



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

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

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

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 76 ■ Sayı/Number 3 ■ Yıl/Year 2019

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND  
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına

On behalf of General Directorate of Public Health

Fatih KARA, Genel Müdür (General Director)

### EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Hasan IRMAK

### EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

Demet CANSARAN-DUMAN

Hülya ŞİMŞEK

Pınar KAYNAR

### YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Mehmet Kürşat DERİCİ

Fatih BAKIR

Mestan EMEK

Fehminaz TEMEL

Selin NAR-ÖTGÜN

Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK

Şule ŞENSES-ERGÜL

Arsun ESMER

Sibel KARACA

Gülşen TOPAKTAŞ

### TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMART

Zeynep KÖSEOĞLU

Selahattin TAŞOĞLU

Gülşay GÜLTAY

## HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

### GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

### ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Asitsiz kağıt kullanılmıştır / Acid free paper is used

#### Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü / General Directorate of Public Health

İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı /

Administrative and Financial Affairs Department

#### Baskı ve Cilt / Press and Binding :

Artı6 MEDYA

Maltepe mah. Özveren Cad. 13/A/Demirtepe/Kızılay-ANKARA

Tel: +90 312 299 37 41

e-posta: filmcikis@yahoo.com

#### Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

2019

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

## ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç

Anna PAPA, Yunanistan

Aziz SANCAR, ABD

Cristina DOMINGO, Almanya

Daniel MOTLHANKA, Botsvana

Dwight D. BOWMAN, ABD

Isme HUMOLLI, Kosova

Isuf DEDUSHAJ, Kosova

Iva CHRISTOVA, Bulgaristan

Johan LINDH, İsveç

Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail

Manfred WEIDMANN, İngiltere

Paul HEYMAN, Belçika

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba

Sıraç DİLBER, İsveç

Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya

Takashi AKAMATSU, Japonya

Varalakshmi ELANGO, Hindistan

## ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Abdülkadir HALKMAN, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Ahmet KART, Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADILOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Aykut ÖZKUL, Ankara

Ayşegül GÖZALAN, Ankara

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum

Banu ÇAKIR, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Ankara

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Çağatay GÜLER, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ASLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Ebubekir CEYLAN, Ankara

Emrah RUH, Kıbrıs

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fehminaz TEMEL, Ankara

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

Gülnur TARHAN, Adıyaman

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

## ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

Hasan IRMAK, Ankara

Hasan TEZER, Ankara

Hayrettin AKDENİZ, Bolu

Hilal ÖZDAĞ, Ankara

Hülya ŞİMŞEK, Ankara

Hürrem BODUR, Ankara

Işıl MARAL, İstanbul

İ. Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir

İpek MUMCUOĞLU, Ankara

İrfan EROL, Ankara

İrfan ŞENCAN, Ankara

İsmail CEYHAN, Ankara

Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara

Koray ERGÜNAY, Ankara

Levent AKIN, Ankara

Mahinur AKKAYA, Ankara

Mehmet Ali ONUR, Ankara

Mehmet Kürşat DERİCİ, Çorum

Mestan EMEK, Antalya

Metin KORKMAZ, İzmir

Mithat ŞAHİN, Kars

Muhsin AKBABA, Adana

Murat DİZBAY, Ankara

Mustafa AKSOY, Ankara

Mustafa ERTEK, Ankara

Mustafa Necmi İLHAN, Ankara

Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Kırşehir

Mustafa Kemal BAŞARALI, Ankara

Mustafa KAVUTÇU, Ankara

Mükerrem KAYA, Erzurum

Nazan YARDIM, Ankara

Nazime MERCAN, Denizli

Nazmi ÖZER, Ankara

Nilay ÇÖPLÜ, Ankara

Nur AKSAKAL, Ankara

Nur Münevver PINAR, Ankara

Nuran ESEN, İzmir

Oğuz GÜRİSOY, Denizli

Orhan BAYLAN, İstanbul

Orhan YILMAZ, Ankara

Özlem KURT AZAP, Ankara

Pınar KAYNAR, Ankara

Pınar OKYAY, Aydın

Rahmet GÜNER, Ankara

Recep AKDUR, Ankara

Recep KEŞLİ, Afyonkarahisar

Recep ÖZTÜRK, İstanbul

Rıza DURMAZ, Ankara

S. Aykut AYTAÇ, Ankara

Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane

Sami AYDOĞAN, Kayseri

Sarp ÜNER, Ankara

Seçil ÖZKAN, Ankara

Seda KARASU YALÇIN, Bolu

Seda TEZCAN, Mersin

Selçuk KAYA, Trabzon

Selçuk KILIÇ, Ankara

Selim KILIÇ, Ankara

Selin NAR ÖTGÜN, Ankara

Sema BURGAZ, Ankara

Semra Ayşe GÜREŞER, Çorum

Sercan ULUSOY, İzmir

Sultan ESER, İzmir

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa

Sümer ARAS, Ankara

Şule SENSES ERGÜL, Ankara

Tevfik PINAR, Kırıkkale

Turan BUZGAN, Ankara

Yeşim ÖZBAŞ, Ankara

Yunus Emre BEYHAN, Van

Zafer ECEVİT, Ankara

Zafer KARAER, Ankara

Zati VATANSEVER, Kars

Zeynep GÜLAY, İzmir

# TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yazım kurallarına göre hazırlanmalıdır. Başvurular [www.turkhijyen.org](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 inceleme gerektirmeksizin yazarlarına 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. Yazının 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 bilgilendirilmesi olur alındığının gereç ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. 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 ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

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

## 11. Araştırma yazıları;

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

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

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

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

d) **Giriş:** Araştırmanın amacı ve gerekçesi güncel literatür bilgisi ile desteklenerek iki sayfaya 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 araştırmaların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırmacı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

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

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

**Sürekli 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.

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

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

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

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

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

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

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

**Web adresi:** Eğer doğrudan "web" adresi referans olarak kullanılacaksa adres ile birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarih de belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.

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

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

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

k) **Şekil ve Tablolar:** Her tablo veya şekil ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, "Tablo 1." şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil 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 tercih edilen 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 inceleme ve değerlendirmesinin ardından yayınlanır. Editöre Mektup bir sayfayı aşmamalı ve kaynak sayısı en fazla 10 olmalıdır.

16. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

17. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

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

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

Manuscripts are checked according 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 Parazitoloj Derg*, 2001; 25 (3): 234-5.
- Example of an article with authors unknown: Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J*, 1981; 283:628.
- Example of journal supplement: Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood*, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

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

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

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

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

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

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

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

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

12. Research articles should have up to 40 references.

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

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

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

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

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

General Directorate of Public Health

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 55 91

e-mail : [hsgm.thdbd@saglik.gov.tr](mailto:hsgm.thdbd@saglik.gov.tr)

## YAYIN İLKELERİ

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

## YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

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



## EDITORIAL POLICY

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

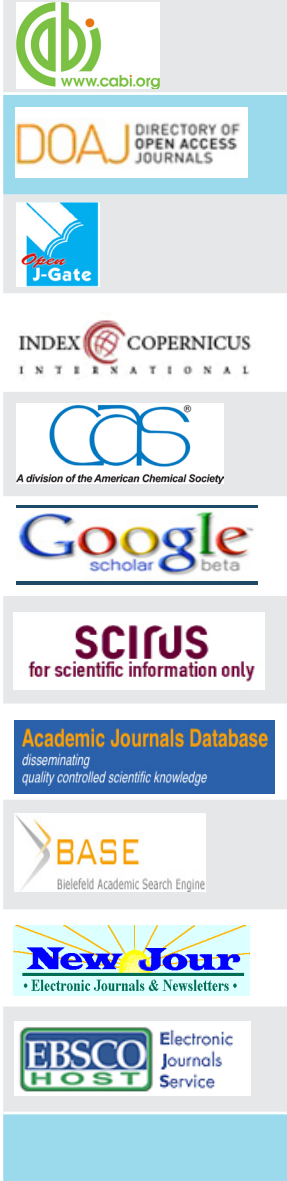
## CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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



Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne  
[www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org) adresinden online olarak makale gönderilebilir

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



Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (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, CrossRef, Türkiye Atıf Dizini, Akademik Türk Dergileri İndeksi, Türk - Medline ve TUBITAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini'nde dizinlenmektedir.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (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, CrossRef, Türkiye Atıf Dizini, Turkish Academic Journals Index, Türk - Medline, and TUBITAK - ULAKBİM Türk Tıp Dizini.



## İLETİŞİM

## CORRESPONDENCE

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü  
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editörlüğü

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

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

Tel: 0312 565 55 79

Faks: 0312 565 55 91

e-posta: [hsgm.thdbd@saglik.gov.tr](mailto:hsgm.thdbd@saglik.gov.tr)

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

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



## ■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi  
Microorganisms isolated from blood cultures and the change of their antimicrobial susceptibility patterns in the last five years  
Tuba MÜDERRİS, Süreyya Gül YURTSEVER, Nurten BARAN, Rahim ÖZDEMİR, Hakan ER, Serdar GÜNGÖR, Ayşegül AKSOY-GÖKMEN, Selçuk KAYA  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.65902 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 231 - 242 
2. Alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yumuşak plastik oyuncaklarda kurşun düzeylerinin ön değerlendirilmesi  
Preliminary assessment of lead levels in soft plastic toys by flame atomic absorption spectroscopy  
Murat BOZALAN, Vugar Ali TÜRKSOY, Bayram YÜKSEL, Gülin GÜVENDİK, Tülin SÖYLEMEZOĞLU  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.58234 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 243 - 254 
3. Türkiye'de içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlık çalışanlarına göre uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri  
Drinking water non-compliance reasons and solutions according to the health professionals who monitor the drinking water in Turkey  
Derya ÇAMUR, Hüseyin İLTER, Murat TOPBAŞ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.05925 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 255 - 266 
4. Analysis of nosocomial outbreak caused by contaminated liquid hand soaps: A single-center study  
Kontamine sıvı el sabunlarına bağlı hastane enfeksiyonu salgını analizi: Tek merkezli bir çalışma  
Rezan HARMAN, Mehmet DOKUR  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.69862 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 267 - 274 
5. Atakum Sahilindeki deniz suyu kalitesinin değerlendirilmesi, 2016  
Evaluation of seawater quality of Atakum Beach, 2016  
Özlem TERZİ, Ahmet Tevfik SÜNTER  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.22230 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 275 - 284 
6. Medyada gıda zehirlenmeleri  
Food poisoning in the media  
Merve ÇETİN, Fügen DURLU-ÖZKAYA  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.83604 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 285 - 296 
7. 26 Glukometrenin ölçüm kesinlik değerlendirmesi  
Evaluation of measurement precision of 26 glucometers  
Kübranur ÜNAL  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.27132 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 297 - 302 
8. Multilayer polymeric films for controlled release of ceftriaxone sodium  
Ceftriaxone sodyumun kontrollü salımı için çok katmanlı polimerik filmler  
Aysel KIZILTAY, Zeynep GÜNDOĞAN, İrem EREL-GÖKTEPE, Nesrin HASIRCI  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.85579 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 303 - 312 
9. Leishmaniasis şüpheli örneklerin kültür ve PCR sonuçlarının değerlendirilmesi  
Evaluation of culture and PCR results of leishmaniasis suspected samples  
Selma USLUCA  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.76258 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 313 - 320 
10. Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları  
Histopathological results of high risk HPV DNA detected patients  
Güven GÜNEY  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.73555 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 321 - 328 
11. Evaluation of rapid antigen test in child patients with group A streptococcal tonsillopharyngitis  
Çocuk hastalarda grup A streptokok tonsillofarenjitinde hızlı antijen testinin değerlendirilmesi  
Fikriye MİLLETLİ-SEZGİN, Erdal ÜNLÜ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.54036 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 329 - 334 
12. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis  
Subakut Sklerozan Panensefalit tanısında kızamık spesifik intratekal antikor sentez indeksi sonuçlarının önemi  
Yasemin COSGUN, Pervin OZELCI, Ömür ALTINSOY, Gülay KORUKLUOĞLU  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.93764 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 335 - 340 

13. Çiğ balık örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının gıda güvenliği yönünden bazı özelliklerinin değerlendirilmesi  
Evaluation of some food safety-related characteristics of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from raw fish samples  
Onur KARAALIOĞLU, Sine ÖZMEN-TOĞAY, Mustafa AY, Gözde SOYSAL, Mine ÇARDAK, Ufuk BAĞCI, Özlem EROL-TINAZTEPE  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.97268 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

341 - 352



## ■ Derleme / Review

14. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi  
Relationship between obesity and gut microbiota  
Bengül DURMAZ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.50375 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
15. Halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı krizler ve önleme yaklaşımları  
Foodborne crisis and preventive approach in public health perspective  
Zehra GÜREL, Dilek ASLAN  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2019.34711 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

353 - 360



361 - 376







# Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi

## Microorganisms isolated from blood cultures and the change of their antimicrobial susceptibility patterns in the last five years

Tuba MÜDERRİS<sup>1</sup>, Süreyya Gül YURTSEVER<sup>1</sup>, Nurten BARAN<sup>1</sup>, Rahim ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Hakan ER<sup>1</sup>,  
Serdar GÜNGÖR<sup>2</sup>, Ayşegül AKSOY-GÖKMEN<sup>3</sup>, Selçuk KAYA<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Kan kültürlerinde üreyen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli tıbbi problemlerdir. Bu çalışmanın amacı, beş yıllık süreçte çeşitli kliniklerden gelen kan örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişiminin irdelenmesi ve hastanemizde dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ampirik tedavide seçilebilecek antimikrobiyallerin belirlenmesidir.

**Yöntem:** 2013-2017 yılları arasında laboratuvarımıza gelen kan örnekleri retrospektif olarak taranmıştır. Örnekler BACTEC-FX (BD, USA) otomatize sisteminde inkübe edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem kullanılmıştır (Phoenix, BD, USA). İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya kan örneklerinden izole edilen 1972 (%42,9)'si gram pozitif, 2625 (%57,1)'i gram negatif olmak üzere toplam 4597 bakteriyel üreme dahil edilmiştir. En sık izole edilen gram pozitif bakteri *Staphylococcus aureus* (%15,3), gram negatif bakteri ise

### ABSTRACT

**Objective:** Infections caused by bacteria growing in blood cultures are important medical problems that cause high morbidity and mortality. The aim of this study is to examine the changes in antibiotic susceptibility and the bacteria isolated from blood samples from various clinics in the five-year period and to determine the antimicrobials that can be chosen in empirical treatment in blood stream infection in our hospital.

**Methods:** Blood samples from our laboratories were evaluated retrospectively between during 2013-2017. Samples were incubated in an automated system of BACTEC-FX(BD,USA). Conventional methods and automated systems (Phoenix,BD,USA) have been used to identify bacteria. Antibiotic susceptibilities of isolated bacteria were evaluated using the automated systems (Phoenix,BD,USA).

**Results:** A total of 4597 bacterial reproductions that isolated from the blood samples including 1972 (42.9%) gram positive and 2625 (57.1%) gram negative were included in the study. The most frequently isolated gram positive bacteria were *Staphylococcus aureus* (15.3%) and the gram negative bacteria were

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir  
<sup>2</sup>Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Uşak  
<sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İzmir



İletişim / Corresponding Author : Tuba MÜDERRİS

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi, 35360 Karabağlar/İzmir - Türkiye  
Tel : +90 505 502 51 43 E-posta / E-mail : tubamuderris@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 29.01.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 06.04.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.65902

Müderriş T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S, Aksoy-Gökmen A, Kaya S. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 231-242



*Escherichia coli* (%18,6) olarak saptanmıştır. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkoklarda (KNS) glikopeptid ve linezolid direncine rastlanmamıştır. Enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin direnci %9,7 olarak saptanırken linezolid direnci %2 olarak belirlenmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi *E. coli* izolatlarında %46,7 ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında %63,4 olup *E. coli* izolatlarında ise son üç yılda artmıştır. Yıllar içerisinde *S. aureus* ve KNS izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol direncinde azalma saptanmasına rağmen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında netilmisin; *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında ise aztreonam, imipenem ve meropenem direnç oranlarının arttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda en etkili antimikrobiallerin; stafilkok ve enterokoklarda linezolid ve glikopeptidler, *E. coli* izolatlarında karbapenemler ve amikasin, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında ise kolistin olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin çeşitliliği ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları, coğrafik bölgelere, hastane florasına ve hastanede kullanılan antimikrobiallere göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle her hastanenin belli aralıklarla kendi bakteriyel dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını saptayarak akılcı ilaç kullanım politikalarını belirlemesinin dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kan kültürü, antimikrobiyal duyarlılık, ampirik tedavi

*Escherichia coli* (18,6%). *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci (CNS) isolates no resistance to glycopeptide or linezolid was found. Resistance of vancomycin and teicoplanin in enterococci was determined as 9.7% while linezolid resistance was 2%. Extended spectrum beta lactamase production was detected in *E. coli* isolates 46.7%, *Klebsiella pneumoniae* isolates 63.4%, an increase has been observed in *E. coli* isolates over the last three years. Over the years it has been determined that resistance of trimethoprim-sulfamethoxazole in *S. aureus* and CNS isolates were decreases. However, it has been determined that increased resistance rates of netilmisin in *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates, aztreonam, imipenem and meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates. The most effective antimicrobials were linezolid and glycopeptides in staphylococci and enterococci, carbapenems and amikacin in *E. coli*, and colistin in *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *P. aeruginosa* isolates in our study.

**Conclusion:** The diversity of bacteria isolated from blood cultures and susceptibility to antibiotics varies according to geographical regions, hospital flora and antibiotics used in the hospital. For this reason, it was think that each hospital should determine its own bacterial distribution and antibiotic susceptibility at certain intervals and rational drug use policies have to be designated according to these results to provide benefits in fighting with resistant microorganisms.

**Key Words:** Blood culture, antimicrobial susceptibility, empirical treatment

## GİRİŞ

Birçok enfeksiyon hastalığının seyri sırasında travmatik ve cerrahi yaralar, yanıklar sonucunda bakteriyemi ve septisemiler ortaya çıkabilmektedir. Dolaşım sistemi enfeksiyonları kendini sınırlayabildiği gibi yaşamı tehdit eden sepsis, çoklu organ yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ciddi klinik tablolar

ile de sonuçlanabilir (1). Bu enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir (2). Bu yüzden hızlı ve agresif antimikrobiyal tedavi son derece önemlidir (1). Hastaneler arasında değişen oranlarda Gram pozitif bakteri (GPB)'ler ve Gram negatif bakteri (GNB)'ler ile oluşan sepsis

tablolarından söz edilmektedir. Bu enfeksiyonlarda, GNB'ler %20-64, GPB'ler %27-74 oranında enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir (2). Kültür temelli metotlar halen dolaşım sistemi enfeksiyonlarında patojenin tespiti ve tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir (3). Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin tanımlanması geleneksel yöntemler ile ortalama 48 saat kadar sürmektedir. Bu nedenle ilk tedavide patojen yönelimli antimikrobiyallerin kullanımı daha sınırlı iken ampirik antimikrobiyallerin kullanımı ön plandadır (4). Ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin seçimi klinik ve epidemiyolojik veriler temelinde belirlenir (5). Hastanelerde endemik olarak bulunan mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıkları yıllar içerisinde değişiklikler göstermektedir (6). Her hastane ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizmaların dağılımı ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarındaki değişiklikleri yakından takip etmelidir (1).

Bu çalışmada, beş yıllık süreçte çeşitli kliniklerden gelen kan örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimleri irdelenerek hastanemizde dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ampirik tedavide seçilebilecek antimikrobiyallerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvarımıza 2013-2017 yılları arasında çeşitli servislerde yatarak veya ayaktan tedavi gören hastaların kan örneklerinden izole edilen aerobik bakterilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Aynı hastaya ait birden fazla kan örneğinde aynı bakterinin tekrarlayan üremelerinden sadece bir üreme değerlendirmeye alınmıştır. Aynı hastanın sağ ve sol kolundan alınan kan örneklerinde aynı bakterinin her iki kültürde üretilmesi durumunda üretilen bakteri enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilirken, farklı bakterilerin üretilmesi veya

tek bir örnekte üreme saptanması kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kontaminasyon olarak değerlendirilen sonuçlar çalışma dışı bırakılmıştır. Örnekler BACTEC FX (BD, USA) otomatize sisteminde beş gün süresince inkübe edilmiştir. *Brusella* gibi geç ve güç üreyen mikroorganizmaların olabileceği kliniklerden bildirilmiş ise inkübasyon süresi 21 güne kadar uzatılmıştır. İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren şişelerden yapılan Gram boyamada bakteri saptanan şişelerden Eosin-Methylene Blue Agar, %5 koyun kanlı agar ve çikolata agar besiyerlerine pasajlar yapılmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu, koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre konvansiyonel yöntemlerle (tüpte koagülaz, PYR testi, %6,5'lik NaCl'de üreme, oksidaz testi ve biyokimyasal testler (triple şeker iron agar, üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerindeki reaksiyonlar) ve otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucu orta derecede duyarlı bulunan antimikrobiyaller dirençli olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri ilk üç yıl Clinical and Laboratory Standards Institute, son iki yıl ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre değerlendirilmiştir (7, 8). Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2018-KAE-0221).

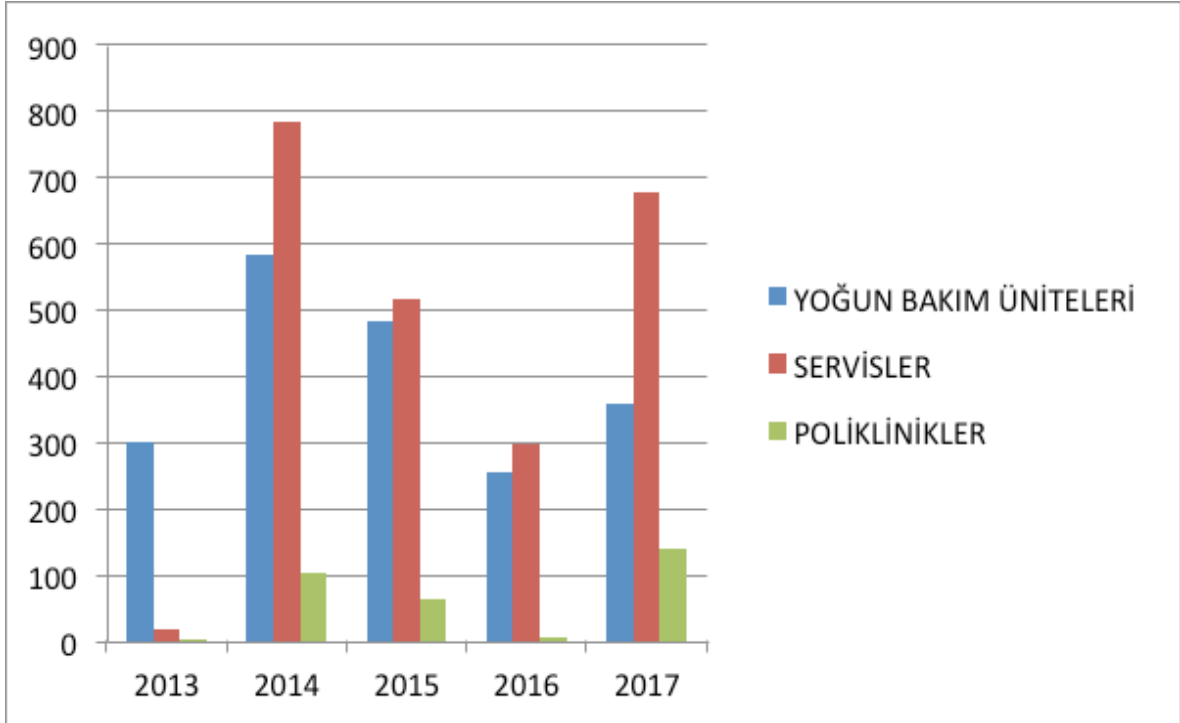
## BULGULAR

Mikrobiyoloji laboratuvarımıza son beş yılda toplam 45.071 kan örneği gelmiş ve bu örneklerin 8248 (%18,3)'inde bakteriyel üreme saptanmıştır. İzole edilen GPB'nin %68,6 (3883/5663)'sını koagülaz negatif stafilokokların (KNS) oluşturduğu tespit edilmiştir. Koagülaz negatif stafilokok izolatlarının %13,2 (512/3883)'si etken olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca tüm

*Corynebacterium* spp. ve *Micrococcus* spp. izolatları kontaminasyon olarak kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza %42,9 (1972/4597)'u GPB, %57,1 (2625/4597)'i GNB olmak üzere toplam 4597 bakteriyel üreme dahil edilmiştir. Bu izolatların %6,9 (316/4597)'u ayaktan, %93,1 (4281/4597)'i yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Üreme saptanan kan örneklerinin en sık servislerden (2296, %49,9), ikinci sıklıkta ise yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nden (1985, %43,2) geldiği belirlenmiştir (Şekil 1). İzole edilen tüm bakteriler içerisinde ilk sırada *Escherichia coli* (%18,6) izolatlarının yer aldığı, bunları sırasıyla *Staphylococcus aureus* (%15,3), *Acinetobacter baumannii* (%11,3), KNS (%11,1), *Klebsiella pneumoniae* (%10,8), *Enterococcus faecalis* (%6), *Pseudomonas aeruginosa* (%4,9), *Enterococcus faecium* (%3,6), *Streptococcus* spp. (%3,2), *Enterobacter aerogenes* (%1,6) ve aynı oranlarda *Brucella* spp. ve *Proteus mirabilis* (%1) izolatlarının izlediği tespit edilmiştir (Tablo 1).

Etkenlerin kliniklere göre dağılımlarına bakıldığında; YBÜ'nde sırasıyla *A. baumannii* (%9), KNS (%6,8), *K. pneumoniae* (%5,5), *S. aureus* (%4,2), *E. coli* (%4), *P. aeruginosa* (%2,8), *E. faecalis* (%2,3), *E. faecium* (%1,5), *Streptococcus* spp. (%1,1), *E. aeruginosa* (%0,8) ve *P. mirabilis* (%0,7) izole edilmiştir. Servislerde ise sırasıyla *E. coli* (%12,2), *S. aureus* (%10,2), KNS (%4,3), *K. pneumoniae* (%4,3), *E. faecalis* (%3,2), *A. baumannii* (%2,1), *E. faecium* (%2), *P. aeruginosa* (%1,9), *Streptococcus* spp. (%1,6) ve *E. aeruginosa* (%0,8) izole edilmiştir (Şekil 2).

*S. aureus* izolatlarının %16,1 (113/702)'i ve KNS'lerin %79,3 (406/512)'ü metisiline dirençli bulunurken, glikopeptid ve linezolid direnci saptanmamıştır. Ayrıca metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve KNS izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) direnç oranları sırasıyla %15 (17/113), %1 (6/589), %29,1 (149/512) olarak bulunmuştur.

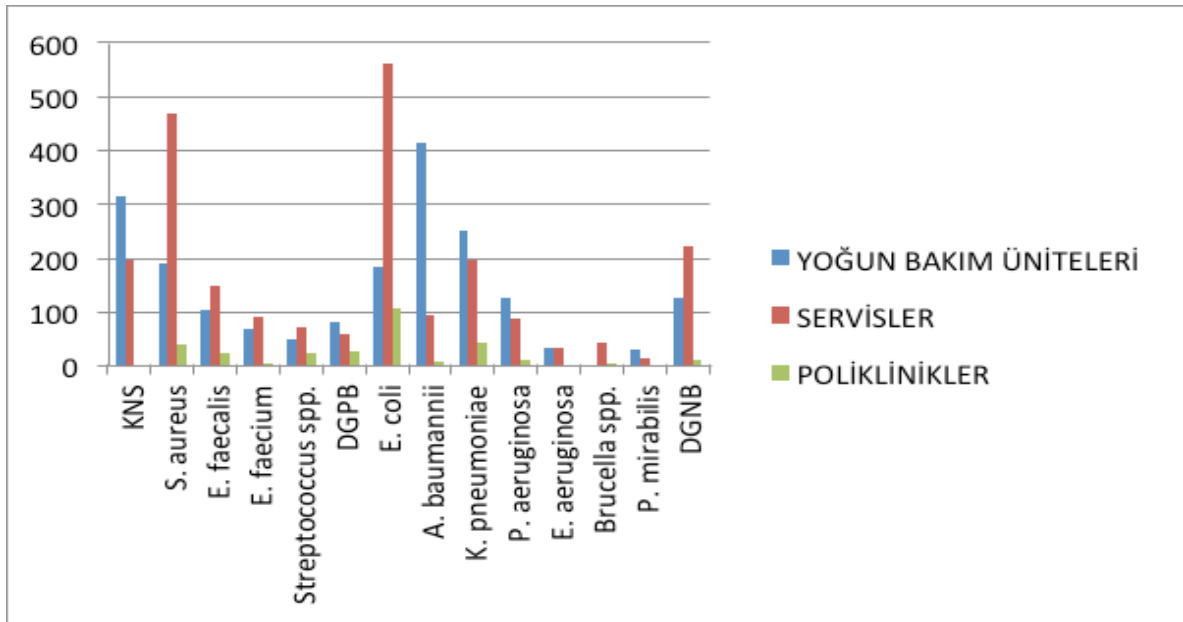


Şekil 1. Üreme saptanan kan örneklerinin kliniklere ve yıllara göre dağılımı

Tablo 1. İzole edilen bakterilerin yıllara göre dağılımı

	2013	2014	2015	2016	2017	TOPLAM	%
<b>Gram Pozitif Bakteriler</b>							
<i>S. aureus</i>	25	241	176	83	177	702	15,3
<i>E. faecalis</i>	8	90	62	32	85	277	6
<i>E. faecium</i>	12	40	29	27	57	165	3,6
<i>Streptococcus spp.</i>	3	36	31	18	59	147	3,2
KNS	100	101	114	101	96	512	11,1
Diğer Gram Pozitif Bakteriler	3	43	59	18	46	169	3,7
<b>TOPLAM</b>	<b>151</b>	<b>551</b>	<b>471</b>	<b>279</b>	<b>520</b>	<b>1972</b>	<b>42,9</b>
<b>Gram Negatif Bakteriler</b>							
<i>E. coli</i>	29	311	189	81	243	853	18,6
<i>A. baumannii</i>	68	156	119	83	92	518	11,3
<i>K. pneumoniae</i>	29	150	112	60	143	494	10,8
<i>P. aeruginosa</i>	17	77	58	13	62	227	4,9
<i>E. aeruginosa</i>	3	21	8	11	29	72	1,6
<i>Brucella spp.</i>	8	17	13	1	12	51	1
<i>P. mirabilis</i>	9	17	5	4	13	48	1
Diğer Gram Negatif Bakteriler	9	171	89	30	63	362	7,9
<b>TOPLAM</b>	<b>172</b>	<b>920</b>	<b>593</b>	<b>283</b>	<b>657</b>	<b>2625</b>	<b>57,1</b>

KNS: Koagülaz negatif stafilokok



KNS: Koagülaz negatif stafilokok, DGPB: Diğer Gram pozitif bakteriler, DGNB: Diğer Gram negatif bakteriler.

Şekil 2. İzole edilen bakterilerin kliniklere göre dağılımı

Eritromisin direnç oranları ise MRSA izolatlarında %60,2 (68/113), MSSA izolatlarında %7 (41/589) ve KNS izolatlarında %81,3 (416/512) olarak tespit edilmiştir. Vankomisin ve teikoplanin direnç oranları, *E. faecalis* izolatlarında %10,1 (28/277), *E. faecium*

izolatlarında ise %9,1 (15/165) olarak bulunmuştur. Linezolid direnç oranları ise, *E. faecalis* izolatlarında %4,3 (12/277), *E. faecium* izolatlarında %3 (5/165) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Gram pozitif bakterilerde antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>S. aureus</i>					KNS					<i>E. faecalis</i>					<i>E. faecium</i>				
	2013 n:25	2014 n:241	2015 n:176	2016 n:81	2017 n:177	2013 n:81	2014 n:101	2015 n:118	2016 n:109	2017 n:101	2013 n:8	2014 n:90	2015 n:62	2016 n:32	2017 n:85	2013 n:12	2014 n:40	2015 n:29	2016 n:27	2017 n:57
P	95	96	89	86	96	93	95	99	100	100	59	48	-	-	-	50	42	-	-	-
AP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	59	39	36	52	38	58	37	35	49	37
AMC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	52	38	-	-	29	49	32
FOX	75	32	15	9	19	79	80	77	79	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	79	12	22	24	10	55	58	66	64	68	62	39	53	44	28	60	37	50	41	23
TB	-	-	27	29	13	-	-	73	69	68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP	-	-	7	12	9	-	-	85	74	77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LV	-	6	10	13	9	70	71	79	78	79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TG	-	-	1	2	4	-	-	8	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TE	30	28	14	15	22	42	38	52	49	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	47	24	16	13	18	83	85	82	79	78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DA	25	17	13	11	17	38	36	39	37	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QD	-	-	1	0	1	-	-	12	13	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	9	8	16	1	17	5	7	11	2
TEC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	9	8	16	1	17	5	7	11	2
RF	60	11	25	-	-	55	59	82	98	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ST	24	6	1	0	0	51	53	33	13	0	-	-	100	100	100	-	-	100	100	100
D	0	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-
FS	-	-	2	9	3	-	-	29	35	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FA	-	-	5	5	8	-	-	84	92	85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3	0	0	0	10	3	0	0

P: Penisilin, AP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, FOX: Sefoksitin, CN: Gentamisin, TB: Tobramisin, CP: Siprofloksasin, LV: Levofloksasin, TG: Tigesiklin, TE: Tetrasiklin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, QD: Kinupristin-Dalfopristin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, RF: Rifampisin, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, D: Daptomisin, FS: Fosfomisin, FA: Fusidik asit, LZ: Linezolid, KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretim oranları, *E. coli* izolatlarında %46,7 (398/853), *K. pneumoniae* izolatlarında %63,4 (313/494) olarak belirlenmiştir. GSBL oranları 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 yıllarında sırasıyla *E. coli* izolatlarında; %44,8 (13/29), %36 (112/311), %51,9 (98/189), %50,6 (41/81), %55,1 (134/243), *K. pneumoniae* izolatlarında ise, %82,8 (24/29), %48 (72/150), %66,1 (74/112), %66,7 (40/60), %72 (103/143) olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında GSBL üretim oranları son üç yılda artarken, *K. pneumoniae* izolatlarında bu oranda

yıllar içerisinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.

Yıllara göre antimikrobiyal direnç oranlarına bakıldığında *S. aureus* izolatlarında son üç yılda metisilin ve SXT, KNS izolatlarında SXT direnç oranlarının azaldığı saptanmıştır. Buna rağmen *E. coli* izolatlarında ampisilin, piperasilin ve netilmisin, *K. pneumoniae* izolatlarında netilmisin ve amoksisilin-klavulonat ve *P. aeruginosa* izolatlarında aztreonam, imipenem ve meropenem direnç oranlarının yıllar içerisinde arttığı belirlenmiştir (Tablo 2, 3, 4).

Tablo 3. Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>E. coli</i>					<i>K. pneumoniae</i>					Diğer Gram Negatif Bakteriler				
	2013 n:29	2014 n:311	2015 n:189	2016 n:81	2017 n:243	2013 n:29	2014 n:150	2015 n:112	2016 n:60	2017 n:143	2013 n:9	2014 n:171	2015 n:89	2016 n:30	2017 n:63
AP	69	37	48	78	73	-	-	-	-	-	19	41	44	60	40
AMC	17	15	44	51	37	10	26	64	75	56	-	5	41	53	43
PIP	-	31	46	59	70	-	-	71	88	84	-	-	13	41	26
TZP	41	11	20	43	23	69	59	70	85	70	0	23	11	36	19
FOX	65	38	-	-	-	88	61	-	-	-	12	36	-	-	-
CXM	60	44	65	59	66	87	66	78	76	85	-	38	36	52	40
CAZ	59	37	58	51	63	84	54	74	69	75	8	33	24	44	38
CTX	57	38	55	54	64	86	57	67	68	73	8	31	22	-	40
CRO	-	-	60	53	-	-	-	68	69	78	-	-	28	33	35
FEP	45	36	52	51	55	83	48	66	67	72	0	24	12	27	33
CN	31	31	37	37	38	37	29	43	54	48	16	18	25	24	26
AK	4	2	3	3	2	52	7	27	36	21	0	8	11	20	17
TB	4	1	-	-	0	10	1	1	2	-	-	-	-	-	-
NET	-	-	27	35	42	-	-	34	44	56	-	-	19	27	33
CP	38	44	47	46	53	76	53	66	54	58	15	17	23	18	28
LEV	-	-	-	-	-	76	29	15	16	12	4	16	1	-	-
AZT	59	41	50	44	55	76	58	77	53	66	8	30	18	47	30
TG	-	-	-	0	2	-	-	50	46	60	-	-	14	9	25
ST	79	45	44	51	50	59	29	59	51	45	27	23	18	13	12
ERT	4	2	2	10	8	24	41	56	77	76	0	18	6	27	11
IMP	0	0	2	4	5	52	31	43	57	54	0	20	14	27	13
MEM	4	1	2	1	5	52	22	44	48	53	0	10	7	16	10
CT	-	-	-	0	0	0	0	7	2	9	-	1	12	22	15

AP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, PIP: Piperasilin, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, FOX: Sefoksitin, CXM: Sefuroksim, CAZ: Seftazidim, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, TB: Tobramisin, NET: Netilmisin, CP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, AZT: Aztreonam, TG: Tigesiklin, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, ERT: Ertapenem, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin.

Antimikrobiyal direnç oranları değerlendirildiğinde, stafilocok ve enterokok türlerinde linezolid [sırasıyla direnç oranları; %0 -2 (17/830)] ve glikopeptidler [sırasıyla direnç oranları; %0 - %9,7 (43/442)] en etkili antimikrobiyaller olarak bulunmuştur. Ayrıca stafilocok türlerinde SXT [direnç oranı; %14,2 (172/1214)] ve tigesiklin [direnç oranı; %3,5 (27/764)] etkinliği de oldukça yüksek olarak gözlenmiştir. Ancak enterokok türlerinde son üç yılda SXT direnç oranı (%100) oldukça yüksek bulunmuştur. *Escherichia coli* izolatlarında karbapenemler [direnç oranları; ertapenem; %4,5 (38/853), imipenem; %2,2 (19/853), meropenem; %2,2 (19/853)] ve

amikasin [direnç oranı; %2,4 (20/853)] en etkili antimikrobiyaller olmasına rağmen *K. pneumoniae* [direnç oranları; ertapenem %58,1 (287/494), imipenem %44,7 (221/494), meropenem %40,9 (202/494)] *A. baumannii* [direnç oranları; imipenem 88,2 (457/518), meropenem %89 (461/518)] ve *P. aeruginosa* [direnç oranları; imipenem %29,5 (67/227), meropenem 32,6 (74/227)] izolatlarında karbapenem direnci oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Bu izolatlarda kolistin (sırasıyla direnç oranları %4,5 (22/494), %2,3 (12/518), %) en etkili antimikrobiyal olarak saptanmıştır (Tablo 2, 3, 4).

**Tablo 1.** *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>A. baumannii</i>					<i>P. aeruginosa</i>				
	2013 n:68	2014 n:156	2015 n:119	2016 n:83	2017 n:92	2013 n:17	2014 n:77	2015 n:58	2016 n:13	2017 n:62
TZP	96	85	94	-	-	39	34	31	20	29
CAZ	90	87	88	-	-	33	35	28	25	23
FEP	93	86	94	-	-	36	37	27	31	40
CN	56	61	56	52	73	15	11	13	6	18
AK	72	51	66	81	73	14	6	12	6	9
NET	-	-	-	69	83	-	-	15	32	33
CP	90	80	91	90	91	0	23	18	19	29
LEV	91	82	92	-	-	7	27	-	-	-
AZT	90	91	90	-	-	67	66	92	94	100
SXT	60	61	61	59	64	-	-	-	-	-
IMP	91	83	90	92	89	29	20	40	39	31
MEM	97	84	90	90	89	18	20	43	46	40
TİC/CLA	69	86	87	-	-	-	-	-	-	-
CT	0	1	3	4	3	0	0	0	0	0

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, NET: Netilmisin, CP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, AZT: Aztreonam, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TİC/CLA: Tikarsilin-klavulanat, CT: Kolistin.



## TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarında, anti-enfeksiyöz ajanın ilk ve yeterli uygulanmasındaki gecikme ile mortalite, morbidite ve maliyet oranlarının yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle YBÜ’de yatan hastalar başta olmak üzere, etkili tedavinin geç başlanması mortalite, morbidite ve maliyet de artışa neden olduğu belirtilmiştir (3, 5, 9). Yıllar içerisinde etken mikroorganizmaların dağılımında ve direnç profillerinde değişiklikler görülebilmektedir (2, 10). Bu nedenle her hastanenin etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili verilerini yakından takip etmesi oldukça önemlidir (1).

