaygın hastalıklarla ilişkilendirilmiş, diğer çalışmalarda ise KSV'lerin yaygın hastalıklarla ilişkisi doğrulanamamıştır (19, 20). Yaygın hastalıklardaki KSV'lerin patogenezi tartışmalı olsa da, bazı farmakogenetik genlerin ilaç etkileşiminde ve toksisitede rol oynadığı bilinmektedir.

### 3. GENOM PROJE VERİTABANLARI

1953 yılında James D. Watson ve Francis Crick'in DNA'nın yapısını çözmesinden sonra insanoğlu bu yapıyı oluşturan alfabenin şifreli dizilimlerinden meydana gelen kelime ve deyimleri çözmeye yönelmiştir. 1985'den sonra konuşulmaya başlanan İGP ile ortaya çıkacak veri yığınının bilgisayar ortamına taşınmasının önemini farkederek ABD Sağlık Bakanlığı (National Institute of Health-NIH) biyoteknolojik veri tabanlarının tutulması için 1988 yılında Ulusal Biyoteknoloji Veri Bankasını (National Center for Biotechnology Information-NCBI) kurmuştur. NCBI bünyesinde Tek Nükleotit Polimorfizmleri ve diğer

varyasyonların tutulduğu dbSNP (Database of Short Genetic Variations-dbSNP) veri tabanı, büyük ölçekli varyasyonların kataloglandığı dbVAR (Database of Genomic Structural Variation-dbVar), genotip ve fenotip ilişkilerinin tutulduğu dbGAP (Database of Genotypes and Phenotypes- dbGaP) gibi varyasyon veritabanları bulunmaktadır (Tablo 2).

Genom verilerinin rafine edilerek birarada tutulduğu en önemli referans veri tabanlarından biri olan Ensembl, EMBL-EBI (The European Molecular Biology Laboratory-The European Bioinformatics Institute) ve Wellcome Trust Sanger Enstitüsünün ortak bir projesidir. Ensembl (EBI) geniş kapsamlı bir veri tabanıdır. Organizmaların genetik özelliklerinin yanı sıra birçok uygulamayı da içinde barındırmaktadır. Bu veri tabanında ileri seviyedeki kullanıcılara veri tabanı üzerinden kendi öngördükleri parametrelerle araştırma yapabilme olanağı da sunulmaktadır. Bu çerçevede kullanıcıların kendi özel betimlemelerini genom üstüne eklemesi mümkündür (Tablo 2).

University of California, Santa Cruz (UCSC)'daki insan genomu ve diğer birçok organizma genomu için resmi, referans ve taslak DNA dizilerini içermektedir. Araştırmacılar bu sayfayı bilinen gen dizilerine, tahmini gen dizilerine, ekspresyonları ile ilgili bilgilere, türler arası karşılaştırmalı bilgiye, tek nükleotit varyasyonlarına ve daha birçok bilgiye erişebilmek amacıyla kullanılmaktadırlar. UCSC ayrıca yeni başlayan araştırmacılara markır dizi aranmasına, belirli bir bölge veya tüm genom hakkında açıklama elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda ENCODE ve Neandertal projelerine bağlantı sağlamaktadır (Tablo 2).

### 4. GENOM PROJESİNDEN DOĞAN YENİ PROJELER

Genom topoğrafyasının bileşenlerinden TNP'ler genom boyunca en sık görülen varyasyon türü olduklarından haritalanmaları 1998 yılından itibaren İGP'nin hedeflerinden birisi olmuştur (Tablo 3). Nisan 1999'da, 10 büyük farmakogenomik şirketi ve U.K.