Farklı coğrafik bölgelerde ve hatta aynı coğrafik bölgede olup da farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda kan kültürlerinde üretilen bakteri dağılımı farklı oranlarda bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kan kültüründe GPB üremesi %28,1-80, GNB üremesi ise %17-59,3 oranında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (2, 11, 12). Bakteri dağılımındaki bu geniş yelpazenin, YBÜ’den gelen örnek sayısı ile yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda GPB (%42,9; 1972/4597) ve GNB (%57,1; 2625/4597) üreme oranlarımız çoğu literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (2, 3, 12-15). Kan kültürlerinde KNS izolasyon oranı %18,2-72, *S. aureus* izolasyon oranı ise %3-38,3 aralığında bildirilmiştir (1-3, 10, 11, 16). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *S. aureus* izolasyonu %15,3 (702/4597) oranında saptanırken, literatürden farklı olarak KNS izolasyonu (%11,1; 512/4597) daha düşük oranda saptanmıştır. Çalışmamızda sadece etken olduğu bilinen KNS izolatları değerlendirilmiştir. Çoğu çalışmada etken/kontaminasyon ayrımı yapılmadan izole edilen tüm KNS izolatlarının değerlendirmeye alınmasının bu durum ile yakından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yoğun bakım ünitelerinde GPB’lerden en sık KNS (%6,8; 314/4597), ikinci sıklıkta ise *S. aureus* (%4,2; 192/4597) izolatları izole edilmiştir. Özellikle YBÜ’de yatan hastalarda KNS dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (17). Bu bakteriler deri ve mukoz membranların

normal florasında bulunur ve kolayca kolonize olabilirler. Yıllarca KNS kültür kontaminantı olarak kabul edilmiştir (3). Yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen KNS izolatlarının %46,4-86,8’inin kontamine olduğu bildirilmiştir (13, 17, 18). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak izole edilen KNS izolatlarının %86,8 (3371/3883)’i kontamine olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda immün yetmezlikli hasta sayısının artmasıyla KNS izolatlarının önemli dolaşım sistemi enfeksiyon etkenlerinden olduğu fark edilmiştir (3). Bu nedenle KNS izolatlarında etken/kontaminasyon ayrımının yapılması oldukça önemlidir (3). İzole edilen mikroorganizmanın türü, hastanın klinik bulguları, intravasküler katater veya yapay kalp kapağı gibi tıbbi araçların varlığı, üreme zamanı, aynı mikroorganizmanın birden fazla kan kültür şişesinden izolasyonu gibi bilgiler ile izolatın etken/kontaminant ayrımı yapılabilmektedir (2, 3). Hastanemizde servis ve YBÜ’de kan alma işlemlerinin hemşireler tarafından yapılması, antiseptik olarak kullanılan povidon-iyodun antibakteriyel etkinliği için beklenilmesi gereken 1,5-2 dakikalık sürenin gözardı edilmesi, antiseptik uygulama sonrası dikkat edilmesi gereken kuralların ihmal edilmesi nedeni ile çalışmamızda izole edilen KNS izolatlarının çoğunun cilt florasından geldiği saptanmıştır. Bu nedenle düzenlenecek eğitimler ile tüm sağlık çalışanlarının bu konuya dikkatleri çekilmelidir. Ayrıca her mikrobiyoloji laboratuvarının kendi hastanesinde ki kontaminantları tanımlamak üzere bir algoritma geliştirmesi gerektiği kanaatindeyiz. Böylece yalancı pozitif kan kültürleri identifiye edilmeyecek, iş yükü ve maliyet azaltılabilecek ve gereksiz antibiyotik kullanımı önenebilecektir.

Çalışmamızda en sık izole edilen GPB, *S. aureus* (%15,3; 702/4597) olup, tüm *S. aureus* izolatlarının %27,4 (192/702)’ünün YBÜ’lerden izole edilmiş olması dikkat çekicidir. Stafilokokların klinik önemine ek olarak giderek artan metisilin direnci ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır (10). Yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA izolatlarında %25-62,5, KNS izolatlarında %70,2-91 oranları arasında bildirilmiştir (1, 11, 15, 16, 19, 20). Çalışmamızda MRSA izolatlarında %16,1 (113/702), KNS izolatlarında ise %79,3 (406/512)

olarak saptanmıştır. MRSA izolatlarının yaygınlaşması ile birlikte tedavide yaygın bir şekilde vankomisin kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum, vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* izolatlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (10). Ancak çalışmamızda stafilocok izolatlarında glikopeptid ve linezolid direnci saptanmamıştır. *S. aureus* izolatlarının tedavisinde kullanılabilecek bir diğer antimikrobiyal olan SXT'ye karşı direnç oranları ülkemizde yapılan çalışmalarda, MRSA izolatlarında %16-74, MSSA izolatlarında ise %1-10 olarak bildirilmiştir (10, 21). Hastanemizde SXT direnç oranlarının (MRSA %15, MSSA %1) literatür ile uyumlu olduğu ve özellikle son üç yılda oldukça düşük oranlara gerilediği saptanmıştır. Bu sonuçlar stafilocokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde SXT'nin iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Yine stafilocokların etken oldukları enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilecek olan eritromisin direncinin ülkemizde %3-85 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (10, 21). Çalışmamızda eritromisin direnci MRSA, MSSA ve KNS izolatlarında sırasıyla %60,2 (68/113), %7 (41/589) ve %81,3 (416/512) olarak tespit edilmiştir. Bulduğumuz bu sonuçlar eritromisinin MSSA izolatlarının tedavisinde tercih edilebileceğini göstermektedir. Ancak, MRSA ve KNS izolatlarında direnç oranının yüksek bulunması bu grupta tedavide eritromisin kullanımını kısıtlamaktadır.

Enterokoklar fırsatçı patojen olarak bilinir ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir (22). Yapılan çalışmalarda enterokokların etken olduğu bakteriyemilerde vankomisin direncinin hastanede kalış zamanı ve mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde, enterokoklardaki vankomisin direnci %0-34 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1, 12, 13). Çalışmamızda enterokok izolatlarında vankomisin direnci %9,7 (43/442) oranında saptanmıştır. Hastane enfeksiyonu açısından son derece önemli olan vankomisin dirençli enterokoklara karşı önleme ve kontrol stratejileri içerisinde vankomisin ve sefalosporinlerin kullanımının sınırlandırılması, gereksiz hastanede yatışların azaltılması, hastane personelinin eğitimi ve temas izolasyonları sayılmaktadır (22). Sonuç olarak

hastanemizde, stafilocok ve enterokok izolatlarına en etkili antimikrobialerin linezolid (sırasıyla direnç oranları; %0-%2) ve glikopeptidler (sırasıyla direnç oranları; %0-%9,7) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca stafilocok türlerinde SXT (direnç oranı; %14,2) ve tigesiklin (direnç oranı; %3,5) etkinliği de oldukça yüksek olarak gözlenmiştir.

Enterobacteriaceae ailesinden özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* major nozokomiyal patojenlerdir (2). Yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültüründe üreyen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* oranları sırasıyla %4,7-30, %4,1-21,7, %4,8-30,4 ve %3,7-21,7 olarak bildirilmiştir (1-3, 11, 13). Çalışmamızda *E. coli* (%18,6; 853/4213) en sık izole edilen GNB'ler olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta hemen hepsi yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olan *A. baumannii* (%11,3; 518/4597) ve bunları *K. pneumoniae* (%11,7; 494/4597) ve *P. aeruginosa* (%5,4; 227/4213) izlemiştir. GSBL üretim oranları *E. coli* izolatlarında %46,7 (398/853), *K. pneumoniae* izolatlarında %63,4 (313/494) olarak belirlenmiştir. Ayrıca *K. pneumoniae* izolatlarında 2013 yılında görülen yüksek GSBL üretim oranının (%82,8; 24/29) izolat sayısının düşük olmasına bağlı olarak anlamlı olmadığı düşünülmüş ve GSBL üretim oranlarının *E. coli* izolatlarında son üç yılda arttığı belirlenmiştir. Bu artışın üçüncü kuşak sefalosporinlerin özellikle YBÜ'de yatan hastalarda ampirik tedavide sık olarak tercih edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Karbapenemler özellikle GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar (23). Bununla birlikte karbapenem direnci giderek daha çok rapor edilmektedir ve günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (24). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının etken olduğu dolaşım sistemi enfeksiyonlarında mortalitenin %20-40 oranında olduğu ve bu oranın YBÜ'de %67,7 oranına kadar yükseldiği bildirilmiştir (25). Çalışmamızda *E. coli* izolatlarına en etkili antimikrobialer karbapenemler [direnç oranları; ertapenem; %4,5 (38/853), imipenem; %2,2 (19/853), meropenem; %2,2 (19/853)] olmasına rağmen

*K. pneumoniae* [direnç oranları; ertapenem %58,1 (287/494), imipenem %44,7 (221/494), meropenem %40,9 (202/494)] *A. baumannii* [direnç oranları; imipenem 88,2 (457/518), meropenem %89 (461/518)] ve *P. aeruginosa* [direnç oranları; imipenem %29,5 (67/227), meropenem 32,6 (74/227)] izolatlarında karbapenem direnç oranları oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Bu izolatlarda kolistin [sırasıyla direnç oranları %4,5 (22/494), %2,3 (12/518), %0] en etkili antimikrobiyal olarak saptanmıştır. Son yıllarda pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de çoklu ilaç dirençli izolatların artışı uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanan kolistin kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuş ve GNB'lerde kolistin direncinin ortaya çıkmasına ve bu oranın sürekli olarak artmasına yol açmıştır (24-29). Yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında 2002 yılında kolistin direnci görülmezken 2016 yılında %26,9 oranında bildirilmiştir (28). Karbapenem dirençli izolatlarda son tedavi seçeneği olan kolistine karşı dirençli izolatların ortaya çıkışı mevcut antibiyotikler ile tedavi edilemeyen enfeksiyonlar ile karşı karşıya kalmamıza neden olmuştur (26, 27). Çalışmamızda kolistin direnci *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında görülmemesine karşın *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında özellikle son üç yılda artarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu nedenle ampirik tedavinin uygun doz, uygun süre ve uygun antibiyotik kombinasyonları ile yapılmasının ve ampirik tedavi sonrası kültür sonucuna göre hastaların

tedavisinin yeniden düzenlenmesinin oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması, ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerin dönüşümlü ve farklı sınıf ilaçlarla kombine edilerek kullanılması, çok ilaca dirençli mikroorganizmaların etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlu hastaların izole edilmesi direnç gelişimini engellemede atlanmaması gereken noktalaradır.

## SONUÇ

Bakteriyemi ve sepsis yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasına rağmen erken tanı ve tedavinin mortalite oranını düşürdüğü bildirilmiştir. Uzun süre hastanede yatış, invaziv prosedürler, çoklu veya parenteral antibiyotik tedavilerinin uygulanması gibi nedenlerden dolayı dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Çoğu zaman kültür sonucu çıkmadan tedaviye başlanıldığı için ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin büyük önemi vardır. Bakterilerin çeşitliliği ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları, coğrafik bölgelere, hastane florasına ve hastanede kullanılan antibiyotiklere göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle her hastanenin belli aralıklarla kendi bakteri dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyarak akılcı ilaç kullanım politikaları belirlemesinin dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *T Mikrob Cem Derg* 2015; 45(1): 48-54.
2. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68(4): 175-84.
3. Loonen AJ, Wolffs PF, Bruggeman CA, van den Brule AJ. Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(10): 1687-702.
4. Mushtaq A, Chen DJ, Strand GJ, Dylla BL, Cole NC, Mandrekar J et al. Clinical significance of coryneform Gram-positive rods from blood identified by MALDI-TOF mass spectrometry and their susceptibility profiles - a retrospective chart review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85(3): 372-6.
5. Johnstone J, Chen C, Rosella L, Adomako K, Policarpio ME, Lam F et al. Patient- and hospital-level predictors of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in Ontario, Canada. *Am J Infect Control* 2018; pii: S0196-6553(18)30576-5.

6. Ulaşan-Gündoğdu DZ, Çopur-Çiçek A, Mutlu MA, Koçyiğit S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Eur J Health Sci* 2015; 1(2): 58-62.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty- third informational supplement, M100-S23, CLSI, Wayne, PA 2013.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Son erişim tarihi: 28.09.2018. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
9. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2393-411.
10. Altınöz Aytar A, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE, Avcıoğlu F. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2013; 27(2): 60-3.
11. Türhanoglu M, Koyuncu E, Bayındır Bilman F, Onur A, Tekay F. Evaluation of the Results Obtained from Microbiological Analysis of Blood Cultures over 5 Years. *Journal of Family Medicine and Health Care* 2016; 2(4): 43-50.
12. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan S. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg* 2011; 33(3): 189-96.
13. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71(2): 67-74.
14. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz MT, Albayrak Türkmen H, Karadağ G ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg* 2013; 15(2): 11-4.
15. Ece G. The Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility Profile of the Strains Isolated from Blood Cultures. *Med Bull Haseki* 2013; 51: 151-6.
16. Willke A, Azak E. Reproductive microorganisms from blood cultures and antibiotic sensitivity: Three-Year Results. *ANKEM Derg* 2011; 25 (Ek 1).
17. Papadimitriou-Olivgeri I, Giormezis N, Papadimitriou-Olivgeris M, Zotou A, Kolonitsiou F, Koutsileou K et al. Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(1): 57-66.
18. Rahkonen M, Luttinen S, Koskela M, Hautala T. True bacteremias caused by coagulase negative *Staphylococcus* are difficult to distinguish from blood culture contaminants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(10): 2639-44.
19. Wasihun AG, Wlekidan LN, Gebremariam SA, Dejene TA, Welderufael AL, Haile TD et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of blood culture isolates among febrile patients in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia. *Springerplus* 2015; 4: 314-7.
20. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, Weinstein RA, Popovich KJ. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 1417-1422.
21. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2012; 26(4): 171-5.
22. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(5): 768-72.
23. Abdallah HM, Reuland EA, Wintermans BB, Al Naiemi N, Koek A, Abdelwahab AM et al. Extended-Spectrum B-Lactamase- and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolated from Egyptian Patients with Suspected Blood Stream Infection. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128120.
24. Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A, Özden S, Alkış-Koçtürk S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde direnç profilinin incelenmesi. *ANKEM Derg* 2013; 27(3): 140-6.
25. Wang Y, Lei H, Zhang Y, Yang Q, Wang Y, Wang J et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections after renal transplantation from donation after cardiac death in a Chinese hospital: a case series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 7: 66.
26. Mitgang EA, Hartley DM, Malchione MD, Koch M, Goodman JL. Review and Mapping of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using Diverse Data to Inform Surveillance Gaps. *Int J Antimicrob Agents* 2018; pii: S0924-8579(18)30157-2.
27. Corbella M, Mariani B, Ferrari C, Comandatore F, Scaltriti E, Marone P et al. Three cases of mcr-1-positive colistin-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections in Italy, August 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(16).
28. Tansarli GS, Papaparaskevas J, Balaska M, Samarkos M, Pantazatou A, Markogiannakis A et al. Colistin resistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates: evolution over 15 years and temporal association with colistin use by time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; pii: S0924-8579(18)30179-1.
29. Eiamphungporn W, Yainoy S, Jumderm C, Tan-Arsuwongkul R, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of colistin resistance gene mcr-1 in colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from humans in Thailand. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; pii:S2213-7165(18)30117-6.

# Alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yumuşak plastik oyuncaklarda kurşun düzeylerinin ön değerlendirilmesi

## Preliminary assessment of lead levels in soft plastic toys by flame atomic absorption spectroscopy

Murat BOZALAN<sup>1</sup>, Vugar Ali TÜRKSOY<sup>2</sup>, Bayram YÜKSEL<sup>3</sup>, Gülin GÜVENDİK<sup>4</sup>, Tülin SÖYLEMEZOĞLU<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Kurşun, vücudun neredeyse bütün organ sistemini, özellikle de sinir, hematolojik ve gastrointestinal sistemlerini etkileyebilecek bir ağır metaldir. Çocuklar, erişkinlere kıyasla kurşun maruziyetinin bir sonucu olarak meydana gelen sağlık sorunlarına karşı daha hassastırlar. Yapılan araştırmalar, birçoğu Çin'den ithal edilen ucuz oyuncaklar üzerinde kurşun kontaminasyonunun yaygın olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ile plastik oyuncaklarda toplam kurşun seviyesini belirlemek ve bu ucuz oyuncakların çocuklar için olası toksik kurşun kaynağı olup olmadığını değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışma 50 plastik oyuncak içermektedir. Ucuz plastik oyuncakların Türkiye (n = 19) ve Çin markaları (n = 31) Ankara'nın farklı yerlerinden satın alınmıştır. Oyuncaklar renklerine ve imal edildikleri ülkeye göre sınıflandırılmıştır. Numuneler, mikrodalga asit yıkılama yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. İncelenen örneklerde kurşun düzeyinin ölçülmesi için alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yöntem sırasıyla 0.01 mg/kg ve 0.03 mg/

### ABSTRACT

**Objective:** Lead is a heavy metal that can affect virtually every organ system in the body, particularly the nervous, hematologic and gastrointestinal systems. Children are more sensitive to the health problems as a consequence of lead exposure than adults. Studies have shown that lead contamination on the ground of inexpensive toys, much of them imported from China, is widespread. The goal of this study was to develop a method for determination of the lead levels in plastic toys using flame atomic absorption spectroscopy, and to evaluate whether or not these inexpensive toys are possible sources of toxic lead for children.

**Methods:** This study involved 50 plastic toys. Turkish (n=19) and Chinese brands (n=31) of inexpensive plastic toys were purchased from the different places of Ankara in Turkey. Toys were classified as their color and origin of country. Samples were prepared by use of microwave acid digestion procedure. Flame atomic absorption spectroscopy was utilized for quantification of lead in the samples which were examined.

**Results:** The method showed linearity in the range

<sup>1</sup>Gümrük ve Ticaret Bakanlığı, Ankara Laboratuvar Müdürlüğü, Ankara

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Yozgat

<sup>3</sup>Giresun Üniversitesi Espiye Meslek Yüksekokulu, Giresun

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Bayram YÜKSEL

Giresun Üniversitesi Espiye Meslek Yüksekokulu 28600 Giresun - Türkiye

Tel : +90 505 628 37 92 E-posta / E-mail : bayramyuksele83@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 24.06.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.58234

Bozalan M, Türksoy VA, Yüksel B, Güvendik G, Söylemezoğlu T. Alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yumuşak plastik oyuncaklarda kurşun düzeylerinin ön değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 243-254



kg'a eşit gözlenebilir sınıırı (LOD) ve tayin sınıırı (LOQ) ile 0-4,0 Pb mg/kg konsantrasyonu aralığında doğrusalılık göstermiştir. Oyuncaklarda kurşun düzeyleri 0,10 mg/kg ile 384,40 mg/kg aralığında tespit edilmiş, ortanca ve ortalama ( $\pm$ ss) kurşun değerleri ise sırasıyla 50,01 mg/kg ve  $68,66 \pm 59,72$  mg/kg olarak hesaplanmıştır. Türk markalı oyuncakların ve Çin markalı oyuncakların ortalama kurşun seviyeleri sırasıyla  $41,44 \pm 46,33$  mg/kg ve  $85,35 \pm 91,30$  mg/kg olarak bulunmuştur. Örnekler imal edildiği ülkeye ve renklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu nedenle, Çin markalı oyuncakların Türk markalı oyuncaklara göre kurşun seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Siyah renkli oyuncaklar ( $144,01 \pm 121,61$  mg/kg), diğer renkte olanlar ( $54,31 \pm 61,26$  mg/kg) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek kurşun seviyelerine sahip bulunmuşlardır.

**Sonuç:** Ucuz plastik oyuncakların çocuklar için kurşun toksisitesi açısından potansiyel sağlık riski taşıdığı düşünülmektedir. Bu çalışma plastik oyuncaklar yoluyla çocuklarda meydana gelen potansiyel kurşun maruziyeti tehlikesini incelemek için bir ön çalışma olarak değerlendirilebilir. Oyuncaklarda bulunan yüksek kurşun konsantrasyonunun çocuk sağlığı için ciddi bir risk oluşturduğunu belirlemek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer taraftan, tavsiye edilen yöntem, yumuşak plastik oyuncaklarda kurşun düzeyinin belirlenmesi için adli ya da gümrük güvenliği amaçlı olarak uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yumuşak plastik oyuncak, kurşun, toksikoloji, AAAS, gümrük güvenliği

of 0-4 mg/kg with a detection and quantification limit equal to 0.01 mg/kg and 0.03 mg/kg, respectively. Lead levels in toys ranged between 0.10 mg/kg and 384.40 mg/kg while median and mean ( $\pm$ SD) lead levels were calculated as 50.01 mg/kg and  $68.66 \pm 59.72$  mg/kg, respectively. Mean lead levels of Turkish brands toys and Chinese brand toys were found  $41.44 \pm 46.33$  mg/kg and  $85.35 \pm 91.30$  mg/kg, respectively. Samples were classified as their origin of country and colors. Hence, Chinese toys had statistically higher lead levels than Turkish brands toys ( $p = 0.01$ ;  $p < 0.05$ ). In addition, black toys ( $144.01 \pm 121.61$  mg/kg) had statistically higher lead levels than other colored ones ( $54.31 \pm 61.26$  mg/kg) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Thus, it is suggested that inexpensive plastic toys are the potential health risk in terms of lead toxicity for the children. This study can be considered as a preliminary step to examine the potential lead exposure hazard occurring in children through plastic toys. Nevertheless, further research is needed to determine if the high lead concentration in toys poses a serious risk to child health. In addition, the proposed method is applicable for forensic or custom analysis of lead contents in plastic toys.

**Key Words:** Soft plastic toys, lead, toxicology, AAAS, custom security

## GİRİŞ

Kurşun (Pb), doğada yaygın olarak bulunması ve kolay işlenebilir bir metal olması nedeniyle asırlardır insanlar tarafından kullanılmaktadır. Kurşun ilk olarak dört ila beş bin yıl önce antik uygarlıklar tarafından gümüş üretimi sırasında yan ürün olarak kullanılmıştır. Romalılar zamanında yılda 10.000 ton kurşun kullanıldığı belirtilmiştir (1). Romalılar,

beyaz kurşunu kozmetik ve boya pigmentlerinde, saf kurşunu yiyecek kaplarında ve su borularında, kalay-kurşun alaşımını ise sofa takımları ile içecek kaplarında kullanmışlardır (2). Bazı tarihçiler ve bilim adamları, Roma İmparatorluğu döneminde su borularında ve su saklama depolarında kurşun kullanılması sonucu oluşan kurşun zehirlenmelerini

bildirmişlerdir. Ayrıca, bu zehirlenmeler neticesinde yönetici sınıfında düşünme kapasitesinin düşmesi, doğum oranlarındaki azalış ve kısalan yaşam süreleri gibi etkenlerin Roma İmparatorluğu'nun çöküşünün temelini oluşturduğu iddia edilmiştir (3, 4).

İnsanlarda kurşun maruziyeti oral, inhalasyon ve dermal yolla gerçekleşir (5). Kurşunun insan sağlığı açısından bilinen hiçbir faydası yoktur. Kurşun maruziyeti gıdalardan ve kontamine olmuş toz ile havadan da meydana gelebilir. Maruziyet sonrası, kurşun eritrosistlere bağlı olarak taşınır ve kemiklerde yaklaşık 30 yıllık bir yarılanma ömrü ile birikir (6, 7). Kurşun bileşikleri ve anorganik kurşun, 2006 yılında IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından "Grup 2A" (olası karsinojen madde) olarak sınıflandırılmıştır (8). Akut maruziyetin tersine, düşük seviyeli çevresel maruziyet; petrol, boya, su boruları, ev tozu, çevre kirliliği ve toprak gibi çoklu kaynaklarla ilgilidir (9,10). Bunlara ek olarak diğer bazı maruziyet yolları ise eritme endüstrileri, sigara dumanı, ısıtma için kullanılan yakıtlar, akü geri dönüşüm tesisleri ile uçak boyası imalatında ve otomotivde ortaya çıkan mesleki maruziyettir (11). Bu nedenle, maruziyet kaynaklarının göreceli katkılarının değerlendirilmesi karmaşıktır ve büyük olasılıkla bölgeler ve nüfus grupları arasında farklılık göstermektedir (9,10). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda da kurşunun kan, sinir sistemi, bağırsak, böbrekler ve mide üzerinde olumsuz etkilere sebep olduğu, üreme organlarında, akciğerlerde rahatsızlıklara sebebiyet verdiği ve kalp yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (12-14). Ayrıca kurşunun deney hayvanları üzerinde karsinojenik etkisi de saptanmıştır (14).

Kurşun içeren boyaların gelişen dünyada kullanıldığı bildirilmiştir (15,16). Boyalarda yüksek kurşun seviyeleri için bazı örnekler: Çin (116.200 ppm), Kamerun (500.000 ppm), Güney Afrika (189.000 ppm), Tanzanya (120.862,1 ppm), Uganda (150.000 ppm), Tayland (50.862 ppm) ve Brezilya'da (170.258,4 ppm) olarak verilebilir (16). Küçük çocuklar,

içeriğinde kurşun bulunan boyalı oyuncak ve eşyaları hoşça giden bir tat vermeleri nedeniyle ağızlarına almaya ve yutmaya eğilimlidirler (17). Kurşunun toksik etkileri daha çok 1-5 yaş arasındaki çocuklarda gözlenmektedir. Özellikle 18-24 aylık çocuklar; toprak, boya ve kurşunla bulaşmış çeşitli materyalleri ağızlarına götürmeye yatkındırlar. Ayrıca tırnak yeme alışkanlığı olan çocuklarda, tırnak içlerine toplanan, toz ve toprakta doğal olarak bulunan kurşuna maruz kaldıkları için kurşun zehirlenmesi riski taşımaktadırlar (18, 19). Buna ek olarak, kurşunla kontamine olmuş oyuncaklar çocuğun nörolojik gelişimini engelleyebilir (19, 20).

Ebeveynlerin gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda kurşun zehirlenmesi konusundaki farkındalığı hala düşüktür (16). Bu sebeple, oyuncaklarda kurşun miktarlarının belirlenmesi, çocuk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Araştırmamızda alevli atomik absorpsiyon spektrometre yöntemi (FAAS) kullanılarak, Ankara ilinde seçilen bazı noktalardan satın alınan plastik oyuncaklarda toplam kurşun seviyesinin belirlenmesine yönelik bir yöntemin optimizasyonunu gerçekleştirmek ve bu ucuz oyuncakların çocuklar için olası toksik kurşun kaynağı olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Araştırma Örnekleri

Bu çalışmada oyuncaklar renklerine ve imal edildiği ülkeye göre gruplandırılarak, 1-3 yaş gurubu çocuklar için uygun yumuşak plastik oyuncaklarda bulunan toplam kurşun miktarlarına göre risk altında olup olmadıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Türkiye (n = 19) ve Çin markaları (n = 31), Ankara'nın Ulus ve Kızılay semtleri ile Yenimahalle ilçesinde bulunan marketlerden ve ucuz oyuncak satan mağazaların oyuncak reyonlarından siyah ve diğer renkli olmak üzere gelişigüzel 50 farklı oyuncak numunesi satın alınarak incelenmiştir (21) Oyuncaklar makas ile küçük parçalar haline getirilerek polipropilen tüplere yerleştirilerek numaralandırılmıştır. Kurşun



düzeyleri belirlenirken örneklerin kuru ağırlıkları esas alınmıştır. Oyuncaklardaki kurşun düzeyinin ölçülmesi için gereken bütün analiz işlemleri Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü Adli Kimya ve Adli Toksikoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir (Dikimevi, Ankara).

### Etik Kurul Kararı

Araştırmamızda; kişisel bilgilerle ilgili veya başka bir organizasyon ya da birey tarafından toplanmış veri ya da herhangi bir biyolojik örnek kullanılmadığından

etik kurul kararına ihtiyaç duyulmamıştır (22).

### Enstrüman

Bu çalışmada yumuşak plastik oyuncak örneklerinde kurşun düzeyi Varian AA 240 FS (Victoria, Australia) FAAS sistemi ile ölçülmüştür. Işık kaynağı olarak oyuk katot lambası (Agilent, USA) kullanılmıştır. Mars Xpress (CEM, Matthews, NC, USA) mikrodalga sistemi ise örnekleri yıkılamak için kullanılmıştır. FAAS yöntem parametreleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** FAAS Analiz Parametreleri

Element - matriks	Pb - Plastik
Enstrüman	Flame (Alev)
Konsantrasyon birimi	mg/kg
Enstrüman modu	Absorbans
Örnekleme	Manuel
Kalibrasyon modu	Konsantrasyon
Ölçüm modu	İntegrasyon
Standart tekrarı	3
Örnek tekrarı	3
Eğri çizimi	9 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	2 basamak
Dalga boyu	217.0 nm
Spektral bant genişliği	1 nm
Kazanç	% 58
Akım	10 mA
Zemin	BC on-deuterium lamp
Standart 1	0,5 mg/L
Standart 2	1,0 mg/L
Standart 3	2,0 mg/L
Standart 4	4,0 mg/L
Eğri düzeltmesi standardı	Standart 2
Kalibrasyon tekrarı	100 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	New Rational
Ölçüm zamanı	4 saniye
Okuma öncesi bekleme	3 saniye
Alev tipi	Hava/Asetilen
Hava akışı	13,5 L/dak
Asetilen akışı	2 L/dak

## Standart Çözeltiler ve Reaktifler

Çalışmada, SCP Science AA Standards (Kanada) marka standart stok kurşun çözeltisi (1000 µg/mL) kullanılmıştır. Hidrojen peroksit ve nitrik asit (HNO<sub>3</sub>, %65 v:v) ise Merck (Darmstadt, Germany) şirketinden temin edilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan tüm kimyasal maddeler anatlilik saflıktadır. Yüksek saflıktaki hava ve oksijen de yerel bir şirketten (Oksan Gaz, Ankara) sağlanmıştır. Diğer analiz çözeltilerini hazırlamak için 18.2 MΩ.cm öz dirençli ultra saf su (Human UP 900 Scholar-UV, Kore) kullanılmıştır.

## Prosedür

Kalibrasyon standartlarını hazırlamak için 1000 µg/mL kurşun standardı (SCP Science AA Standards, Fransa) %4'lük (v:v) HNO<sub>3</sub> çözeltisiyle seyreltilerek 0,5, 1,0, 2,0 ve 4,0 mg/L konsantrasyonlarında ara standart çözeltiler hazırlanmış ve analizde kullanılan bütün cam malzemeler en az bir gece önceden %10'luk (v:v) nitrik asitte bekletilmiştir.

Polipropilen tüpler içinde bulunan oyuncak kırpıntıları daha sonra homojenizatör ile daha küçük parçalara ayrılarak hassas terazi ile tartıldıktan sonra yakma işleminin uygulanması amacıyla sıra numarasına göre mikrodalga fırına ait olan yüksek sıcaklıklara dayanıklı teflon tüplere konulmuştur. Örneklerin üzerine % 65'lik (v:v) 5 mL nitrik asit ve % 30'luk (v:v) 2 mL hidrojen peroksit eklendikten sonra, Mars Xpress (CEM, Matthews, NC, USA) mikrodalga sistemi, örneklerin yıkılama işlemi için kullanılmıştır. Analiz için kullanılan mikrodalga programına ait bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir. Mikrodalga yıkılama işleminden sonra oyuncak örnekleri 50 mL'lik döner kapaklı polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim ultra-saf su ile 50 mL'ye tamamlanmış ve analiz anına

dek kapaklı polipropilen tüplerin içinde, +4 °C' de saklanmıştır.

## Yöntem Optimizasyonu

Spektroskopik analizden en iyi performansı elde etmek için bazı parametreler üzerinde çalışmak gerekmektedir. Matrikse uygun dalga boyu tercihi, plastik örneklerindeki elementel kurşun konsantrasyonuna uygun kalibrasyon aralığı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi (23) bu alevli atomik absorpsiyon spektrometre yönteminin geliştirilmesinde ve validasyonunda temel kriterler olarak belirlenmiştir. FAAS'de toplam kurşun belirlemesi için ölçüm süresi ile okuma öncesi bekleme süresi sırasıyla 4 s ve 3 s olarak ayarlanmıştır. Ayrıca, hava ve asetilen alevi sırasıyla dakikada 2,0 L ve 13.5 L olarak seçilmiştir. FAAS'de kurşun belirlenmesi 217,0 nm dalga boyunda, hava-asetilen alevinde gerçekleştirilmiştir. Hava-asetilen alevi kullanılarak nitrik asit ve nikel kaynaklı girişimleri indirgemek amaçlanmıştır (24).

## İstatistiksel Analiz

Bulgular üretildikleri ülke ve renklerine göre değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Windows uyumlu SPSS 19.0 (The Statistical Package for Social Sciences) programı kullanarak normal dağılım gösteren verilen ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilirken normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Ölçülen kurşun düzeyleri ile oyuncakların rengi ve imal yerleri arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. Mikrodalga Fırını Programı

Max Güç (Watt)	Güç %	Zaman (dak.)	Basınç (bar)	Sıcaklık (°C)	Bekleme (dakika)
1600	100	10,00	Maksimum	200	5,00

Mars Xpress (CEM, Matthews, NC, USA) mikrodalga sisteminde plastik örnekleri yıkılamak için kullanılan program.

## BULGULAR

Araştırma bulgularının bir kısmı Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Bölümünde 2011 yılında yapılmış olan “Oyuncaklarda Kurşun Düzeyinin Atomik Absorpsiyon Spektrometre ile Tayini” isimli yüksek lisans tez çalışmasından kaynaklanmaktadır (21).

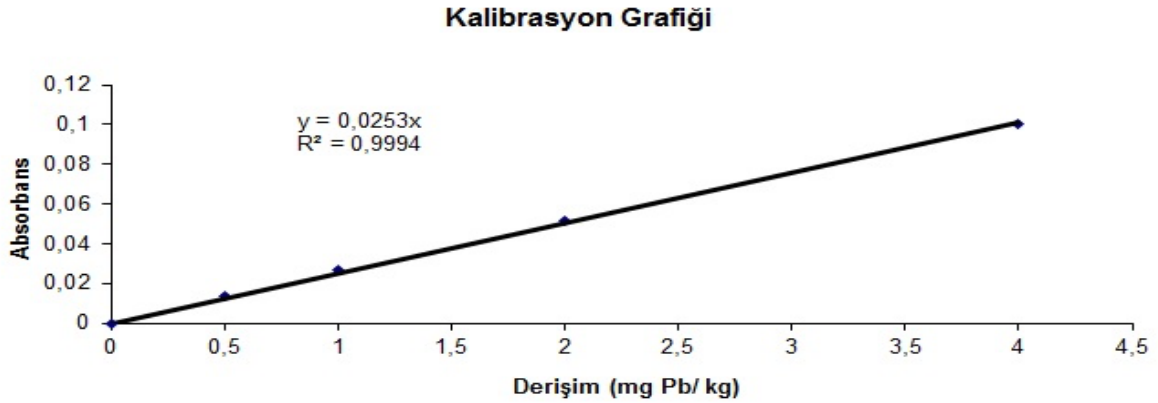
### Yöntem Validasyonu

Korelasyon katsayısı ve kalibrasyon grafiğinin eşitliği sırasıyla  $r^2=0,9994$  ve  $Abs=0,0253C$  şeklinde bulunmuştur. Kalibrasyon grafiği eşitliğinde Abs absorbansı, C ise mg/kg biriminde kurşun konsantrasyonunu gösterir. Kalibrasyon grafiği; incelenen kalibrasyon aralığında iyi bir doğrusallık gösterdiği belirlenmiştir. Plastik oyuncak örnekleri

için çizilen kurşun kalibrasyon grafiği Şekil 1’de gösterilmiştir. Yöntemin validasyonu 100 µg/L konsantrasyonlu referans standart kurşun çözeltisinin (High Purity Standards, Charleston, ABD) kullanımıyla kesinlik, doğruluk ve geri kazanım açısından yapılmıştır. Referans standart kurşun çözeltisine uygulanan yöntem sonucunda sırasıyla %101,8 ve %1,22’ye eşit başarılı bir yüzde geri kazanım ve yüzde bağıl standart sapma (RSD) elde edilmiştir. Referans standart kurşun çözeltisinin analiz sonuçları Tablo 3’te özetlenmiştir.

### Gözlenebilme ve Alt Tayin Sınırı

Gözlenebilme sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) yanıtın standart sapması ve kalibrasyon eğrisinin eğimine dayanarak ICH (International Conference on Harmonization) talimatlarına göre belirlenmiştir



Şekil 1. Alevli Atomik Absorpsiyon Sisteminde Kurşun Analizi için Kalibrasyon Grafiği

Tablo 3. Referans standart kurşun çözeltisinin analizi

Sertifikalı Kurşun Çözeltisi	Analiz Sayısı (n)	Sertifika Değeri (µg/L)	Ölçülen Değer (µg/L)	Geri Kazanım (%)	RSD (%)
High Purity Standards (Lead)	10	100,0±0,5	101,80±1,24	101,8	1,22

RSD: Bağıl standart sapmayı ifade etmektedir.

(25). ICH talimatlarına göre;  $LOD=3,3\sigma/S$ ,  $LOQ=10\sigma/S$ ,  $\sigma$  yanıtın standart sapması iken  $S$  ise kalibrasyon eğirisinin eğimidir. Yöntemde LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,01 mg/kg ve 0,03 mg/kg olarak hesaplanmıştır.

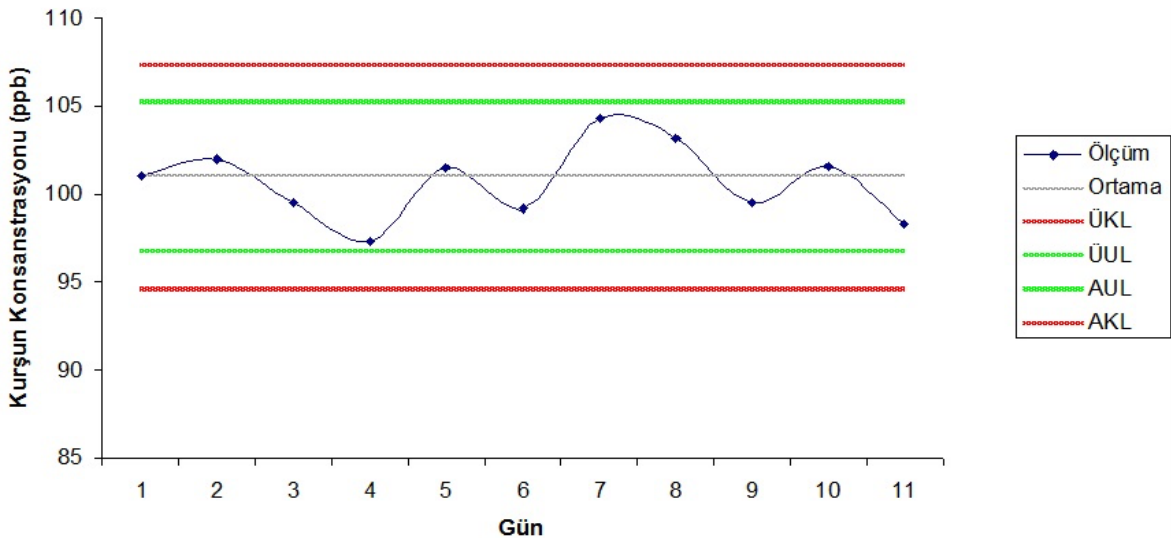
### Kontrol Kartı

Geliştirdiğimiz FAAS kurşun analizi yönteminin günler arası kararlılığını göstermek için kontrol kartı çalışması yapılmıştır. Sertifika değerli 100 µg/L olan kurşun stok çözeltisi FAAS yöntemi ile 11 gün boyunca analiz edilmiş ve ortalama kurşun değeri 101,00±2,12 µg/L olarak bulunmuştur. Daha sonra uyarı limitleri belirttiğimiz bu formüle göre hesaplanmıştır: Uyarı Limitleri=  $x_{ort}\pm 2\sigma$ . Alt uyarı limiti (AUL) ve üst uyarı limiti sırasıyla 96,76 µg/L ve 105,24 µg/L olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde kontrol limitleri de belirttiğimiz bu formüle göre belirlenmiştir: Kontrol Limitleri=  $x_{ort}\pm 3\sigma$ . Alt kontrol limiti (AKL) ve üst kontrol limiti (ÜKL) sırasıyla 94,64 µg/L ve 107,36 µg/L olarak bulunmuştur. Kontrol çalışmasının grafiksel sunumu Şekil 2'de gösterilmiştir.