Tablo 2. Genomik diziler için genom tarayıcıları

VERİ TABANLARI YAPISIAL	Databases (Örnek Veritabanları)	<b>Database of Genomic Structural Variation (dbVar)</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar</a> Bakınız-Genom Projesinden Doğan Yeni Projeler
		<b>Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP)</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap</a> Bakınız-Genom Projesinden Doğan Yeni Projeler
		<b>Database of Short Genetic Variations (dbSNP)</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp</a> Bakınız-Genom Projesinden Doğan Yeni Projeler
		<b>Genome</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome</a> 1000'in üzerinde organizmanın tüm genom verisini ve dizisini içermektedir. Hem dizilenmesi tamamlanmış hemde dizilenmesi devam eden organizmaların genomlarını temsil etmektedir. Yaşamın üç domainininin yanısıra (bakteri, arke ve ökaryotlar) birçok virüs, faj, viroidler, plasmidler ve organelleri temsil etmektedir.
	Downloads (Örnek İndirme Dosyaları)	<b>GenBank</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/</a> Sağlık Bakanlığı (National Institute of Health (NIH)) genetik dizi veri tabanı kamuya açık olan DNA dizilerinin anote edilmiş bir koleksiyonudur. Genbank Japon Veritabanı (DDBJ), Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarı (EMBL) ve NCBI Genbank'dan oluşan Uluslararası Nükleotid Dizi veri tabanı işbirliğinin bir parçasıdır. Bu üç organizasyon günlük olarak veri değişimi yapmaktadır. Genbank çoğunluğuna Nükleotid veri tabanı aracılığı ile ulaşılabilen birçok bölüm içermektedir. Expressed Sequence Tags (EST), Genome Survey Sequences (GSS) bölümlerine Nükleotid EST ve Nükleotid GSS veritabanları aracılığı ile erişilebilmektedir.
		<b>Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> İnsan gen ve genetik bozuklukları veri tabanı. NCBI; içerik desteğinin yanısıra, arama motorları ve farklı veritabanları ile de entegrasyon desteğinde sağlamaktadır. Fakat OMIM'in artık omim.org adında yeni bir adresi bulunmaktadır. Tüm kayıtları görebilmek için kullanıcı bu adrese yönlendirilmektedir.
		<b>BLAST (Veri tabanından bağımsız kullanılabilir)</b> <a href="http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&amp;PAGE_TYPE=BlastDocs&amp;DOC_TYPE=Download">http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&amp;PAGE_TYPE=BlastDocs&amp;DOC_TYPE=Download</a> Solaris, LINUX, Windows, ve MacOSX sistemlerde Lokal kullanım için BLAST çalıştırılabilirler (executable). Nükleotid, protein BLAST ve transle aramaların (translated searches) indirilmesi db altklasörü altında mevcuttur.
	Submissions (Örnek Gönderiler)	<b>FTP: BLAST Databases</b> <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/blast/db/">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/blast/db/</a> Stand-alone BLAST programları ile kullanılması için dizi veritabanları. Bu klasördeki önceden formatlanmış veritabanlarıdır ve BLAST ile kullanılmak için hazırlanmıştır.
		<b>FTP: SNP</b> <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/snp/">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/snp/</a> İndirilebilir TNP verisi
		<b>FTP: Site</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Ftp/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Ftp/</a> NCBI Veritabanları, araçları ve yardımcıları için ftp indirme sitesi
Tools (Örnek Araçlar)	TNP Gönderi Araçları, dbGaP Veri Gönderi Politikaları,...	
	<b>TNP Veri tabanına Özgü Arama Araçları</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/</a> TNP veritabanlarını araştırmak için çeşitli araçlar mevcuttur. BLAST yardımıyla genotip, metod, popülasyon, gönderici (submitter), markır ve dizi benzerliği aramasına olanak sağlamaktadır.	
	<b>1000 Genome Browseri</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/</a> 1000 Genom Projesinde ortaya çıkan varyant değerlerini (variant calls), genotip değerlerini (genotype calls) ve hizalanmış dizi okumaları gibi kanıtları interaktif grafiksel görüntüleyici yardımıyla araştırılmasını sağlamaktadır.	
	<b>Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)</b> <a href="http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/">http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/</a> Biyolojik diziler arasındaki lokal benzerliklerin olduğu bölgeleri bulur. Nükleotid veya protein dizilerini dizi veritabanları ile karşılaştırır ve eşleşmenin istatistiksel olarak anlamlılığını hesaplar. Bunların dışında BLAST gen ailelerini tanımlamaya yardımcı olmasının yanında, diziler arasında fonksiyonel ve evrimsel ilişkileri anlamlandırmak için kullanılmaktadır.	
	<b>Map Viewer</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/</a> Bir kısım (subset of organisms) birleştirilen dizilerine ve haritalarına istenilen şekillerde göz atmayı sağlar. Bir organizmanın tüm genomunu, haritasını ve yakınlaştırma ve uzaklaştırma özelliği ile ayrıntılı inceleme sağlamaktadır.	
	<b>Genome BLAST</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi</a> Genomik dizi veritabanlarından nükleotid ve protein dizilerinin karşılaştırılmasını sağlar ve BLAST algoritmasını kullanarak istatistiksel anlamlılığını hesaplamaktadır.	

Tablo 2. Genomik diziler için genom tarayıcıları (devam)

VERİ TABANLARI YAPISAL	UCSC	Genome Browser - Kromozom bölgelerini yakınlaştırmak, gezinmek, açıklamaları görebilmek.
		Blat - Araştırılan diziyi genoma hızlı bir şekilde haritalamak.
		Table Browser - Temel veri tabanına erişim sağlamak.
		Gene Sorter - Birbiriyle ilişkili genleri sıralar. Protein homolojisi, gen ekspresyon profili veya genomik yakınlığı da içeren farklı çeşitlerde ilişkiler olabilir.
		In - Silico PCR - PCR primer dizi çifti ile dizi araması yapar.
		VisiGene in situ - Görüntülerin taranması için sanal mikroskop.
	Session - Geçerli ayarları kaydetmenizi ve daha sonra çağırarak kaldığınız yerden devam etmenizi sağlar.	
	EBI (ENSEMBL)	İçerdiği organizma sayısına göre ve içerdiği bilgiye göre geniş kapsamlı bir veri tabanıdır.
	FONKSİYONEL	ENCODE
EPIGENOM		İnsan genomunda değişken metilasyon pozisyonlarını (Methylation Variable Positions (MVPs)) kataloglamayı amaçlamıştır.

Tablo 3. Genom varyasyon veritabanları

GENOM VARYASYON VERİ TABANLARI	NCBI	dbVAR - Büyük insersiyonlar, delesyonlar, translokasyonlar, ve insersiyonlar da dahil olmak üzere büyük ölçekli genomik varyasyonların kataloglandığı veri tabanıdır. dbVAR aynı zamanda tanımlanan varyantların fenotip bilgileri ile ilişkilerini tutar.
		dbGAP - Genotip ve Fenotip ve fenotip ilişkilerinin interaksyonunu araştıran çalışmaların sonuçlarını tutar. Genom boyunca çalışmalar, tıbbi amaçlı dizileme moleküler teşhis için yapılan analizlerin yanısıra, genotip ve klinik olmayan özellikler arasındaki ilişkileri tutar.
		dbSNP - TNP, mikrosatelitler, küçük ölçekli insersiyon ve delesyonları içerir. Popülasyona özgü frekans ve genotip verileri, deneysel şartlar, moleküler içerik ve hem nötral hem de klinik mutasyonlar için haritalama bilgilerini içermektedir.
	HapMap	İnsan genomunda Minör Allel Frekansı %5'in üzerinde olan (MAF > 0,05) varyasyonların tamamının ortaya konulması kromozomlar üzerinde birbirleriyle ilişkili lokuslardaki allel kombinasyonlarının (Haplotip) ortaya konularak Haplotip haritalarının ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.
	1000 Genom	Genotip ve fenotip ilişkilerinin araştırıldığı proje ile farklı popülasyonlar özgü düşük frekans ve nadir varyantların araştırılması amaçlanmıştır (MAF 0,5% - 5% ve MAF < 0,5%).

<sup>a</sup>Minör Allel Frekansı (MAF) popülasyonda tanımlanan TNP'nin az yaygın allelin frekansına verilen addir. HapMap Projesinde MAF 0,05 ve üzeri seçilmiştir. 1000 Genom Projesinde MAF 0,05 ve altı seçilmiştir.

Wellcome Trust Philanthropy Arthur L. Holden'in liderlik ettiği 300.000 ortak TNP haritalandığı bir konsorsiyum oluşturulduğunu ilan etmiştir (2012 itibarıyla -54 milyon TNP- dbSNP Build 137). Tek gen hastalığına sebep olan geleneksel gen yakalama metotları ile kompleks hastalıkların çok

azı yakalanabildiğinden, TNP haritaları kullanılarak TNP'ler arasındaki istatistiksel ilişkilerin çalışılması ve değerlendirilmesi kanser, diyabet gibi çoklu gen hastalıklarının tanımlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

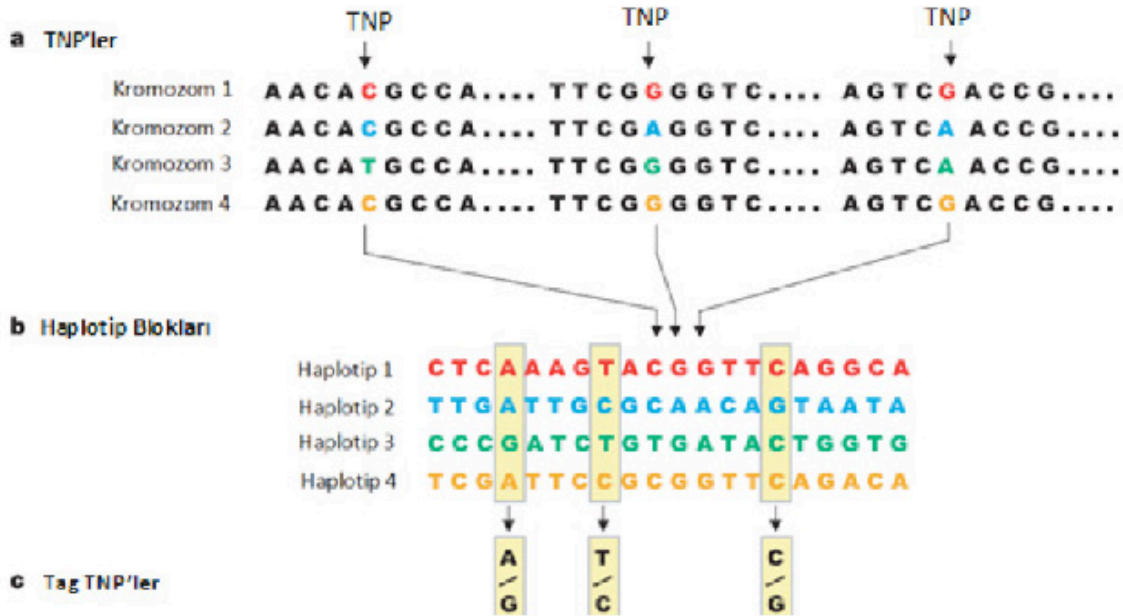
#### 4.1. HapMap

2003 yılında İGP ile insan genomunun tamamının dizilenmesi sonucunda, genomun ancak %0,1'inin bireyler arası farklılık arz ettiği ortaya konmuştur. Sağlık, hastalık, ilaca cevap gibi konularda etkin olan ve çevresel faktörlerden etkilenen genlerin araştırmacılar tarafından belirlenebilmesi için 2002 Ekim ayında İngiltere, ABD, Kanada, Japonya, Nijerya ve Çin`den 200 bilim adamının çalıştığı, bir özel-kamu ortaklığı olan Uluslararası HapMap Konsorsiyumu "HapMap" oluşturulmuştur. Araştırmacılar için önemli bir kaynak olmayı hedefleyen HapMap Projesi ile yaygın DNA dizi varyasyonlarının modelinin çıkartılması suretiyle haplotip (Şekil 2) haritalarının ortaya konması amaçlanan proje üç aşamada (Tablo 4) yürütülmüştür (21-23).

HapMap projesi sonucunda ortaya konan veriler ilk olarak medikal genetik çalışmaların, analiz ve tasarlanmasına rehberlik etmek için üretilmiştir. Proje genom boyunca ilişkilendirme çalışmalarının tasarımı ve uygun analiz metodlarının geliştirilmesi için gerekli ana yapıyı oluşturmuştur. Ayrıca popülasyonların evrimsel ve tarihsel olarak geçirdikleri süreçlerin analizi için de önemli bir kaynak bilgiyi temsil eden HapMap projesi popülasyon genetikçileri için de büyük önem arz etmektedir.

Sonuç olarak HapMap Projesi ile:

- Korelasyon ve frekans hesapları kullanılarak popülasyonlara özgü varyasyonlar ortaya konmuştur,
- Assosiyasyon çalışmaları ile bağlantı (linkage) analizleri için gerekli tüm genom taramasına imkan veren araçlar sağlanmıştır.



Şekil 2. TNP, Haplotip, Tag TNP<sup>1</sup>

- TNP'ler:** 4 farklı insana ait aynı lokasyonda dört kromozomal bölgedeki TNP'ler. Dizinin çoğunluğu aynı olmasına rağmen varyasyonun olduğu 3 farklı baz gösterilmiştir. Her TNP 2 allel olasılığına sahiptir. 1. TNP'te C ve T alleleri mevcuttur.
- Haplotip Blokları:** Haplotip blokları yanyana TNP'lerin kombinasyonudur. Örnek olarak 20 TNP bloğu temsili olarak gösterilmektedir, panel a'daki 3 temsili TNP b'de işaretlenmiştir. Bu panelde popülasyon üyeleri genelde 1-4 haplotipini göstermektedir.
- Tag TNP'ler:** Bu 20 TNP içerisinde 3 tanesi 4 Haplotipi benzersiz olarak tanımlamaktadır. Eğer bir kromozomda A-T-C deseni var ise bu örnek haplotip1 olarak saptanır. (The International HapMap Project, December 2003).