### Yumuşak plastik oyuncak örneklerindeki kurşun düzeyleri

Analizi yapılan oyuncak örneklerindeki kurşun düzeylerinin imal edildiği ülkeye ve renklere göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Analizi yapılan toplam 50 adet plastik oyuncak numunesinde ölçülen Pb düzeyleri 0,10 mg/kg ile 384,40 mg/kg aralığında değişmiş, ortanca ve ortalama kurşun değerleri ise sırasıyla 50,01 mg/kg ve 68,66±59,72 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Türk marka oyuncakların (n=19) ve Çin markalı oyuncakların (n=31) ortanca (minimum-maksimum) kurşun seviyeleri sırasıyla 46,27 (0,10-157,80) mg/kg ve 91,42 (27,02-384,40) mg/kg olarak bulunmuştur. Çin markalı oyuncakların Türk markalı oyuncaklara göre kurşun seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ). Renklere göre bir değerlendirme yapıldığında ise, ortanca (minimum-maksimum) kurşun değerleri, siyah renkli oyuncakların; 136,42 (4,49-338,80) mg/kg, diğer renkli olanlara göre; 49,81 (0,10-384,40) mg/kg istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,03$ ).

### Kontrol Kartı



Şekil 2. Kurşun analizi için kontrol kartı

**Tablo 4.** Yumuşak plastik oyuncak örneklerindeki kurşun düzeylerinin (mg/kg) oyuncak renkleri ve imal edildiği ülkeye göre değerlendirilmesi

	n	Ortalama±SS	Ortanca (minimum-maksimum)	p değeri
Total	50	68,66±59,72	50,01 (0,10-384,40)	
Siyah renkli	8	144,01±121,61	136,42 (4,49-338,80)	0,03*
Diğer renkli	42	54,31±61,26	49,81 (0,10-384,40)	
<b>İmalat yeri</b>				
Türkiye	19	41,44 ± 46,33	46,27 (0,10-157,80)	0,01**
Çin	31	85,35 ± 91,30	91,42 (27,02-384,40)	

SS: standart sapma \* Diğer renkli oyuncaklar ile karşılaştırıldığında, \*\* Türkiye orijinli oyuncaklar ile karşılaştırıldığında,

## TARTIŞMA

Oyuncaklar, çocuk gelişiminin bütünleyici bir parçasıdır (26). Kurşun plastik oyuncaklarda sertlik ve yüksek ısı stabilitesi sağlamak için renk pigmenti ya da sabitleyici olarak kullanılır. Çocuklarda çevresel kurşun maruziyeti önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (27). Kurşun biriken toksik bir metaldir ve insanlarda kurşun maruziyeti çevresel ve mesleki kaynaklı olabilir. Ayrıca, çok düşük maruz kalma seviyelerinde bile gastrointestinal, sinir, hematopoetik ve üreme sistemlerinde toksisiteye neden olabilir (28, 29). Çocuklarda ise okul başarısında azalma ile IQ'da düşüş gözlenen semptomlar arasındadır (30, 31).

Çocuklar ve hamile kadınlar kurşun zehirlenmesine karşı daha fazla duyarlıdır. Çocukların sindirim sistemi, aldıkları kurşunun % 50'sine kadarını sindirir (26). Normal kan-kurşun değerleri çocuklarda 50,0 µg/L iken yetişkinlerde 200,0 µg/L seviyesindedir (32). Aslında, doktorlar ve bilim adamları kanda en düşük kurşun düzeyinin bile güvenli veya normal olmadığını kabul ederler. Bu yüzden, bugün 'güvenli'

kabul edilen kurşun düzeyinin yarın 'güvenli' olmayabileceğini anlamak önemlidir (26). Türkiye'de plastik oyuncaklarda izin verilen üst kurşun limiti 90 mg/kg iken, günümüzde geçerli üst sınır 13,5 mg/kg olarak kabul edilmiştir (33). Ayrıca, Avrupa Komisyonu, oyuncak güvenliği direktifinde (2009/48/EC), izin verilen kurşun üst limitininin 28 Ekim 2018 tarihi itibarıyla 2,0 Pb mg/kg olarak güncelleneceği ilan edilmiştir (34).

Literatürde, hem boyalarda hem de dünyanın farklı ülkelerinde var olan çocukların PVC oyuncaklarında kurşun içeriğinin düzenleyici sınırlarına bakılmaksızın, izin verilen sınırların çok üstünde önemli derecede kurşun seviyelerine sahip olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Fransa, Fas, Güney Afrika ve ABD dahil olmak üzere birçok ülkede çocuklarda kurşun zehirlenmesi vakaları bildirilmiştir (16). Kumar ve Pastore (2007) tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada 111 markasız plastik oyuncak örneği analiz edilmiş ve örneklerdeki kurşun düzeyi 0.65 mg/kg ile 2104 mg/kg aralığında değişmiştir. Bu çalışmada örneklerdeki ortalama kurşun düzeyi ise 278.3 mg/kg olarak bildirilmiştir (26). Greenway ve Gerstenberger

(2010) tarafından, Las Vegas'ta (Nevada, Amerika Birleşik Devletleri) sürdürülen bir araştırmada şehrin 10 farklı çocuk bakımı merkezinden toplanan 535 adet plastik oyuncak örneğindeki kurşun düzeyleri XRF ile ölçülmüş, örneklerin %5,4'ünde kurşun düzeyi 600 mg/kg konsantrasyonun üzerinde bulunmuştur (27). Murphy ve arkadaşları (2016) tarafından Kamboçya'da yapılan araştırmada ucuz takı ve oyuncaklarda metal kontaminasyonu incelenmiş, örneklerdeki nikel ve kurşun düzeylerinin Avrupa Birliği standartlarından 100 kat fazla olduğu bildirilmiştir (19). Decharat ve arkadaşları (2013), Tayland'ın Nakhon Si Thammarat, Phattalung ve Songkla vilayetlerinden topladıkları 100 adet plastik oyuncak üzerinde kurşun analizi yapmışlardır; örneklerdeki kurşun düzeyi 3,01 ppm ila 4486,11 ppm aralığında değişmiştir, Oyuncaklarda kurşun düzeyi ortalaması ise  $287,93 \pm 721,02$  ppm olarak bildirilmiştir (35). Peng ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan güncel bir araştırmada ise Beijing-Çin'de çocukların oyun alanı toz kurşun konsantrasyonunun 80.5 ppm olarak bulunduğu belirtilmiştir (36). Diğer güncel bir çalışmada ise Sheng ve arkadaşları (2018) tarafından Çin'in en büyük çevrimiçi alışveriş platformlarında satılan kurşun bazlı boyalarla boyanmış çocukların oyuncaklarındaki kurşun içeriği incelemiştir. Neticede, organize satıcı oldukları düşünülen JD ve TM tarafından satılan oyuncakların ortalama kurşun konsantrasyonları sırasıyla 25 ppm ve 32 ppm olarak bulunurken, TB platformunda örgütlenmemiş satıcılar tarafından satılan oyuncaklardaki toplam kurşun düzeyi ise 219 ppm olarak bulunmuştur (37).

Mevcut araştırmamızda ise 50 adet plastik oyuncakın toplam kurşun düzeyi ölçülmüş, Pb düzeyleri 0,10 mg/kg ile 384,40 mg/kg aralığında değişmiş, ortanca ve ortalama kurşun değerleri ise sırasıyla 50,01 mg/kg ve  $68,66 \pm 59,72$  mg/kg olarak hesaplanmıştır. Çin markalı oyuncakların

Türk markalı oyuncaklara göre kurşun seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p= 0,01$ ). Kurşun bazlı boyaların, özellikle Çin gibi gelişmekte olan ülkelerde hala pazarda buldukları bilinmektedir. Bu nedenle, Çin markalı oyuncaklarda daha yüksek kurşun düzeyinin bulunmasının sebebi üretim maliyetini düşürmek için kurşun içeren ucuz boyaların kullanmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda analizi yapılan toplam 50 plastik oyuncak örneğinde ortalama kurşun düzeyi ( $68,66 \pm 59,72$  mg/kg) günümüzde geçerli üst sınır olan 13,5 Pb mg/kg değerini aşmaktadır, Farklı bir ifadeyle Türkiye orijinli oyuncakların %52,6'sının, Çin orijinli oyuncakların ise %100'ünün kabul edilen azami kurşun düzeyini aştığı gözlenmiştir.

Ebeveynler arasında farkındalığın artırılması, konuyla ilgili bilgi edinmelerini sağlamak için hayati öneme sahiptir, böylece çocuklarını oyuncaklarla oynamaktan ve boya tozlarından kaynaklanan kurşun zehirlenmelerinden korumak için sıkı önlemler alabilirler. Kurşun bazlı boyaların ortadan kaldırılması ve dünyadaki plastik çocuk oyuncaklarındaki kurşun içeriğinin kontrolü konusunda yasal uygulamaların etkinliğinin artırılması tavsiye edilmektedir (16). Bu çalışmamız, plastik oyuncaklar yoluyla çocuklarda meydana gelen potansiyel kurşun maruziyeti tehlikesini incelemek için bir ön araştırma olarak değerlendirilebilir. Ancak, oyuncaklarda bulunan yüksek kurşun konsantrasyonunun maruziyet riskini artırıp artırmadığını veya çocuk sağlığı için ciddi bir risk oluşturduğunu belirlemek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, çocukların biyolojik materyallerinde (kan gibi) kurşun düzeyi gözlenerek oyuncaklarda kurşun kullanımından kaynaklanan potansiyel kurşun maruziyetinin araştırılmaya devam edilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Salomons W, Forstner U. *Metals in the Hydrocycle*. Springer-Verlag, New York, NY, USA, 1984.
2. Wittmers, L Jr, Aufderheide A, Rapp GR, Alich A. Archaeological contributions of skeletal lead analysis. *Acc Chem Res*, 2002;35(8):669-75.
3. Kaya F. Lead in terms of environmental technology (Unpublished Master Thesis). Firat University Engineering Faculty, Elazığ, 2010.
4. Gilfillan SC. Lead Poisoning and the Fall of Rome. *J Occup Med*, 1965;7:53-60.
5. Gürbay A, Charehsaz M, Eken A, Sayal A, Girgin G, Yurdakök M et al. Toxic metals in breast milk samples from Ankara, Turkey: assessment of lead, cadmium, nickel, and arsenic levels. *Biol Trace Elem Res*, 2002;149(1):117-22.
6. D'Souza HS, Menezes G, Venkatesh T. Role of essential trace minerals on the absorption of heavy metals with special reference to lead. *Indian J Clin Biochem*, 2003;18(2):154-60.
7. Tekin D, Kayaaltı Z, Söylemezoğlu T. The effects of metallothionein 2A polymorphism on lead metabolism: are pregnant women with a heterozygote genotype for metallothionein 2A polymorphism and their newborns at risk of having higher blood lead levels?. *Int Arch Occup Environ Health*, 2012;85(6):631-7.
8. IARC (International Agency for Research on Cancer) Classified by the IARC Monographs, 2012; Volumes 1-102.
9. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ*, 2000;78(9):1070-77.
10. Arica E, Yuksel B, Yener I, Dolak I, Gok E, Yilmaz E. ICP-MS determination of lead levels in autopsy liver samples: An application in forensic medicine. *Atom Spectrosc*, 2018;39(2): 62-6.
11. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *Br J Nutr*, 2004;92(1):21-40.
12. Vural H. Contamination of heavy metal ions in foods [In Turkish]. *Çevre Dergisi*, 1993;8:3-8.
13. İlhan Al, Öz N, DüNDAR C, Kenet F, Balta T. An assessment report on the acid rains and air pollution [In Turkish]. Ankara: Turkish State Meteorological Service Research Publications, 2006. Available at: <https://www.mgm.gov.tr/FILES/genel/kitaplar/AsitYagmurlariDegerlendirmeRaporu.pdf>. (Erişim tarihi: 26.09.2018).
14. Beliles RV, Metals In Toxicology. Casarett LJ, Ditil, I (eds). *The Basic Science of Poisons*. New York: Macmillan Publishing Co Inc, 1997.
15. Sampathkumar K, Yesudas S. Hair dye poisoning and the developing world. *J Emerg Trauma Shock*, 2009;2(2):129-31. doi:10.4103/0974-2700.50749.
16. Njati SY, Maguta MM. Lead-based paints and children's PVC toys are potential sources of domestic lead poisoning - A review. *Environ Pollut*, 2019;249:1091-1105. doi:10.1016/j.envpol.2019.03.062.
17. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Asymptomatic lead poisoning in children. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*, 2002;33(3):197-204.



18. Grandjean P. Health significance of metals-lead. In: Last JM, Wallace RB eds. Maxcy- Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine: 13th Edition, 1992:389-91.
19. Murphy T, Lim S, Kim S, Irvine K, Chaiwat W, Wilson K. Metal contamination in low-cost jewelry and toys in Cambodia. *J Health Pollution*, 2006;11: 47-57.
20. Omolaoye JA, Uzairu A, Gimba CE. Heavy metal assessment of some soft plastic toys imported into Nigeria from China. *J Environ Chem Ecotoxicol*, 2010;2(8):126-30.
21. Bozalan M. Determination of lead levels in plastic toys by atomic absorption spectrometry (Unpublished Master Thesis). Ankara University, Institute of Health Science, Ankara, 2011.
22. İnsan Araştırmaları Etik Kurulları'na başvurmalı mısınız? Available at: <https://vprd.ku.edu.tr/sites/vprd.ku.edu.tr/files/TREE.v1.pdf>. (Erişim tarihi: 07.03.2019).
23. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of Analytical Procedures: Methodology (ICH-Q2B), 1996. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073384.pdf>. (Erişim tarihi: 26.09.2018).
24. Yüksel B, Özler-Yiğiter A, Bora T, Bozkurt A, Çavuş M. Determination of antimony element in gunshot residue hand swabs by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Forensic Med*, 2016; 30(2):110-6.
25. Yüksel B, Kaya-Akyuzlu D, Kayaalti Z, Ozdemir F, Soylemez-Gokyer D, Soylemezoglu T. Study of blood iron vs. blood lead levels in beta thalassemia patients in Turkey: an application of analytical toxicology. *Atom Spectrosc*, 2017;38(2):71-6.
26. Kumar A, Pastore P. Lead and cadmium in soft plastic toys. *Curr Sci*, 2007;93(6):818-22.
27. Greenway JA, Gerstenberger S. An evaluation of lead contamination in plastic toys collected from day care centers in the Las Vegas Valley, Nevada, USA. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2010; 85(4):363-6.
28. Yüksel B, Kayaalti Z, Kaya-Akyuzlu D, Tekin D, Soylemezoglu T. Assessment of lead levels in maternal blood samples by graphite furnace atomic absorption spectrometry and influence of maternal blood lead on newborns. *Atom Spectrosc* 2016;37(3):114-9.
29. Kayaalti Z., Kaya-Akyuzlu D, Söylemezoğlu T. Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels. *Environ Res*, 2015;137:8-13.
30. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 2003;126(1): 5-19
31. Bal C, Büyülşekerci M, Ercan M, Torun-Güngör O, Tutkun E, Yılmaz FM. Investigation of the hair and urine samples' utility for screening lead poisoning. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2016;73(4):303-10
32. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological profile for lead, Atlanta, GA: US Public Health Service (2007).
33. Turkish Standard Institution, Safety of toys part 3: The migration of some elements, TS 5219 EN 71-3/ April 1997.

34. EU Commission Amends Toy Safety Directive 2009/48/EC with Respect to Lead Limits. Available at: <http://www.bureauveritas.com/a190a6e6-5ea6-4672-966d-ec78fdd708e7/Newsbyte-17NB-014.pdf?MOD=AJPERES>. (Erişim tarihi: 20.05.2019).
35. Decharat S, Maneelo S, Chuchay S. Assessment of Lead Levels in some Children's Plastic Toys. *KKU Res J*, 2013; 18(6):1026-1033. Available at: [http://www.resjournal.kku.ac.th/abstract/18\\_6\\_13.pdf](http://www.resjournal.kku.ac.th/abstract/18_6_13.pdf) (Erişim tarihi: 20.05.2019).
36. Peng T, O'Connor D, Zhao B, Jin Y, Zhang Y, Tian L et al. Spatial distribution of lead contamination in soil and equipment dust at children's playgrounds in Beijing, China. *Environ Pollut*, 2019; doi:10.1016/j.envpol.2018.11.011.
37. Shen Z, Hou D, Zhang P, Wang Y, Zhang Y, Shi P, O'Connor D. Lead-based paint in children's toys sold on China's major online shopping platforms. *Environ Pollut*, 2018; 241:311-8. doi:10.1016/j.envpol.2018.05.078.

# Türkiye’de içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlık çalışanlarına göre uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri

## Drinking water non-compliance reasons and solutions according to the health professionals who monitor the drinking water in Turkey

Derya ÇAMUR<sup>1</sup>, Hüseyin İLTER<sup>2</sup>, Murat TOPBAŞ<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma ülkemizde içme-kullanma suyunun kalite standartlarına uygunluğunu izleyen/denetleyen sağlık personelinin uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri hakkındaki görüşlerini öğrenmek amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Araştırma tanımlayıcı tiptedir. Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu kullanılmıştır. Anket formu 81 İl Sağlık Müdürlüğü’ne elektronik ortamda gönderilmiş, Çevre Sağlığı İşlerinden Sorumlu Müdür Yardımcısı, Çevre Sağlığı Şube Müdürü ve Çevre Sağlığı Şubesinde içme-kullanma suyu kalitesini izleyen personel tarafından doldurulmuştur. Toplam 79 ilde 496 kişiye ulaşılmıştır.

**Bulgular:** Katılımcılara göre içme-kullanma suyu mikrobiyolojik uygunsuzluğunun ilk sıradaki nedeni su sağlama ve dağıtım sistemine ait sorunlar (%41,9), ilk sıradaki çözüm önerisi de su sağlama ve dağıtım sistemine ait uygulamalardır (%36,8). Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak en fazla su kaynağının özelliği (%27,0), çözüm önerisi olarak en fazla arıtım sistemi kurulması ve sürekliliğinin sağlanması (%20,2). Klor yetersizliği nedeni olarak en fazla etkin klorlamanın sağlanamaması (%43,4), çözüm önerisi

### ABSTRACT

**Objective:** This study was carried out to learn the reasons of non-compliance of water and its solution suggestions to get opinions of the health professional who control/monitor the compliance of drinking water with the quality standards in our country.

**Methods:** This is a descriptive study. The questionnaire form which was prepared by the researchers was used as data collection tool. The questionnaire was sent electronically to 81 Provincial Health Directorates and it was filled out by Deputy Manager of Environmental Health, Environmental Health Branch Manager and Environmental Health Branch personnel who monitor the drinking water quality. A total of 496 people were reached in 79 provinces.

**Results:** According to the participants the first reason for microbiological non-compliance on drinking water is the problems related to water supply and distribution system (41.0%) and the most common solution is interventions in water supply and distribution system (36.8%). Water source is the most important reason of chemical non-compliance (27.0%). As a solution, treatment system should be established and continuity should be ensured (20.2%). When the cause of low level of chlorine is considered, it is seen that

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara

<sup>3</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Trabzon



İletişim / Corresponding Author : Derya ÇAMUR

Sağlık Mahallesi Adnan Saygun Cad. Refik Saydam Yerleşkesi No:55 06100 Ankara - Türkiye  
Tel : +90 532 423 50 99 E-posta / E-mail : drderyacamur@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 23.03.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.05925

Çamur D, İlder H, Topbaş M. Türkiye’de içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlık çalışanlarına göre uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 255-266

olarak etkin klorlama yapılması (%49,2) söylenmiştir.

**Sonuç:** Toplum sağlığının korunması için musluklardan temiz ve güvenli su akmalıdır. İl Sağlık Müdürlüklerinde içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlık personelinin uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri konusundaki görüşleri, konu hakkında bilgi ve deneyime sahip olduklarını göstermektedir. Görüşler değerlendirildiğinde yerel yönetimlerin su kalitesi yönetimindeki rolü bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Topluma güvenli su temin edilebilmesi için konuya ilişkin farkındalığın artırılması, su kalitesi yönetimi çalışmalarında kullanılmak üzere belediyelere koşullu kaynak aktarımının sağlanması, uygunsuzlukları gidermek konusunda gerekli çalışmaları yapmayan yerel yöneticilere yasal yaptırım uygulanabilmesi için gerekli düzenlemeler yapılması yararlı olacaktır. Tüketicinin bu hizmeti talep etmesini sağlamak amacıyla bilinçlendirme çalışmaları yapılabilir. İçme-kullanma sularında saptanan uygunsuzlukların giderilebilmesi için tüm su yapılarının suyun niteliğini bozmayacak, suyu kirleticilerden koruyacak biçimde yapılması, bakım onarımlarının düzenli ve hızla yürütülmesi, özellikle su depolarının temizliklerinin aksatılmaması, tüm depolarda otomatik klorlama cihazıyla uygun dozda ve kesintisiz klorlama yapılması, bina içi su depolarının yerel yönetimlerin gündemine girmesi, kurumlararası koordinasyon ve iletişimin kesintisiz sağlanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İçme-kullanma suyu, sağlık çalışanı, su kalitesi uygunsuzluğu, uygunsuzluk çözüm önerileri

effective chlorination isn't achieved (43.4%), effective chlorination is required as a solution (49.2%).

**Conclusion:** Clean and safe water should flow from the taps to protect public health. The opinions of the health professionals who follow the quality of drinking water in the Provincial Health Directorates on the reasons of non-compliance and their suggestions for solutions show that they have knowledge and experience on the subject. Considering the opinions, the important role of local governments in water quality management is once again revealed. In order to provide safe water to the community, increasing the awareness of the subject, to provide conditional resource transfer to municipalities for use in water quality management studies and to making necessary arrangements for the implementation of legal sanctions to local administrators who don't carry out the necessary studies to eliminate nonconformities will be useful. Work can be carried out to provide the service demand of the consumer. In order to eliminate the non-conformities detected in drinking water all water structures must be made in such a way that they won't disrupt the quality of water, protect the water from pollutants, and maintenance repairs should be carried out regularly and rapidly. Especially, water reservoir must be cleaned regularly, automatic chlorination equipment should be used for appropriate dosage and continuous chlorination. Coordination and communication should be ensured continuously.

**Key Words:** Drinking water, health professionals, non-compliance of water quality, non-compliance solutions

## GİRİŞ

İçerisinde hastalık yapıcı mikroorganizmalar ve toksik kimyasal maddeler bulunmayan, vücut için gerekli mineralleri ise dengeli biçimde bulunduran su sağlıklı ve güvenli sudur (1). Toplumun içme-kullanma suyu olarak kullanacağı temel kaynak musluklardan akan sudur. Ülkemizde topluma sağlıklı ve güvenli içme-kullanma suyunun sağlanması yerel

yönetimlerin görevi olmakla birlikte, bu suyun kalite standartlarının belirlenmesi ve izlenmesi Sağlık Bakanlığı'nın görevidir (2-5). İçme-kullanma sularının kalite standartları, Avrupa Birliği direktifi doğrultusunda hazırlanmış olan İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik ile belirlenmiştir (5). İçme-kullanma suyu; içme, pişirme, gıda

hazırlama ya da diğer evsel amaçlar için kullanılmak üzere tüketime sunulan suyu ifade etmektedir.

Şebeke sisteminde musluktan akan su fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik parametreler açısından, kontrol ve denetim izlemesine tabidir (5). İllerde, belirlenmiş numune alma noktalarından, belirlenmiş numune alma takvimine göre alınan numuneler ilgili yönetmelikteki kriterlere göre değerlendirilmektedir. Fiziksel, kimyasal veya mikrobiyolojik parametrelerden herhangi birisi için belirlenmiş kriterleri taşımayan su uygunsuzdur.

Toplum sağlığının korunması için dağıtım sistemine verilen suyun yönetmelikte belirlenmiş niteliklere uygun olması ve niteliği bozulmadan tüketiciye ulaştırılması gerekmektedir. Bu sürecin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilecek uygunsuzlukların izlenmesi, giderilmesi gerekmektedir. Bunun için de su sağlayıcısı tarafından düzeltici faaliyetler uygulanmalıdır (5).

Sağlık Bakanlığı'nın ülkedeki içme-kullanma suyu kalitesi ile ilgili olarak tüm şebeke sistemlerinde izlem görevi vardır. Bu görev İl Sağlık Müdürlükleri tarafından yerine getirilmektedir. İl Sağlık Müdürlükleri numune almakta, analizler sonucunda saptanan uygunsuzlukları yerel yönetimlere bildirmekte, gerekli düzeltici faaliyetlerin yapılması konusunda işbirliği yapmakta, bilgi ve deneyim paylaşımında bulunmakta, uygunsuz çıkan izleme noktasını uygunsuzluk giderilene kadar takibe almaktadır. Halk sağlığı açısından risk oluşturabilecek durumlar ve salgınlarda acil önlemler alınmasını sağlamaktadır. İl Sağlık Müdürlüğü personeli tarafından gerektiğinde su depolarının temizliği, klorlanması gibi uygulamalar da yapılmaktadır. Bu nedenle ülkemizde su yönetimiyle ilgili hizmetlerin kalitesinin iyileştirilmesinde, hizmetin niteliğini izleyen taraf olan İl Sağlık Müdürlükleri çalışanlarının görüş ve önerileri son derece önemlidir. Bu görüşler, farkındalık, bilgi ve deneyimin göstergesidir.

Bu çalışma; ülkemizde içme-kullanma suyu kalite standartlarını izlemek, uygunsuzluk durumlarını saptayarak ilgililer tarafından düzeltici faaliyetlerin

başlatılmasını sağlamak ve süreci izlemekle görevli personelin, içme-kullanma suyu kalitesi uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri hakkındaki görüşlerini öğrenmek, böylelikle uygunsuzlukların önceden saptanarak azaltılmasına ve giderilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma tanımlayıcı tiptedir. Veriler 2015 yılı Haziran-Temmuz ayında araştırmacılar tarafından hazırlanan ve 16 sorudan oluşan anket formu kullanılarak toplanmıştır. Anket formunda katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, içme kullanma suyu mikrobiyolojik, kimyasal ve klor uygunsuzluğu nedenleri ve bunlara yönelik çözüm önerileri konusundaki görüşlerini belirlemeye yönelik sorular yer almaktadır. Uygunsuzluk nedenleri ve bunlara yönelik çözüm önerileri konusundaki sorular açık uçlu olarak sorulmuştur. Bu sorulara verilen yanıtlar bazı gruplamalar yapılarak tablolandırılmıştır. Gruplarda yer alan yanıtlar bulgular bölümünde açık olarak ifade edilmiştir.

Verilerin toplandığı dönemde Sağlık Bakanlığı taşra örgütü İl Halk Sağlığı Müdürlüğü iken şu anda İl Sağlık Müdürlüğü bünyesine alınmıştır (6, 7). Anket formu 81 İl Sağlık Müdürlüğü'ne elektronik ortamda gönderilmiş, Çevre Sağlığı İşlerinden Sorumlu Müdür Yardımcısı, Çevre Sağlığı Şube Müdürü ve Çevre Sağlığı Şubesinde içme-kullanma suyu kalitesini izleyen personel tarafından doldurulmuştur. İllerde birisi müdür yardımcısı, biri şube müdürü olmak üzere, büyükşehir belediyesi olan 30 ilde su ile ilgili çalışan en az sekiz kişi, diğer 51 ilde en az beş kişiye ulaşılması hedeflenmiştir. İki ilden dönüş olmamıştır. Toplam 79 ilde 496 kişiye ulaşılmıştır. Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilmiş ve katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde sayı ve yüzde dağılımları kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılanların %81,0'ı erkek, %37,0'ı 40-49 yaş grubunda ve %56,2'si çevre sağlığı teknisyenidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Katılımcıların bazı sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Sayı	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet (n=496)</b>		
Kadın	94	19,0
Erkek	402	81,0
<b>Yaş (n=486)</b>		
20-29	48	9,9
30-39	125	25,7
40-49	180	37,0
50-59	127	26,1
60 ve üzeri	6	1,3
<b>Meslek (n=472)</b>		
Çevre sağlığı teknisyeni	264	55,9
Doktor	91	19,3
Sağlık memuru	51	10,8
Mühendis <sup>1</sup>	38	8,0
Biyolog	13	2,8
Diğer <sup>2</sup>	15	3,2
<b>Görev (n=496)</b>		
Müdür yardımcısı	75	15,1
Şube müdürü	77	15,5
Şube çalışanı	344	69,4
<b>Bu görevde bulunma süresi (n=475)</b>		
1 yıldan az	18	3,8
1-10 yıl	225	47,4
11-20 yıl	67	14,1
21-30 yıl	144	30,3
31-40 yıl	20	4,2
40 yıldan fazla	1	0,2
<b>Hizmetiçi eğitim alma isteği (n=496)</b>		
İsteyen	334	67,3
İstemeyen	162	32,7

<sup>1</sup>Mühendis (Çevre, gıda, kimya, maden, ziraat)

<sup>2</sup>Hemşire, kimyager, toplum sağlığı teknisyeni, tıbbi teknolog, veteriner hekim, laboratuvar teknisyeni, radyoloji teknikeri, memur

### Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri (Tablo 2):

Katılımcılar tarafından içme-kullanma suyu mikrobiyolojik uygunsuzluk nedeni olarak en fazla su sağlama ve dağıtım sistemine ait sorunlar (%41,9)'dır. Çözüm önerisi olarak da en fazla su sağlama ve dağıtım sistemine ait uygulamalar (%36,8) bildirilmiştir. Su sağlama ve dağıtım sistemine ait sorunlar içerisinde su dağıtım sisteminin uygun nitelikte inşa edilmemesi, kaptaj, isale hattı, depo ve şebekenin eski ve bakımsız olması, alt yapı sorunlarının varlığı ve bu nedenle sıkça yapılan tamirat çalışmaları, isale ya da şebeke hattına yapılan kaçak bağlantılar, yerleşim yerinin dağılımına bağlı şebeke sorunları yer almaktadır. Su sağlama ve dağıtım sistemine ait uygulamalar olarak da kaptaj, isale hattı, depo ve şebekenin belirli standartlara uygun olarak yapılması, yenilenmesi, bakımlarının yapılması, bina içi su depoları da dahil olmak üzere tüm su depolarında periyodik temizlik yapılması, atıksu alt yapı sisteminin yenilenmesi, arıtım tesislerinin yapılması ve uygun biçimde işletilmesi, su dağıtım sistemindeki arızaların hızlı biçimde giderilmesi ifade edilmiştir.

Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedenleri arasında 2. sırada etkin bir dezenfeksiyon işleminin olmaması (%24,9) söylenmiştir. Bu başlık altında klorlama cihazı olmaması, klor olmaması, manuel klorlama yapılması, klorlamanın düzenli ve sürekli yapılmamasını engelleyen elektrik kesintisi, elektrik faturası ödenmemesi ve eğitimli personel yokluğu gibi durumlar yer almaktadır. Çözüm önerisi olarak da 2. sırada etkin klorlamanın sağlanması (%28,2) yer almaktadır. Klorlama cihazı ve/veya klor temini, ara klorlama üniteleri yapılması, klorlama cihazlarının enerji kaynağı sorununun giderilmesi, su kesintileri yapılacağında Sağlık Müdürlüğü ile işbirliği yapılarak klor dozunun ayarlanması, depolarda eğitimli personel istihdamı, bu işi yapacak ekipler kurulması ve online izlem yapılması bu başlık altında söylenen çözüm önerileridir.

Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedeni olarak 4. sırada

numune alımı, nakli ve analizi sırasında yapılan hatalar ve oluşan kontaminasyon, numune alım noktalarının doğru belirlenmemesidir (%7,3). Bununla ilgili çözüm önerisi olarak numune alımı ve laboratuvar aşaması sırasındaki hataların ortadan kaldırılmasına yönelik uygulamalar (%4,5) söylenmiştir. Bu uygulamalar arasında numune alınması, taşınması ve saklanması işlemlerinin tekniğine uygun yapılması, soğuk zincire uyulması, laboratuvar koşullarının iyileştirilmesi, akreditasyon çalışmalarının yapılması, personel eğitimlerinin yenilenmesi, numune alma musluğu yapılması yer almaktadır.

Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedeni olarak 6. sırada yerel yöneticilerin konu hakkında yeterince bilgi ve farkındalığa sahip olmamaları, sayı ve nitelik olarak yeterli personel istihdam edilmemesi (%3,7) gösterilmektedir. Bununla ilgili çözüm önerisi olarak da yerel yönetimlerin konuyu önceliklendirmesi (%9,1) söylenmiştir. Yerel yönetimlerin; su sanitasyonu konusuna önem ve öncelik vermeleri, yeterli bütçe ayrılması, su sanitasyon çalışmalarında kullanılmak üzere ödenek tahsis edilmesi, eğitimli personel istihdam edilmesi, depo temizliği yapacak ekipler oluşturulması, köylerde sorumluluğun muhtarlarda değil il özel idarelerinde olması ifade edilmiştir.

Çözüm önerileri arasında toplumun bilgilendirilmesi (%2,2) yer almaktadır. Kaynak ve depo koruma alanlarının kirlenmemesine özen gösterilmesi, kaçak bağlantı yapılmaması, klorlu su tüketiminin özendirilmesi, iç şebekede depo kirliliğinin giderilmesi konularında toplumun bilgi ve farkındalığının artırılması gerektiği ifade edilmiştir.

### Kimyasal uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri (Tablo 3):

Katılımcılar tarafından içme-kullanma suyu kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak birinci sırada su kaynağının özelliği (%27,0), çözüm önerisi olarak en fazla arıtım sistemi kurulması ve sürekliliğinin sağlanması (%20,2) söylenmiştir. Su kaynağının özelliği ile jeolojik özellikler ve kontrolsüz kaynakların

Tablo 2. Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedenleri ve önlenmesine yönelik öneriler

Mikrobiyolojik Uygunsuzluk Nedenleri	Sayı	Yüzde <sup>1</sup>	Mikrobiyolojik Uygunsuzluğun Önlenmesine Yönelik Öneriler	Sayı	Yüzde <sup>2</sup>
Su sağlama ve dağıtım sistemine ait sorunlar	779	41,9	Su sağlama ve dağıtım sistemine ait uygulamalar	545	36,8
Etkin bir dezenfeksiyon işleminin olmaması	463	24,9	Etkin klorlamanın sağlanması	417	28,2
Kaynak ve depo koruma alanlarının olmaması	221	11,9	Kaynak ve depo koruma alanlarının oluşturulması	159	10,7
Numune alımı, nakli ve analizi sırasında yapılan hatalar ve oluşan kontaminasyon, numune alım noktalarının doğru belirlenmemesi	136	7,3	Yerel yönetimlerin konuyu önceliklendirmesi	135	9,1
Su azlığı, buna bağlı kesintiler ve bu sırada şebekenin boş kalmasıyla ortaya çıkan geri emilim	73	3,9	Numune alımı ve laboratuvar koşullarının iyileştirilmesi, çevre sağlığı şubelerinin güçlendirilmesi	67	4,5
Yerel yöneticilerin konu hakkında yeterince bilgi ve farkındalığa sahip olmamaları, sayı ve nitelik olarak yeterli personel istihdam edilmemesi	69	3,7	Gerekli müdahaleleri yapmayan yöneticilere yaptırım uygulanması	49	3,3
Yoğun yağış dönemlerinde su kaynaklarının kirlenmesi	45	2,4	Kurumlararası iletişimin artırılması	34	2,3
Kaynak tahsisi yapılırken niteliği uygun olmayan suyun kullanıma sunulması	31	1,7	Toplumun bilgilendirilmesi	32	2,2
Toplumun dezenfeksiyon konusundaki bilgi ve farkındalığının düşüklüğü	27	1,5	Yeni kaynak bulunarak su azlığına bağlı su kesintilerinin önlenmesi	18	1,2
Bina içi depolar ve iç şebeke sorunları	6	0,3	Uygun su kaynağının kullanıma sokulması, kaynakların birleştirilmesi, grup suyu yapılması	15	1,0
Kurumlar arasındaki iletişim eksikliği	2	0,1	İzleme ve denetim çalışmalarının geliştirilmesi	9	0,6

<sup>1</sup>Toplam 1858 üzerinden, <sup>2</sup>toplam 1480 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir.

kullanılması ifade edilmektedir.

Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak 2. sırada havza kirliliği (%19,5) söylenmiştir. Sanayi tesislerinin kontrolsüz deşarjları, atıksu arıtımındaki sorunlar, kontrolsüz pestisit kullanımı bu başlık altında yer almaktadır.

Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak 3. sırada su ve atıksu altyapısına ilişkin sorunlar (%13,8) söylenmiştir. Bu grupta uygun olmayan malzemedden

yapılmış, eski isale ve şebeke hatları, atıksu alt yapısındaki sorunlar, sık su kesintileri ve buna bağlı geri emilim yer almaktadır.

Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak 4. sırada koruma alanlarının olmaması (%11,2) söylenmiştir. Bu kapsamda kaynak ve depo koruma alanlarının olmaması, kaptajların yetersiz ve uygunsuz olması ifade edilmiştir.

Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak 5. sırada



depoları ait sorunlar (%7,7) yer almaktadır. Depoların uygun nitelikte yapılmaması, eski ve bakımsız olması, temizlenmemesi bu grupta ifade edilen sorunlardır.

Kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak 6. sırada arıtım ile ilgili sorunlar (%6,6) söylenmiştir. Arıtım tesisi olmaması, arıtım tesisinin teknolojisinin uygun olmaması ve arıtımın sürekliliğinin sağlanamaması bu grupta ifade edilen sorunlardır.

### Klor yetersizliği nedenleri ve çözüm önerileri (Tablo 4):

İçme-kullanma suyu klor yetersizliği nedeni olarak en fazla etkin klorlamanın sağlanamaması

(%43,4), çözüm önerisi olarak etkin klorlama yapılması (%49,2) söylenmiştir (Tablo 4). Etkin klorlamanın sağlanamaması kapsamında, klorlamanın kaynağa ya da depo öncesinde yapılması, manuel yapılması, gereken klor düzeyinin sağlanamaması, elektrik kesintisi veya elektrik faturası ödenmemesi nedeniyle otomatik klorlama cihazının çalışmaması, arızaların giderilmemesi, elektrik/su kesintisi sonrası süper klorlama yapılmaması, klorun uygun şekilde depolanmaması nedeniyle etkinlik kaybı olması, personelin klorlama konusunda eğitilmiş olmaması şeklinde ifade edilen sorunlardır. Klorlama cihazı olmaması (%15,5) ve klor olmaması (%6,3) da ayrı ayrı

Tablo 3. Kimyasal uygunsuzluk nedenleri ve önlenmesine yönelik öneriler

Kimyasal uygunsuzluk nedenleri	Sayı	Yüzde <sup>1</sup>	Kimyasal uygunsuzluğun önlenmesine yönelik öneriler	Sayı	Yüzde <sup>2</sup>
Su kaynağının özelliği	290	27,0	Arıtım sistemi kurulması ve sürekliliğinin sağlanması	165	20,2
Havza kirliliği	210	19,5	Kaynak koruma alanlarının oluşturulması	134	16,4
Su ve atıksu altyapısına ilişkin sorunlar	148	13,8	Yeni kaynak bulunması	120	14,7
Koruma alanlarının olmaması	120	11,2	Su yapılarının uygun nitelikte olması	118	14,4
Depoları ait sorunlar	83	7,7	Nitelikleri uygun su kaynaklarının kullanıma sokulması	65	7,9
Arıtım ile ilgili sorunlar	71	6,6	Su havzalarının korunması	62	7,6
Aşırı yağışlar	63	5,9	Pestisit ve kimyasal gübrelerin kontrollü kullanımı	52	6,4
Laboratuvar hataları	44	4,1	Yerel yönetimlerin ve diğer ilgili kurumların konuya önem vermesi	28	3,4
Su azlığına bağlı baraj dip suların kullanıma verilmesi	20	1,9	Kurumlararası iletişimin geliştirilmesi	28	3,4
Yerel yöneticilerin farkındalık eksikliği, yaptırımların olmaması	16	1,5	Yerel yönetimlere yaptırım uygulanması	27	3,3
Bina içi metal depolar, uygunsuz borular	6	0,6	Numune alma ve laboratuvar koşullarının standardizasyonu/ geliştirilmesi	12	1,5
Aşırı klorlama	5	0,5	Bina içi şebekenin uygun olması	7	0,9

<sup>1</sup>Toplam 1076, <sup>2</sup>toplam 818 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir.

sorun olarak ifade edilmiştir.

Etkin klorlama yapılması kapsamında da otomatik klorlama cihazlarının olması, var olan cihazlardaki bakım ve onarımın zamanında yapılması, güç kaynağı/ güneş enerjisi kullanımı gibi yöntemlerle elektrik kesintilerine karşı önlem alınması, klorlamanın sürekliliğinin sağlanması, klorun temin edilmesi, klor düzeyinin izlenmesi yer almaktadır.

Klor yetersizliği nedenleri arasında 3. sırada yerel yöneticilerin konu hakkındaki bilgi ve farkındalık eksikliği (%15,4) söylenmiştir. Bu kapsamda yerel yöneticiler tarafından konuya öncelik verilmemesi, klorlama işinden sorumlu yeterli sayı ve nitelikte ve sabit bir personel olmaması, kırsalda bu işin muhtarlara bırakılmış olması sayılmıştır.

Klor yetersizliği nedenleri arasında 4. sırada su dağıtım sistemine ait sorunlar (%8,8) yer almaktadır. Bu grupta klorlama yapılan yer ile suyun tüketiciye ulaştığı yer arasındaki mesafenin uzun (klor yetersizliği nedeni) ya da kısa olması (klor fazlalığı), şebekenin

eski olması, sık yapılan tamiratlar, su azlığı ya da tamiratlar nedeniyle yapılan su kesintileri, depoların kirlenmesi ve bakımsız olması ifade edilmiştir. Bununla ilgili bir sorun olarak ara klorlama ünitelerinin olmaması (%0,6) ayrıca söylenmiştir.

Klor yetersizliği nedenleri arasında kontrolsüz kaynaklardan doğrudan su verilmesi (%1,7)'de yer almaktadır. İsale hattından, kuyulardan, sulama suyu depolarından tüketime su verilmesi durumunda klorlama yapılmadan su tüketilmiş olmaktadır.

Ölçüm yapanların bilgi eksikliği ve ölçümlerin komparatörle (manuel) yapılmasına bağlı ölçüm hataları (%0,3) da bir sorun olarak ifade edilmiştir.

Klor yetersizliğinin önlenmesine yönelik çözüm önerileri arasında halk eğitimleri (%5,7) de yer almaktadır. Bu kapsamda klorlamanın gerekliliği, zararlı olmadığı, yerel yöneticilerden klorlu su talep etmeleri konularında bilgilendirme yapılması gerektiği söylenmiştir.

**Tablo 4.** Katılımcılara göre içme-kullanma suyunda klor yetersizliği nedenleri ve giderilmesine yönelik öneriler

Klor yetersizliği nedenleri	Sayı	Yüzde <sup>1</sup>	Klor uygunsuzluğunun giderilmesine yönelik öneriler	Sayı	Yüzde <sup>2</sup>
Etkin klorlamanın sağlanamaması	537	43,4	Etkin klorlama yapılması	352	49,2
Klorlama cihazı olmaması	191	15,5	Klorlama işi için eğitimli personel tahsisi	135	18,9
Yerel yöneticilerin konu hakkındaki bilgi ve farkındalık eksikliği	190	15,4	Yerel yönetimlerin konuya önem vermesi	67	9,4
Su dağıtım sistemine ait sorunlar	109	8,8	Su dağıtım sisteminin uygun nitelikte olması	55	7,9
Klor olmaması	78	6,3	Halk eğitimleri	41	5,7
Kullanıcıların isteksizliği	77	6,3	Kurumlararası işbirliği	39	5,4
Kontrolsüz kaynaklardan doğrudan su verilmesi	21	1,7	Gerekli düzenlemeleri yapmayan yöneticilere yaptırım uygulanması	27	3,8
Kırsal alanda sürecin izlenememesi	17	1,4			
Ara klorlama ünitelerinin olmaması	8	0,6			
Ölçüm hataları	4	0,3			

<sup>1</sup>Toplam 1232 üzerinden, <sup>2</sup>toplam 716 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir.

**Diğer:**

Çalışmaya katılan 77 şube müdürünün beyanına göre; 74 ilde klor düzeyi kolorometrik yöntemle, üç ilde dijital yöntemle ölçülmektedir. Üç ilde hem kolorometrik, hem dijital yöntemle ölçüm yapılmaktadır. 74 ilde klor düzeyi ölçümünde ortotoludin solüsyonu, üç ilde DPD solüsyonu kullanılmaktadır. Üç ilde her iki solüsyon da kullanılmaktadır. Numune alma musluğu yalnızca dokuz ilde vardır. Çevre sağlığı şubesinde ilin su şebeke krokisi bulunma durumu sorulduğunda; 43 ilde il merkezi ve tüm ilçelere ait krokinin, 11 ilde il merkezi ve bazı ilçelere ait krokinin, 10 ilde sadece il merkezine ait krokinin bulunduğu, 13 ilde ise hiçbirine ait kroki bulunmadığı öğrenilmiştir.

İçme-kullanma suyu çalışmaları konusunda yerel yönetimlerle olan işbirliğini katılımcıların %58,8'i "iyi/çok iyi", %12,4'ü ise "kötü/çok kötü" olarak değerlendirmiştir.

Katılımcıların evlerinde içme suyu olarak en fazla şebeke suyu (%71,3) kullanılmakla birlikte, sadece şebeke suyu kullananlar grubun %55,6'sıdır. Katılımcıların %15,7'i ise şebeke suyu ile birlikte diğer kaynakları da (51 kişi damacana su, 24 kişi pet şişe su, 16 kişi mahalle çeşmesi, iki kişi de evsel arıtma cihazından elde edilen su) kullanmakta, %28,7'i ise şebeke suyunu içme suyu olarak hiç kullanmamaktadır.

**TARTIŞMA****Mikrobiyolojik uygunsuzluk**

Mikrobiyolojik uygunsuzluk nedenleri arasında en fazla su sağlama ve dağıtım sisteminin uygun nitelikte inşa edilmemesi, çözüm önerisi olarak da bu alandaki düzeltici uygulamalar söylenmiştir. Depoların koruma alanlarının yetersizliği de önemli uygunsuzluk nedeni olarak ifade edilmektedir. Bu durum su yapılarının yapımında rolü olan Devlet Su İşleri Genel Müdürlüğü (DSİ), İller Bankası, yerel yönetimler ile Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği yapması gerektiğine işaret etmektedir. Kaynak ister yüzeysel, ister yeraltı su

kaynağı olsun, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik kirleticilerden korunmalıdır (1, 8). Depolar da kaynaklar gibi kirleticilere, hayvanlara, insanlara karşı korunmuş, dışarıdan su girmeyecek özellikte olmalıdır. İsale hattından gelen suyun depoya giriş yerinde bir vana olmalı ve suyun girişi kontrol edilebilmelidir. Gelen suyun doğrudan şebekeye verilmemesi için depo en az iki bölmeli olmalıdır. Böylece katı partiküller birinci bölmede çökecektir. Ayrıca birinci bölmeden ikinci bölmeye geçen su yüksekten düşerken havalanmış olacaktır. Havalandırma işlemi sırasında sudaki gazların ve olası kötü kokuların dışarı çıkması için depoların dışarıya açılan bir bacası olmalı, ancak dışardan su deposuna yabancı madde girmemesi için bu bacanın ağzı kontrollü olmalıdır. Deponun içine girmeyi gerektirmeyecek şekilde bir numune alma musluğu olmalıdır (1, 8, 9). Depo iç yüzeyi fayans gibi temizlenebilir malzeme ile kaplanmalıdır. Depo içerisinde sabit merdiven olmamalıdır. Su depolarının düzenli olarak temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, güvenli içme ve kullanma suyu temininde en önemli basamaklardan birisidir. 1000 tondan küçük depoların en az yılda bir kez, 1000 tondan büyük depoların ise iki yılda bir kez temizlenmesi önerilmektedir (10). Sağlık Bakanlığı'nın 2007/67 sayılı Genelgesi'nde belediyelere ait su depolarının periyodik bakım ve temizliğinin yapılması, tüm bu işler için eğitim almış personel istihdam edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak temizlik sıklığı konusunda bir düzenleme yoktur (11).

Malatya'da yapılan bir çalışmada, depoların %90'ında koruma alanının yetersiz olduğu, %26'sında suyla temas eden yüzeyin uygun olmadığı saptanmıştır (12).

Tekirdağ Büyükşehir Belediyesi tarafından ildeki içme suyu depolarının temizliği yapılmış, tüketime sunulan tüm suyun etkin biçimde klorlanması sağlanmış, bunun sonucunda da 2013 yılında %28 mikrobiyolojik uygunsuzluk ve %14,3 olan klor uygunsuzluğu, 2016 yılında sırasıyla %4 ve %1,5 değerlerine gerilemiştir (13).

Bitlis'in köylerinde yapılan bir çalışmada, köylerin %95,3'ünde su deposu bulunduğu ancak bu depoların sadece %52,6'sının mevzuata göre uygun olduğu tespit edilmiştir (14).

Su kalitesi izleminin uygun biçimde yapılabilmesi için su dağıtım sistemi projelerine "numune alma musluğu" eklenmesi, numune alma ve analizlere bağlı hataları ortadan kaldıracaktır.

Depoda klorlanan su, şebeke sistemi ile kullanıcılara ulaştırılmaktadır. Şebeke sistemindeki çapraz bağlantılar, düşük su basıncı ve su kesintileri suyun kirlenmesine neden oldukları için son derece önemlidir (15). Su borularında zamanla gözle fark edilemeyecek çok küçük delikler oluşabilmektedir. Bu delikler kanalizasyon sızıntılarını, kirleticileri geçirebilecek büyüklüktedir. Şebekede su bulunmadığı zamanlarda boru içinde oluşan negatif basınç bu maddelerin sisteme geçmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle ilgili teknik personel tarafından su şebekesi sistemi düzenli olarak takip ve kontrol edilmeli, özellikle nedeni açıklanamayan su kayıpları tespit edildiğinde şebekede bakım, onarım ve yenileme çalışmaları hızla yapılmalıdır (10).

Belediyeler tarafından su kesintisinden kaçınılmalıdır. Kesinti yapılmışsa yerel sağlık idaresi ile işbirliğine gidilmeli ve klor düzeyi yükseltilmelidir (5). Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi konusunda çalışanların katıldığı bir çalışmaya göre, belediyelerin %73'ünde su kesintisi yaşanmakta, su kesintisi olan belediyelerin %40,3'ünde İl Sağlık Müdürlüğü ile irtibat kurulmaktadır (16).

Ülkemizde bina içi su yapıları sahipsizdir. Bu alanda bir düzenleme, denetim bulunmamaktadır. Bina içi su yapılarının, özellikle su depoları çok ihmal edilen bir alandır. Binaya kadar gelen temiz suyun bina içi yolculuk sırasında kirlenerek musluktan kirli su akması mümkündür (10, 16, 17). Çalışma bulgularına bakıldığında sağlık çalışanları tarafından bu konunun mikrobiyolojik uygunsuzluk nedeni olarak çok az ifade edilmiş olması, onların da bu konuda farkındalıklarının düşük olduğuna işaret etmektedir.

## Kimyasal uygunsuzluk

Bu çalışmada içme suyu arıtım tesisi olmaması ya da varsa da uygun nitelikte olmaması kimyasal uygunsuzluk nedeni olarak ifade edilmiştir. Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi konusunda çalışanların katıldığı çalışmada belediyelerin sadece %19,6'sında içme suyu arıtım tesisi olduğu saptanmıştır (16). Bu iki bulgu birbirini desteklemektedir.

Bu çalışmada su ve atıksu altyapısına ilişkin sorunlar da önemli kimyasal uygunsuzluk nedenleri arasında sayılmıştır. Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi konusunda çalışanların katıldığı bir çalışmada; %37.8'i il/ilçe içme suyu altyapısını katılanların "iyi/çok iyi", %22.4'ü "kötü/çok kötü" olarak, il/ilçe atıksu altyapısını ise katılanların %40.4'ü "iyi/çok iyi"; %24.4'ü "kötü/çok kötü" olarak değerlendirmektedir (16).

Sağlık Müdürlüklerinin teknik kapasitesi geliştirilmelidir. Numune alımı, taşınması ve izlem çalışmalarında mobil ekip ve araçlar kullanıma sokulabilir. Ayrıca çevre sağlığı ile ilgili çalışan personele yönelik hizmetiçi eğitimin gerekliliği de katılımcılar tarafından açıkça ifade edilmektedir

## Klor yetersizliği

Bu çalışmada etkin klorlamanın sağlanamaması başta gelen klor uygunsuzluğu nedeni olarak ifade edilmiştir. Malatya'da yapılan bir çalışmada su depolarının ancak %32'sinde aktif klorlama yapıldığı saptanmıştır (12). Klor yetersizliği mikrobiyolojik uygunsuzluk için de zemin hazırlamaktadır. Klorlama işinde sürdürülebilirlik en temel sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Depolara otomatik, güneş enerjili ya da jeneratörlü klorlama cihazları takılmalıdır. Klor temini için bütçe ayrılmalı, bunun finansmanı kırsalda muhtarlar tarafından bırakılmamalıdır. Yerel yönetimler tarafından kırsal alanda su güvenliği alanında çalışmak üzere gezici eğitimli ekipler oluşturulabilir.

Su depolarında otomatik klorlama cihazı mevzuatta zorunlu tutulmuştur (5). Buna karşın Sağlık

Bakanlığı tarafından klorlama cihazı olmayan yaklaşık 50 bin depo tespit edilmiş, 2017 ve 2018 yılında 36 bin depoya otomatik klorlama cihazı taktırılmıştır. Kalan 14 bin depoya da 2019 yılı sonuna kadar taktırılması planlanmıştır (18).

Bitlis'in köylerinde yapılan bir çalışmada, köylerin %95,3'ünde su deposu bulunduğu ancak bu depoların sadece %38,5'inde klorlanma yapıldığı tespit edilmiştir (14).

Bu çalışmada belediyelerde eğitimli personel istihdamının gerekliliği vurgulanmıştır. Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi konusunda çalışanların katıldığı çalışma bulgularından depo temizliği yapan personelin %59,0'ının bu konuda herhangi bir eğitim almamış olması da bu tespiti desteklemektedir (16). Yerel yönetimlerde su güvenliği konusunda çalışanların bilgi ve becerilerini artırmaya yönelik bilgilendirme ve eğitim çalışmaları yapılmalıdır.

Sağlık çalışanlarının mikrobiyolojik uygunsuzluk nedenleri arasında klor ve klorlama ile ilişkili sorunları ön plana çıkardıkları görülmektedir. Klorlama çok önemli bir halk sağlığı müdahalesidir ve can kurtarıcı bir yaklaşımdır. Bunun çalışanlarca dile getirilmesi çok önemli ve değerlidir, sağlık çalışanlarının klorlama konusundaki duyarlılıklarını yansıtmaktadır. Ancak diğer taraftan, mikrobiyolojik uygunsuzluğun temelde yatan nedenlerine yani mikrobiyolojik kirleticilerin suya bulaşmasını önleyici konulara daha az değinmiş olmaları da düşündürücüdür. Çalışmaya katılanların %67,3'ünün hizmetiçi eğitim almak istedikleri de göz önünde bulundurulursa, çalışanların bilgi ve becerilerini artırmaya yönelik eğitimler yararlı olacaktır.

### Diğer

Verilerin toplanma tarihi itibarıyla, klor ölçümünün çok az ilde dijital yöntemle yapıldığı görülmüştür. Bu durum ölçüme bağlı hatalara neden olabileceğinden Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen ve dünyada yaygın olarak kullanılan DPD ile dijital ölçüm yöntemine geçilmesi planlanmalıdır. Klor ölçüm

yöntemi olarak online ölçüm ve izleme sistemleri kullanıma sokulabilir. Numune alma musluğu dokuz ilde vardır. Bu durum bina içi su dağıtım sistemine bağlı kirliliklerin ayırt edilememesine neden olacaktır. İllerin ancak yarıya yakınında il merkezi ve tüm ilçelere ait kroki vardır. Bu durum uygunsuzlukların nedeninin tespiti ve giderilmesi çalışmaları açısından önemli bir eksikliklerdir.

Katılımcıların %71'i evlerinde içme-kullanma suyu olarak şebeke suyunu kullanmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi konusunda çalışanların %22'sinin ambalajlı su ya da evsel arıtma cihazı kullandığı belirlenmiştir (16). Bu sonuçlar birbiriyle son derece uyumlu olup topluma güvenli içme suyu temin etmek ve bu suyun kalitesini izlemekle görevli olanların şebeke suyuna duydukları güven açısından düşündürücüdür.

İçme-kullanma suyu kalitesini izlemekle görevli sağlık personelinin, uygunsuzluk nedenleri ve bunların giderilmesine yönelik görüşleri değerlendirildiğinde yerel yönetimlerin rolü bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Katılımcılar tarafından belirtilen sorunların pek çoğu, yerel yönetimlerin konuyu öncelikli bir faaliyet alanı olarak konumlandırmaları ile çözülebilir. Bunun için konuya ilişkin farkındalıklarının artırılması gerekmektedir. Kurumlararası işbirliği ile üst düzey karar vericilerin konu hakkında duyarlılığını artırmaya yönelik çalışmalar yapılması yararlı olacaktır. Yerel yönetimlerin ekonomik gücü yetersiz kalabilmektedir. Su kalitesi yönetimi çalışmalarında kullanılmak üzere koşullu kaynak aktarımı sağlanmalıdır. Uygunsuzlukları gidermek konusunda gerekli çalışmaları yapmayan yerel yöneticilere yasal yaptırım uygulanabilmesi için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Yerel yönetimlerin sorunlara eğilme hızını artırmak için tüketicinin bu hizmeti talep etmesini ve baskı oluşturmasını sağlamaya yönelik çalışmalar yürütülebilir. Bu amaçla halka klorlu su tüketmeyi özendirerek eğitim ve propaganda çalışmaları düzenlenebilir. Bu çalışmalar konferans, halk eğitimi,

broşür, afiş, medya aracılı kampanyalar biçiminde olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada İl Sağlık Müdürlüklerinde içme-kullanma suyu kalitesini izleyen sağlık personelinin uygunsuzluk nedenleri ve çözüm önerileri konusundaki görüşleri konu hakkında bilgi ve deneyime sahip olduklarını göstermektedir.

Toplum sağlığının korunması için musluklardan temiz ve güvenli su akmalıdır. İçme-kullanma sularında saptanan uygunsuzlukların giderilebilmesi

için; tüm su yapılarının suyun niteliğini bozmayacak, suyu kirleticilerden koruyacak biçimde yapılması, bakım onarımlarının düzenli ve hızla yürütülmesi, özellikle su depolarının temizliklerinin aksatılmaması, tüm depolarda otomatik klorlama cihazıyla uygun dozda ve kesintisiz klorlama yapılması, bina içi su depolarının yerel yönetimlerin gündemine girmesi, kurumlararası koordinasyon ve iletişimin kesintisiz sağlanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Güler Ç, Vaizoğlu SA. Çevre Sağlığı. In: Güler Ç, Akın L, eds. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. 2. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2012: 540-970.
- Belediye Kanunu (2005). Kanun No: 5393. Resmi Gazete. Tarih: 13.7.2005, Sayı: 25874.
- Büyükşehir Belediyesi Kanunu (2001). Kanun No: 5216. Resmi Gazete. Tarih: 23.7.2004, Sayı: 25531.
- İl Özel İdaresi Kanunu (2005). Kanun No: 5302. Resmi Gazete. Tarih: 4.3.2005, Sayı: 25745.
- İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete. Tarih: 17/2/2005, Sayı: 25730.
- 663 Sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname. Resmi Gazete. Tarih: 02.11.2011, Sayı: 28103.
- 694 sayılı KHK. Resmi Gazete. Tarih: 25.08.2017, Sayı: 30165.
- Güler Ç, Vaizoğlu SA, Çobanoğlu Z. Su. In: Güler Ç. Ed. Çevre Sağlığı (Çevre ve Ekoloji bağlantılarıyla). Ankara: Yazıt Yayıncılık, 2012: 227-52.
- Güler Ç, Vaizoğlu SA, Çobanoğlu Z. İçmesuyu. Özgür Doruk Güler Çevre Dizisi:71. 1. Baskı. Ankara: Yazıt Yayıncılık, 2011.
- Albay M, Babuçcu FO, Berberoğlu U, Bıçkıcı E. Su sağlığı ve su kalitesinin iyileştirilmesi. In: Özkan S, Bahçebaşı T, Görpelioğlu S, Topbaş M, Çom S, İrmak H, İlter H, Çamur D, eds. Çok Paydaşlı Sağlık Sorumluluğunu Geliştirme Programı, Sağlıkın Korunması ve Geliştirilmesine Çok Paydaşlı Yaklaşım: Fiziksel Çevrenin Geliştirilmesi. 1. Baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2014:17-196.
- Sağlık Bakanlığı Genelgesi. Genelge Tarihi: 08.08.2007, Genelge No: 2007/67.
- Avcı HH, Pehlivan E, Avcı S, Selçuk EB. Malatya ilinde içme ve kullanma sularının kontrol izlemesi sonuçlarının halk sağlığı açısından değerlendirilmesi. J Turgut Ozal Med Cent, 2014; 21 (1):21-6. DOI: 10.7247/jtomc.2013.858.
- Başa Ş, İçöz İ, Aktaş D. Tekirdağ ilinde klorlama işlemlerinin yönetimi ve sürdürülmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74 (EK-1): 151-6. DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2017.54265.
- Bulut YE, Evcil Ü, Adıktı S, Kökel M. Bitlis ili köy muhtarlarının klorlama ile ilgili bilgi düzeyi ve farkındalık durumlarının belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74 (EK-1): 95-100. DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2017.24392.
- WHO. Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth Edition. WHO; 2011. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151\_eng.pdf?sequence=1.
- Çamur D, İlter H, Topbaş M. Çalışanlarının gözünden Türkiye'deki belediyelerde su yönetimi. Turk J Public Health, 2018; 16 (1);34-47.
- Yeken NS. Bina içi su yapılarındaki sorunlar ve düzeltme çalışmaları: ankara büyükşehir belediyesi deneyimleri. 2. Uluslararası Su ve Sağlık Kongresi Kongre Kitabı (ISBN: 978-605-64857-8-7). Sağlık Bakanlığı, Karadeniz Teknik Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Erciyes Üniversitesi. 13-17 Şubat 2017, Antalya.
- TBMM Plan ve Bütçe Komisyonu 13.11.2018 Tarihli Oturum Tutanağı. [https://www.tbmm.gov.tr/develop/owa/komisyon\\_tutanaklari.goruntule?pTutanakId=2215](https://www.tbmm.gov.tr/develop/owa/komisyon_tutanaklari.goruntule?pTutanakId=2215).



# Analysis of nosocomial outbreak caused by contaminated liquid hand soaps: A single-center study

## Kontamine sıvı el sabunlarına bağlı hastane enfeksiyonu salgını analizi: Tek merkezli bir çalışma

Rezan HARMAN<sup>1</sup>, Mehmet DOKUR<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** *P. aeruginosa* and *Klebsiella* spp. are the most common gram negative pathogens seen in the etiology of hospital acquired infection outbreaks. Inadequate hygiene and contaminated liquid hand soaps have important roles in the spread of bacteria. In this study, we identified the source and causes of nosocomial infection outbreak in a tertiary hospital.

**Methods:** CCulture samples were randomly obtained from soap dispensers filled with anionic liquid hand soap without antiseptic during the outbreak and from dispensers containing disposable liquid hand soap with antiseptic within the 5 years after the outbreak. The samples were cultivated in eosin methylene blue agar and blood agar mediums. In the identification of obtained samples, VITEK® 2 Compact automated system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) was used.

**Results:** Among culture samples obtained from 18 patients with coronary by-pass during nosocomial outbreak in our hospital in 2011, *P. aeruginosa* (n=17) and *Klebsiella* spp. (n=8) were isolated. In culture samples of type A liquid hand soap group (anionic, antiseptic-free), *P. aeruginosa* (n=58) and *Klebsiella* spp. (n=15) were isolated during nosocomial infection

### ÖZET

**Amaç:** *P. aeruginosa* ve *Klebsiella* spp. hastane enfeksiyonuna neden olan patojenik gram-negatif bakterilerden en sık karşılaşılan iki çeşiddir. Yetersiz hijyen ve bakteri ile kontamine olmuş sıvı el sabunları, söz konusu bakterilerin yayılmasında öne çıkan iki faktördür. Bu çalışmada üçüncü seviye bakım yapan bir hastanede hastane enfeksiyonu salgınının neden ve kaynaklarını belirledik.

**Yöntem:** Salgın esnasında antiseptik içermeyen anyonik sıvı sabun ile doldurulmuş sıvı sabunluklardan ve salgından sonraki beş yılda antiseptik sıvı sabun ile doldurulmuş sıvı sabunluklardan rastgele kültür örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler eozin metilen mavi agar ve kanlı agar besiyerlerine ekildi ve elde edilen bakteri izolatlarının tanımlaması VITEK® 2 Compact otomatize sistemi (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Hastanemizde 2011 yılında meydana gelen bir hastane enfeksiyonu salgını sırasında 18 koroner by-pass hastasından alınan kültür örneklerinde *P. aeruginosa* (n=17) ve *Klebsiella* spp. (n=8) izole edilmiştir. A tipi sıvı el sabununun (anyonik, antiseptik içermeyen) kültür örneklerinde salgın boyunca ve dezenfeksiyon sonrası

<sup>1</sup>Sanko University Hospital, Department of Infectious Diseases, Gaziantep  
<sup>2</sup>Biruni University Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Istanbul



İletişim / Corresponding Author : Rezan HARMAN

İncilipinar Mah. Gazi Muhtar Paşa Bulv. No: 36, Sehitkamil 27090 Gaziantep - Türkiye  
Tel : +90 544 583 01 90 E-posta / E-mail : drrezanharman@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.04.2018  
Kabul Tarihi / Accepted : 09.01.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.69862

Harman R, Dokur M. Analysis of nosocomial outbreak caused by contaminated liquid hand soaps: A single-center study. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 267-274



outbreak and in the early periods after disinfection. No further nosocomial outbreak infections were detected during the next 5-year period after use of Soap type B (antiseptic foam soap) and Soap type C (disposable antiseptic liquid soap). A few number of pathogens including *P. aeruginosa* (n=1) and *Klebsiella spp.* (n=2) were isolated in culture samples obtained from Soap type B dispensers. No bacteria were isolated in samples obtained from Soap type C dispensers.

**Conclusion:** The use of disposable liquid hand soap with antiseptic prohibits contamination and consequently, prevents nosocomial infection outbreaks.

**Key Words:** Liquid hand soaps, disposable, contamination, nosocomial outbreak

erken dönemlerde *P. aeruginosa* (n=58) ve *Klebsiella spp.* (n=15) izole edilmistir. Salgın sonrasındaki beş yıllık süreçte B (antiseptikli köpük sabun) ve C (antiseptikli sıvı sabun) tipi sabun kullanımlarında herhangi bir hastane salgınına rastlanmadı. Sadece B tipi sabunluklardan alınan örneklerde eser miktarda *P. aeruginosa* (n=1) ve *Klebsiella spp.* (n=2) gözlenmiştir. C tipi sabunluklardan alınan örneklerde herhangi bir bakteriye rastlanmadı.

**Sonuç:** Antiseptik içeren tek kullanımlık sıvı el sabunu kullanımı, bulaşmayı engelleyerek hastane enfeksiyonu salgını önler.

**Anahtar Kelimeler:** Sıvı el sabunları, tek kullanımlık, bulaş, hastane enfeksiyonu salgını

## INTRODUCTION

Hospital outbreaks are important clinical issues that occur from time to time in hospitals' Intensive Care Units (ICU) and it can lead to mortal and morbid for risky patients and also healthcare providers. ICU of hospitals have suitable conditions for *P. aeruginosa* to live and reproduce. Other gram-negative bacteria strains (*Klebsiella spp.*, etc.) may also cause nosocomial infections (1,2). Hand hygiene is the most effective factor in preventing hospital infections and also interrupting faecal-hand contamination by washing (3). Soaps clean the dirt, organic matters and pathogenic bacteria on hands with their detergent feature. Some agents generally affects by killing bacteria on flora, even though they have minimal differences between each other (4). This study focuses on the examination of processes and solutions we followed on the verge of determining bacterial isolation in the soap samples collected to conduct a research on a nosocomial outbreak occurred in Cardiovascular Surgical ICU of

Sanko University Hospital in 2011.

## MATERIAL and METHOD

### Introducing setting

Sanko University Hospital is a third level health care institution with 600 patient beds capacity. We have four ICUs (general ICU, Cardiovascular Surgical ICU, neonatal ICU and coronary ICU) in our hospital. Number of patients admitted in ICU's are around 9000 per year. Alcohol-based soaps were widely used before the outbreak in 2011. Liquid hand soap dispensers group subject to our study that were used before the outbreak consisted of 476 liquid soap dispensers in all of the clinics of our hospital and they were filled with standard liquid hand soap commonly used in hospitals, manufactured only by the same company with a single type chemical formula including sodium hydroxide (NaOH) (anionic type) and without disinfectants (Soap

A). After the hospital outbreak, wall mounted soap dispensers filled with amphoteric, eco-labeled, liquid foam hand soap with betaine were preferred (Soap B). Another soap type (Soap C) was similar to Soap B with chemical formulation but it was used only in operating rooms, ICUs, laboratories and sterilization units.

### Patients characteristics

We found total number of patients with nosocomial infections was 18 and 11 (61%) of the patients were female and 7 (39%) were male (Mean:  $68.8 \pm 10.5$  years (range:42-81). Mean of length of stay in hospital was  $18.1 \pm 4.1$  days (range:7-22). Meanwhile, total number of patients underwent coronary bypass surgery was 61 in the month of nosocomial outbreak. (Number of patients who underwent coronary by pass surgery was 221 in 2011). Furthermore the most frequent underlying diseases were hypertension and diabetes mellitus; number

of patients were 7 (38% ) and 6 (33%) respectively. (Table 1).

### Collection of samples and Bacterial isolates

#### Liquid hand soap isolates

Within the scope of activities of Infection Control Committee (ICT), environmental cultures were collected from Cardiovascular Surgical Service and ICU to conduct a research on the outbreak. Consequently *P. aeruginosa* and *Klebsiella* spp. reproduction in the liquid soap culture samples, new cultures were randomly collected from a total of 52 liquid hand soap dispensers in the hospital, especially in the risky areas. Thus, a more accurate bacterial culture sampling was obtained in this study.

#### Clinical isolates

Bacterial culture samples were obtained from liquid soap dispensers in our hospital by members

**Table 1.** Characteristics of patients with nosocomial infection (N=18)\*

Parameters	Number of patients	Percent (%)
<b>Age</b>		
18-65 years	3	20
≥65 years	15	80
Mean: $68.8 \pm 10.5$ years (range:42-81)		
<b>Gender</b>		
Male	7	39
Female	11	61
<b>Underlying disease</b>		
Diabetes Mellitus Type 2	6	33
Chronic obstructive pulmonary disease	2	11
Chronic renal failure	3	17
Hypertension	7	39
<b>Length of stay in hospital</b>		
5-15 days	4	22
≥15 days	14	78
Mean: $18.1 \pm 4.1$ days (range:7-22)		
Total	18	100

\* Total the number of patients underwent coronary bypass surgery was 61 in the month of nosocomial outbreak and also the number of patients who underwent coronary by pass surgery was 221 in 2011.

of ICT. Then these samples were inoculated in eosin-methylene-blue and blood agar plates. The inoculated plates were then incubated aerobically at 37 °C for 24 hours.

### Bacterial identification and antibiotic susceptibility testing

Identification and antibiotic susceptibility tests on the bacteria isolated from cultures were completed by using VITEC 2® compact automated system (bioMérieux Industry, France). Antibiotic susceptibility tests were performed to detect antibiotic resistance of the bacterial isolates.

### Ethical status

The research was conducted in full accord with the tenets of World Medical Association Declaration of Helsinki (ethical principles for medical research involving human subjects).

## RESULTS

In this study, among the patients underwent coronary by-pass in our hospital's Cardiovascular Surgical ICU and inpatient clinic during nosocomial outbreak, 18 patients were diagnosed with surgical wound infection; *Klebsiella* spp. was 6 (33%) and *P. aeruginosa* was also 12 (67%). 7 patients were diagnosed with blood culture infection; *Klebsiella* spp. was 2 (29%) and *P. aeruginosa* was 5 (71%). Thus, total number of bacterial isolate was 25. (Table 2).

Bacterial culture samples (n=52) were obtained from liquid hand soap dispensers (Soap A) in Cardiovascular Surgical ICU of our hospital during nosocomial outbreak. The distributions of bacterial culture results were as follows: *P. aeruginosa* was 15 (29%) and of *Klebsiella* spp. was 34 (65%), and also in 3 (6%) bacterial culture samples there was no isolation. (Table 3)

After this, new bacterial culture samples were obtained from the soap barrel (primary soap distribution source). But, no bacterial isolation was detected. All contaminated liquid hand soaps dispensers were disinfected with 2% glutaraldehyde and refilled with Soap A by ICT of Sanko University Hospital. New culture samples were collected from contact points with external environment and the interior parts of the same liquid hand soap dispensers 15 (60%). in the total 25 bacterial culture isolates were *P. aeruginosa* and 0 (0%) were *Klebsiella* spp. and also in 10 (40%) bacterial culture samples there was no isolation after 2 days the first disinfection (Table 3).

Liquid hand soap dispensers were again collected and disinfected in the same way and refilled with Soap A. Two days after second disinfection, new culture samples were obtained from contact points with external environment of liquid hand soap dispensers. The number of isolated *P. aeruginosa* was 9 (36%) and 0 (0%) were *Klebsiella* spp. and also in 16 (64%) bacterial culture samples there was no isolation in total 25 bacterial culture samples.

**Table 2.** Liquid hand soap isolates and bacterial culture results (during nosocomial outbreak)

Isolate sources	Number of isolate	Bacterial culture results	
		<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
Wound/Pus culture	18	6 (33%)	12 (67%)
Blood culture	7	2 (29%)	5 (71%)
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>8 (32%)</b>	<b>17 (68%)</b>

**Table 3.** Distribution of bacterial culture results obtained from liquid hand soap dispenser during and after outbreaks (2011-2016)

Surveillance	Bacterial culture results				Total
	Soap	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	No reproduction	
During the nosocomial outbreak	A	15 (29%)	34 (65%)	3 (6%)	52
After two days first disinfection	A	0 (0%)	15 (60%)	10 (40%)	25
After two days second disinfection	A	0 (0%)	9 (36%)	16 (64%)	25
1 year after the initial outbreak	B	0 (0%)	0 (0%)	23 (100%)	23
2 years after the initial outbreak	B	1 (5%)	0 (0%)	19 (95%)	20
3 years after the initial outbreak	B	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)	22
4 years after the initial outbreak	B	1 (3.8%)	1 (3.8%)	24 (92.4%)	26
5 years after the initial outbreak	B	0 (0%)	0 (0%)	26 (100%)	26
1 year after the initial outbreak	C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
2 years after the initial outbreak	C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
3 years after the initial outbreak	C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
4 years after the initial outbreak	C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
5 years after the initial outbreak	C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0

Same bacterial isolates were also determined in the bacterial cultures obtained from the interior parts of the same liquid soap dispensers containing Soap A (Table 3).

Liquid hand soap dispensers were again collected and disinfected in the same way and refilled with liquid hand soap dispensers containing foam soap with antiseptic and eco-labeled (Soap B) to prevent contamination. After Soap B, almost no bacterial isolation was detected during the 5-year period (Table 3).

In order to get a better result, we went to a step further and tried to use another soap type (Soap C). Soap C had similar chemical formulation with Soap B, but it was completely disposable and it was used in operating rooms, ICUs, laboratories and sterilization units.

A total of 164 bacterial culture samples were

obtained from new liquid hand soap dispensers after the use of Soap B and Soap C (total number of sample were 124 and 40 respectively) during the 5-years-long surveillance period. The number of total bacterial isolates was 117 after this period. But, the number of bacterial isolates obtained from Soap B dispensers was only 3. (*Klebsiella spp.*, n=2 and *P. aeruginosa*, n=1). Unlike not any bacterial isolation in soap cultures were obtained from Soap C dispensers. Therefore, no new outbreak caused by Soap B and Soap C was determined in our hospital during the 5-years-long surveillance period (Table 3).

## DISCUSSION

It is widely known that soaps can colonize with gram-negative microorganisms during nosocomial outbreaks. *P. aeruginosa* and *Klebsiella spp.* are two

of the most commonly colonizing microorganisms (5,6). It is important to always keep in mind that these microorganisms, that are also an important factor in hospital outbreaks, can easily colonize in soaps and disinfectants and cause infections (7). In order to prevent such infections, all soap dispensers, washed thoroughly and dried by draining, and new soap dispensers mounted during this process. However, it should be taken into consideration that this process does not work as expected due to lack of attention of medical staff.

In an etiologic study conducted by Blanc et al. (8), as pathogenic bacteria *P. aeruginosa* (n=776) was isolated from 358 patients out of 382 patients with nosocomial infection (93.7%) treated in a tertiary care university hospital. We determined that only 3 (0.8%) of the patients with nosocomial infection were due to contaminated liquid hand soaps. In the findings Blanc et al. concluded, it is especially remarkable that the most frequent contamination element in nosocomial infections is *P. aeruginosa* even though the most frequent contamination route is not soap dispensers. The findings of our study about the most common isolate being *P. aeruginosa* matches with the study Blanc et al.

Although the importance of hand washing is considered an important factor in the prevention of nosocomial infections, there is always a resistance to it. This resistance was tried to be balanced with disinfectants.

The accessibility of hand disinfectants the ease of use with a very little amount of time required increased the adaptation to hand hygiene. Intense and increased work-loads may affect nurses negatively in following the rules about hygiene (9). Consequently, latest guides suggest utilization of hand disinfectants as long as there isn't any visible dirt on hands or a contamination with sporophyte microorganisms (10). Conformity with hand hygiene does not surpass 50% in many hospitals. Hospital infection rate around the globe is around 7-10% and the treatments of these

infections are quite costly. In 20-40% of the cases of carrying and spreading microorganisms that shows high virulence and multiple treatment resistance between patients are caused by dirty hands of healthcare personnel. At least 50% of this problem could simply be solved with hand (3,4). Effectiveness of washing hands depends on length and technique. Length usually needs to be short in hospitals due to work load. Effective washing length is generally 8 to 20 seconds. However, when we add before and after procedures such as going to the washbasin and coming back, this period increases to 40 to 80 seconds. One minute-long hand washing session causes a significant decrease in microorganism number (11,12). Hands must be rinsed well after washing, dried with single-use paper towel and the sink must be turned off with paper towel or knee. A lotion must be used to protect hands after washing (3).

In order to increase the adaptation of patients and healthcare professionals to hygienic rules, it is important to have adequate number of wash-hand basins in the work area, with sinks that can be easily controlled with knees or arms, and provide easy access to liquid hand soap, lotion and paper towels. Containers used to refill liquid soaps must be cleaned and disinfected; preferably, hand soaps contained in soft, disposable containers that does not create a negative pressure during pumping must be used. In order to reduce the risk of contamination, liquid hand soap dispenser, which can be controllable by the elbows, is preferred. (2,3,13,14). It is noteworthy that after the use of Soap B and Soap C, there is no nosocomial outbreak in inpatient clinics of our university hospital.

## CONCLUSION

Disposable liquid hand soap completely prevents contamination. This can be an effective solution to the prevention of nosocomial infections. Hence, along with hygiene precautions disposable liquid hand soap dispensers must be used especially in risky areas

such as operating rooms, ICUs, hematology/oncology units, burn units, disinfection and sterilization units and labs, and in all units of hospitals if possible.

## ACKNOWLEDGMENT

We thank members of ICT and technical staff of Sanko University Hospital for assistance.

## REFERENCES

1. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli (National Nosocomial Infections Surveillance System). *Clin Infect Dis* 2005;41: 848-54.
2. Tyczkowska-Sieron R, Bartoszko-Tyczkowska A, Gaszynski W. Bacterial infections in Intensive Care Unit patients analyzed on the example of the Lodz Medical University Hospital No 1 in the period 2002-2015. *Med Dosw Mikrobiol* 2016;68:39-46.
3. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(12 Suppl):S3-40.
4. Esen S. Hand hygiene and antiseptics. In Gunaydin M, Sunbul M, editors. National Sterilization and Disinfection Congress Book. Ankara, 2003: SIMAD press. 120-30.
5. Geadas Farias P, Gama F, Reis D, Alarico S, Empadinhas N, Martins JC, et al. Hospital microbial surface colonization revealed during monitoring of *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and non-tuberculous mycobacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2017;110:863-76.
6. Fanci R, Bartolozzi B, Sergi S, Casalone E, Pecile P, Cecconi D, et al. Molecular epidemiological investigation of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection in an SCT unit. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:335-8.
7. Lanini S, D'Arezzo S, Puro V, Martini L, Imperi F, Piselli P, et al. Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser. *PLoS One* 2011; 6:e17064.
8. Blanc DS, Gomes Magalhaes B, Abdelbary M, Prod'hom G, Greub G, Wasserfallen JB, et al. Hand soap contamination by *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital: no evidence of impact on patients. *J Hosp Infect* 2016; 93:63-7.
9. Scheithauer S, Batzer B, Dangel M, Passweg J, Widmer A. Workload even affects hand hygiene in a highly trained and well-staffed setting: a prospective 365/7/24 observational study. *J Hosp Infect* 2017;97:11-6.
10. Ataee RA, Ataee MH, Mehrabi Tavana A, Salehi M. Bacteriological Aspects of Hand Washing: A Key for Health Promotion and Infections Control. *Int J Prev Med* 2017; 8:16.
11. de Vries JH, van Dorp WT, van Barneveld PW. A randomized trial of alcohol 70% versus alcoholic iodine 2% in skin disinfection before insertion of peripheral infusion catheters. *J.Hosp. Infect* 1997;36:317-20.