#### 4.2. 1000 Genom Projesi

İGP'nin 2003 yılında tamamlanmasından sonra 2004 yılında, sentez ile dizileme (sequencing by synthesis) esasına dayanan yeni nesil dizileme teknolojisi sayesinde, dizilenen insan genomu sayısı artmaya başlamıştır. Yeni dizileme teknolojisi ile genom varyasyon boyutunun netleştirilebilmesi için büyük ölçekli genom dizilim verisine ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Bu sebeple 1000 Genom Projesi olarak adlanan insan genetik varyasyonun düşük frekanslı

nadir varyantların araştırılarak (MAF %0,5 - %5 ve MAF < %0,5) detaylı bir kataloğunun oluşturulacağı yeni bir uluslararası işbirliği planlanmıştır (Tablo 5). Oluşturulan katalog ile genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ve diğer medikal araştırmaların desteklenmesi amaçlanmıştır (24).

1000 Genom Projesi'nin temel amacı farklı popülasyonlara özgü farklı DNA polimorfizm bilgisini sağlamak olmuştur. Bugünkü yüksek işlem hacimli dizileme teknolojileri sayesinde beş ana popülasyon

**Tablo 4.** HapMap Projesi Aşamaları (21-23).

	Faz 1 (21)	Faz 2 (22)	Faz 3 (23)
<b>Örnekler ve Popülasyon Çeşitleri</b>	269 örnek (4 grup <sup>b</sup> )	270 örnek (4 grup <sup>c</sup> )	1,115 örnek (11 grup <sup>d</sup> )
<b>Genotipleme merkezleri</b>	HapMap International Consortium	Perlegen <a href="http://genome.perlegen.com">http://genome.perlegen.com</a>	Broad & Sanger <a href="http://www.sanger.ac.uk/humgen/hapmap3/">http://www.sanger.ac.uk/humgen/hapmap3/</a>
<b>Genotiplenen TNP</b>	~1 M	~3.1 M (faz I+II)	1.6 M (Affy 6.0 & Illumina 1M)

<sup>b</sup> 1. Faz: (1) Nijerya, Ibida Yoruba'dan 90 birey 30 ana-baba-çocuk üçlüsü (2) USA, Utah'dan 90 birey (30 üçlü) [the Centre d'Etude du Polymorphisme Humain collection (CEU)'dan] (3) 45 Çin, Beijing'deki, Han Çinlileri (kısaltma CHB) (4) 44 Japonya, Tokyo'dan Japonlar (JPT).

<sup>c</sup> 2. Faz: (1) Nijerya, Ibida Yoruba'dan 90 birey 30 ana-baba-çocuk üçlüsü (2) USA, Utah'dan 90 birey (30 üçlü) [the Centre d'Etude du Polymorphisme Humain collection (CEU)'dan] (3) 45 birbiriyle ilişkisiz Çin, Beijing'deki, Han Çinlileri (kısaltma CHB) (4) 45 birbiriyle ilişkisiz Japonya, Tokyo'dan Japonlar (JPT).

<sup>d</sup> 3. Faz: (1) ASW (A): Güneybatı USA' de Afrika kökenliler 90 birey (2) CEU (C): CEPH koleksiyonundan Kuzey ve Batı Avrupa kökenli Utah sakinlerinden 180 birey (3) CHB (H): Çin, Beijing'deki Han Çinlilerinden 90 birey (4) CHD (D): Denver Colorado metropolitenindeki Çinlilerden 100 birey (5) GIH (G): Teksas, Houston'da yaşayan Gujarati Hintlilerden 100 birey (6) JPT (J): Japonya, Tokyo Çinlilerden 91 birey (7) LWK (L): Webuye, Kenya'da yaşayan Luhya kabilesinden 100 birey (8) MEX (M): California, Los Angeles'da Meksika kökenli 90 birey (9) MKK (K): Kinyawa, Kenya'da yaşayan Maasai'lerden 180 birey (10) TSI (T): İtalya'daki Toskanalılardan 100 birey (11) YRI (Y): Nijerya, Ibida'da yaşayan Yorubalılardan (Batı Afrika) 180 birey.

**Tablo 5.** 1000 Genom pilot proje aşamaları

Pilot Proje Aşamaları	Örnek Sayısı	Dizileme	Kapsama (Coverage)	Durum
1	179 <sup>e</sup>	tüm genom	low 2-6X	Ekim 2008'de tamamlandı
2	2 aile <sup>f</sup>	tüm genom	high coverage - ortalama ~ 42X	Ekim 2008'de tamamlandı
3	7 popülasyondan 697 <sup>g</sup>	8,140 ekzon dizilemesi	(~50X, Haziran 2009'da tamamlandı)	Haziran 2009'da tamamlandı

<sup>e</sup> akrabalığı olmayan 59 YRI'lı örnek, akrabalığı olmayan 60 CEU, akrabalığı olmayan Beijing'den 30 Han Çinlisi (CHB) ve akrabalığı olmayan Tokyo'dan 30 Japon örnek (JPT).

<sup>f</sup> 2 anne/baba/çocuk üçlüsü 6 kişi (Ibadan Nijeryadan bir Yorubalı (YRI); Utah'dan bir Avrupa kökenli (CEU)).

<sup>g</sup> Afrikadan 7 Popülasyon (YRI, Webuye-Luhya, Kenya (LWK)), Avrupalı (CEU, İtalya-Toskana (TSI)) ve Doğu Asyalı (CHB), JPT, Colorado kökenli, Denver Çinlileri (CHD).



hedeflenmiştir. Bu nedenle fenotipi etkileyen fakat hastalığa neden olmayan aday TNP'lerin tanımlanması için detaylı çalışılmıştır (28). 2002 yazında 190,562 genetik varyasyonun saklandığı, veri yönetim ve veri dağıtım kısımlarından oluşan web sitesi: <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/> araştırmacıların kullanımına açılmıştır (29).

Günümüzde Japon TNP veri tabanı (JSNP database), geriyatrik araştırmalar için Japon TNP veri tabanı (JG-SNP), insan mitokondriyal genomu TNP veri tabanı (mtSNP) ve protein polimorfizm veri tabanını (dbprop) bir arada tutan bir Japon veri tabanı network internet sitesi de <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/mission.html> olarak oluşturulmuştur.

#### 4.3.b. Pan-Asya TNP Genotip Veri tabanı (PanSNPdb)

HapMap'te kullanılan veri yığınının var olan bütün popülasyonları temsil etme olasılığının neredeyse yok denilecek kadar az olması varsayımından yola çıkarak, Pasifik Pan-Asya girişimi adı altında araştırmacılar HapMap'den elde edilen verilerin kendi popülasyonlarını ne ölçüde temsil ettiğini araştıran bir grup oluşturmuştur.

Pasifik Pan-Asya TNP Girişimi aracılığıyla Çin, Hindistan, Endonezya, Kore, Malezya, Nepal, Filipinler, Singapur, Tayland ve Tayvan merkezli enstitülerdeki bilim adamları tarafından 18 Kasım 2004 yılında resmîyet kazandırılan projenin iki yıldan fazla süreceği, maliyetinin ise üç milyon dolar olacağı öngörülmüştür (30, 31).

HUGO Pan Asya TNP konsorsiyumu tarafından Asyalıların genetik varyasyonu ile ilgili, bugüne kadar en fazla örnekle yapılmış olan bir çalışmadır. Çalışma sonucunda oluşturulan PanSNPdb veri tabanı (<http://www4a.biotech.or.th/PASNP>) bu örnek verilerini ve bu verilere özgü çeşitli analizleri içermektedir. PanSNPdb LD modeli, haplotip dağılımı ve KSV'lerini de içerecek şekilde Asya insanının popülasyon yapısını ortaya koyan değerli bir kaynaktır. Buna ilave olarak PanSNPdb genetik

varyasyonlar açısından kapsamlı bir kaynak olmakla birlikte HapMap3, JSNP, dbSNP, DGV (Database of Genomic Variants) gibi TNP ve KSV veritabanları ile interaktif bir karşılaştırma sağlamaktadır (32).

#### 4.3.c. Çin İnsanı Genom Varyasyonu Projesi (CGHDP)

Çin, 2012 yılı sonu itibarıyla 1,354 milyar insanı ile dünyanın en fazla nüfus yoğunluğuna sahip ülkesidir (33). Eylül 1998 "The Chinese Human Genome Diversity Project"de belirtildiği üzere 1998 yılı itibarıyla yaklaşık 5,8 milyar olan dünya nüfusunun resmi olarak tanınan 56 alt popülasyon ile beşte birini Çin oluşturmaktadır. Araştırmacılar CGHD Projesi ile mikrosatelitleri kullanarak popülasyon tabakalanmasını ortaya koymaya çalışmışlardır. Çin'de yaşayan 56 alt popülasyonun en geniş olan Han grubu çoğunluğunun nüfusu bir milyardır (toplam nüfusun %90). 55 azınlık grup ise kalan 100 milyon kişi ile temsil edilmektedir.

Çin Genom Varyasyon Projesi kapsamında yapılan karşılaştırmalı araştırmalar önemli genetik farklılaşmaları işaret etmiştir. Coğrafi yakınlıktan dolayı farklı popülasyonlar arası fazla gen akışı sağlandığından Doğu Asya popülasyonları arasında beklendiği üzere küçük genetik farklılaşmalar görülmüştür. Bu grubun en yakın genetik komşuları ise Amerika yerlileri olarak saptanmıştır. Avustralya yerlileri ve Yeni Gine'liler tarafından oluşturulan küçük bir küme, genetik olarak biraz daha az yakın olanları oluşturmuştur (13).

#### 4.3.d. Asyalıların Diploid Genomlarının Dizilenmesi (Yanhuang Project)

Yeni nesil dizileme teknolojisinin hayata geçmesiyle, ilk büyük hacimli tüm genom dizileme projesi olan, Yanhuang (YH) Projesi Çin'de başlatılmıştır. Beijing Genomik Enstitüsü tarafından 8 Ocak'da ilan edilen projede başlangıç olarak üç yıl içerisinde 100 Çinlinin tüm genomunun dizilenmesi, tamamlandıktan sonra popülasyon alt grupları

dahil diğer Asya ülkelerinden binlerce insanın daha genomunun dizilenmesi ve daha uluslararası bir proje ile 1000 kişinin daha (1000 genom = Genom Projesi ve Multigenome Project) genomunun dizilenmesinin amaçlandığı duyurulmuştur (34).

11 Ekim 2007 tarihinde Shenzhen'deki Beijing Genomik Enstitüsü tarafından Asya popülasyonunun temsilcisi olan Han Çinlilerinin ilk kez diploid genom dizilenmesinin tamamlandığı duyurulmuştur (35).