12. Boyce JM. Using alcohol for hand antisepsis: Dispelling old myths. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:438-41.
13. Marino C, Cohen M. Washington state hospital survey 2000: gloves, hand washing agents and moisturizers. *Am J Infect Control* 2001; 29: 422-4.
14. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and Hand-Hygiene Task Force; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; Infection Diseases Society of America Guideline for hand hygiene in healthcare settings. *J Am Coll Surg* 2004; 198:121-7.



# Atakum Sahilindeki deniz suyu kalitesinin değerlendirilmesi, 2016

## Evaluation of seawater quality of Atakum Beach, 2016

Özlem TERZİ<sup>1</sup>, Ahmet Tevfik SÜNTER<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Rekreatiyonel sularla temastan kaynaklanan gastrointestinal hastalık insidansı ile söz konusu sulardaki fekal indikatör bakterisi (FIB) düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın amacı Samsun ili Atakum sahilinden 2016 yılı yaz sezonu boyunca alınan deniz suyu numunelerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarının FIB düzeyleri açısından standartlara uygunluğunun değerlendirilmesi ve bu plajların yüzme suyu kalitesinin ortaya konulmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmaya 2016 yılında Haziran-Eylül ayları arasında Samsun ili Atakum ilçesi sahilindeki 17 numune alma noktasından alınan 268 numunenin mikrobiyolojik sonuçları dahil edilmiştir. Atakum ilçesindeki plajlar, alfabetik olarak rastgele harflerle kodlanmıştır. Veriler ortanca (minimum - maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir. Tüm veriler "Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliği" kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada 17 noktadan alınan 268 numuneye ait 804 sonuç değerlendirilmiştir. İlgili yönetmeliğe göre zorunlu değeri aşan veri olmadığı, ancak kılavuz değeri aşan toplam 14 (%5) veri bulunduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Atakum sahilinde numune alınan tüm

### ABSTRACT

**Objective:** It has been shown that the incidence of gastrointestinal disease caused by gastrointestinal contamination with recreational waters correlates with the level of fecal indicator bacteria (FIB) in the water. The purpose of the study is to evaluate the results of microbiological analysis of seawater samples taken during the summer season of 2016 from the Atakum coasts of Samsun province and to evaluate the conformity of the results with respect to FIB levels and to propose the bathing water profile of these beaches.

**Methods:** The microbiological results of 268 samples taken from 17 sampling points on the coast of Samsun -Atakum District of June-September 2016 were included in the study. Beaches in Atakum District are coded alphabetically with random letters. The data are expressed in median (minimum - maximum) values. All data were evaluated according to the criteria of "Swimming Water Quality Regulation".

**Results:** In the study, 804 results of 268 samples taken from 17 points were evaluated. According to the related regulation, it is determined that there are no data exceeding the mandatory value but 14 (5%) data exceeding the guide value.

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Samsun



İletişim / Corresponding Author : Özlem Terzi

Ondokuz Mayıs Üni., Tıp Fak., Halk Sağlığı Ad. Kurupelit Kampüsü 55200 Samsun - Türkiye

Tel : +90 505 773 37 86

E-posta / E-mail : ozlemzelterzi@hotmail.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 14.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.22230

Terzi Ö, Sünter AT. Atakum Sahilindeki deniz suyu kalitesinin değerlendirilmesi, 2016. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 275-284

noktalardaki deniz suyu kalite sınıfının “A” olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Deniz suyu kalitesi, mikrobiyolojik değerlendirme, fekal indikatör, Atakum

**Conclusion:** It has been determined that sea water quality grade at all sampling points on the Atakum coast is “A”.

**Key Words:** Seawater quality, microbiological assessment, fecal indicator, Atakum

## GİRİŞ

Son yıllarda dünya genelinde rekreasyonel su faaliyetlerine ilgi her geçen gün artış göstermektedir. Farklı su kaynakları açısından zengin olan ülkemizde de başta yüzme olmak üzere sualtı dalışı, su kayağı ve sörf, zıpkınla balıkçılık, yelkencilik, kano vb. gibi birçok şekilde yapılan suya dayalı rekreasyonel faaliyetler giderek yaygınlaşmaktadır (1). Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalar, atık sular, hayvansal atıklar ve kentsel yüzey akış sularıyla kirlenen sularda yüzme ve rekreasyonel faaliyetlerin, başta gastrointestinal ve solunum yolu hastalıkları olmak üzere, göz ve kulak enfeksiyonları gibi birçok hastalığın ortaya çıkma ihtimalini arttırdığını göstermiştir (2 - 5). Hastalık önleme ve kontrol merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention - CDC) tarafından yapılan tanıma göre; yüzülen suyun içinde bulunan mikroorganizmalar ve kimyasallardan kaynaklanan bu tür hastalıklara “Rekreasyonel su hastalıkları (Recreational Water Illnesses (RWI))” denilmektedir (4). Ancak uluslararası literatürde sık kullanılan bu terim, ülkemizde hala yaygın kullanılmamaktadır (6). Rekreasyonel su hastalıkları çoğunlukla sağlık kuruluşlarına bildirilmediği için, görülme sıklığına ilişkin gerçek rakamlar bilinmemektedir (5). Bununla birlikte küresel olarak her yıl yaklaşık 120 milyon gastrointestinal ve 50 milyon solunum yolu hastalığı vakasının, kirli sularda yüzme nedeniyle meydana geldiği tahmin edilmektedir (7). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 1970 - 2000 yılları arasında rekreasyonel su hastalıklarıyla ilişkili 259 salgın

olayı olduğu belirtilmektedir (8). Yine ABD’de 2011-2012 yılları arasında, 90 salgında en az 1788 vakanın olduğu, 95 kişinin hastaneye yatarak tedavi aldığı ve bir ölüm vakasının olduğu bildirilmiştir (9).

Yüzme ve rekreasyonel sulardaki mikrobiyal kirlenmenin en önemli nedenleri; kanalizasyon ve yağmur suyu deşarjları, nehir girdileri, nüfusun büyüklüğü, yoğun zirai kullanım alanları, eğimler, hayvan yoğunluğu, yüzme sezonunda yüzücülerin yoğunluğu, gezinti ve ticari amaçlı tekne ve gemi hareketleri ve bunların yarattığı kirlilik kaynakları (sintine, tuvalet, mutfak suları ve diğer katı atıkları) vb. olarak sayılmaktadır. Ayrıca deniz, göl ya da nehir gibi sınırlı olmayan ortamlarda kontaminasyon riski daha az olmasına rağmen, bu ortamlarda bulunan mikroorganizmalar daha uzun süre canlı kalabildikleri için tatlı sulara göre daha az düzeyde kirlilik bile önemli kabul edilmektedir (4, 10).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan araştırmalarda, rekreasyonel sularla temastan kaynaklanan gastrointestinal hastalık insidansı ile söz konusu sulardaki fekal enterokok/streptokok ve *Escherichia coli* düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Suyun kalitesini mikrobiyolojik olarak belirlemek için çok kullanışlı olan bu etkenler [total koliform (TK), fekal koliform (FK), fekal streptokok (FS)] “fekal göstergeler (fekal indikatörler)” olarak adlandırılmakta olup, yapılan rutin analizlerde aranmaktadır (11, 12).

Pek çok ülkede kamu sağlığının korunması için suya

dayalı rekreasyonel faaliyetlere yönelik çeşitli yasal düzenlemeler bulunmaktadır. Bu kapsamda ülkemizde de 09.01.2006 tarih ve 26048 (76/160/AB) sayılı ile “Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliği” yayımlanmıştır. Bu yönetmeliğin amacı yüzme ve rekreasyon amaçlı kullanılan suların kalitesini belirlemek ve bu suların başta mikrobiyolojik kirlilik olmak üzere her türlü kirlenme ile kirlenmesini önlemektir. Söz konusu yönetmeliğe göre Sağlık Bakanlığı tarafından yüzme sularından düzenli olarak alınan numunelerin hem kimyasal hem de fekal indikatör bakteri düzeyleri açısından analizleri yapılmakta ve yüzme sularının kalite sınıflaması belirlenmektedir (13).

Bu çalışmanın amacı; Samsun ili Atakum sahillerinden 2016 yılı yaz sezonu boyunca alınan deniz suyu numunelerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarının fekal indikatör bakteri (FIB) düzeyleri açısından standartlara uygunluğunun belirlenmesi ve bu plajların yüzme suyu kalitesinin değerlendirilmesidir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipte planlanan çalışmada 2016 yılı Samsun ili Atakum ilçesindeki halk plajlarından alınan numunelerin bakteriyolojik analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma için kullanılan veriler, düzenli olarak Sağlık Bakanlığı'na ait “<http://yuzme.saglik.gov.tr/>” adresli web sitesinden yayınlanan “Yüzme Suyu Takip Sistemi” kullanılarak elde

edilmiştir (14). Sistemde Samsun ili Atakum ilçesi sahilinde 17 numune alma noktasına ait 282 numunenin mikrobiyolojik analiz sonucu olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya deniz suyu sıcaklığının yüzmeye elverişli olması ve yaz tatili olması dikkate alınarak 2016 yılı Haziran-Eylül ayına ait 268 (%95) veri dahil edilmiştir. Mayıs ayına ait 14 (%5) veri çalışma dışı bırakılmıştır. Atakum ilçesi sınırlarındaki plajlar, standart numune alma noktalarına göre harita üzerinde alfabetik olarak rastgele harflerle kodlanmıştır (A, B, C şeklinde).

Numune alma işlemi; “Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliği” kapsamında, belirlenen takvim çerçevesinde 15 günde bir gerçekleştirilmektedir. Standart numune alma noktaları yönetmelik doğrultusunda belirlenmektedir. Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü personeli tarafından alınan deniz suyu numunelerinin analizleri Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarında yapılmaktadır.

Çalışmada Atakum ilçe sahilindeki 17 noktaya ait Haziran-Eylül 2016 verileri dikkate alınmıştır. Veriler Excel programına aktararak değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımı normal dağılıma uymadığı için, ilgili dönemlere ait ortanca (minimum - maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir. Tüm değerler yönetmelikte yer alan zorunlu değerler ve kılavuz değerlerle karşılaştırılmıştır (Tablo 1) (13). Ayrıca yüzme sularının kalite sınıflaması (Tablo 2)'de yer almaktadır (15).

**Tablo 1.** Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliğine göre fekal indikatör bakteriler için kriterler\*

Parametreler	Kılavuz değerler (kob/100 mL)	Zorunlu Değerler (kob/100 mL)
Toplam koliform (TK)	500 (2015'ten itibaren)	10000
Fekal koliform (FK)	100 (2015'ten itibaren)	2000
Fekal streptokok (FS)	100	1000

\*Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliği EK-1 de yer alan “Yüzme ve Rekreasyon Amacıyla Kullanılan Suların Sağlanması Gereken Kalite Kriterleri Tablosu”ndan yararlanılmıştır.

**Tablo 2.** Yüzme suyu kalite sınıflaması

Sınıf	Kalite	Gereklilikler
A	Mükemmel	TK ve FK için sonuçların en az %80'i kılavuz değerinin altında ve FS için sonuçların en az %90'ı kılavuz değerinin altında
B	İyi	TK, FK ve FS için sonuçların en az %95'i zorunlu değerinin altında
C	Kötü	Sonuçların %5 ile %33'ü zorunlu değerinin üstünde
D	Yasak	Sonuçların %33'den fazlası zorunlu değerinin üstünde

## BULGULAR

Çalışmada Samsun ili Atakum ilçesi sahilindeki 17 noktadan alınan 268 numunenin FIB (TK+FK+FS) açısından mikrobiyolojik analizlerine ait 804 sonuç değerlendirilmiştir. Numunelerin analiz sonuçlarına göre; TK bakteri parametresinin ortanca değeri 80 (min:10 - maks:800), FK için ortanca 4 (min:0 - maks:360) ve FS için ortanca 0 (min:0 - maks:140) olarak bulunmuştur. FIB parametrelerinin ortanca değerlerinin aylara göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Haziran-Eylül aylarına ait veriler ilgili yönetmelikte belirtilen FIB düzeyleriyle karşılaştırıldığında 804 verinin tamamının (%100) zorunlu değerlerin altında olduğu tespit edilmiştir. Ancak verilerden 14

(%5)'ünde kılavuz değerlerin üstünde sonuçlar olduğu gözlenmiştir. En fazla "J" noktasında beş kez olmak üzere sırasıyla, "K" noktasında üç kez, "G" ve "I" noktasında ikişer kez, "L" ve "R" noktasında ise birer kez kılavuz değerini aştığı belirlenmiştir. Söz konusu yüksek değerlerin 13'ü FK düzeyi ve biri FS düzeyinden kaynaklanmıştır.

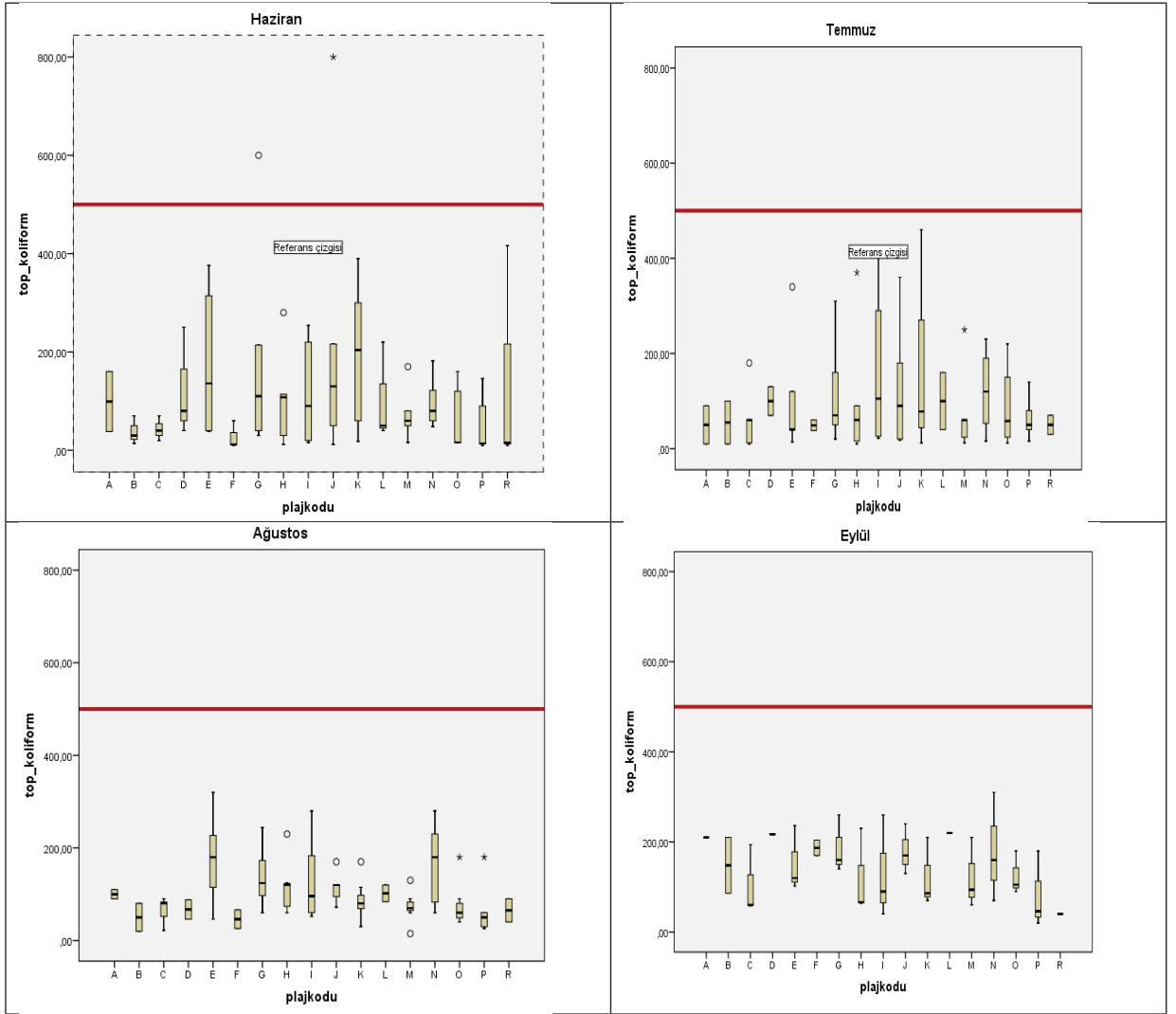
Numunesonuçları aylara göre değerlendirildiğinde; TK değerinin Haziran ayında iki noktada (G ve J) kılavuz değeri aştığı görülmektedir (Grafik 1.a). Diğer aylarda ise TK değerlerinin kılavuz değerinin altında kaldığı belirlenmiştir. Numune noktalarından analiz edilen TK değerlerinin aylara göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Deniz suyu bakteriyolojik analiz sonuçlarının aylara göre dağılımı, Atakum, 2016\*

Aylar	Toplam Koliform (TK)**	Fekal Koliform (FK)**	Fekal Streptokok (FS)**
Haziran (n:72)	60 (0 - 800)	10 (0 - 360)	0 (0 - 140)
Temmuz (n:63)	60 (0 - 460)	0 (0 - 180)	0 (0 - 80)
Ağustos (n:88)	85 (15 - 320)	2 (0 - 170)	0 (0 - 60)
Eylül (n:45)	160 (20 - 310)	6 (0 - 60)	0 (0 - 70)
TOPLAM (n:268)	80 (0 - 800)	4 (0 - 360)	0 (0 - 140)

\*Ortanca (minimum - maksimum) değerleri verilmiştir.

\*\*kob/100 mL



**Grafik 1.** Numune noktalarında toplam koliform bakteri düzeylerinin aylara göre dağılımı, Atakum, 2016

Numune sonuçları FK değerleri açısından değerlendirildiğinde Haziran ayında yedi noktada (E, G, I, J, K, L ve R) kılavuz değerini aştığı ve ayrıca J noktasında iki ayrı numunede de yüksek değere rastlandığı belirlenmiştir. Temmuz ayında ise iki (J ve K) noktada ve Ağustos'ta bir (I) noktada kılavuz değerini aşmış ancak Eylül ayında herhangi bir yüksek değere rastlanılmamıştır. Numune noktalarındaki FK değerlerinin aylara göre dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir.

Numune analiz sonuçları FS açısından değerlendirildiğinde ise Haziran ayında bir (J) noktada

FS için kılavuz değerini aştığı tespit edilmiştir. Temmuz-Eylül aylarında hiçbir noktada kılavuz değeri aşılmamıştır. Numune noktalarındaki FS değerlerinin aylara göre dağılımı Grafik 3'te gösterilmiştir.

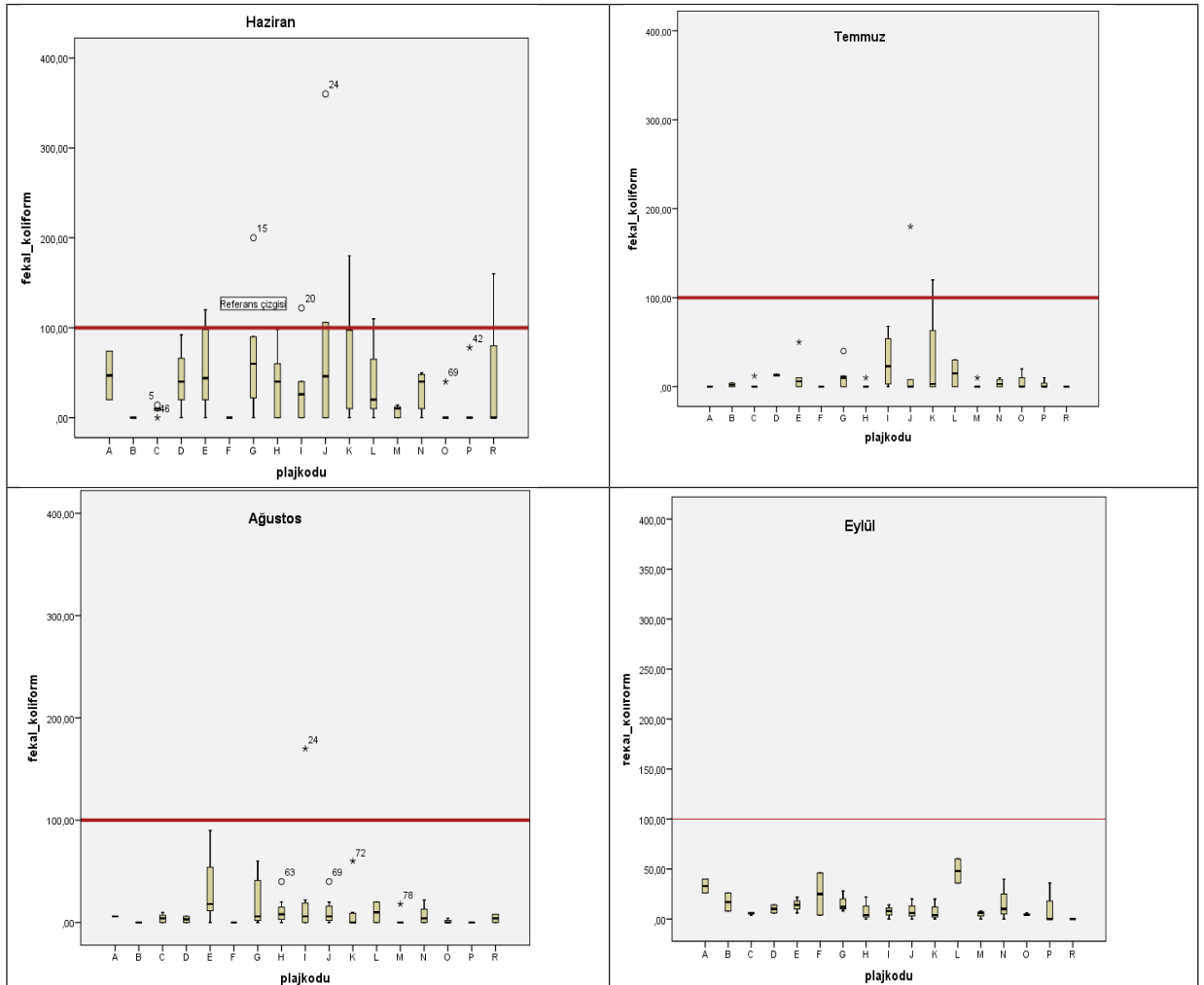
Alınan toplam numune sayısının zorunlu değeri ve kılavuz değeri aşmayan numune sayısına oranlanmasıyla belirlenen plajların kalite sınıflaması yapıldığında tüm noktaların ilgili yönetmeliğe göre A sınıfı kalitede olduğu tespit edilmiştir. 2016 yılına ait Atakum'daki plajların yüzme suyu kalite sınıflaması Tablo 4'te verilmiştir.

## TARTIŞMA

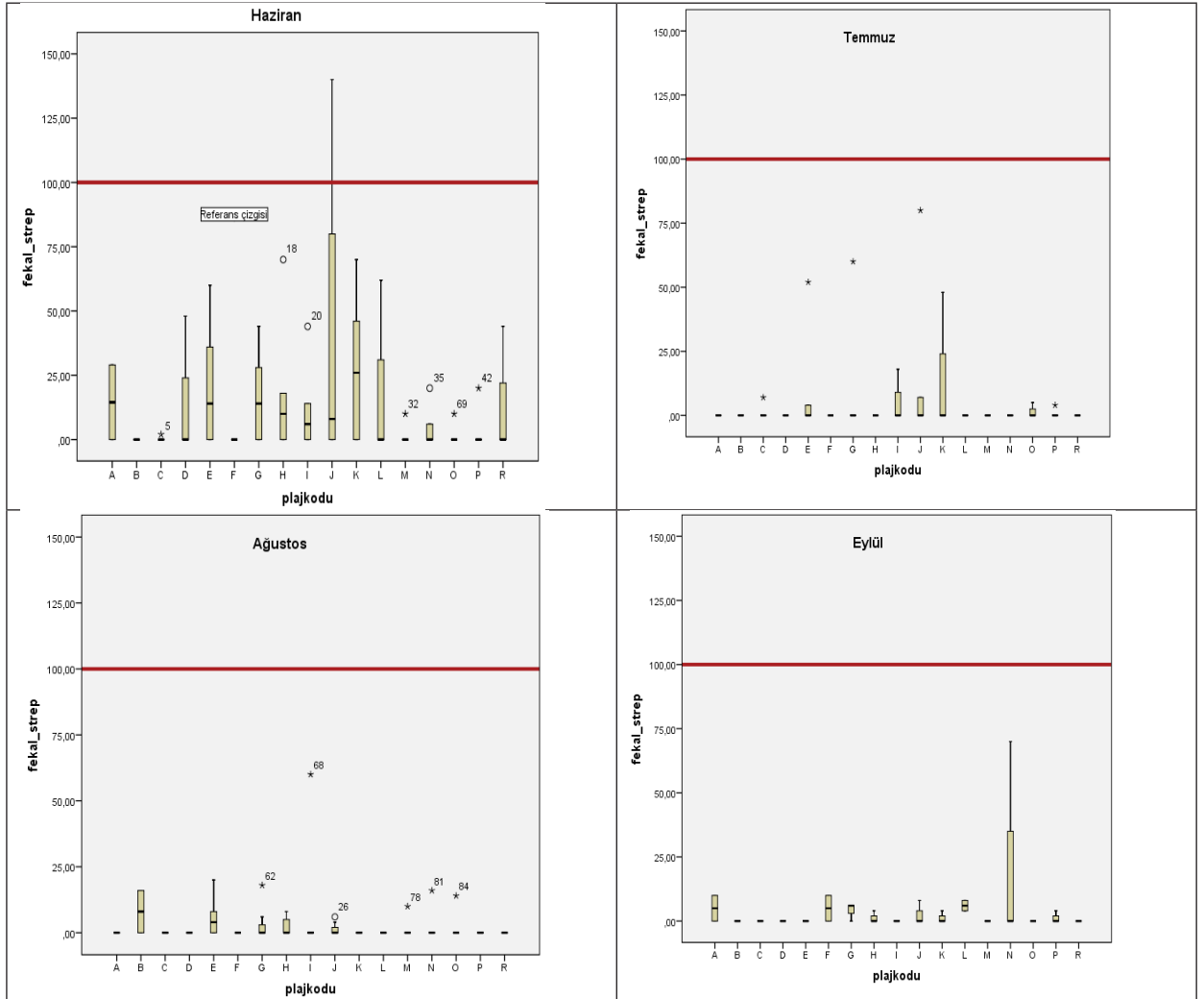
Günümüzde sahil bölgelerinde nüfus artışı önemli sorunlardan birisidir. Çünkü hızlı nüfus artışı, plansız şehirleşme ve altyapı yetersizlikleri gibi nedenlere bağlı olarak bu bölgelerde çevre kirliliğinin (özellikle deniz suyu ve kumsallarda) arttığı belirtilmektedir (16). Orta Karadeniz bölgesinde yer alan 50 ilçenin değerlendirildiği “TR83 Bölgesi İlçeleri Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Analizi (2014)” raporuna göre, araştırma bölgemiz olan Atakum’un beş yıllık

ortalama nüfus artış hızı %64 olup, nüfusu en fazla artan ve çevresinden en çok göç alan ilçedir (17). Demografik yapısındaki bu değişimle, bölge çevre sağlığı sorunları ile birlikte deniz ve plajlarda kirlilik düzeyinin artma riski ile de karşı karşıya kalabilir.

Yapılan çalışmalarda denizlerde kirlilik düzeyi değişimlerinin kirlilik kaynaklarına bağımlı olduğu belirtilmektedir. Örneğin hayvan dışkıları kaynaklı kirlilikler yağış gibi bir olaya bağımlı olup, sürekli olmayan kirliliklere yol açarken, evsel atık ve insan dışkısı vb’den oluşan belediye atık suları ise



Grafik 2. Numune noktalarında fekal koliform bakteri düzeylerinin aylara göre dağılımı, Atakum, 2016



**Grafik 3.** Numune noktalarında fekal streptokok bakterii düzeylerinin aylara göre dağılımı, Atakum, 2016

devamlı kirliliklere yol açabilmektedir (18). Tarımsal faaliyetler ve kullanılan biyosidal ürünler yüzme suları için hem mikrobiyolojik hem de kimyasal kirliliklere yol açabilmektedir (16). Araştırma bölgesi olası kirlilik kaynakları açısından ele alındığında; kentsel yapısı nedeniyle önemli bir tarımsal üretimin yapılmadığı ve ilçe ekonomisinde hizmet sektörünün öne çıktığı görülmektedir. Hizmet sektörünün yaygınlığı, restoranlar, kafeler, dinlenme alanları ve diğer sosyal donatıları ile gelen ziyaretçiler özellikle yaz aylarında ilçe nüfusunu arttırmaktadır (17).

Artan nüfus ve kentleşmenin yol açabileceği sıkıntılar göz önüne alınarak özellikle atık su arıtmaları, kanalizasyon altyapısı, yağmur suyu deşarjı, karayolu yüzey akışları, arıtılmayan deşarjlar gibi hususların üstünde durulması ve düzenli izlemlerin yapılması önerilmektedir (12). Ayrıca söz konusu ticari işletmeler ile yerli ve yabancı turistlerin artışına bağlı olarak yaz aylarında deniz suyu ve kumsallardaki kirliliklere yönelik ek koruyucu önlemlere de ihtiyaç duyulacaktır. Çalışmada her ne kadar yüzme suyu kalitesi tüm noktalarda mükemmel (A sınıfı) bulunmuş



Tablo 4. 2016 Yılı Atakum plajlarının yüzme suyu kalite sınıflaması

Plaj Kodu	Toplam Numune (n:268)	Toplam Mikrobiyolojik Analiz Sonucu (n:804)	(Kritik Değerin Altındaki Numune Sayısı / Toplam Numune Sayısı) X 100 (%)			Kalite Sınıfı*
			TK	FK	FS	
			A	8	24	
B	9	27	100	100	100	A
C	20	60	100	100	100	A
D	9	27	100	100	100	A
E	20	60	100	95	100	A
F	9	27	100	100	100	A
G	20	60	100	90	100	A
H	20	60	100	100	100	A
I	19	57	100	89	100	A
J	20	60	100	85	95	A
K	19	57	100	84	100	A
L	9	27	100	88	100	A
M	20	60	100	100	100	A
N	19	57	100	100	100	A
O	19	57	100	100	100	A
P	19	57	100	100	100	A
R	9	27	100	88	100	A

\* Tüm plajlar için TK, FK ve FS düzeyi zorunlu değerlerini aşan bir numune sonucu bulunmamaktadır.

olsa da, kısmen Haziran ayında deniz suyunda düşük düzeyde bir kirlilik olduğu belirlenmiştir. İklimi nedeniyle yağışlı bir bölge olması ve Haziran ayında diğer yaz aylarına göre daha fazla yağmur gözlenmesi ve yüzey akış sularının (nehir girdilerinin) yoğunluğu bu durumun nedeni olabilir. Denizlerdeki önemli kirlilik nedenlerinden birisi olan aşırı yağışlar, kentsel alanlarda kanalizasyon taşkınlarına veya nehir girdi sularının artmasına yol açabilmektedir (19). Çalışmada önemli bir sonuç olarak "J" noktasının diğer noktalara göre rekreasyonel su hastalıkları açısından göreceli olarak daha riskli olduğu kanaatine varılmıştır. Bu bölgenin başta kanalizasyon drenajı ve ticari işletme kaynaklı atıklar olmak üzere diğer kirlilik nedenleri açısından öncelikle değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Çünkü söz konusu bölgede düşük

düzeyde de olsa zaman zaman gözlenen yüzme suyu kirliliği; bağımsızlık sistemi daha zayıf olan yüzücüleri etkileyerek çeşitli enfeksiyonlara yol açabilir. Rekreasyonel su hastalıkları, normalde hafif ve kendi kendine sınırlayıcı olan hastalıklar olmasına rağmen, immün yetmezliği olan kişilerde, yaşlılar ve çocuklar gibi hassas popülasyonlarda ağır seyredabilmektedir (16, 20).

Yüzme sularında mikrobiyal kirlenme kaynaklarından birisi de yüzme sezonundaki yüzücülerin yoğunluğudur. Özellikle sığ yerlerde, yoğun yüzücü sayısı, denize girenlerin suya dışkı ve idrar bırakma ihtimalleri, umumi tuvaletlerin hazırda bulunmaması gibi nedenler kirliliği önemli ölçüde arttırmaktadır (16, 21). Çalışmanın yapıldığı dönemin yaz tatili dönemi olması ve hava sıcaklığındaki

aşırı artışlar nedeniyle, yüzücüler açısından en yoğun dönemin Temmuz - Ağustos ayları olması beklenmektedir. Ancak söz konusu dönemlerdeki analiz sonuçları büyük oranda FIB kılavuz değerlerin altında bulunmuştur. Bu nedenle çalışmada, yüzücü yoğunluğunun deniz kirliliğine yol açmadığı ifade edilebilir.

Çalışmada tüm numune noktalarında yüzme suyu kalitesinin A sınıfı olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde yapılmış, yüzme suyu kalitesinin değerlendirildiği başka bir bilimsel makaleye ulaşamamıştır. Var olan sınırlı literatür bilgisi değerlendirildiğinde Çevre ve Orman Bakanlığının yayınladığı bir rapora göre 2009 yılında 1083 numune noktasında yapılan analizlerde %64,7'si A sınıfı, %29,5'i B sınıfı, %5,3'ü C sınıfı ve %0,5'i ise D sınıfı olarak sınıflandırılmıştır (22). 2014 yılında ise 1205 yüzme alanından alınan 37.611 numunenin analiz sonuçlarına göre yüzme alanlarının %78,80'i A, %19,6'sı B, %1,50 si C ve %0,08'i D sınıfıdır (23). Bu

bulgular ışığında yıllar içinde ülkemizdeki yüzme suyu kalitesinin arttığı söylenebilir. Ancak çevre bilinci arttıkça ve yüzme sularına yönelik kirliliği önleyici faaliyetlere gereken önem verildikçe bu oranların daha iyi seviyelere çıkarılacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak her ne kadar Atakum için yüzme suyu kalitesi mükemmel olarak değerlendirilse de potansiyel nüfus artışı, hızlı kentleşmeye bağlı olası alt yapı sorunları ve turizm bölgesi olarak değerinin giderek artması nedeniyle yüzme suyu izlemleri hassas şekilde yürütülmeye devam edilmelidir. Mümkün olduğu ölçüde kirliliğin erken tespiti için yüzme suyu kalitesi gözetim sisteminin ihtiyaçlar doğrultusunda iyileştirilmesi önerilmektedir. Toplumsal faktörlere bağlı oluşacak kirlenmenin önlenmesi için ise halkın çevre bilincini arttırmaya yönelik eğitim faaliyetlerine önem verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Karaküçük S. Rekreasyon: Boş Zamanları Değerlendirme. 7. Baskı. Ankara: Gazi Kitabevi, 2014.
2. Boehm AB, Fuhrman JA, Mrse RD, Grant SB. Tiered approach for identification of a human fecal pollution source at a recreational beach: case study at Avalon Bay, Catalina Island, California. *Environ Sci Technol*, 2003; 37 (4): 673-80.
3. Hendrix L, Ludwig D, Franklin B, Maitoza C, Doxford N, Ford SE, et al. Violations identified from routine swimming pool inspections-selected states and counties, United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (19): 582-7.
4. Recreational Water Illnesses. Available at: <https://www.cdc.gov/healthywater/swimming/swimmers/rwi.html>. Accessed April 25, 2018.
5. Boehm AB, Soller JA. Recreational Water Risk: Pathogens and fecal indicators. In: Laws EA, ed. *Environmental toxicology: selected entries from the encyclopedia of sustainability science and technology*. Springer Science & Business Media: 2012: 441-59.
6. Ceylan S. Sağlıklı ve güvenli yüzme. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2005; 4(4):209-21.
7. Kauppinen A, Al-Hello H, Zacheus O, Kilponen J, Maunula L, Huusko S, et al. Increase in outbreaks of gastroenteritis linked to bathing water in Finland in summer 2014. *Euro Surveill*, 2017; 22 (8): 30470.
8. Kak V. Infections in confined spaces: cruise ships, military barracks, and college dormitories. *Infect Dis Clin North Am*, 2007; 21 (3): 773-84.
9. Hlavsa MC, Roberts VA, Kahler AM, Hilborn ED, Mecher TR, Beach MJ, et al. Outbreaks of illness associated with recreational water-United States, 2011-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015; 64 (24): 668-72.
10. Wade TJ, Sams E, Brenner KP, Haugland R, Chern E, Beach M, et al. Rapidly measured indicators of recreational water quality and swimming-associated illness at marine beaches: a prospective cohort study. *Environ Health*, 2010; 9 (1): 66.

11. Fernández C, Salerno C, Paoloni J, Laurent G. Water quality in a lagoon in the southeast pampa region of Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 2007; 39 (1): 51-6.
12. Boehm AB, Ashbolt NJ, Colford JM, Dunbar LE, Fleming LE, Gold MA, et al. A sea change ahead for recreational water quality criteria. *J Water Health*, 2009;7 (1): 9-20.
13. Anonymous. Resmi Gazete, Yüzme Suyu Kalitesi Yönetmeliği. (76/160/AB), 2006.
14. Yüzme Suyu Takip Sistemi. Erişim adresi: <http://yuzme.saglik.gov.tr/> (Erişim tarihi: 25.04.2018). Anonymous.
15. Yüzme Suları Rehber Kitabı "Halk Sağlığının Korunmasına Yönelik Su Alanındaki Mevzuatın Uyumlaştırılması ve Uygulanmasında Sağlık Bakanlığının Güçlendirilmesi" projesi.TR04-IB-EN-04, Ankara, 2008.
16. Guidelines for safe recreational water environments. Volume 1: Coastal and fresh waters. World Health Organisation Geneva, 2003.
17. Orta Karadeniz Kalkınma Ajansı-TR83 Bölgesi İlçeleri Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Analizi (SEGE) 2014. Erişim adresi: [www.oka.org.tr/Documents/Gelişmişlik2.pdf](http://www.oka.org.tr/Documents/Gelişmişlik2.pdf). (Erişim tarihi: 25.04.2018).
18. Soller JA, Schoen ME, Varghese A, Ichida AM, Boehm AB, Eftim S, Ashbolt NJ, et al. Human health risk implications of multiple sources of faecal indicator bacteria in a recreational waterbody. *Water Res*, 2014; 66: 254-64.
19. Bichai F, Ashbolt N. Public health and water quality management in low-exposure stormwater schemes: a critical review of regulatory frameworks and path forward. *Sustainable Cities and Society*, 2017; 28: 453-65.
20. Lévesque B, Gauvin D. Microbiological guideline values for recreational bathing in Canada: Time for change? *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2007; 18 (2) :153-7.
21. Tüfekçi V. Yüzme Suyu Profillerinin Belirlenmesi Rehber Kılavuzu. Ankara, Tübitak Mam Matbaası, 2014.
22. Yüzme Suyu Alanları ve Kalitesi. Çevre ve Orman Bakanlığı. Erişim adresi: [http://suyonetimi.ormansu.gov.tr/anasayfa/tumduyuru/11-04-21/Y%C3%BCzme\\_Suyu\\_Alanlar%C4%B1\\_ve\\_Kalitesi.aspx?sflang=tr](http://suyonetimi.ormansu.gov.tr/anasayfa/tumduyuru/11-04-21/Y%C3%BCzme_Suyu_Alanlar%C4%B1_ve_Kalitesi.aspx?sflang=tr). (Erişim tarihi: 25.04.2018).
23. Oğuz Z, Köşger A, Ilter H. Yüzme Suyu Kalitesinin Değerlendirilmesi, Türkiye, 2014. Uluslararası Katılımlı Ulusal Su ve Sağlık Kongresi, 26-30 Ekim 2015, Antalya-Türkiye, p-29.