#### 4.3.e. Hindistan Genom Varyasyon Veri tabanı (IGVDB)

Hindistan, Nisan 2013 yılı itibarıyla 1 milyar 234 bin olan nüfusuyla dünyanın en kalabalık ikinci ülkesidir (36). Hindistan popülasyonu kabile içi evlenen yüzlerce grupta birlikte 4.693 komüniteden oluşan, 325 dilin ve 25 alfabenin kullanıldığı bir çeşitliliğe sahiptir. IGVDB, bu çeşitliliğin genom düzeyindeki etkilerini araştırmak ve bazı kompleks hastalıklara ilişkin sorulara farmakogenomik açıdan cevap bulabilmek için Hindistan Genom Çeşitlilik (IGV) Konsorsiyumu tarafından yapılan bir çalışmadır. IGV Projesi tahmini ilaç seçimi için Hindistan alt popülasyonuna ait gen tekrar bölgelerini ve TNP'leri kullanarak bilgilendirici belirteçler oluşturmayı amaçlamıştır (37).

Proje başlangıcında amaçlara uygun olarak farklı alt popülasyonlardan 15,000 örnek toplanarak, yaygın hastalıklar ve ilaca cevapla ilişkili yaklaşık 1000 gen seçilmiş ve gen başına yaklaşık 5-10 bilgilendirici belirteç belirlenmiştir (37).

Projenin amaçları arasında:

(i) Yeni ve daha önceden saptanmış TNP ve mikrosatelit allel frekanslarının hesaplanması,

(ii) Haplotiplerin oluşturulması,

(iii) Hindistan alt popülasyonları arasında, gen içinde ve genler arasındaki LD mesafesinin belirlenmesi bulunmaktadır. Projenin nihai hedefi ise Hindistan halkının DNA varyasyon veri tabanını oluşturarak hastalıklara yatkınlık, beklenmeyen yan etkiler ve popülasyon göçleri gibi durumlar için

insan biyolojisinin anlaşılmasını sağlamak ve bu veri tabanını (<http://www.igvdb.res.in>) araştırmacıların hizmetine sunmaktır (37).

Hindistan popülasyonunun çeşitliliği göz önüne alınarak hedeflenen sonuçlar:

(i) Tüm genetik varyasyonun yakalanabildiği popülasyon altyapısına ait kompozisyonu tanımlamak,

(ii) Hindistan popülasyonunun tamamını temsil eden TNP'leri temsilen küçük bir TNP paneli kompozisyonu belirlemektir (37).

#### 4.3.f. Singapur Genom Varyasyon Projesi:

Üç Güneydoğu Asya Popülasyonunun Haplotip Haritası

Singapur Genom Varyasyon Projesi (SGVP) Güneydoğu Asya'daki Çin, Malaya ve Hintli 268 örnekten dizilenen 1,6 milyon TNP veri tabanında toplanarak (<http://www.statgen.nus.edu.sg/cgi-bin/gbrowse/sgvp>) bilim insanlarının kullanımına sunulmuştur. Veri tabanı HapMap projesine benzer olarak allel frekansları, bağlantı dengesizliği (Linkage Disequilibrium (LD)) değerlendirmeleri ve rekombinasyon oranlarını içeren genotip ve haplotip veri bilgilerini ve özetlerini kataloglamaktadır (38).

#### 4.3.g. Estonya Genom Projesi

Avrupa gen havuzu içerisinde oldukça küçük bir bölümü temsil eden Estonyalıların kendi ulusal gen havuzlarını oluşturma amacıyla başlatılan Estonya Genom Projesi (EGP), Estonya hükümeti ve Estonya Genom Kurumunun (EGK) anlaşması sonucunda 1999 Mart ayında planlanmaya başlanmıştır. Başarıya ulaşmanın ana unsurlarından biri olan kamu-özel sektör birlikteliği EGK ve US = Amerika kökenli EGeen arasında kurulmuştur. Proje kapsamında 2000 yılında 1,4 milyon olan toplam nüfusun %75'i olan 1 milyon kişinin genotiplenmesi amaçlanmıştır.

Proje ile Estonya popülasyonuna ait fenotip-genotip verilerini içeren veri tabanının (<http://www.geenivaramu.ee/en>) EGP adı altında

kurularak genetik, sağlık ve yaygın hastalıkların çalışılması için araştırmacıların kullanımına sunulması hedeflenmiştir. Ayrıca Estonya popülasyonunun sağlık taramasının büyük ölçüde tanımlanması, doku örneklerin toplanması, LD haritalarının çıkartılması, veri erişiminin sağlanacağı ve pazara sunulacak genom projesi ürünlerine ait yazılımların geliştirilmesi, büyük ölçekte genomün toplum sağlığına getireceği sistematik avantajların pratikte uygulanabilmesi de projenin hedefleri arasında ele alınmıştır.

Yapılan araştırmalar, Estonya popülasyonunun tüm Avrupa popülasyonunun iyi bir temsilcisi olduğunu göstermiştir. Araştırmalar ile Estonya ve diğerlerinin (Caucasians) genotip verileri ve 22. kromozoma ait LD haritası Estonya'lularla Avrupa popülasyonları arasında oldukça küçük farklılıklara işaret etmiştir (39).

Yukarıda bahsi geçen genom projeleri dışında İranlıların genetik geçmişini araştırmak üzere başlatılan ve halen devam eden İran Genom Projesi, Afrikalı-Amerikalılar Vakfı tarafından desteklenen Afrikalı-Amerikalıların Afrika kalıtım miraslarının araştırıldığı Afrika Genom Projesi ve Türkiye Genom Projesi gibi genom projeleri de bulunmaktadır (40-42).

## SONUÇ

İnsan Genom Projesi 1990 yılında başlatıldığında dünya kamuoyunda projenin bitiminde ortaya çıkarılacak bilgi ile yaşamın şifresinin çözüleceği ve bunun sonucunda da birçok hastalığın çaresinin bulunmuş olacağı beklentisi oluşmuştu. Proje genel hatları ile 2003 yılında bitmiş olmasına rağmen bu beklentiye yaklaşıldığını söylemek mümkün değildir. Bugün yeni ileri teknolojilerle daha kapsamlı, daha büyük, daha farklı içerikteki genom projeleri (Epigenom, 1000 genom = Genom, Encode vb.) yürütülmektedir. Bu durum bütün araştırmaların boşuna yapıldığı yanılgısını ortaya çıkarmamalıdır. Bunun sırrı henüz biyolojinin kanunlarının bütünüyle yazılmamış olmasında saklıdır.

Yeryüzü şartlarında temel kanunları keşfedilmiş olan matematik, fizik ve kimya bilimlerine karşılık

biyoloji halen birçok bilinmezi içermektedir. Zira elde biyolojiye ait ne bütün modelleri oluşturacak veri setleri, ne de bu çerçevede bahsi geçen modellerin hesaplanabilir kuralları mevcuttur. İşte bu nedenledir ki, yalnızca anonim birkaç insanın genom dizisini deşifre etmiş olan İGP tek başına yukarıda ifade edilen beklentiye karşılayamamıştır. Esas itibarıyla bu sonuç yaşam bilimciler için bir sürpriz olmamıştır. Onlar İGP'nin bitişini takiben daha sistematik, daha yüksek rezolüsyonlu, daha büyük kapsamlı veri üretecek teknolojilere ihtiyaç duyacaklarını öngörmüşlerdi. Nitekim 2000'li yıllardan itibaren hem genetik teknolojiler hem de ortaya çıkan dev veri yığını depolayabilen ve hesaplayabilen bilişim araç ve teknolojileri ivmesel bir hızla gelişti.

Genom projeleri ile üretilen verilerden yaşam bilim modellerinin oluşturulabilmesinin ilk aşaması, bu verilerin uygun veri tabanlarında saklanması ve kategorize edilmeleri idi. Bu amaçla Genbank (genome, dbSNP, dbGaP vb.), HapMap, 1000 Genom, Encode veritabanları oluşturulmuştur. Genom projeleri ve münferit genetik araştırmalar sonucunda açığa çıkan popülasyonlar arası genetik çeşitliliğin insanoğlunun yaşam kalitesi üzerindeki olası etkilerinin derinliğinin araştırılması amacı ile bu genel veritabanlarının dışında popülasyona özgü veritabanları da oluşturulmuştur.

Bütün bu veriler ve veri tabanları analizlerinin bir hedefi de günümüzde "kişisel tıp" olarak isimlendirilen ve tüm sağlık sorunlarını bireysel düzeyde ve en etkin yolla çözmeyi amaçlayan analiz yöntemlerinin geliştirilmesidir. Bu doğrultuda yapılacak olan araştırmalar, hasta olan kişinin en kısa sürede, en etkin yöntemlerle tedavi edilmesini, hastalığa yakalanmadan, gelecekte kendisinde oluşabilecek hastalıkların saptanmasına, bu hastalıklara karşı "kişisel koruyucu tıbbın" geliştirilmesine olanak sağlayabilecektir.

Dünyada bölge bazlı nadir (%0,5 - %5 ve <0,5) varyantlar çalışılmaya devam ederken Türkiye'de 2010 yılında Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü araştırmacılarının önderliğinde



genom boyunca dizileme ve biyoinformatik analizlerini içeren bir proje başlatılmıştır. Boğaziçi Üniversitesi Türkiye Genom Araştırması tarafından sürdürülen bu proje kapsamında 16 örneğin genomunun tamamının yeni nesil DNA dizileme yöntemi ile belirlenmesi, TNP, KSV ve yapısal çeşitliliklerin saptanmasına çalışılmaktadır. Uluslararası çalışmalar ile kıyaslandığında görünen odur ki 16 kişinin genom dizilenmesi ancak önemli bir başlangıç olarak kabul edilebilir.

Tüm bu sebeplerden dolayı öncelikle yaygın varyantların tanımlanabilmesi ve tüm genom dizilemesi tamamlanan 16 kişi ile karşılaştırılabilmesi için bir yandan bu sayının artırılması diğer yandan da Türkiye’de bugüne kadar analiz edilmiş yüksek işlem hacimli örneklerin veritabanlarında biraraya getirilerek Türk popülasyonuna özgü TNP haritalarının oluşturulabilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu tip çalışmalarda, istatistikçilerin deney tasarımından, uygun istatistiksel yöntemlerin seçilmesine veya yeni yöntemlerin geliştirilmesine, veri analizlerinden, sonuçların yorumlanmasına kadar bir çok konuda projeye dahil olması da büyük önem taşımaktadır. Örneklem sayısının, ana kütle ve örneklemin özelliklerinin, araştırma hipotezine uygun grupların belirlenmesi vb. konularda çalışmanın başından itibaren istatistikçilerin fikri alınmalıdır.