# Medyada gıda zehirlenmeleri

## Food poisoning in the media

Merve ÇETİN<sup>1</sup>, Fügen DURLU-ÖZKAYA<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Özellikle son yıllarda toplu gıda zehirlenmeleri yaşanmaktadır. Bu çalışma medyaya yansımış olan ve 01.01.2014 ile 11.05.2018 tarihleri arasında gerçekleşen gıda zehirlenmelerinin medyaya yansımalarının irdelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte gıda güvenliği olaylarının ortaya çıkmasını önlemek için etkin gıda güvenliği politikaları ve prosedürlerinin geliştirilmesi, kontrol önlemlerinin alınması amacıyla farkındalık oluşturmak amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Yapılan çalışmada içerik analizi yöntemi kullanılmıştır. Türkiye’de günlük olarak yayımlanan ve 02.05.2018 tarihinde ortalama satış rakamlarına göre ilk üç sırada yer alan Sabah, Hürriyet ve Sözcü gazetelerinin 01.01.2014 ve 11.05.2018 tarihleri arasında medyada yer almış olan gıda zehirlenmelerine ilişkin haberlerinin analizine dayanmaktadır. Kodlamalar, gıda güvenliği konusunda uzman olan iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Elde edilen bulgulara göre bahsi geçen tarihlerde toplam 9.884 kişinin gıda zehirlenmesi olayından etkilendiği belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada gıda zehirlenmelerinin en sık rastlandığı ay Mayıs (%19,17) olarak görülmektedir. Gıda zehirlenmesinin en çok görüldüğü yerler okullar (%35,23) olarak tespit

### ABSTRACT

**Objective:** Especially in recent years, there has been mass food poisoning. This study was carried out in order to examine the reflection of the food poisonings which occurred in the period between 01.01.2014 and 11.05.2018. Moreover, it is aimed to raise awareness about the development of effective food safety policies and procedures and the taking of control measures to prevent the occurrence of food safety incidents.

**Methods:** Content analysis method was used in the research. Issued daily in Turkey and located the first three according to the average sales figures on 05.02.2018 Sabah, 01.01.2014 and 05.11.2018 Hürriyet and Sözcü newspapers in food which have taken place in the media is based on the analysis of news related poisoning. Codings were independently conducted by two researchers who specialize in food safety.

**Results:** According to the findings, 9884 people were affected by food poisoning at the date of betting. In this study, the most common occurrence of food poisoning is seen as May (19.17%). The places where food poisoning was most observed were identified as schools (35.23%). Generally, it has been determined that students who are served lunch service are affected by food poisoning. After school, food poisoning was

<sup>1</sup>Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Turizm Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Ana Bilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Fügen DURLU-ÖZKAYA

Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Gölbaşı 06830 Ankara - Türkiye

Tel : +90 505 240 07 02

E-posta / E-mail : fugen@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 06.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.83604

Çetin M, Durlu-Özlaya F. Medyada gıda zehirlenmeleri.  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 285-296

edilmiştir. Genellikle öğle yemeği hizmeti verilen okullarda öğrencilerin gıda zehirlenmesinden etkilendiği belirlenmiştir. Okullardan sonra gıda zehirlenmesinin en yüksek oranda sırasıyla askeriye, iş yerleri ve çeşitli etkinliklerde gerçekleştiği tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Gıda kaynaklı zehirlenmelerin büyük çoğunluğu toplu yemek hizmeti veren kurumların yemekleri kötü hijyen koşullarında hazırlama ve servis yapması nedeniyle veya bozulma ve gıda zehirlenmesi yapan mikroorganizmalarla kontamine olan hammadde ya da gıdaların kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Gıda güvenliğine ilişkin yasal düzenlemelerin, uygulamaların ve denetimlerin artırılması; gıda tehlikelerine yönelik patojen mikroorganizma ve kimyasal kalıntı analizleri ve risk değerlendirmelerinin yapılması; kişisel hijyen ile ilgili olarak gıda üreticilerinin ve çalışanlarının eğitilmesi gıda zehirlenmelerini büyük ölçüde azaltabilir veya önleyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gıda güvenliği, gıda hijyeni, gıda zehirlenmeleri, içerik analizi

found to be highest in military, business and events, respectively.

**Conclusion:** The vast majority of foodborne poisonings are caused by the use of raw food or foodstuffs by institutions that provide catering services due to the preparation and servicing of food in poor hygiene conditions or by contamination with microorganisms that cause deterioration and food poisoning. Increase of food safety legislation, practices and controls; analysis of pathogenic microorganisms and chemical residues for food hazards and assessment of risk assessments; training of food producers and employees in relation to personal hygiene can greatly reduce or prevent food safety incidents.

**Key Words:** Food safety, food hygiene, food poisoning, content analysis

## GİRİŞ

Toplumun her kesimini etkileyen, önemli oranda ekonomik kayıplara neden olan ve insanların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen gıda kaynaklı hastalıklar önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Gıda kaynaklı hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “gıda veya suyun tüketilmesi ile oluşabilen enfeksiyöz veya toksik karakterli hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Bilinen 250’den fazla bilinen gıda kaynaklı hastalık ve bu hastalıklara neden olan değişik tipte birçok mikroorganizma bulunmaktadır (1).

İnsanların ihmalleri ve bilinçsizlikleri neticesinde

gıdanın hastalık yapan mikroorganizmalarla veya kimyasal maddelerle kontaminasyonu veya gıdanın toksik madde içermesi gıda zehirlenmesine sebep olmaktadır. Gıda zehirlenmeleri genellikle çabuk ortaya çıkan, kısa süreli ve hafif seyirli hastalıklar olmalarına rağmen, zehirlenmeye yol açan besinle ve kişiyle ilişkili bazı faktörler, hastalığın zaman zaman daha ağır seyretmesine hatta ölümcül olmasına yol açabilmektedir (2-4). Gıda zehirlenmeleri hemen hemen her bireyde farklı düzeylerde görülmekte iken bebekler, çocuklar, yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılanmış ya da zayıf olanlar ve hamileler daha

duyarlı olabilmektedir (2, 5).

Birçok etken gıdaya bulaşarak, gıdanın insanları zehirlemesine neden olabilmektedir. Bu olumsuzluğun nedeni başta bakteriler olmak üzere diğer mikroorganizmalar ve parazitlerin bulaşmasıyla biyolojik karakterli olabileceği gibi haşerelere ve kemirgenlere karşı kullanılan mücadele ilaçlarının kalıntıları gibi kimyasallar da olabilmektedir (6). Yapılan araştırmalarda gıda kaynaklı hastalıkların yaklaşık üçte birinin bakteri kökenli olduğu belirlenmiştir (7). Genellikle hijyenik yönden uygun olmayan koşullarda hazırlanan ve pişirilen gıdalarda üreyen bakteriler gıda zehirlenmesine neden olmaktadır. Bazı bakteriler gerekli nem, beslenme, sıcaklık ve zaman koşulları oluştuğunda milyonlarca üreyebilirler. Uygun koşullarda tek bir bakteriden sadece yedi saat içinde iki milyondan daha fazla bakteri üreyebilir. Bu nedenle, bakterilere çok çabuk çoğalabilecekleri ortamın sağlanmaması gerekmektedir (8).

Gıdalarda bu bakterilerin oluşmalarında en önemli etkenler genellikle ham maddenin temini, taşınması, işlenmesi ve depolanması sırasında mikroorganizmaların gelişerek yüksek sayılara ulaşabileceği hijyenik yönden zayıf ve uygun olmayan koşullarda muhafazası ve kişisel hijyene yeterince önem vermeyen personel tarafından hazırlanırken yapılan hatalardan kaynaklanmaktadır (9-12).

Gıda kaynaklı hastalıklar tüm dünyada hem yerel hem de uluslararası düzeyde etki yaratmakta önemli oranda ekonomik kayıplara neden olmakta, insanların sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve kaygılara yol açmaktadır. Aynı zamanda gıda güvenliği, özellikle dünyada politika, ekonomi, kültür merkezi olmaya çalışan ülkeler için önemlidir. Turizm kapsamında ele alındığında ise meydana gelen ciddi anlamda gıda güvenliğini tehdit edecek olaylar çok sayıda insanı tehlikeye atacaktır, sosyal istikrarı ve ekonomik gelişmeyi ciddi şekilde

etkileyebilecek ve hatta ülke imajına ciddi zarar verebilecektir (13-15). Bu nedenle, dünya çapında gıda güvenliğini geliştirmek için ülkeler büyük çaba harcamaktadır (16). Birçok ülkede hükümetler, gıda güvenliğinin düzenlenmesi için yeni kurumlar, standartlar ve yöntemler oluşturmakta ve bunların tehlike kontrol sistemlerini arttırmak amacıyla İyi Üretim Uygulamaları (GMP; Good Manufacture Practices), İyi Tarım Uygulamaları (GAP), Kritik Kontrol Noktalarında Tehlike Analizi (HACCP) gibi gıda güvenliğine ilişkin sistemler oluşturmaktadır (17).

Ekonomik reformdan önce kırsal bölgede yaşayan nüfus çoğunlukla ham, ev yapımı ve daha az işlenmiş gıdaları tüketmekte iken sanayileşme ve kentleşmenin artmasıyla birlikte kırsal bölgelerden kentsel bölgelere göçün başlaması daha fazla işlenmiş ve paketlenmiş gıda tüketiminin tercih edilmesi, kadınların iş hayatına girmesi, iç ve dış turizmin artması ve endüstrileşme ile beraber dışarıda yemek yeme eğiliminin artması bunların sonucu olarak da gıda zehirlenmelerine ilişkin vakaların artış gösterdiği görülmektedir (10, 18). Zehirlenme vakalarına ilişkin Türkiye’de yapılan çalışmalarda, acil servise gelen zehirlenme vakalarında gıda zehirlenmeleri, ilaç zehirlenmelerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (19, 20).

Gıdadaki patojen mikroorganizmaların bulunması nedeniyle gıda güvenliği konusu, geçtiğimiz on yılda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için büyük bir sorun haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün Besinsel Hastalık Yükü Epidemiyoloji Referans Grubu, dünya çapında 2010’dan bu yana 351.000 ölüme neden olan 22 farklı gıda kaynaklı enterik hastalıktan 582 milyon kişinin etkilendiğini tahmin etmektedir. Gıda ve su kaynaklı salgınların araştırmasını yapan “Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi” (CDC), 1998- 2008 yılları arasında gıda kaynaklı olarak 13.352 salgın ve 271.974 hastalık

olduğunu belirtmiştir (21).

Ülkemizde gıda kaynaklı zehirlenmelerin resmi otoritelere bildiriminin düşük olması, çalışmaların yeterli düzeyde olmaması ve gıda güvenliği olaylarına ilişkin resmi istatistiklere erişim zorluğundan dolayı bu çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur. Ancak çalışmanın amacı resmi istatistiklerin yerine geçmek değildir. Son yıllarda ALO 174 gibi uygulamalar ve Sağlık Bakanlığı'nın erken uyarı sistemi bu konu üzerine çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışma genel olarak Türkiye'de gıda güvenliği olaylarına ilişkin durumu anlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. 2014 yılından itibaren medyada yer alan gıda zehirlenmelerine ilişkin haberler içerik analiz yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışma; gıda zehirlenmelerine ilişkin gerekli önlemlerin alınmasını sağlamak, ekonomik kayıpları önlemek, sağlıklı ve bilinçli nesiller yetiştirmek adına oldukça önemlidir. Bununla birlikte gıda güvenliği olaylarının ortaya çıkmasını önlemek için etkin gıda güvenliği politikaları ve prosedürlerinin geliştirilmesi, kontrol önlemlerinin alınması amacıyla farkındalık oluşturmak amaçlanmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmanın Türkiye'deki gıda güvenliği sorunlarını inceleyen araştırmacılar için önemli bir kaynak olabileceği düşünülmektedir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Türkiye'de gıda zehirlenmelerine ilişkin durumu ortaya koymak amacıyla yazılı iletişim içeriğini objektif, sistematik ve kantitatif olarak tanımlayan içerik analiz tekniği kullanılarak yürütülmüştür (22). Nitel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan içerik analizi, yazılı metinlerin bazı özelliklerini sayısal olarak belirten bir analiz yöntemi olup materyalin nitel analizi ve istatistiksel sonuçları arasında köprü görevi görmektedir (23).

Araştırmanın evreni Türkiye'de günlük ulusal basın ile örnekleme ise ortalama satış rakamlarında ilk üç sırada yer alan ulusal gazete ile sınırlandırılmıştır.

Araştırma, Türkiye'de günlük olarak yayınlanan ve 02.05.2018 tarihinde ortalama satış rakamlarına göre ilk üç sırada yer alan Sabah, Hürriyet ve Sözcü gazetelerinin 01.01.2014 ve 11.05.2018 tarihleri arasında medyada yer alan gıda zehirlenmelerine ilişkin haberlerinin analizine dayanmaktadır.

Öncelikle örnekleme dahilindeki gazeteler kapsamında haber içeriklerinin taranması amacıyla "gıda zehirlenmesi" ifadesini içeren anahtar kelime kullanılarak haberlerin tespiti yapılmıştır. Analize dâhil edilen haberlerin içeriğinde gıda zehirlenmesinin tespit edildiği veya şüphesinin olduğuna yönelik haberler dikkate alınmıştır, haber içeriğinde "gıda zehirlenmesi" ifadesinin yer alması şartı aranmıştır. Araştırmada, gıda zehirlenmesine ilişkin olarak medyada yayınlanan toplam 266 haber metni tespit edilmiştir. Aynı gıda zehirlenmesi olayını konu alan 111 haber saptanmış ve tekrar kodlanmamıştır. Kodlama, gıda güvenilirliği konusunda uzman olan iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir. Haberlerin aynı standartta değerlendirilmesi için değerlendirme başlıkları oluşturulmuştur. Bu kapsamda incelenen haberler yayınlandığı gazetenin adı, gerçekleştiği zaman, olaydan etkilenen kişi sayısı, gerçekleştiği mekân, gıda zehirlenmesine neden olan gıda ve iller başlıklarına göre kodlanmış ve değerlendirilmiştir. Analizler sonrası elde edilen veriler SPSS 20 istatistik paket programı ile analiz edilerek frekans dağılımları ve yüzdeleri alınmıştır.

**Tablo 1.** Örneklem dâhilindeki gazeteler ve haber sayıları

GAZETENİN ADI	Haber Sayısı	%
Hürriyet	184	69,17
Sözcü	57	21,43
Sabah	25	9,40
TOPLAM	266	100,00



**BULGULAR**

Örneklem grubundaki gazetelerde gıda zehirlenmelerine ilişkin toplam 266 haber tespit edilmiştir. İncelenen gazeteler ve haber sayıları Tablo 1’de gösterilmektedir. Çalışmaya dâhil edilen haberlerin gazetelere göre dağılımını gösteren Tablo

1’e bakıldığında haberlerin % 69,17’sinin Hürriyet, % 21,43’ünün Sözcü ve % 9,40’ının Sabah gazetelerinde yer aldığı görülmektedir. Bu dağılıma göre Hürriyet’in gıda zehirlenmeleri ile ilgili olarak diğer gazetelere göre daha fazla haber yaptığı ve daha çok habere yer verdiği görülmektedir.

**Tablo 2.** Yıllara göre gıda zehirlenmeleri dağılımı

YILLAR	Olay Sayısı	%	Kişi Sayısı	%
2018*	22	14,19	1609	16,27
2017	60	38,71	4868	49,23
2016	27	17,42	964	9,75
2015	21	13,55	1340	13,55
2014	25	16,13	1108	11,20
TOPLAM	155	100	9889	100

\*2018 yılına ait veriler 11.05.2018’e kadar olan verileri yansıtmaktadır.

**Tablo 3.** Aylara göre gıda zehirlenmeleri dağılımı

AY	Olay Sayısı	%	Kişi Sayısı	%
Ocak	5	3,23	292	2,95
Şubat	10	6,45	586	5,93
Mart	17	10,97	1106	11,18
Nisan	13	8,39	685	6,93
Mayıs	14	9,03	1896	19,17
Haziran	12	7,74	1195	12,08
Temmuz	12	7,74	728	7,3
Ağustos	14	9,03	542	5,48
Eylül	8	5,16	838	8,47
Ekim	13	8,39	443	4,48
Kasım	16	10,32	599	6,06
Aralık	21	13,55	979	9,90
TOPLAM	155	100	9889	100

01.01.2014 ve 11.05.2018 tarihleri arasında gıda zehirlenmesine ilişkin toplam 266 haber metni incelenmiştir ve gıda zehirlenmesine maruz kalan kişi sayısı 9889 olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda medyaya yansıyan gıda zehirlenmesine ilişkin olguların bireysel olmadığı ve en az iki kişiden oluşan toplu zehirlenme şeklinde olduğu belirlenmiştir. 2017 yılı 4868 (%49,2) kişi sayısı ile en fazla gıda zehirlenmesi vakasının ve gıda zehirlenmesi olayının gerçekleştiği yıl olarak belirlenmiştir. 2016 yılı gıda

zehirlenmesine ilişkin kişi sayısının en düşük olduğu yıl olarak belirlenirken 2015 yılı ise %13,55 ile gıda zehirlenmesi olayının en az görüldüğü yıl olarak tespit edilmiştir. Yıllara göre gıda zehirlenmelerine ilişkin dağılım Tablo 2'de gösterilmektedir.

Gıda zehirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, genellikle değişik mevsimlerin ön plana çıktığı görülmektedir (24, 25). Sunulan bu çalışmada gıda zehirlenmesi olgularının 1.896 (%19,17) kişi sayısı ile en sık Mayıs ayında olduğu belirlenmiştir

Tablo 4. Gerçekleştiği mekâna göre gıda zehirlenmeleri dağılımı

GERÇEKLEŞTİĞİ MEKÂN	Olay Sayısı	%	Kişi Sayısı	%
Okullar	44	28,39	3484	35,23
Askeri birlikler	13	8,39	2434	24,61
İşyerleri	33	21,39	1693	17,12
Etkinlikler	14	9,03	982	9,93
Öğrenci yurtları	14	9,03	898	9,08
Otel, Restoranlar vb.	19	12,26	214	2,16
Evler	13	8,39	91	0,92
Cezaevleri	4	2,58	71	0,72
Bakımevleri	1	0,65	22	0,22
<b>TOPLAM</b>	<b>155</b>	<b>100</b>	<b>9889</b>	<b>100</b>

Tablo 5. Zehirlenmeye neden olan gıdalar

GIDA MADDESİ	Olay Sayısı	%	Kişi Sayısı	%
Tavuk Ürünleri	25	16,13	1557	57,24
Et Ürünleri	71	45,81	829	30,48
Süt Ürünleri	47	30,32	214	7,87
Sebze Ürünleri	2	1,29	43	1,58
Balık Ürünleri	5	3,23	25	0,92
Çikolata	3	1,94	28	1,03
Meyve Suyu	2	1,29	24	0,88
<b>TOPLAM</b>	<b>155</b>	<b>100</b>	<b>2720</b>	<b>100</b>

Ancak olay sayısına bakıldığında Aralık ayında gıda zehirlenmesinin en fazla gerçekleştiği ay olarak Ocak olarak belirlenmiştir. Aylara göre gıda zehirlenmelerine ilişkin dağılım Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 6.** İllere göre gıda zehirlenmesi oranları ve gerçekleşme sıklığı

İl	Kişi Sayısı	%	Olay Sayısı	İl	Kişi Sayısı	%	Olay Sayısı
Adana	4	0,00	1	Kastamonu	38	0,38	1
Adıyaman	240	2,43	3	Kayseri	95	0,96	3
Afyon	65	0,66	1	Kırıkkale	29	0,29	1
Aksaray	11	0,11	1	Kocaeli	97	0,98	4
Ağrı	61	0,62	1	Konya	323	3,27	3
Ankara	492	4,98	6	Kütahya	225	2,28	2
Antalya	73	0,74	3	Karabük	2232	22,57	7
Aydın	439	4,44	8	Kahramanmaraş	39	0,39	2
Balıkesir	19	0,19	1	Manisa	6	0,06	1
Bayburt	22	0,22	1	Mardin	82	0,83	1
Bolu	156	1,58	3	Muğla	330	3,34	10
Bursa	198	2,00	3	Muş	5	0,05	1
Çanakkale	7	0,07	1	Nevşehir	100	1,01	1
Çorum	140	1,42	2	Niğde	34	0,34	2
Denizli	119	1,20	4	Ordu	386	3,90	8
Diyarbakır	230	2,33	2	Osmaniye	105	1,06	2
Düzce	29	0,29	1	Rize	493	4,99	1
Edirne	134	1,36	2	Sakarya	251	2,54	4
Elazığ	40	0,40	1	Siirt	34	0,34	2
Erzincan	85	0,86	2	Sivas	144	1,46	6
Eskişehir	18	0,18	2	Tekirdağ	105	1,06	5
Gaziantep	70	0,71	1	Tokat	382	3,86	3
Giresun	42	0,42	1	Trabzon	15	0,15	1
Hakkâri	176	1,78	1	Şanlıurfa	70	0,71	1
Hatay	100	1,01	1	Uşak	46	0,47	1
Isparta	52	0,53	2	Van	129	1,30	4
İçel (Mersin)	180	1,82	2	Yozgat	30	0,30	1
İstanbul	91	0,92	6	Zonguldak	124	1,25	7
İzmir	482	4,87	6	Kıbrıs	164	1,66	1
Toplam Kişi Sayısı: 9889				Toplam Olay Sayısı: 155			

Yapılan bu çalışmada ise gıda zehirlenmelerinin en çok görüldüğü yer okullar olarak belirlenmiştir. Genellikle öğle yemeği hizmeti verilen okullarda 3.484 (% 35,23) öğrencinin gıda zehirlenmesinden etkilendiği ve %28,39 ile en yüksek oranda gıda zehirlenmesi olayının gerçekleştiği belirlenmiştir. Okullardan sonra gıda zehirlenmesinin en yüksek oranda sırasıyla askeri birlikler, iş yerleri ve etkinliklerde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Etkinlikler kapsamında düğün, mevlit yemeği, hayır yemeği, iftar yemeği gibi toplu yemeklerin gerçekleştiği organizasyonlar yer almaktadır. Gıda zehirlenmesinin gerçekleştiği yere göre dağılımları Tablo 4' te görülmektedir.

Yapılan bu çalışmada zehirlenmeye neden olan gıdalar Tablo 5'te gösterilmektedir. Araştırmaya dâhil edilen haber metinlerinin bir kısmında zehirlenmeye neden olan gıdalara ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Bundan dolayı gıda zehirlenmesinden etkilenen 2720 kişiye ilişkin değerler tespit edilmiştir. Sunulan bu çalışmada da en sık tavuk ürünleri (%57,24) nedeniyle zehirlenmenin olduğu belirlenmiştir. Tavuk etinin ardından zehirlenmeye neden olan gıdalar sırasıyla et (%30,48) ve süt ürünleri (%7,87) olarak görülmektedir. Gerçekleşen olay sayısına bakıldığında sırasıyla % 45,81'inin et ürünlerinden, %30,82'sinin süt ürünlerinden ve %16,13'ünün tavuk ürünlerinden kaynaklandığı görülmektedir.

Gıda zehirlenmesine ilişkin olguların gerçekleştiği illere göre oranlar Tablo 6'da görülmektedir. Bu tablo çeşitli illerde gıda zehirlenmesine maruz kalan kişi sayıları ve gerçekleşen olay sayısı esas alınarak hazırlanmıştır. Gıda zehirlenmesi olgularının %22,57'sinin Manisa, %4,99'unun Rize, %4,98'sinin Ankara, %4,87'sinin İzmir ve %3,90'nun Ordu'da gerçekleştiği görülmektedir. İllerde olayların gerçekleşme sıklığına bakıldığında ilk sırada Muğla'da 10, Aydın'da 8 ve Manisa'da 7 kez gıda

zehirlenmesi olayı yaşanmıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışma ile Türkiye'deki gıda güvenliği olaylarına farklı bir açıdan bakılmıştır. Gıda güvenliği hakkında resmi verilere ulaşım sıkıntısı, mevcut literatürün çoğunun vaka çalışmalarına dayanması nedeniyle bu çalışmada 01.01.2014 ve 11.05.2018 tarihleri arasında gerçekleşen gıda zehirlenmelerine ilişkin medya haberleri analiz edilmiştir. Araştırmanın sınırlıklarına bakıldığında 01.01.2014 ve 11.05.2018 tarihinde medyada örneklem dahilindeki gazetelerde yer alan haberler ile sınırlandırılmıştır. Araştırma bulguları kapsamında haber metninin içeriğinde verilen bilgiler kapsamında kodlama oluşturulmuştur. Gıda zehirlenmesine ilişkin haberlerde zehirlenme vakasının takibinin yapılmadığı ve kaynağının bilinemediğinden dolayı zehirlenmeye neden olan mikroorganizmalar hakkında bilgiler yer almamaktadır. Aynı zamanda medyada yer alan her gıda zehirlenmesi haberi, Tarım ve Orman Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı uzman ekipleri ile doğrulanmadıkça gıda zehirlenmesi olmayabilir. Araştırma sonuçlarına bakıldığında gıda zehirlenmelerini en fazla haberleştiren gazete Hürriyet olarak belirlenmiştir. Hürriyet konuyla ilgili olarak 184 haber yayımlamıştır. En az haberi ise 25 haberle Sabah gazetesi yayımlamıştır. Yapılan çalışmada dört yıllık zaman boyunca 9889 kişinin gıda zehirlenmesi geçirdiği tespit edilmiştir. En fazla zehirlenmenin meydana geldiği yıl 2017 olarak belirlenmiştir. Bu duruma 2017 yılında askeri birliklerde yaşanan toplu zehirlenme olaylarının artması, medyanın toplu gıda zehirlenmelerine olan ilgisinin artması ve bu haberlerin daha çok medyada yer almasının neden olduğu söylenebilir. Gıda zehirlenmelerine ilişkin olarak yapılan çalışmalarda zehirlenmelerin mevsimlere göre değişkenlik

gösterdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada en sık gıda zehirlenmesi olaylarının yaşandığı ay Mayıs olarak belirlenmiştir. Gıdalarda bulunan patojen mikroorganizmalar nedeniyle meydana gelen zehirlenmeler hem ülke çapında hem de dünyanın pek çok yerinde önemli bir sağlık problemi olarak görülmektedir. Türkiye’de gıda zehirlenmelerine ilişkin durumu anlamak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada Mayıs ayında havaların ısınmasıyla birlikte gıda zehirlenmelerine neden olan mikroorganizmaların elverişli ortamı bulması sonucu gıda zehirlenmesi olgularının sık olarak yaşandığı düşünülmektedir. Gıda zehirlenmelerinin nerelerde gerçekleştiği, gıda güvenliği politikalarının ve tüketicilerin korunmasını etkin bir şekilde uygulamak için önemli olabilmektedir. Bununla birlikte gıda zehirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda genç yaş grubunun diğer yaş gruplarına oranla gıda zehirlenmesinden en sık etkilenen yaş grubu olduğu bildirilmiştir (13, 16, 26). Bu çalışmada; okullarda gıda zehirlenmelerinin daha yüksek oranda yaşandığını göstermiştir. Toplu beslenme sistemlerinde tek bir olayda çok sayıda kişinin etkilenmesi söz konusu olmaktadır. Her kesimden bireyin yararlandığı toplu beslenme sistemleri, tüketici ihtiyacını karşılaması gerekliliği ve uygunsuz veya kalitesiz hizmetin yol açacağı toplum sağlığı sorunları (gıda zehirlenmeleri vb.) nedeniyle büyük önem taşımaktadır (8). Bu çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda toplu yemek ve servis hizmetlerinde gıda güvenliğinin ve hijyeninin önemli oranda toplum sağlığı sorunlarına yol açtığı tespit edilmiştir.

Avrupa ülkelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda gıda zehirlenmelerinin en sık rastlandığı yerler sırasıyla; evler (%42), restoran, motel ve barlar (%19) olarak tespit edilmiş ve hastaneler için bu oran (%3) olarak rapor edilmiştir (27). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de gıda kaynaklı hastalıkların %70’inden fazlası toplu yemek veya

servis hizmeti veren sektörler ile ilişkilendirilmiştir (28, 29). Gıda zehirlenmelerinde gıdalar genellikle patojenlerin, insan vücuduna girmesi için aracı görevi görmektedir. Bu nedenle, gıda kaynaklı hastalıklarda yer alan gıdaların takibi her zaman olmasa da birçok durumda gıda patojenlerini tanımlamak ve gıda tedarik zincirindeki riskleri değerlendirmek amacıyla oldukça önemli olmaktadır. Yapılan çalışmalarda gıda zehirlenmesinin en sık et, tavuk ve süt ürünleri gibi gıdaların tüketilmesinden dolayı kaynaklandığı bildirilmiştir (30, 31). Bu çalışmada ise gıda zehirlenmesinin nedenleri olarak sırasıyla tavuk, et, süt ve süt ürünleri görülmüştür. Tavuğun ekonomik açıdan daha uygun olması ve hazır yemek tüketiminin fazla olduğu yerlerde kolay ulaşılabilir gıda olmasından dolayı gıda zehirlenmelerine neden olan etmenler arasında ilk sırada yer aldığı düşünülmüştür. Gıda zehirlenmesinin gerçekleştiği illere bakıldığında Manisa’ da 2017 yılında askeri birliklerde yaşanan toplu gıda zehirlenmesi olaylarından dolayı oranların oldukça yüksek çıktığı kanısına varılmıştır. Elde edilen bulgular resmi verilerin yerine geçmemektedir sadece Türkiye’nin gıda zehirlenmelerine ilişkin genel durumunu anlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte haber metinlerine konu olan gıda zehirlenmeleri toplu zehirlenme vakalarının olduğu olayları kapsamıştır. Bireysel gıda zehirlenmesi olaylarının yer almadığı görülmüştür.

## SONUÇ

Gıda zehirlenmesine ilişkin riskleri önemli ölçüde azaltabilmek ve toplum sağlığını korumak açısından gıda güvenliği zincirinde tarladan sofraya kadar olan tüm evrelerde izlenebilirliğin sağlanması önemli unsurlardan birisi olarak görülmektedir. Ticari amaçlı gıda üretimi yapan işletmelerin HACCP, GMP ve GHP (İyi Hijyen Uygulamaları) gibi sistemleri uygulaması,

gıda kaynaklı zehirlenmelerinin minimum seviyeye indirilmesinde önemli rol oynayacaktır. Halkı bilinçlendirmek amacıyla yapılacak olan seminer,

panel, sempozyum ve kamu spotu uygulamalarının ve anlatımlarının düzenlenmesinin artırılması da önemli görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. WHO, (2015). World Health Day 2015: From Farm to Plate, Make Food Safe. World Health Organization, Geneva.
2. Muratoğlu K., Çetin Ö. Ve Çolak H. (2015). Besin Kaynaklı Hastalıkların Epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri Journal Food Hyg Technol-Special Topics 2015;1(3):1-8.
3. Sanaei-Zadeh H. (2012). Can *Bacillus cereus* food poisoning cause sudden death?, Journal Clin Microbiol, 50:3816.
4. Tauxe RV, Swerdlow DL, Hughes JM.( 2000). Foodborne disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia: Churc-hill Livingstone, p.1150-60.
5. Öz V, Karadayı Ş., Çakan H., Karadayı B. ve Kaya A.(2014). Acil Tedavi Birimlerinde Gıda Zehirlenmeleri. Marmara Medical Journal 2014; 27: 89-95.
6. Topal Ş. ( 1996). Gıda Güvenliği ve Kalite Yönetim Sistemleri. Gebze Kocaeli, 225.
7. Tutuş C, Börekçi D, Parcıklı G, Temel F, Sucaklı MB. 2013 yılında Muğla ili Marmaris ilçesinde görülen *Staphylococcus aureus* enterotoksin kaynaklı gıda zehirlenmesinin değerlendirilmesi. Turk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi, 2016; 73(2): 131-8.
8. Bilici S. (2008). Toplu Beslenme Sistemleri Çalışanları için Hijyen El Kitabı. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 48.
9. Dorman V., Aslan S., Ceylan A., Nacar Küçük S., Günel A., Sarı H. (2010). Aynı fabrikadan yemek alan iki inşaat firması işçilerinde meydana gelen toplu besin zehirlenmesi. Dicle Tıp Dergisi,; 37 (3): 248-53.
10. Durlu-Ozkaya F. ve Cömert M. (2008). Gıda zehirlenmelerinde etken faktörler. Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 65 (3).
11. Hamer DH.( 1997). IDCP Guidelines.Infectious Diarrhea (Part II) And Food Poisoning. Infect Dis Clin Pract;6:141-6.
12. Fry AM, Braden CR, Griffin PM, Hughes JM.( 2005). Foodborn Disease. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth ed. Phladelphia: Elsevier-Churchill Livingstone;:1286.
13. Jia CH., Jukes D. (2013). The national food safety control system of China a systematic review. Food Control, 32, 236-45.

14. Lam HM., Remais J., Fung MC., Xu L., Sun SSM. (2013). Food supply and food safety issues in China. *The Lancet*, 381(9882), 2044-53.
15. Wu Y., Chen Y. (2013). Food safety in China. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(6), 478-9.
16. Park MS., Kim HN., Bahk GJ. (2017). The analysis of food safety incidents in South Korea, 1998-2016. *Food Control*, 81 (2017), pp. 196-199.
17. Liu Y., Liu F., Zhang JF., Gao J. (2015). Insights into the nature of food safety issues in Beijing through content analysis of an Internet database of food safety incidents in China. *Food Control*, 51, 206-211.
18. Şenses-Ergül Ş, Sarı H, Ertaş S, Berberoğlu U, Cesaretli Y, Irmak H. (2015). Tüketime sunulan çeşitli hazır yemek ürünlerinin mikrobiyolojik kalitesinin belirlenmesi. *Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi*, 72 (3): 199-20.
19. Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö, Güneysel Ö. (2008) Acil servise başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük analizi. *Marmara Medical Journal*, 21:26-32.
20. Akçay A, Gürses D, Özdemir A. (2005). Denizli ilindeki çocukluk çağı zehirlenmeleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 6:15-19.
21. World Health Organisation (WHO) <http://www.who.int/foodsafety/en/>, erişim: 15.04.2018.
22. Berelson, Bernard (1984). *Content Analysis in Communication Research*, New York: Hafner Press.
23. Bauer MW. (2003). Classical content analysis: A review. In M. W. Bauer & G. Gaskell (Eds). *Qualitative researching with text, image and sound* (131-151). London: Sage Publication.
24. Bütün C, Beyaztaş FY, Engin A. (2009) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran gıda zehirlenmesi olgularının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 16, 19-23.
25. Weir P. (1998). The epidemiology of deliberate self poisoning presenting to Christchurch Hospital Emergency Department. *NZ Med J*, 111:127-129.
26. Akköse Ş, Fedakar R, Bulut M, Çebiçi H. (2003). Zehirlenme olgularının beş yıllık analizi. *Acil Tıp Dergisi*; 3:8-10.
27. Anonymous, (2002). FAO/WHO. Pan European Conference on Food Safety and Quality, February, 2002, <http://www.fao.org> (Erişim tarihi: 01.04.2018).
28. Bilgin B., Erkan ÜC (2008). Bir hazır yemek işletmesinde HACCP sisteminin kurulması. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi* 5(3):267-281.
29. Griffith C., (2000). Food Safety in Catering Establishments. In: Farber, J.M, Todd, E.C. (Eds.), *Safe Handling of Foods*. Marcel Dekker, New York, 235-256.
30. Besli GE, Ergüven M. (2009). Çocuklarda Besin ve Mantar Zehirlenmeleri. *J Pediatr Inf*; 3:126-131.
31. Doyle ME, Hartmann FA, Lee Wong AC. (2012). Methicillin-resistant staphylococci: implications for our food supply? *Anim Health Res Rev*; 13:157-180.



32. Giray H, Soysal A. (2007). Türkiye’de gıda güvenliği ve mevzuatı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 6: 485-490.
33. Ayaz A, Yurttagul M. (2008).Besinlerdeki Toksik Öğeler- II. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727, Ankara.

34. Baskaya R, Keskin Y, Karagoz A, Koc HI.( 2009). Biyogüvenlik. TAF Preventive Medicine Bulletin; 8: 177-186.
35. TKB. (2004) .Tarım Şurası. II. Tarım Şurası, Gıda Güvenliği Komisyonu Çalışma Belgesi. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Ankara.

## 26 Glukometrenin ölçüm kesinlik değerlendirilmesi

### Evaluation of measurement precision of 26 glucometers

Kübranur ÜNAL<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Glukometre cihazları diyabet hastalarının kan glukoz düzeylerini etkin şekilde izlemelerine olanak sağlar. Bu çalışmada 26 adet glukometrenin ISO 15197'ye göre analitik performans değerlendirmelerinden olan kesinlik (presizyon) ölçüm gereksinimlerini karşılayıp karşılamadığını doğrulamayı amaçladık.

**Yöntem:** 26 glukometre cihazının her iki seviye kalite kontrol materyali ile gerçekleştirilen tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışma sonuçlarından %CV hesaplanmıştır. Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarından elde edilen sonuçların birbiri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını kontrol etmek için tek yönlü varyans analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** 26 glukometre cihazının 16 tanesinin tekrarlanabilirlik ve/veya ara kesinlik çalışmalarından elde edilen %CV değerlerinin >%5 olduğu tespit edilmiştir. Yapılan tek yönlü varyans analizinde tekrarlanabilirlik açısından her iki seviyede glukometreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Ara kesinlik çalışmasında glukometreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma ile glukometrelerin güvenli şekilde kullanılabilmesi için cihazların satışına izin verildikten sonra farklı serilerde üretilmiş tüm cihazları

#### ABSTRACT

**Objective:** Glucometers enable diabetes patients to effectively monitor of their blood glucose levels. In this study, we aimed to confirm whether 26 glucometers fulfill the measurement precision requirements that are analytical performance evaluations according to ISO 15197.

**Methods:** It was calculated % CV from the repeatability and intermediate precision study results that were evaluated by two-level quality control material of the 26 glucometer. One way ANOVA analysis was performed to evaluate statistical significance of the difference between the results obtained from the reproducibility and intermediate precision studies.

**Results:** It was determined that sixteen %CV values of the 26 glucometers obtained from the repeatability and intermediate precision study were > 5%. Statistically significant differences were found between the glucometers in the repeatability study ( $p < 0,001$ ), while statistically significant difference was not found between the glucometers in the intermediate precision study.

**Conclusion:** In this study, we demonstrated that a control system is necessary to control all devices. Moreover, it was recommend that each institution should

<sup>1</sup>Polatlı Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Kübranur ÜNAL

Polatlı Devlet Hastanesi 06100 Ankara - Türkiye

Tel : +90 538 671 12 75 E-posta / E-mail : dr.kubranur\_unal@outlook.com

Geliş Tarihi / Received : 16.07.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 31.01.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.27132

Ünal K. 26 Glukometrenin ölçüm kesinlik değerlendirilmesi.  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 297-302

denetleyecek bir sistem bulunması gerektiğinin önemi gösterilmiştir. Ayrıca her kurumun kullanılacak glukometre cihazlarının seçimi sırasında kendi analitik performans çalışmalarını yapmasını ve düzenli aralıklarla bu çalışmaları tekrarlamalarını öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kan glukozu kişisel-izlemi, sonuçların tekrarlanabilirliği, varyans (sapma) analizi

conduct their own analytical performance studies at the time of glucometer device selection and should check this studies periodically.

**Key Words:** Blood glucose self-monitoring, reproducibility of results, analysis of variance

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) kronik komplikasyonları nedeniyle toplumda mortalite ve morbidite sebebi olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). 21. yüzyılın en ciddi sağlık sorunlarından biri olan DM prevalansı tüm dünyada ve Türkiye’de giderek artmaktadır. Kan şekeri regülasyonu ile yüksek kan glukoz düzeylerinin sebep olduğu makro ve mikrovasküler komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir (2). Bu sebeple kan şekeri takibi diyabet kontrolünde önem arz etmektedir (3). Glukometre cihazları hızlı sonuç vermelerinden ötürü hastane dışında ve hastane servislerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak glukometrelerin glukoz ölçümünün güvenilirliği ve doğruluğu çok önemlidir. Glukometre cihazlarının kalite kontrol işlemlerinin yapılarak sonuçlarının değerlendirilmesi, cihazlarının güvenilir sonuçlar vermesi için gerekli düzenlemelerin yapılması ve bu sonuçların değerlendirilerek takip edilmesinin sağlanması laboratuvar uzmanlarının sorumluluğundadır (4).

Ülkemizde piyasada bulunan yüzün üzerinde farklı glukometre markası bulunmaktadır. Her ne kadar cihazın satışına izin verilmeden önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından validasyon çalışmaları yapılıyor da olsa cihazların satıştan sonra takibini sağlayan; farklı seride üretilmiş cihazları kontrol eden bir sistem bulunmamaktadır.

Daha önce glukometrelerin analitik performansını değerlendirmeye yönelik bir takım çalışmalar yapılmıştır (5-7). Biz ise bu çalışmamızda hastanemizin çeşitli kliniklerinde kullanılmakta olan aynı marka 26 adet glukometrenin ISO 15197:2013’e göre analitik performans değerlendirmelerinden olan kesinlik (presizyon) ölçüm gereksinimlerini karşılayıp karşılamadığını doğrulamayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizin çeşitli kliniklerinde kullanılmakta olan, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından validasyon çalışmaları yapılarak satışına izin verilen aynı marka 26 adet glukometre (GlukoMax, TD 4227, Taiwan), aynı marka test stripleri (GlukoMax, TD-4325, Taiwan) ve iki seviye (normal ve yüksek) Taidoc (Taiwan) marka kalite kontrol materyali çalışmaya dahil edilmiştir. Normal seviye kalite kontrol materyalinin güven aralığı 121-163 mg/dl arasında, yüksek seviye kalite kontrol materyalinin ise güven aralığı 286-386 mg/dl arasında idi. ISO 15197:2013’e göre analitik performans değerlendirmelerinden olan kesinlik (presizyon) ölçümü; tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışması başlıkları altında gerçekleştirilmiştir. Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmaları 26 glukometrenin hepsine ayrı ayrı CLSI EP5A protokolüne göre yapılmıştır (8). Her seviye

ve her bir cihaz için ortalama, standart sapma, %95 güven aralığı ve %CV (varyasyon katsayısı; coefficient variation) hesaplanmıştır. 26 glukometrenin tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarından elde edilen sonuçlarının birbiri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını kontrol etmek için tek yönlü varyans analizi yapılmıştır.

### Tekrarlanabilirlik-Repeatability

Tekrarlanabilirlik çalışmasında, her bir glukometre ile her iki seviye kontrol materyalinde aynı gün içinde 10 kez ölçüm yapılarak %CV değerleri hesaplanmıştır.

### Ara Kesinlik - Intermediate Precision

Ara kesinlik çalışmasında, her bir glukometre ile her iki seviye kontrol materyalinde 10 farklı gün birer ölçüm yapılarak %CV değerleri hesaplanmıştır.

### İstatistik

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 21.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren verilere tek yönlü varyans analizi (One-way Anova) yapıldı.  $p \leq 0.05$  ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Yapılan tekrarlanabilirlik ve/veya ara kesinlik çalışmalarının sonucunda çalışmaya dahil edilen 26 glukometre cihazından 16 tanesinin CV değerinin  $>5\%$  olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Yapılan tek yönlü varyans analizinde tekrarlanabilirlik açısından her iki seviyede glukometreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Ara kesinlik çalışmasında glukometreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 2).

## TARTIŞMA

DM'de kan şekeri regülasyonunu sağlamak için kan şekeri takibi esastır (9). Hastaların günlük kan şekeri takiplerini evde yapabilmesi, hastanın hastalığının seyri konusunda farkındalığının artması ve kendi kendine diyabetini yönetebilmesi açısından önemlidir. Yine hastanelerde acil serviste, yoğun bakımda ve ameliyathanelerde bir hasta başı cihazı olarak glukometre cihazlarının kullanımı, hastanın glisemik durumu hakkında sağlık personeline kısa sürede bilgi verir. Glukometre cihazlarının fiyatının düşük olması ve basit bir prosedür ile hemen sonuç vermesi cihazların yaygın olarak kullanımını artırmaktadır. Bu nedenle bu hasta başı cihazların performansı ve doğruluğu önemli bir konudur (10).

Çalışmamızda, 26 glukometre cihazına yapılan kesinlik ölçümünde 16 cihazın tekrarlanabilirlik ve/veya ara kesinlik çalışmalarından elde edilen %CV değerlerinin  $>5\%$  olduğu tespit edilmiştir. American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre % CV  $< 5\%$  olan presizyon sonuçları uygun olarak kabul edilmektedir (9). Ayrıca yapılan tek yönlü varyans analizinde tekrarlanabilirlik açısından her iki seviyede glukometreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yani glukometrelerin her iki seviye kontrol materyalini aynı gün içinde ardışık okumaları birbirinden anlamlı derecede farklılık göstermektedir.

Kan şekeri ölçümünde glukometreler için ISO 15197 standardı kabul edilir. ISO 15197:2013 standardının 6. maddesinde kan şekeri ölçüm sonuçları için "analitik performans ölçümü kabul edilebilirlik kriterleri" tanımlanmıştır (11). Ülkemizde glukometre cihazları satışlarına izin verilmeden önce ISO 15197 standartlarına göre performans analizlerine tabi tutulmakta ve analiz performansı sonucunda "uygun" görülenlerin satışına izin verilmektedir. Güvenilir bir ölçüm için glukometrelerin bu standardı karşılamaları gerekir. Ayrıca "T.C Sağlık Bakanlığı Hizmet Kalite Standartları" çerçevesinde, satışına izin verilen ve hastanelerde kullanılan glukometrelerin takiplerinin

**Tablo 1.** Herbir cihazın tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarından elde edilen %CV değerleri

Glukometre Cihazları	Tekrarlanabilirlik-%CV		Ara kesinlik-%CV	
	Normal seviye	Yüksek seviye	Normal seviye	Yüksek seviye
1.Cihaz	4,39	4,00	3,84	3,64
2.Cihaz	<b>5,26</b>	3,50	4,39	3,43
3.Cihaz	3,32	1,29	<b>5,15</b>	4,01
4.Cihaz	4,58	4,10	3,24	2,92
5.Cihaz	<b>5,66</b>	4,04	4,05	3,29
6.Cihaz	<b>6,77</b>	2,68	<b>7,11</b>	<b>5,90</b>
7.Cihaz	<b>5,15</b>	4,91	<b>5,90</b>	4,36
8.Cihaz	4,96	<b>6,09</b>	<b>5,74</b>	3,92
9.Cihaz	4,66	4,77	3,63	<b>5,27</b>
10.Cihaz	3,76	4,86	<b>5,15</b>	3,79
11.Cihaz	3,56	4,85	<b>6,07</b>	4,40
12.Cihaz	2,66	4,84	<b>5,40</b>	3,48
13.Cihaz	3,38	2,00	4,68	2,35
14.Cihaz	4,53	3,31	3,32	4,18
15.Cihaz	4,39	1,24	4,14	3,78
16.Cihaz	4,26	2,96	4,37	2,90
17.Cihaz	<b>5,77</b>	3,99	<b>5,57</b>	3,43
18.Cihaz	2,61	<b>5,53</b>	3,79	4,59
19.Cihaz	<b>6,12</b>	3,82	4,98	1,40
20.Cihaz	3,44	3,19	4,50	4,28
21.Cihaz	1,64	5,35	4,47	<b>5,05</b>
22.Cihaz	4,93	<b>6,76</b>	1,78	4,13
23.Cihaz	<b>6,29</b>	2,70	<b>5,62</b>	3,38
24.Cihaz	2,63	1,75	4,86	4,68
25.Cihaz	3,19	<b>5,71</b>	<b>6,01</b>	4,59
26.Cihaz	4,25	1,80	3,37	4,05

**Tablo 2.** Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarının tek yönlü varyans analizi sonuçları

	Normal seviye	Yüksek seviye
Tekrarlanabilirlik	F=3,708 p<0,001	F=6,648 p<0,001
Ara kesinlik	F=0,534 p=0,968	F=1,340 p=0,137

nasıl yapılacağı ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir (4). Glukometre cihazlarının kalite kontrol işlemlerinin denetimi, güvenilir sonuçlar için gerekli düzenlemelerin yapılması ve sonuçlarda uygunsuzluk tespit edildiğinde cihazın değiştirilmesi laboratuvar uzmanının denetimi altındadır.

Sonuç olarak, satışına izin verilen ve hastanemizde kullanılan bazı glukometre cihazlarının analitik performans değerlendirmelerinden olan tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarını geçemediği görülmüştür. Bu nedenle, glukometrelerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için cihazların satışına izin verildikten sonra farklı serilerde üretilmiş

tüm cihazları denetleyecek bir sistem bulunması gerekmektedir. Ayrıca kurumların hastanelerinde kullanılacak glukometre cihazlarının seçimi aşamasında kendi analitik performans çalışmalarını yapması ve kontrol amacıyla bu cihazların kullanımı esnasında düzenli aralıklarla bu çalışmaları tekrarlamaları önerilmektedir.

### Limitasyonlar

Bu çalışmanın gün içi tekrarlanabilirlik aşamasında tam kan değil, iki farklı konsantrasyonda kontrol materyali kullanılması çalışmanın bir kısıtlamasıdır.

## REFERENCES

1. World Health Organization . Diabetes action now: an initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. 2004.
2. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
3. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Ferrara A, Liu J et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry\*. *The American journal of medicine*. 2001;111(1):1-9.
4. Standartları HHK. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı. Pozitif Matbaa, Ankara. 2011;36.
5. Ekiz E, Duran ŞA, Ulaş M. Hastabaşı Sistemlerle Yapılan Glukoz Monitörizasyonunda Hangi Yöntem Daha Doğru? *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2014;12:1-7.
6. Aral H, Tonbaklar P, Özdemir AT, Güvenen G. Glukometre performans değerlendirme. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2004;2:105-12.
7. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(3):221-31.
8. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, Krouwer JS, Meier K. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline—second edition. *Evaluation*. 2004;24(25).
9. Association AD. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1996;19(Supplement 1):S62-S6.
10. Klonoff DC. The Food and Drug Administration is now preparing to establish tighter performance requirements for blood glucose monitors. *SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; 2010.
11. International Organization for Standardization. *In Vitro Diagnostic Test Systems: Requirements for Blood-glucose Monitoring Systems for Self-testing in Managing Diabetes Mellitus*. ISO; 2013.



# Multilayer polymeric films for controlled release of ceftriaxone sodium

## Ceftriaxone sodyumun kontrollü salımı için çok katmanlı polimerik filmler

Aysel KIZILTAY<sup>1</sup>, Zeynep GÜNDOĞAN<sup>2</sup>, İrem EREL-GÖKTEPE<sup>2</sup>, Nesrin HASIRCI<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to prepare a controlled release system, which could be used in medical applications in order to treat infections at the host region.

**Methods:** Microlayer films were prepared via solvent casting method. Films with 3-layers were prepared by using chitosan (CHI), gelatin (GEL) and alginate (ALG) in the form of CHI /ALG/CHI and CHI-GEL /ALG/CHI-GEL with or without ceftriaxone sodium (CS) which is loaded in the middle ALG layer. All films were crosslinked by exposing them to glutaraldehyde (GA) vapor for different (2 h, 10 h or 24 h) durations. Mechanical properties of the films and release kinetics of CS at three different pH conditions (pH 5.5, 7.4, and 10.0) were investigated. The antibacterial efficiency of the released CS against *Escherichia coli* was examined via agar spot test.

**Results:** The results indicated that the presence of GEL in the upper and lower layers of the 3-layer construct prevented fragility and increased the mechanical strength of the films, whereas the presence of CS in the middle layer caused decrease in the mechanical properties. Crosslinking with GA did not demonstrate a significant effect on the release profile of CS, but

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı konakçı bölgede enfeksiyonu tedavi etmek amacıyla medikal alanda kullanılabilecek kontrollü salım sistemi hazırlamaktır.

**Yöntem:** Mikro katmanlı filmler çözelti döküm metodu ile hazırlanmıştır. Üç katmanlı filmler kitosan (CHI), jelatin (GEL) ve aljinat (ALG) kullanılarak aljinat tabakasına ceftriaxone sodyum (CS) yüklenmiş, ayrıca kontrol grubu için ilaç yüklenmemiş olarak hazırlanmış ve sırasıyla CHI /ALG/CHI ve CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL olarak kodlandırılmıştır. Bütün filmler glutaraldehit (GA) buharına farklı süre boyunca (2 h, 10 h veya 24 h) tabi tutularak çapraz bağlanmıştır. Filmlerin mekanik özellikleri ve CS'nin filmlerden salım kinetikleri üç farklı pH şartlarında (pH 5,5, 7,4, ve 10,0) incelenmiştir. Salınan CS'nin *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliği agar spot yöntemiyle test edilmiştir.

**Bulgular:** Sonuçlar üç-katmanlı film yapısının üst ve alt katmanında GEL varlığının filmlerin kırılma dayanıklılığını ve mekanik dayanımını arttırdığını, ancak orta katmanda CS varlığının mekanik özellikleri düşürdüğünü göstermiştir. Filmlerin GA ile çapraz bağlanması CS'nin salımında anlamlı bir etki göstermemiştir, ancak kitosanın aljinat ve CS ile etkileşiminden dolayı ilaç

<sup>1</sup>Middle East Technical University, Central Laboratory, Ankara

<sup>2</sup>Middle East Technical University, Department of Chemistry, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Aysel KIZILTAY

Üniversiteler Mh., Dumlupınar Blv. No: 1, Çankaya 06800 Ankara - Türkiye  
Tel : +90 542 667 69 19 E-posta / E-mail : kiziltay@metu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 17.01.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 30.07.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.85579

Kiziltay A, Gundogan Z, Erel-Göktepe İ, Hasirci N. Multilayer polymeric films for controlled release of ceftriaxone sodium. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 303-312

due the interaction of chitosan with alginate and CS, the drug release was delayed. Antibacterial tests which were carried out by using the released media of drug loaded films displayed inhibition zone in agar spot tests against *E. coli*.

**Conclusion:** It was concluded that multilayered films prepared by solvent casting can be good candidates as drug carrier devices in medical applications.

**Key Words:** Gelatin, chitosan, alginate, ceftriaxone sodium, polymeric film, drug release

salım hızında azalma olmuştur. İlaç yüklü filmlerden salınan ilaç çözeltisinin kullanılmasıyla *E. coli* ile yapılan antibakteriyel deneyler, agar spor testlerinde inhibisyon zonu oluştuğunu göstermiştir.

**Sonuç:** Çözücü döküm metodu ile hazırlanan çok katmanlı filmlerin medikal uygulamalarda ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanım için iyi bir aday olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Jelatin, kitosan, aljinat, ceftriaxone sodyum, polimerik film, ilaç salımı

## INTRODUCTION

Drug delivery systems are used to improve therapeutic effects of the drugs by minimizing undesirable side-effects and by releasing the required amounts at the desired regions with a controlled mechanism. Nano-size systems are mostly produced as nanoparticles, micelles, liposomes, dendrimers etc. However, nano-particles have short half-life in the circulation due to uptake into macrophages which would decrease the amount of the drug delivered (1). Other release alternatives are loading of the drugs directly to the biodegradable membranes or hydrogel matrices which allow local delivery of the active agent (2-6). Biologically derived polymers such as chitosan, alginate, hyaluronic acid, collagen and gelatin have been intensely investigated in the biomedical field, including tissue engineering and drug delivery applications, due to their remarkable properties (7-9). In the biomedical field, although the use of synthetic polymers is easier, natural polymers are preferable due to their relative biocompatibility and biodegradability (10, 11). Chitosan, which is a cationic polysaccharide with the antibacterial property (12), has been widely studied as a potential biomedical material and has blends with synthetic and/or other natural polymers (13-16). For example, Sionkowska et al. prepared composite matrices by blending chitosan with collagen to study gentamicin sulfate release (17).

Alginate is an elastic, irreversible hydrocolloid and a pH sensitive anionic polysaccharide, forms gel at low pH and stable in acidic conditions but swells and dissolves in alkaline pH (18). The major disadvantage of alginate based delivery systems is rapid release of the loaded molecules. Therefore, it is modified either by crosslinking with multivalent cations or used in combination with other polymers such as chitosan (19).

In the last decades, chitosan and alginate become attractive natural polymers for preparation of polyelectrolyte complexes and layer-by-layer (LbL) matrix applications. These natural polysaccharides are suitable for chemical modifications and are highly available; therefore, they are preferable polymers to be used for the design of drug delivery systems (20-22). Use of polymeric hybrid membranes loaded with active agents has been reported for various purposes. A unique advantage to the use of LbL assembly is its ability to incorporate drugs in high concentrations within a multilayer thin film (23). Silva et al. developed drug-loaded ophthalmic lenses using layered deposition of chitosan and alginate, and the coated lenses demonstrated sustained release of anti-inflammatory drug up to 1 week (24). Stabilization of collagenous materials is often achieved by glutaraldehyde crosslinking due to its high efficiency

(25).

In this study, films with two different designs were produced as 3-layered structures in micron size by using chitosan, alginate and gelatin to study the release of ceftriaxone sodium (CS). The effect of different crosslinking time using glutaraldehyde vapor on drug release and mechanical properties of the films was investigated. The release kinetics of CS at different pH conditions, and the antibacterial efficacy of the released drug towards *Escherichia coli* were examined. To the best of our knowledge, there is no study about multilayered systems including three different polymers as described here.

## MATERIAL and METHOD

### Materials

Chitosan (low viscous, 75 - 85% deacetylated) was obtained from Fluka (Osaka, Japan); gelatin powder was obtained from Scharlau (Barcelona, Spain); alginic acid (sodium salt from brown algae), ethanol (pure, free from acetone) and glutaraldehyde (25% aqueous solution) were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Ceftriaxone sodium was obtained from Nobel Kimya (Istanbul, Turkey).

### Preparation of multilayered membranes

Two different types of films were prepared as 3-layered structures by using chitosan (CHI), alginate (ALG) and gelatin (GEL) as polymers by casting method (26). In the first type of films, ALG was the middle layer

that placed in between CHI layers, and in the second type of films, the first and the third layers were blends of CHI and GEL, and the middle layer was again ALG. An antibiotic, ceftriaxone sodium (CS) was added in the middle ALG layers in both designs. The first types of the films were coded as CHI/ALG/CHI and the second types of films were coded as CHI-GEL/ALG/CHI-GEL.

### Preparation of CHI/ALG/CHI and CHI/ALG-CS/CHI films

CHI solution (10 mL, 1% w/v in 1% v/v acetic acid) was homogenized in a sonicator for 10 minutes and was put into petri dishes ( $r = 4.5$  cm). The solution was dried in oven at 37 °C. ALG solution (10 mL, 1% w/v) was prepared in distilled water, slowly and carefully added on CHI layer and let to dry. The third layer was obtained by adding CHI solution on top of the dried ALG layer. For the films which contain antibiotic (CS), ~30 mg of drug was added in ALG solution, so that there would be 0.5 mg CS per cm<sup>2</sup> of the membrane. The prepared films were allowed to dry for 2 days at room temperature. Films were crosslinked by exposing them to GA vapor (by using 25% GA solution) for 2 h, 10 h and 24 h, where the uncrosslinked ones were used as controls.

### Preparation of CHI-GEL/ALG/ CHI-GEL and CHI-GEL/ALG-CS/ CHI-GEL blend films

CHI solution (1% w/v) was prepared in aqueous acetic acid solution (1% v/v) and GEL solution (1% w/v) was prepared in distilled water (around 50 °C).

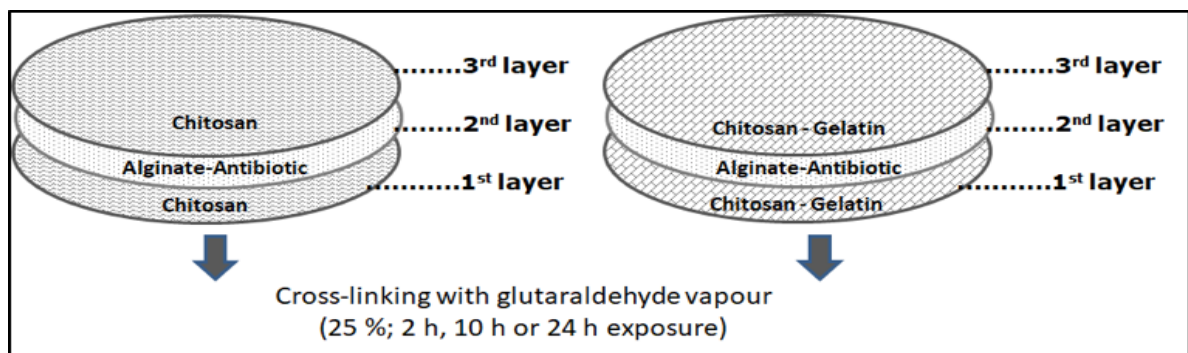


Figure 1. Schematic presentation of the 3-layer films

Then, equal amounts of these solutions were mixed, homogenized in a sonicator for 10 minutes, 10 mL of it was put into petri dishes as the first layer and then allowed to dry. As the second layer, 10 mL of ALG solution (1% w/v) with or without CS was added as described previously. After that, 10 mL of the prepared CHI-GEL solution was added on the dried films as the third layer. Some films were crosslinked by exposing them to GA vapor (by using 25% GA solution) for 2 h, 10 h and 24 h. The schematic presentations of the 3-layer films are given in Figure 1.

### Mechanical analysis of the membranes

The mechanical properties of the films were studied according to the method of Endogan et al. by using a Mechanical Tester (Lloyd LRX 5K), controlled by a computer running program (WindapR) (14). For tensile testing, the films were cut in rectangular form (width = 10.0 mm, length = 40.0 mm) and attached to the holders of the instrument with a Gauge length of 10 mm. The tensile strength (TS) value was obtained from equation  $\rho = F/A$ , where  $\rho$  is the maximum tensile strength (MPa), F is the maximum load applied (N) before break, and A is the initial area (m<sup>2</sup>) of the films. The load deformation values were converted to stress-strain curve, where stress is the load applied per unit area and strain is the deformation per unit length. Slope of straight line (elastic region of the stress-strain curve) is accepted as the Young's modulus (YM) of the specimen. Percent elongation (EAB%) of the films was measured by dividing the maximum extended values to initial gauge length. Average of at least five experimental data was taken for each sample.

### Drug release from membranes

Release of CS from the crosslinked and uncrosslinked films were studied using PBS buffer solutions prepared at different pH values (pH 5.5, pH 7.4 and pH 10.0) (5). The films were cut in rectangular shape (2 cm x 1 cm), placed into 5 mL PBS solution and kept at 37 °C in a temperature controlled water bath shaker. At certain time points, the solutions were removed and absorbance values were obtained at 300 nm. The complete release medium was changed with fresh PBS

after each measurement. Films that were not drug loaded were also kept in the similar buffer conditions and their solutions were used as control blanks for UV absorption studies. Meanwhile, released media of CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL films, which were crosslinked by exposing to GA vapor for 2 h or 10 h, were taken and stored for further antibacterial tests.

### Antibacterial test

Antibacterial activity of the released CS was studied against E. coli (ATCC 25922, Gram-negative bacterial strain) by using agar spot test as described in a previous study (27). For this purpose, E. coli suspension was spread on agar plates with cotton swabs. Meanwhile, the collected released media of the samples was filtered and 100  $\mu$ L were added into plates. Plates were then incubated at 37 °C for 24 h. The inhibitory activity was measured based on the clear zone. Solutions gathered from the drug free films (2 h and 10 h GA crosslinked CHI-GEL/ALG/CHI-GEL) were used as negative control groups and 30% (w/v) aqueous CS solution was used as positive control.

## RESULTS

### Mechanical properties of multilayer membranes

Tensile strength (TS) of a material is defined as the maximum force applied per unit area and usually given with unit of Pascal (Pa), Mega-Pascal (MPa) or Giga-Pascal (GPa). Young's modulus (YM) (tensile modulus or elastic modulus) is the measure of the stiffness of an elastomeric material and measured as the ratio of the applied stress to the deformation at the elastic region of the material. Elongation at break (EAB, %) is defined as the percent deformation (strain) at fracture. In general, materials with high YM usually show low EAB (28).

For drug unloaded and CS loaded films, TS and EAB values of uncrosslinked CHI/ALG/CHI and CHI/ALG-CS/CHI samples were found as 88.60 MPa and 11.33% and as 96.40 MPa and 11.90%, respectively (Table 1). Meanwhile, the crosslinked forms of these films were highly fragile and did not endure the applied load.

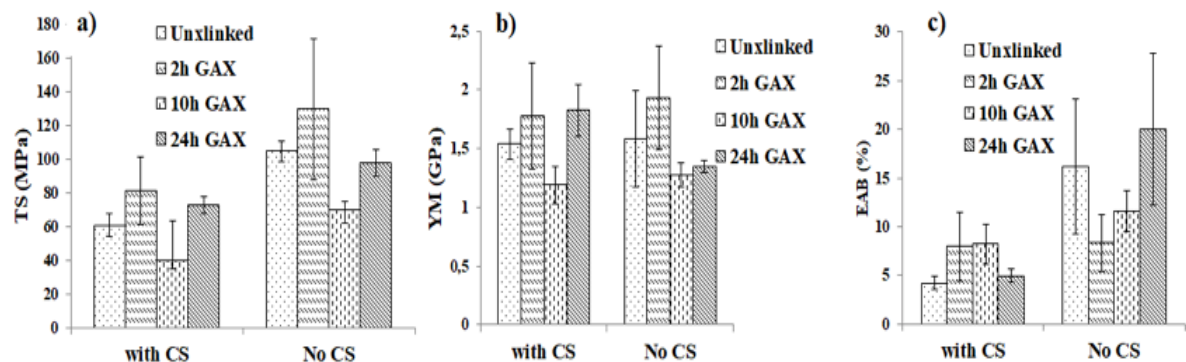
Therefore, mechanical analysis tests could not be carried out for the crosslinked films.

In order to prevent fragility of the films, gelatin was blended with chitosan and the second group films

(CHI-GEL/ALG/CHI-GEL and CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL) were prepared. Thus, the strengths of the films were enhanced. TS, YM and EAB% values obtained are given in Table 1 and Figure 2a-c). A decrease was observed

**Table 1.** Mechanical test results of prepared films

Sample	TS (MPa)	YM (GPa)	Strain %
CHI/ALG/CHI	88.60 ± 7.86	1.30 ± 0.01	11.33 ± 5.09
CHI/ALG-CS/CHI	96.40 ± 3.52	1.27 ± 0.05	11.90 ± 1.61
CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL	60.55 ± 6.86	1.54 ± 0.13	4.20 ± 0.68
CHI-GEL/ALG/CHI-GEL	104.52 ± 5.90	1.58 ± 0.41	16.15 ± 6.95
CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, 2 h GA treatment	81.21 ± 19.70	1.78 ± 0.45	7.98 ± 3.53
CHI-GEL/ALG/CHI-GEL, 2 h GA treatment	129.43 ± 41.69	1.93 ± 0.44	8.34 ± 2.94
CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, 10 h GA treatment	39.56 ± 23.61	1.19 ± 0.16	8.22 ± 2.03
CHI-GEL/ALG/CHI-GEL, 10 h GA treatment	69.42 ± 5.28	1.28 ± 0.12	11.59 ± 2.08
CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, 24 h GA treatment	72.68 ± 4.75	1.83 ± 0.22	4.93 ± 0.67
CHI-GEL/ALG/CHI-GEL, 24 h GA treatment	97.60 ± 7.63	1.35 ± 0.05	20.03 ± 7.77



**Figure 2.** Mechanical test results of uncrosslinked and crosslinked CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL and CHI-GEL/ALG/CHI-GEL films. a) TS (MPa), b) YM (GPa), c) EAB (%).

in the average TS, YM and EAB% values of the films with drug loading, down to  $60.55 \pm 6.86$  MPa,  $1.54 \pm 0.13$  GPa and  $4.20 \pm 0.68\%$ , respectively. Similar trend was observed for all crosslinked films.

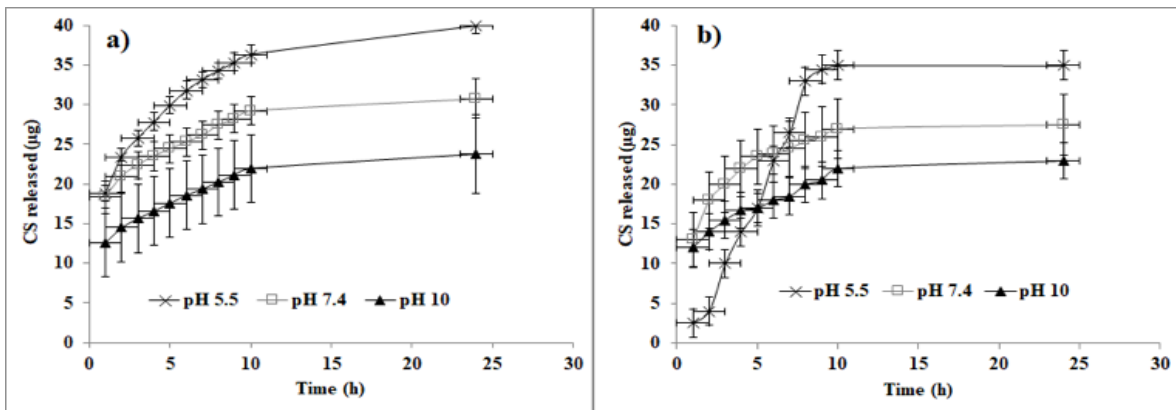
### Antibiotic release profiles

For release studies, uncrosslinked and 24h

crosslinked samples having 1 mg of CS, were tested at different pH conditions at 37 °C and cumulative release versus time graphs were plotted. For all samples, high amount of release was observed within a few hours. The results obtained for CHI/ALG-CS/CHI films are given in Table 2 and Figure 3. Release profiles of CS from gelatin containing CHI-GEL/ALG-

**Table 2.** Amount of CS released at various pH conditions from CHI/ALG-CS/CHI films

CHI/ALG-CS/CHI, uncrosslinked		CHI/ALG-CS/CHI, crosslinked (24h)	
CS released (at the end of 24 h)	pH	CS released (at the end of 24 h)	pH
40 $\mu\text{g} \pm 1$	5.5	35 $\mu\text{g} \pm 2$	5.5
31 $\mu\text{g} \pm 2$	7.4	28 $\mu\text{g} \pm 4$	7.4
23 $\mu\text{g} \pm 4$	10.0	23 $\mu\text{g} \pm 2$	10.0

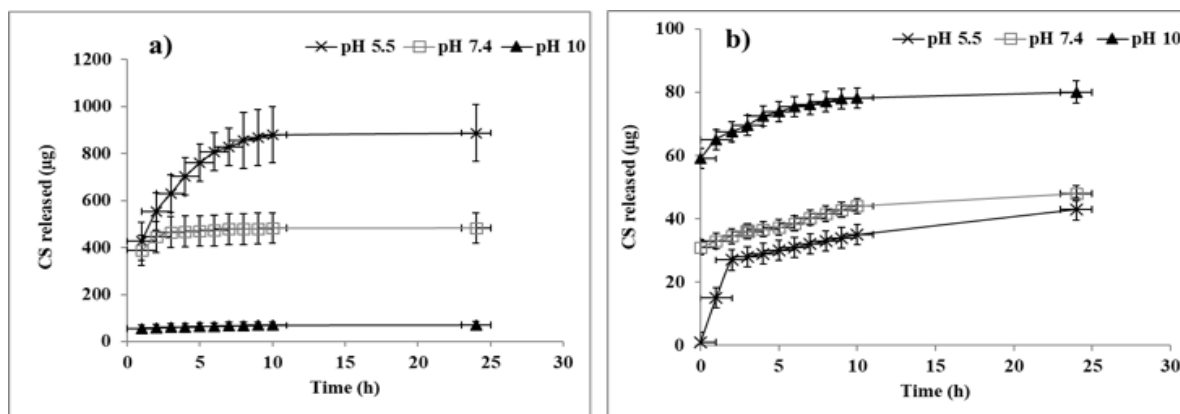


**Figure 3.** Amount of CS released in various pH conditions from a) uncrosslinked, b) 24h crosslinked CHI/ALG-CS/CHI films.

**Table 3.** Amount of CS released at various pH conditions from CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL films

CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, uncrosslinked		CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, crosslinked	
CS released (at the end of 24 h)	pH	CS released (at the end of 24 h)	pH
887 $\mu\text{g} \pm 80$	5.5	43 $\mu\text{g} \pm 1$	5.5
482 $\mu\text{g} \pm 65$	7.4	48 $\mu\text{g} \pm 2$	7.4
70 $\mu\text{g} \pm 15$	10.0	80 $\mu\text{g} \pm 3$	10.0





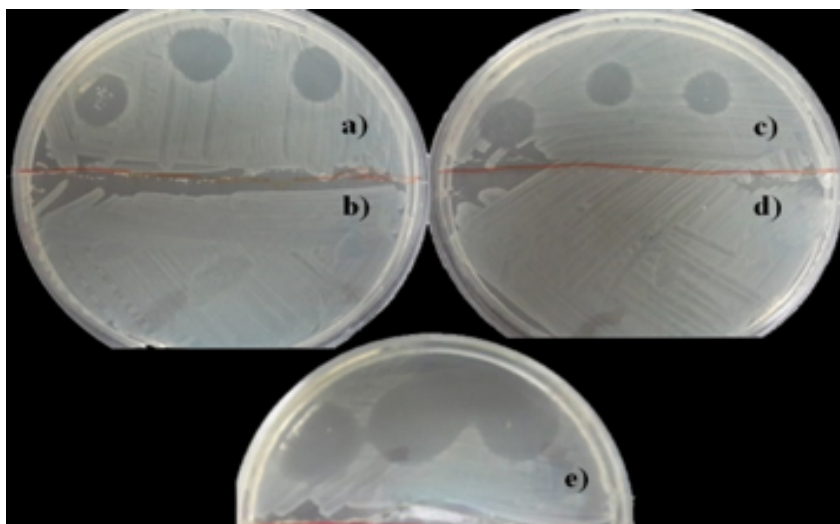
**Figure 4.** Amount of CS released in various pH conditions from a) uncrosslinked, b) 24 h crosslinked CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL films

CS/CHI-GEL samples in both cases as crosslinked and uncrosslinked forms are given in Table 3 and Figure 4 .

### Antibacterial tests

Agar spot test was used to investigate the antibacterial effects of released CS from the crosslinked films. For the analysis, pH 5.5 PBS solutions including the released CS from the CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL films crosslinked with either 2 h or 24 h GA treatment

were used. Solutions containing the released CS were placed on agar plates. As control groups, PBS solutions (pH 5.5) gathered from the drug free films, namely CHI-GEL/ALG/CHI-GEL films. Inhibition zones obtained for 2 h GA crosslinked and 24 h GA crosslinked samples are given in Figure 5a and Figure 5b, and the controls for 2 h and 24 h crosslinked films without drug loading are given in Figure 5c and Figure 5d, respectively. Figure 5e represents the drug solution itself as a positive control.



**Figure 5.** Photograph of *E. coli* spread agar plate after incubation at 37°C for 24 h; (a) 2 h GA treated CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, (b) Control: 2 h GA treated CHI-GEL/ALG/CHI-GEL, (c) 10 h GA treated CHI-GEL/ALG-CS/CHI-GEL, (d) Control: 10 h GA treated CHI-GEL/ALG /CHI-GEL and (e) CS dissolved in distilled water (b and d are represents drug free control films treated in the same way as the drug loaded films)



## DISCUSSION

In this study, mechanical properties of the multilayer films and drug containing ones, both in their uncrosslinked and crosslinked forms, were characterized. Addition of GEL to the first and the third layers increased the tensile strength of the films from  $88.60 \pm 7.86$  MPa to  $104.52 \pm 5.90$  MPa. Meanwhile, tensile strength of the films did not demonstrate a linear increase with the increase in crosslinking duration. Especially 2 h and 10 h crosslinked samples demonstrated large deviations in TS values. This might be a result of insufficient crosslinking time, causing inhomogeneous distribution of chemical bonds within the membrane structure. In literature, it was mentioned that crosslinking of films by immersion method might produce more homogenous structures than by vapor phase treatment method (29). Bigi et al. reported that the level of crosslinking was influenced by the wetness of the films. Effect of GA on wet gelatin films was greater than that of on dry films which explained by the fact crosslinking reduces the amount of water associated with the gelatin protein in wet conditions (30). On the other hand, incorporation of the drug decreased the mechanical properties of the films. Several studies reported changes in mechanical properties for the polymeric structures after loading with small molecule drugs. This was explained due to drug-polymer interactions. In a previous study, a significant decrease in elastic modulus was reported for PLA/PEG fibers loaded with 10% of 5-nitro-8-hydroxyquinoline, an antibacterial drug (31). Chou et al. showed that tensile strength and young modulus of PCL/PLGA electrospun meshes were not significantly affected by loading tenofovir (a small hydrophilic drug) up to 40% (w/w) (32). Literature findings suggest that drug-polymer interactions become more significant at higher loading concentrations in the sense of mechanical properties. Most probably, presence of the drug affected and disturbed the organization of polymeric chains and resulted with decrease in mechanical strength. Our results are in agreement with the literature, since our drug loading concentration was around 48% (w/w).

The antibiotic drug ceftriaxone sodium (CS), is a third generation cephalosporin used in the management of mild to moderate infections caused due to susceptible microorganism (33). The alginate was chosen as a drug carrier in our multilayer system since it has been conventionally used in drug products as a thickening, gel forming and stabilizing agent (18). The rapid release of CS can be attributed to hydrophilic structures of the films and the high solubility of CS in aqueous media (34). Comparing the drug release from crosslinked and uncrosslinked films (Figure 3a) and Figure 3b)), it was expected that crosslinking would lessen the release of the drug. However, the results show that the release was not significantly affected by crosslinking. After 24 h, the total amounts of released CS from uncrosslinked and crosslinked films were  $40 \pm 1$   $\mu$ g and  $35 \pm 2$   $\mu$ g, respectively. This may be explained as; the interaction between the amine groups of CHI and carboxyl groups of both alginate and CS seems to prevent and retard the release of CS from the films after crosslinking. The drug release was higher in acidic conditions at pH 5.5. At low pH values, most of the carboxyl groups of alginate and amine units of chitosan are protonated leading to weak interaction between alginate and chitosan, thus favoring the drug release. In a previous study, molecular interaction of ceftriaxone sodium and alginic acid was investigated in a bead formulation prepared by ionotropic-external gelation technique by using calcium chloride as a crosslinking agent. FT-IR spectrum of formulated beads, indicated the absence of chemical interactions between the drug and the polymers (35). On the other hand, the effect of the interaction between chitosan and alginate on drug release at different pH values has been shown in several studies (36). Pasparakis et al. compared the release of antihypertensive drug verapamil from calcium-alginate and calcium alginate-chitosan beads and observed that the presence of chitosan significantly retarded the release of the drug from the beads and this was attributed to the polyelectrolyte complex formation between these two polymers. They also reported shrinkage of the beads in acidic media and this enhanced the diffusion of the drug molecules from the beads.

On the other hand, a significant difference was observed in the release profiles of CS from gelatin containing films. Total amount of CS released in 24 h in medium having pH 5.5 was  $887 \pm 80 \mu\text{g}$  and  $43 \pm 1 \mu\text{g}$  from uncrosslinked (Figure 4a) and crosslinked samples (Figure 4b), respectively. The high amount of release from uncrosslinked samples may be attributed to the high solubility of the GEL, dissolution of which enhanced the drug release parallel to its dissolution.

The release of CS also showed significant difference in various pH conditions for the uncrosslinked GEL containing samples. CS was released most readily and fast in acidic media in which pH 5.5, and almost all loaded CS was released in 24 h. Meanwhile, the release from the samples crosslinked with 24 h GA treatment demonstrated reverse trend compared to the results found for CHI/ALG-CS/CHI samples. This can be explained by the presence of crosslinked GEL, preventing CHI and CS bonding by stabilizing the film, making it stronger and holding the multilayers of the film together. Mechanical test results also support

this finding. Release solutions belonging to CS loaded films showed antibacterial efficacy and retained this property upon 2 h GA crosslinked and 24 h GA crosslinked samples.

## CONCLUSION

In this study, 3-layer films having micrometer thicknesses were prepared by using biocompatible and biodegradable chitosan, gelatin and alginate and their mechanical properties and drug release profiles were investigated. The films were functionalized through incorporation of an antibiotic, ceftriaxone sodium (CS), which is used as a model bioactive agent. The results indicate that physical entrapment of the drug was enhanced by the polyelectrolyte complex between the chitosan and alginate and the presence of gelatin favored the mechanical strength of the films. Release profiles show the potential capability of the films to be used for medical applications.

## ACKNOWLEDGMENT

Authors are grateful to METU and METU-BIOMATEN Center of Excellence in Biomaterials and Tissue Engineering for supporting the research. Antibacterial tests were conducted at METU Health Center.

## REFERENCES

1. Song Z, Xu Y, Yang W, Cui L, Zhang J, Liu J. Graphene/tri-block copolymer composites prepared via RAFT polymerizations for dual controlled drug delivery via pH stimulation and biodegradation. *Eur Polym J*, 2015; 69: 559-72.
2. Mohanty S, Alm M, Hemmingsen M, Dolatshahi-Pirouz A, Trifol J, Thomsen P, et al. 3D Printed Silicone-Hydrogel Scaffold with Enhanced Physicochemical Properties. *Biomacromolecules*, 2016, 17(4): 1321-9.
3. Kim J, Hwang J, Seo Y, Jo Y, Son J, Paik T, et al. Engineered self-expander hydrogel for sustained release of drug molecules. *J Ind Eng Chem*, 2016, 42: 121-5.
4. Dogan S, Demirel S, Kepenekci I, Erkek B, Kiziltay A, Hasirci N. et al. Epidermal growth factor-containing wound closure enhances wound healing in non-diabetic and diabetic rats. *Int Wound J*, 2009, 6: 107-15.
5. Ulubayram, K, Kiziltay A, Yilmaz E, Hasirci N. Desferrioxamine release from gelatin based systems. *Biotechnol Appl Bioc*, 2005, 42: 237-45.
6. Eke G, Mangir N, Hasirci N, MacNeil S, Hasirci V. Development of a UV crosslinked biodegradable hydrogel containing adipose derived stem cells to promote vascularization for skin wounds and tissue engineering. *Biomaterials*, 2017, 129: 188-98.
7. İmamoğlu Ö. Biyokontrolde Doğal Ürünlerin Kullanılması, Kitosan. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2011, 68(4): 215-22.
8. Baghaie, S; Khorasani, M.T; Zarrabi, A; Moshtaghian, J. Wound healing properties of PVA/starch/chitosan hydrogel membranes with nano Zinc oxide as antibacterial wound dressing material. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017, 28: 2220-41.
9. Dursun Usal T, Yucel D, Hasirci V. A novel GelMA-pHEMA hydrogel nerve guide for the treatment of peripheral nerve damages. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 699-706.