Küreselleşen dünyada, bireyselleşen tedavi yöntemleri için yapılan çalışmalarda ilk olarak farklı genom projeleri ile genom boyunca yaygın varyantların tanımlanmasına, günümüzde ise nadir varyantların ortaya konmasına dair çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Dünya üzerinde bilgi ve teknoloji sahibi hemen her popülasyon kendi varyasyon haritalarını ABD ve/veya Avrupa merkezli çalışmalarla kıyaslayarak genomik bilginin globalliğini araştırmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmalar ile kendi popülasyonlarının ne ölçüde temsil edildiğini de incelenmektedir. Bu çalışmalar sonucunda ortaya konan hastalık genotip ilişkileri sayesinde klinik olarak ortaya konan tedavi yöntemlerinin seçimi, ilaç doz ayarlamaları ile ilgili çalışmalar yürütülebilmektedir. Sonuç olarak, bu yeni bilgiden ülkemizin de faydalanabilmesi için yeterli örnek grupları ile çalışarak tüm genom dizileme çalışmalarının yürütülmesi, bugüne dek münferit genetik araştırmalar kapsamında tanımlanmış mutasyon ve varyantların bir veri tabanında bir araya getirilmesi, yaygın varyantların ve daha sonraki çalışmalar ile nadir varyantların tanımlanması fenotip genotip ilişkilerinin ortaya konması açısından önemli ve gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.genome.gov/10001772>(Erişim tarihi: 07.08.2013)
2. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/WCPD-2003-04-21/pdf/WCPD-2003-04-21-pg440.pdf> (Erişim tarihi: 07.08.2013)
3. <http://www.phgfoundation.org/news/8538> (Erişim tarihi: 07.08.2013)
4. Kidd JM, Cooper GM, Donahue WF, Hayden HS, Sampas N, Graves T, et al. Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. Nature, 2008; 453: 56-64.
5. Cole CG, McCann OT, Collins JE, Oliver K, Willey D, Gribble SM, et al. Finishing th finished human chromosome 22 sequence. Genome Biol, 2008; 9(5): 78.
6. Akarsu N, Lüleci G. Gene Mapping: How are genes mapped, What do these maps contain, How are they interpreted. DEU Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 29-39.
7. Akarsu N. Alternative Approaches In Pediatric Ophthalmology. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci, 2005; 1(6): 70-6.
8. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/faq/snps.shtml#goals](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/snps.shtml#goals) (Erişim tarihi: 07.08.2013)
9. <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet> (Erişim tarihi: 07.08.2013)

10. White RL, Lalouel JM, Nakamura Y, Donis-Keller H, Green P, Bowden DW, Mathew CG, Easton DF, Robson EB, Morton NE, et al. The CEPH consortium primary linkage map of human chromosome 10. *Genomics*, 1990; 6(3): 393-412.
11. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis R. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Genet*, 1980; 32(3): 314-31.
12. Nakamura Y, Lathrop M, Bragg T, Jones C, O'Connell P, Leppert M. An extended linkage map for human chromosome 10. *Genomics*, 1988; 3(4): 389-92.
13. Sforza C, Luca L. The Chinese Human Genome Diversity Project. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1998; 95(20): 11501-3.
14. Klug WS, Cummings SMR. Kromozom Yapısı ve DNA Dizisinin Organizasyonu. In: Öner C. *Genetik Kavramlar*, 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003: 544-9.
15. Nakamura Y. DNA variations in human and medical genetics: 25 years of my experience. *J Human Genet*, 2009; 54(1): 1-8.
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mailman/pipermail/dbsnpannounce/2012q2/000122.html>
17. Weinshilboum R. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med*, 2003; 348: 529-37.
18. He Y, Hoskins J, McLeod H L. Copy Number Variants in pharmacogenetic genes. *Trends Mol Medicine*, 2011; 17(5): 244-51.
19. McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, et al. Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nature Genet*, 2006; 38: 86-92.
20. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 2010; 464: 713-20.
21. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*, 2005; 437: 1299-320.
22. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, 2007; 449: 851-61.
23. The International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature*, 2010, 467: 52-58.
24. The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 2010; 467: 1061-73.
25. [http://www.genomesonline.org/cgi-bin/GOLD/index.cgi?page\\_requested=GenomeMap](http://www.genomesonline.org/cgi-bin/GOLD/index.cgi?page_requested=GenomeMap)(Erişim tarihi: 07.08.2013)
26. The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 2012; 491: 56-65.
27. Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y. JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acids Research*, 2002; 30(1): 158-62.
28. Mah J. T, Chia K. S. A Gentle Introduction TO SNP Analysis. *J Bioinformatics Comp Biol*, 2007; 5(5): 1123-38.
29. Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y. JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acids Res*, 2002; 30(1): 158-62.
30. Normile D. Consortium hopes to map human history in Asia. *Science*, 2004; 306: 1667.
31. Cyranoski D. Genomics takes hold in Asia. *Nature*, 2008; 456: 12.
32. Ngamphiw C, Assawamakin A, Xu S, Shaw P. J, Yang J. O, Ghang H, et al. PanSNPdb: The Pan-Asian SNP Genotyping Database. *PLoS ONE*, 2011; 6(6): 1-7.
33. Anonim (<http://www.trthaber.com/haber/dunya/iste-cinin-nufusu-71334.html>) (Erişim tarihi: 07.08.2013)
34. Qiu J, Hayden EC. Genomics sizes up. *Nature*, 2008; 451: 234.
35. <http://yh.genomics.org.cn/> (Erişim tarihi: 07.08.2013)
36. <http://www.indiastat.com/default.aspx> (Erişim tarihi: 07.08.2013)
37. The Indian Genome Variation Consortium. The Indian Genome Variation database (IGVdb): a project overview. *Hum Genet*, 2005; 118: 1-11.
38. Teo YY, Sim X, Ong RT, Tan AK, Chen J, Tantoso E, Small KS, et al. Singapore Genome Variation Project: A haplotype map of three Southeast Asian populations. *Genome Res*, 2009; 19(11): 2154-62.
39. (<http://iranges.com/how-to-participate>) (Erişim tarihi: 07.08.2013)
40. (<http://iranges.com/how-to-participate>) (Erişim tarihi: 07.08.2013)
41. (<http://dubois.fas.harvard.edu/african-genome-project>) (Erişim tarihi: 07.08.2013)
42. (<http://turkiyegenomprojesi.boun.edu.tr>) (Erişim tarihi: 07.08.2013)

## TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled : .....

Sayın Editör,

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

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

Dear Editor,

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

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

(...)1) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...)2) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...)3) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...)4) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...)5) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

Not / Note : 1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)  
2. Formu aşağıdaki adrese faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to  
the address below by faks or mail or deliver personally.

TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

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

Tel/Phone : +90 312 565 55 79

Faks/Fax : +90 312 565 54 55

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