10. Reis RL, Neves NM, Mano JF, Gomes ME, Marques AP, Azevedo HS. *Natural-Based Polymers for Biomedical Applications*. Woodhead Publishing: Cambridge, England 2008.
11. Tchobanian A, Oosterwyck HV, Fardim P. Polysaccharides for tissue engineering: Current landscape and future prospects. *Carbohydr Polym*, 2019, 205: 601-25.
12. Ucar S, Ermis M, Hasirci N. Modified chitosan scaffolds: Proliferative, cytotoxic, apoptotic and necrotic effects on Saos-2 cells and antimicrobial effect on E.coli. *J Bioact Compat Pol*, 2016, 31: 304-19.
13. Kara F, Aksoy EA, Calamak S, Hasirci N, Aksoy S. Immobilization of heparin on chitosan grafted polyurethane films to enhance its anti-adhesive and antibacterial properties against bacteria. *J Bioact Compat Pol*, 2016, 31: 72-90.
14. Endogan T, Kiziltay A, Kose GT, Comunoglu N, Beyzadeoglu T, Hasirci N. Acrylic bone cements: Effects of the poly(methyl methacrylate) powder size and chitosan addition on their properties. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131: doi: 10.1002/app.39662.
15. Balun Kayan D, Polat V. Improvement of electrochemical and structural properties of polycarbazole by simultaneous electrodeposition of chitosan. *Turk J Chem*, 2017, 41: 233-42.
16. Isikli C, Hasirci V, Hasirci N. Development of Porous Chitosan-Gelatin/Hydroxyapatite Composite Scaffolds for Hard Tissue Engineering Applications. *J Tissue Eng Regen Med*, 2012, 6: 135-43.
17. Sionkowska A, Kaczmarek B, Gadzala-Kopciuch R. Gentamicin release from chitosan and collagen composites. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, 35: 353-359.
18. Tønnesen HH, Karlsen J. Alginate in drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(6): 621-30
19. Lee H, Woo HM, Kang BJ. Impact of collagen-alginate composition from microbead morphological properties to microencapsulated canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell activities. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017, 6: 1-11.
20. Finotelli PV, Da Silva D, Sola-Penna M, M Rossi A, Farina M, Andrade LR. Et al. Microcapsules of alginate/chitosan containing magnetic nanoparticles for controlled release of insulin. *Colloids and Surfaces B*, 2010, 81: 206-11.
21. Tigli RS, Gumusderelioglu M. Evaluation of alginate-chitosan semi IPNs as cartilage scaffolds. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20: 699-709.
22. Hritcu D, Popa MI, Popa N, Badescu V, Balan V. Preparation and characterization of magnetic chitosan nanospheres. *Turk J Chem*, 2009, 33: 785-96.
23. Hammond PT. Building biomedical materials layer-by-layer. *Mater Today*, 2012, 15: 196-206.
24. Silva D, Pinto L, Bozukova D, Santos LF, Serro A P, Saramago B. Chitosan/alginate based multilayers to control drug release from ophthalmic lens. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 147: 81-89.
25. Zhang YZ, Venugopal J, Huang ZM, Lim C, Ramakrishna S. Crosslinking of the electrospun gelatin nanofibers. *Polymer*, 2006, 47: 2911-17.
26. Isikli C, and Hasirci N. Surface and cell affinity properties of chitosan-gelatin-hydroxyapatite composite films. *Key Eng Mater*, 2012, 493-494: 337-342.
27. Bouryabaf LS, Moradi M, Tajik H, Badali A. Biofilm Removal and Antimicrobial Activities of Agar Hydrogel Containing Salmonella typhimurium. *J Med Bacteriol*, 2017, 6: 51-58.
28. Silva MA, Krause Bierhalz AC, Kieckbusch TG. Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca<sup>2+</sup> ions: Effect of the plasticizer concentration. *Carbohydr Polym*, 2009, 77: 736-42.
29. Chou SF, Luo LJ, Lai JY, Kang Ma DH. Role of solvent-mediated carbodiimide cross-linking in fabrication of electrospun gelatin nanofibrous membranes as ophthalmic biomaterials. *Mater Sci Eng C*, 2017, 71: 1145-55.
30. Bigi A, Cozzani G, Panzavolta S, Rubinia K, Roveri N. Mechanical and thermal properties of gelatin films at different degrees of glutaraldehyde crosslinking. *Biomaterials*, 2001, 22: 763-68.
31. Toncheva A, Mincheva R, Kancheva M, Manolova N, Rashkov I, Dubois P, Markova N. Antibacterial PLA/PEG electrospun fibers: Comparative study between grafting and blending PEG. *Eur Polym J*, 2016, 75: 223-33.
32. Chou SF, Woodrow KA. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2017, 65: 724-33.
33. M. Owens H, K. Dash A. Ceftriaxone Sodium: Comprehensive Profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2003, 30: 21-57.
34. Ofokansi KC, Adikwu MU, Okore VC. Preparation and Evaluation of Mucin-Gelatin Mucoadhesive Microspheres for Rectal Delivery of Ceftriaxone Sodium. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33: 691-700.
35. Lalwani D. An oral dosage form of ceftriaxone sodium using enteric coated sustained release calcium alginate beads. MS, the Department of Pharmaceutical Sciences, The University of Toledo, 2015.
36. Pasparakis G, Bouropoulos N. Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate-chitosan beads. *Int J Pharm*, 2006, 323: 34-42.

# Leishmaniasis şüpheli örneklerin kültür ve PCR sonuçlarının değerlendirilmesi

## Evaluation of culture and PCR results of leishmaniasis suspected samples

Selma USLUCA<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada leishmaniasis şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen kan, kemik iliği ve/veya doku biyopsisi ve yara aspiratı örneklerinin Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besiyerine ekimi ve moleküler yöntemlerle inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ülkemizde yerli olguların görülme sıklığı düşük olmasına rağmen son yıllarda artan göçmen sayısı nedeniyle leishmaniasis tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeniden önem kazanmıştır. Visseral leishmaniasis tanısında özellikle kemik iliği ve buffy coat örnekleri; kütanöz leishmaniasis tanısında ise yara aspiratı veya doku biyopsi örneklerinden yararlanılmaktadır. Kemik iliği ve doku biyopsi örneklerinin alınması hasta açısından oldukça zahmetli olmakta, ayrıca doğru şekilde alınmadığında yanlış tanıya yol açabilmektedir. Bu nedenle mümkün olduğunca birden fazla yöntemin bir arada kullanılması ile tanı koyma şansının artırılması önerilmektedir.

**Yöntem:** Ocak 2015 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında leishmaniasis şüphesiyle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'na gönderilen 271 adet kan, kemik iliği, doku ve/veya yara aspiratı örneğinin NNN besiyerine ekimi yapılmış ve ticari kit kullanılarak (Genesig, Primer Design, UK) real-

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the results of blood, bone marrow and / or tissue biopsy and wound aspirate samples sent to our laboratory with suspicion of leishmaniasis on Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) medium and the results of molecular examination. Although incidence of indigenous cases in our country is low, due to increasing number of migrants in recent years, leishmaniasis has regained importance in our country as in the whole world. Especially bone marrow and buffy coat samples for the diagnosis of visceral leishmaniasis and wound aspirate or tissue biopsy specimens for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis are used. Obtaining bone marrow and tissue biopsy specimens is very painful for the patient and may lead to misdiagnosis if not obtained correctly. Therefore, it is recommended to increase the chance of diagnosis by using more than one method together.

**Methods:** Two hundred seventy one blood, bone marrow, tissue and / or wound aspirate specimens between January 2015 and July 2018 were sent to the National Parasitology Reference Laboratory of the General Directorate of Public Health on suspicion of leishmaniasis and cultured in NNN medium were then processed by using a commercial kit (Genesig, Primer

<sup>1</sup>Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Selma USLUCA

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Adnan Saygun Cad. No: 55. Ankara - Türkiye  
Tel : +90 505 253 71 23 E-posta / E-mail : selmausluca@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 31.03.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 26.07.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.76258

Usluca S. Leishmaniasis şüpheli örneklerin kültür ve PCR sonuçlarının değerlendirilmesi.  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 313-320

time PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışılan örneklerin 45 (%16,60)'i herhangi bir yöntemle pozitif olarak değerlendirilirken, 226 (%83,40)'sı negatif olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin 174 (%64,20)'ü sadece PCR ile değerlendirilmiş, bunların 22 (%12,64)'si pozitif, 152 (%87,36)'si negatif olarak belirlenmiştir. Örneklerin 52 (%19,20)'si sadece kültür yöntemi ile değerlendirilmiş, bunların 7 (%13,46)'si pozitif, 45 (%86,54)'i negatif olarak belirlenmiştir. Her iki yöntemle değerlendirilen 45 (%16,60) örneğin 29 (%64,45)'u hem PCR, hem kültür ile negatif, 10 (%22,22)'u hem PCR, hem kültür ile pozitif, 6 (%13,33)'sı PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak belirlenmiştir. PCR ile negatif, kültür ile pozitif saptanan örnek yoktur. Çalışılan iki yöntem arasında orta derecede uyum belirlenmiştir ( $\kappa= 0,545$ ).

**Sonuç:** Tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin farklı olması nedeniyle, özellikle düşük parazitemi durumunda parazitin üretilmesini sağlayan kültür ve DNA'sının çoğalmasını sağlayan PCR yöntemlerinin bir arada kullanılmasının hastalığın tanı şansını artıracak kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Leishmaniasis, kültür, NNN besiyeri, real-time PCR

Design, UK) for real-time PCR method.

**Results:** While 45 (16.60%) of the samples were evaluated as positive by any method, 226 (83.40%) were evaluated as negative. Of the 174 (64.20%) samples evaluated by PCR alone, 22 (12.64%) were positive and 152 (87.36%) were negative. Of the 52 (19.20%) samples evaluated by culture method only, 7 (13.46%) were positive and 45 (86.54%) were negative. And finally, of the 45 (16.60%) samples evaluated by both methods, 29 (64.45%) were negative by both PCR and culture, 10 (22.22%) were positive by PCR and culture, 6 (13.33%) were positive by PCR and negative by culture. There were no samples detected negative by PCR and positive by culture. There were no samples detected negative by PCR and positive by culture. A moderate concordance was found between the two methods studied ( $\kappa= 0.545$ ).

**Conclusion:** Since the sensitivity and specificity of the two diagnostic methods are different, it is concluded that the use of a combination of culture and PCR methods that allow the growth of the parasite by culture, especially in the case of low parasitemia and amplification of DNA by PCR, will increase the chance of diagnosis of the disease.

**Key Words:** Leishmaniasis, culture, NNN medium, real-time PCR

## GİRİŞ

Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği en önemli altı hastalıktan biri olarak değerlendirilen bir tropikal hastalıktır. Visseral, kütanöz ve mukokütanöz başta olmak üzere birçok farklı klinik formu mevcuttur. Özellikle leishmaniasisin endemik olduğu ülkeler aynı zamanda HIV'in de endemik olduğu bölgeler olduğu için iki enfeksiyonun birlikteliği yüksek oranda görülebilmektedir. Hastalık immün sistemi baskılanmış kişilerde hem farklı kliniklerin ortaya çıkmasına, hem de komplikasyonlara yol açabilmektedir (1). Ülkemizde yerli olguların

görülme sıklığı düşük olmasına rağmen, son yıllarda yaşanan nüfus hareketleri nedeniyle, vektörlerin yaşamasına uygun iklim koşulları mevcut olduğu için özellikle kütanöz leishmaniasis olgularının sayısının arttığı görülmektedir. Bunun dışında sporadik visseral leishmaniasis olguları da bildirilmektedir (2-4).

Ülkemizde görülen kütanöz leishmaniasis etkenleri *Leishmania tropica* ve *Leishmania major*, visseral leishmaniasis etkenleri ise *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'dur (5,6). Leishmaniasis tanısında direkt mikroskopi ve kültür

yöntemleri altın standart olarak kabul edilmektedir (7). Her iki yöntem de incelenen örnekte parazitin fazla miktarda ve morfolojik olarak sağlam olması durumunda yararlıdır. Bu durum, özellikle deri lezyonlarında parazit seviyelerinin çok düşük olduğu kütanöz leishmaniasisin kronik döneminde sorun teşkil edebilmektedir (8-11). Klinik örneklerin Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) veya Schneider'ın Drosophila Medium'u gibi besiyerlerine ekimi yapılmaktadır (12-14). Uygun besiyerinde amastigotlar, hareketli promastigotlara dönüşmektedir ve in vitro olarak çoğalmaktadır. Kültürler, besiyerine ekimden sonra dört haftaya kadar, haftada bir kontrol edilmektedir. Üreme genellikle iki hafta içinde gerçekleşmekte, ancak düşük parazitemi oranına sahip örnekler için bu süre daha uzun olabilmektedir (14). Örneklerin ekimi sırasında %30'u kontamine olabilmektedir (11). Geleneksel yöntemler (direkt mikroskopi ve kültür) zaman almakta, mikroskopi tecrübesi olan laboratuvar personeline ihtiyaç duymakta ve duyarlılığı %50-70 arasında değişmektedir (12,15). Buna karşın moleküler yöntemlerin hem duyarlılığı, hem de özgüllüğü daha yüksektir (8,15). Ayrıca geleneksel yöntemlerle parazitin tür ayrımı da yapılamamaktadır (12,16). Leishmaniasis tanısında parazitin tanımlanması ve sınıflandırılmasında izoenzim analizi altın standart yöntemdir. Bu yöntem için de kültür gereklidir ve 15 ayrı enzimatik reaksiyon uygulanması gerekmektedir. Tüm bu işlemler zahmetli ve zaman alıcıdır. Birçok laboratuvar da rutin olarak uygulanabilecek bir yöntem olmaması nedeniyle hastalığın tanısında farklı yöntemler araştırılmaktadır. Bu konuda son yıllarda her türlü klinik materyalden tanı konulmasına imkân veren, kültür yöntemine ihtiyaç duymayan ve parazitin tür ayrımını da mümkün kılan moleküler yöntemler önem kazanmıştır (17).

Bu çalışmada leishmaniasis şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen kan, kemik iliği ve/veya doku biyopsisi ve yara aspiratı örneklerinin NNN besiyerine ekilmesi ve moleküler yöntemlerle inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2015 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında leishmaniasis şüphesiyle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'na gönderilen kan, kemik iliği, doku ve/veya yara aspiratı olmak üzere toplam 271 örneğin NNN besiyerine ekimi yapılmış ve Leishmania spp. DNA'sının real-time PCR yöntemi ile saptanması için ticari kit (Genesig, Primer Design, UK) kullanılmıştır. NNN besiyeri literatürde belirtildiği şekilde hazırlandıktan sonra bek alevi başında aseptik koşullarda, steril vida kapaklı tüplere 4'er ml dağıtılmıştır. Besiyeri katı hale geldikten sonra, uzun süreli kullanılabilmesi için -20°C'de saklanmıştır (18).

Klinik örneklerden DNA ekstraksiyonu ticari kit (QIAamp DNA Blood Mini kit, Qiagen, Germany) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. PCR amplifikasyonu ticari real-time PCR kiti (Genesig, Primer Design, UK) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar elde edilen amplifikasyon eğrisi ile değerlendirilmiştir. Çalışılan iki yöntem arasındaki uyumun değerlendirilmesi amacıyla Kappa testi uygulanmıştır.

Parazitin kültür ve moleküler yöntemlerle saptanmasında kemik iliği örnekleri kan örneklerinden daha yararlı iken, kan örnekleri daha çok serolojik yöntemlerde tercih edilmektedir. Bu nedenle her iki yöntemle birlikte incelenen örneklerin sonuçları karşılaştırılmış, farklı (uyumsuz) sonuçlar elde edilen örneklerde, bu farklılığın nedeninin yöntem farklılığından mı, örnek çeşidinin farklılığından mı (kan, kemik iliği, doku, yara aspiratı) kaynaklandığı değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya leishmaniasis şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen 145 (%53,50)'i kan, 81 (%29,90)'i kemik iliği, 45 (%16,60)'i doku ve/veya yara aspiratı olmak üzere toplam 271 adet örnek



dâhil edilmiştir. Bu örneklerin 45 (%16,60)'i herhangi bir yöntemle pozitif olarak değerlendirilirken, 226 (%83,40)'sı negatif olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin 174 (%64,20)'ü sadece PCR ile değerlendirilmiş, bunların 22 (%12,64)'si pozitif, 152 (%87,36)'si negatif olarak belirlenmiştir. Örneklerin 52i (%19,20)'si sadece kültür yöntemi ile değerlendirilmiş, bunların 7 (%13,46)'si pozitif, 45 (%86,54)'i negatif olarak belirlenmiştir. Klinik örneklerin değerlendirme sonuçları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Toplam incelenen örnek sayısı 271 olmasına rağmen, sadece 45 örnek her iki yöntemle birlikte değerlendirilebilmiştir. Bu 45 örneğin seçiminde hastanelerden yapılan test istemleri göz önüne

alınmıştır. Her iki yöntemle değerlendirilen 45 örneğin (%16,60) 29 (%64,45)'u hem PCR, hem kültür ile negatif, 10 (%22,22)'u hem PCR, hem kültür ile pozitif, 6 (%13,33)'sı PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak belirlenmiştir. Çalışılan iki yöntem arasında orta derecede uyum belirlenmiştir ( $k=0,545$ ).

PCR yöntemiyle pozitif, kültür yöntemiyle negatif olarak belirlenen örnek çeşitleri değerlendirildiğinde; iki yara aspiratı örneğinin, bir deri kazıntısı örneğinin ve bir kemik iliği örneğinin hem PCR, hem kültür yöntemi ile çalışıldığı belirlenirken, bir hastaya ait kemik iliği örneğinin kültür yöntemi ile kan örneğinin ise PCR yöntemi ile çalışıldığı belirlenmiştir. Bu örneklerde PCR ile pozitif sonuç elde edilmesine rağmen kültür yöntemiyle negatif sonuç elde edildiği

**Tablo 1.** Klinik örneklerin değerlendirme sonuçları (n=271)

	PCR	Kültür	PCR ve Kültür
Pozitif	22 (%12,64)	7 (%13,46)	10 (%22,22)
Negatif	152 (%87,36)	45 (%86,54)	29 (%64,45)
Toplam	174 (%100)	52 (%100)	45* (%100)

\* 6 örnek PCR yöntemiyle pozitif, kültür yöntemiyle negatif olarak değerlendirilmiştir. Tabloda sütun yüzdeliği alınmıştır.

**Tablo 2.** PCR ve kültür yöntemleri ile uyumsuz sonuç elde edilen örnek çeşitleri (n=6)

	PCR	Kültür	PCR ve Kültür	Toplam
Yara aspiratı	0	0	2	2
Deri kazıntısı	0	0	1	1
Kemik iliği	0	1*	1	2
Kan	1*	0	0	1
Toplam	1	1	4	6

\* Aynı hastaya ait örnek çeşidi



görülmüştür (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Visseral leishmaniasis tanısında özellikle kemik iliği ve buffy coat örnekleri, kütanöz leishmaniasis tanısında ise yara aspiratı veya doku biyopsi örneklerinden yararlanılmaktadır. Kemik iliği ve biyopsi örneklerinin alınması hasta açısından oldukça zahmetli olmakta, ayrıca doğru şekilde alınmadığında yanlış tanıya yol açabilmektedir. Bu nedenle mümkün olduğunca birden fazla yöntemin bir arada kullanımı ile tanı koyma şansının artırılması önerilmektedir (4).

Leishmaniasis ile ilgili kültür ve PCR yöntemlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında kültür yöntemiyle pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülürken (9), bazılarında PCR ile daha yüksek pozitiflik oranları belirlendiği bildirilmiştir (8,11,15-17, 19, 20). Her iki yöntemin eşit pozitiflik oranına sahip olduğunu bildiren çalışmalara da rastlanmıştır (21). Ertabaklar ve ark.'nın çalışmasında deri kazıntısı örneklerinin %62'sinin NNN ile, %60'ının PCR ile pozitif olarak belirlendiği bildirilmiş, tanıda kültür ve PCR yöntemlerinin birlikte uygulanmasının duyarlılık ve özgüllüğü artıracağı sonucuna varılmıştır (9). Profeta Luz ve ark.'nın çalışmasında biyopsi örneklerinin %69,7'si NNN besiyerinde pozitif olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin %79'u PCR yöntemiyle çalışılmış, bunların da %80'i pozitif olarak belirlenmiştir. Kültür ve PCR yöntemlerinin birlikte uygulandığı hastaların %98,3'ü pozitif olarak belirlenmiş, bu çalışmada da iki yöntemin birlikte uygulanmasının duyarlılık ve özgüllüğü artıracağı vurgusu yapılmıştır (19). Rahi ve ark.'nın çalışmasında deri kazıntısı örneklerinin %29,7'sinin NNN kültürü ile, %68,75'inin PCR ile pozitif sonuç verdiği belirlenmiştir. Bu sonucun nedeninin, kültür yöntemiyle tanı konulabilmesi için nispeten fazla sayıda ve sağlam yapıdaki parazitin varlığına ihtiyaç duyulması, ancak moleküler yöntemlerin daha az miktarda ve canlı olmayan paraziti saptayabilme kapasitesine sahip

olması olarak değerlendirilmiştir (8). Yaptığımız çalışmada kültür ve PCR ile değerlendirilen örneklerin 45 (%16,60)'i herhangi bir yöntemle pozitif, 226 (%83,40)'sı ise negatif olarak belirlenmiştir. Örneklerin 174 (%64,20)'ü sadece PCR ile değerlendirilmiş, bunların 22 (%12,64)'si pozitif, 152 (%87,36)'si negatif bulunmuştur. Örneklerin 52 (%19,20)'si sadece kültür yöntemi ile değerlendirilmiş, bunların 7 (%13,46)'si pozitif, 45 (%86,54)'i negatif olarak belirlenmiştir. Her iki yöntemle incelenen örneklerin 29 (%64,45)'u hem PCR, hem kültür ile negatif, 10 (%22,22)'u hem PCR, hem kültür ile pozitif, 6 (%13,33)'sı ise PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak belirlenmiş, PCR ile daha yüksek pozitiflik oranları saptanmıştır (Tablo 1).

Abda ve ark.'nın çalışmasında deri kazıntısı örneklerinin %66,67'si NNN ile pozitif bulunmuştur. Örneklerin %96,3'ü PCR-RFLP ile, %81,5'in real-time PCR ile pozitif olarak belirlenmiştir. PCR-RFLP ile bir örneğin negatif olmasının, testin hemen çalışılmaması nedeniyle DNA'nın bozulmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüş, DNA örnekleri hemen çalışılmayacaksa uygun koşullarda saklanması gerektiği ifade edilmiştir. Real-time PCR yöntemi kolay uygulanmasına rağmen zaman zaman erime eğrisi analizinin değerlendirilmesinde güçlükler yaşanabildiği Leishmania suşları arasındaki kDNA polimorfizminin erime sıcaklığının değişmesine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tekrarlanabilirliği en üst düzeye çıkarmak için kDNA real-time PCR'ın standardizasyonunun gerektiği belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda uyguladığımız real-time PCR'ın sonucu amplifikasyon eğrisi ile değerlendirilmekte, erime eğrisi analizi yapılmamaktadır. Ayrıca ticari bir kit kullanıldığı için testin standardizasyon sorunu yaşanmamıştır. Örneklerden DNA elde edildikten sonra bekletilmeden PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiş, DNA örnekleri testin tekrarlanması gerektiği durumlarda kullanılmak üzere -200C'de saklanmıştır. Bu şartlarda saklandığı için DNA'nın parçalanması sorunu ile karşılaşılmamış, bu nedenle PCR ile daha yüksek pozitiflik oranları elde edildiği düşünülmüştür.

Lemrani ve ark.'nın çalışmasında biyopsi örneklerinin %69,2'si kültür yöntemi ile, %84,6'sı PCR ile pozitif olarak belirlenmiştir. Elde edilen iki yalancı negatif sonucun PCR inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca kütanöz leishmaniasis şüphesi olan ancak doğrulanamayan 13 biyopsi örneği daha her iki yöntemle değerlendirilmiş, bunların %46,15'i PCR ile pozitif olarak saptanırken, NNN ile negatif olarak değerlendirilmiştir. Özellikle konvansiyonel tekniklerin hastalığı tespit edemediği durumlarda, kütanöz leishmaniasis tanısında alternatif bir yöntem olarak PCR'ın değerli olduğu vurgulanmıştır (11). Bizim çalışmamızda real-time PCR ile yalancı negatif sonuç elde edilmemiş, altı örnek kültür yöntemiyle negatif, PCR ile pozitif olarak belirlenmiştir. Kültür yöntemiyle parazitlerin çoğaltılabilmesi için canlılıklarını sürdürebilmeleri gerekmektedir. Ancak PCR ile parazitin DNA'sı saptandığı için, canlı parazit varlığına ihtiyaç duyulmamaktadır. Ayrıca parazitemi oranı düşük olan örneklerde kültürde her zaman üreme olamamakta, bu durum yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir (9).

Imran Al-Mosa ve ark.'nın çalışmasında yara aspiratı örneklerinin %57,8'i NNN ile %94,7'si PCR ile pozitif olarak belirlenmiştir. PCR'ın konvansiyonel yöntemlere kıyasla tanı hızını ve duyarlılığını artırdığı, ayrıca tür ayırımına da imkân verdiği bildirilmiştir (15). Pourmohammadi ve ark.'nın çalışmasında deri kazıntısı örneklerinin %50,7'si NNN ile %93,6'sı PCR ile pozitif bulunmuştur. PCR'ın paraziti saptamada daha başarılı olduğu belirlenmiştir. Kültür sonucunun ise daha önceki çalışmalardan düşük olarak belirlenmesinin, besiyerinde kullanılan malzemelerin türü ve fungal veya bakteriyel kontaminasyonlar gibi bazı teknik problemlerden etkilenmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (16). Thomaz-Soccol ve ark.'nın çalışmasında deri kazıntısı örneklerinin %46,67'si NNN besiyeri ile %100'ü PCR ile pozitif olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da parazitin kültürde izole edilmesinin zaman alıcı olduğu ve iyi bir antisepsi sağlanmazsa özellikle mantar kontaminasyonunun oluşabileceği vurgulanmıştır (20). Klinik örneklerin

besiyerine ekilmesi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi besiyerinde bakteri ve/veya mantar kontaminasyonuna bağlı olarak parazitin üremesinin baskılanması ve besiyerindeki üremenin değerlendirilememesidir. Ancak çalışmamızda kültür ekimi sırasında aseptik koşullara azami dikkat gösterilmesi nedeniyle çalışılan örneklerin hiçbirinde bakteri ve/veya mantar kontaminasyonuna rastlanmamıştır.

Qader ve ark.'nın çalışmasında yara aspiratı örneklerinin %22,22'sinin mikroskopi ile pozitif olarak belirlenmesine karşın, sadece %33,33'ünün NNN besiyeri ve PCR ile pozitif sonuç verdiği belirlenmiştir. Özellikle kütanöz leishmaniasis olgularının klinik olarak farklı deri hastalıklarına benzemesi nedeniyle yanlış tanı alabileceği, bu nedenle PCR gibi parazitin tür ayırımına da olanak veren özgül tanı yöntemlerinin kullanılması gerektiği, ayrıca özellikle birden fazla *Leishmania* türünün birlikte bulunduğu bölgelerde tedavi protokollerinin sadece klinik olarak değil, hastalığa neden olan türlerin teşhisine de önem verilerek yapılması gerektiği belirtilmiştir (21). Birçok paraziter hastalıkta olduğu gibi leishmaniasiste de hastaya sadece tanı koymanın yeterli olmadığı, tedaviyi yönlendirmek için tür düzeyinde tanımlamanın da giderek daha fazla önem kazandığı görülmektedir. Bu nedenle moleküler yöntemlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Çalışılan örnek çeşidinin test sonuçlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalara göz atıldığında, kemik iliği örneklerinde PCR pozitifliğinin kan örneklerinden daha düşük oranda saptandığı görülmektedir. Georgiadou ve ark.'nın çalışmasında visseral leishmaniasis hastalarına ait örneklerle retrospektif bir analiz yapılmış, periferik kan, kemik iliği veya her iki örnekte sırasıyla hastaların %91, %72 ve %100'ünde PCR'ın duyarlı olduğu gösterilmiştir. PCR'ın uzun süreli ilaç etkinliğini izlemek ve nüksleri tanımlamak için faydalı olduğu belirtilmiştir (14). Fraga ve ark.'nın çalışmasında örnek türüne göre PCR'ın duyarlılığı değerlendirildiğinde periferik kan

örneklerinin %95,6'sında, kemik iliği örneklerinin ise %91,1'inde parazit DNA'sının saptanabildiği belirlenmiştir. Kemik iliği örneklerinin PCR ve kültür sonuçları karşılaştırıldığında %26,7'sinin kültür ile, %91,1'inin PCR ile pozitif olduğu bildirilmiştir. Visseral leishmaniasis tanısında invaziv olmayan bir yöntem kullanılması açısından PCR'ın uygun olduğuna karar verilmiştir (7). Çalışmamızda PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak uyumsuz sonuç alınan örnekler değerlendirildiğinde her iki yöntemin aynı örnek çeşidiyle çalışıldığı örneklerin yanı sıra, farklı örnek çeşidiyle çalışılan örneklerin de olduğu dikkati çekmiştir. İki yara aspiratı örneği PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak değerlendirilirken, bir deri kazıntısı örneği PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2). Kütanöz leishmaniasis olgularında özellikle hastalığın kronikleşen dönemlerinde lezyonda parazit sayısının ve canlılığının giderek azaldığı bilinmektedir. İncelenen örnekte çok az miktarda parazit olması durumunda kültürde üreme çok geç olmakta veya hiç üreme olmamaktadır. PCR ise çok düşük parazitemi oranlarında bile paraziti saptayabilmektedir. Ayrıca kültür ile canlı parazit varlığında tanı konulabilmesine karşılık, PCR parazite ait DNA'yı saptayabilmekte ve canlı parazite gerek duyulmamaktadır (9). Elde ettiğimiz sonuçların örnek çeşidinden değil, bu nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda bir kemik iliği örneği PCR ile pozitif, kültür ile negatif olarak belirlenmiştir. Bir hastaya ait tam kan örneği PCR ile pozitif, aynı hastanın kemik iliği örneği kültür ile negatif olarak belirlenmiştir. Bu durumun örnekte çok az miktarda parazit varlığında kültürde üremenin olmaması, ancak PCR'ın çok az sayıdaki paraziti saptayabilmesi nedeniyle ortaya çıkabileceği ve yine örnek çeşidi kaynaklı olmadığı düşünülmüştür .

Uzun yıllardır visseral leishmaniasiste kanda

parazitlerin olmadığı ya da çok az miktarda olduğu düşünülmekte, bu nedenle buffy coat örnekleriyle elde edilen sonuçlara şüpheyle yaklaşılmaktaydı. Son yıllarda kemik iliği aspiratlarında daha önce uygulanmış olan moleküler yöntemler periferik kan örneklerinde *Leishmania* DNA'sının saptanması için adapte edilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (7). Çalışmamızda örnek çeşidinin elde edilen sonuçlara etkisi değerlendirildiğinde, PCR ile çalışılan 14 tam kan örneğinin pozitif sonuç vermesi nedeniyle bu örnek çeşidinin ekstraksiyon ve amplifikasyonunda sorun yaşanmadığı, kemik iliği örnekleri kadar güvenilir sonuç verebildiği düşünülmüştür. Bu sonuç hasta için zahmetli bir yöntem olan kemik iliği örneği yerine tam kan örneği ile tanı koymanın mümkün olabileceğini göstermektedir. Ancak örnek sayısının az olması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varmanın güç olduğu göz ardı edilmemelidir.

Hızlı ve doğru tanı ile hastaya zamanında ve etkin ilaç tedavisinin uygulanması hem hastanın prognozuna olumlu yönde etki edecek, hem de hastalığın toplumda yayılmasını engelleyecektir. Bu nedenle her laboratuvar kendi personel kapasitesi, maddi ve fiziki koşullarını göz önünde bulundurarak, tanıda kullanılan yöntemlerin ve incelenecek olan klinik materyalin cinsi, hastanın parazit yükü gibi faktörlere bağlı olarak birden fazla yöntemi bir arada kullanarak tanı kapasitesini artırmaya çalışmalıdır. Gözden geçirilen yayınlar ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin farklı olması nedeniyle, özellikle düşük parazitemi oranına sahip olgularda parazitin üretilmesini sağlayan kültür veya parazit DNA'sının çoğaltılmasını sağlayan PCR yöntemlerinin bir arada kullanılmasının, bu yöntemlerin tek başlarına kullanıldıklarında elde edilecek sonuçlardan daha güvenilir olacağı ve hastalığın tanı şansını artıracacağı kanaatine varılmıştır.

## REFERENCES

1. Singh S, New developments in diagnosis of leishmaniasis, *Indian J Med Res* 2006; 123:311-30.
2. Öztoprak N, Aydemir H, Pişkin N, Seremet Keskin A, Araslı M, Gökmen A, Çelebi G, Külekçi Uğur A, Taylan Özkan A, Zonguldak'ta Erişkin Viseral Leişmanyaz Olgusu, *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 671-7.
3. Sayili A, Taylan Ozkan A, Schallig HDFH, Case Report: Pediatric Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum* in Northern Cyprus, *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95(6): 1386-8.
4. Dinçer D, Arca E, Koç E, Topal Y, Taylan Özkan A, Çelebi B, Ülkemizin Endemik Olmayan Bir İlinde (Ankara) Saptanan *Leishmania infantum*'a Bağlı Bir Kütanöz Leişmanyazis Olgusu, *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 499-506.
5. Malatyalı E, Özçelik S, Gürsoy N, Kekik (Thymus vulgaris), kimyon (Cuminum cyminum) ve mersin (*Myrtus communis*) bitkilerinden elde edilen yağların invitro antileishmanial etkileri, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66 (1): 7-13.
6. Çulha G, Doğramacı ÇA, Gülkan B, Savaş N, Kutanöz leishmaniasis ve Hatay İlindeki durumu, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71(4): 171-8.
7. Fraga TL, Brustoloni YM, Lima RB, Cavalheiros Dorval ME, Teruya Oshiro E, Oliveira J, Lyrio de Oliveira AL, Pirmez C, Polymerase Chain Reaction of Peripheral Blood as a Tool for the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in Children, *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2010;105(3):310-3.
8. Rahi AA, Nsaif S, Hassoni JJ, Ali MA, Hamza HA, Comparison of Diagnostic Methods in Cutaneous Leishmaniasis in Iraq, *Am J BioSci* 2013;1(1):1-5.
9. Ertabaklar H, Çalışkan SÖ, Boduç E, Ertuğ S, Kutanöz Leişmanyazis Tanısında Direkt Mikroskopisi, Kültür ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemlerinin Karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2015;49(1):77-84.
10. Nsaif AL-Hucheimi S, Sultan BA, Al-Dhalimi MA, Abdullah Mahmood T, Tracking of Ceotaneous Leishmaniasis by Parasitological, Molecular and Biochemical Analysis, *Kufa J Nursing Sci* 2015;5(1):1-10.
11. Ilemrani M, Hamdi S, Laamrani A, Hassar M, PCR Detection of *Leishmania* in Skin Biopsies, *J Infect Developing Countries* 2009; 3(2):115-22.
12. Zakai HA, Cutaneous Leishmaniasis (CL) in Saudi Arabia: Current Status, *J Adv Lab Res Biol* 2014;5(2):29-34
13. El Hassan AM, Cutaneous Leishmaniasis in Al-Ahsa Oasis in Saudi Arabia and in Sudan: A Comparative Study, *Saudi J Med Med Sci* 2013;1(2):64-71
14. Georgiadou SP, Makaritsis KP, Dalekos GN, Leishmaniasis Revisited: Current Aspects on Epidemiology, Diagnosis and Treatment, *J Translat Intern Med* 2015;3(2):43-50
15. Imran AL-Mosa MA, The best method for Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis and Identification of the Causative *Leishmania* Species in Al-Najaf Governorate by Using PCR Assay, *Int J Adv Res* 2015;3(5):226-33
16. Pourmohammadi B, Motazedian MH, Hatam GR, Kalantari M, Habibi P, Sarkari B, Comparison of Three Methods for Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis, *Iranian J Parasitol* 2010;5(4):1-8
17. Abda IB, de Monbrison F, Bouslimi N, Aoun K, Bouratbine A, Picot S, Advantages and Limits of Real-time PCR Assay and PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism for the Identification of Cutaneous *Leishmania* Species in Tunisia, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011;105(1):17-22
18. Daldal N, Taylan Özkan A, Etkene Yönelik Tanı Yöntemleri, Korkmaz M, Ok ÜZ (eds) In: Parazitolojide Laboratuvar Yöntem, Yorum, Akreditasyon, Meta Basım, İzmir, 2011:87-117
19. Profeta Luz ZM, da Silva AR, de Oliveira Silva F, Caligorne RB, Oliveira E, Rabello A, Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. from patients with cutaneous leishmaniasis, *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2009;104(1):62-6
20. Thomaz-Soccol A, Mocellin M, Mulinari F, de Castro EA, de Queiroz-Telles F, de Souza Alcântara F, Bavaresco MT, Hennig L, Andraus A, Luz E, Thomaz-Soccol V, Clinical Aspects and Relevance of Molecular Diagnosis in Late Mucocutaneous Leishmaniasis Patients in Paraná, Brazil, *Braz Arch Biol Technol* 2011, 54(3): 487-94
21. Qader AM, Abood MK, Bakir TY, Identification of *Leishmania* Parasites in Clinical Samples Obtained from Cutaneous Leishmaniasis Patients Using PCR Technique in Iraq, *Iraqi J Sci* 2009;50(1):32-6

# Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları

## Histopathological results of high risk HPV DNA detected patients

Güven GÜNEY<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Çorum ili sağlık müdürlüğü tarafından 2016-2017 yılları arasında Ulusal HPV tarama programı kapsamında Çorum ili genelinde HPV DNA taraması yapılan ve pozitiflik saptanması nedeni ile hastanemizde kolposkopik biyopsi işlemi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları ile HPV subtiplerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya HPV DNA pozitifliği nedeni ile kolposkopik biyopsi işlemi yapılan 30-65 yaş arasındaki kadınların tamamı dahil edildi. HPV tipleri tip 16, 18 ve diğerleri olarak üç kategoriye ayrıldı. Kolposkopik biyopsi materyallerine ait patoloji sonuçları normal / düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitel lezyon (HSIL) olarak kategorize edildi.

**Bulgular:** 212 hastaya HPV DNA pozitifliği saptanması nedeni ile kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi yapıldı. HPV tiplerine göre bu sayı dağıtıldığında HPV tip 16,18 ve diğerlerinde sırası ile 126, 13 ve 73 olarak dağılmaktaydı. Kolposkopi sonucunda 63 hastada (%30) LSIL, 56 hastada (%26) (HSIL) saptanırken 93 hastada (%44) displazi saptanmadı. HPV tiplerine göre bu sayı dağıtıldığında ise HPV tip 16, 18 ve diğerlerinde LSIL sırası ile 32 (%28), 3

### ABSTRACT

**Objective:** In our study, it was aimed to compare histopathologic results and HPV subtypes of the patients who were performed colposcopy because of detected HPV DNA positivity in National HPV Screening Program between 2016-2017 years in Çorum province.

**Methods:** All women aged 30-65 years who performed colposcopic biopsy cause of HPV DNA positivity were included in the study. HPV types were divided into three categories as types 16, 18 and others. Pathology results of colposcopic biopsy materials were categorized as Normal, Low grade squamous intraepithelial lesion (CIN I) and high grade squamous intraepithelial lesion (CIN II/III).

**Results:** A total of 212 patients detected HPV DNA positivity, were performed cervical biopsy accompanied by colposcopy. When distributed according to HPV types; HPV types 16, 18 and others were found to be positive in 126, 13 and 73 individuals, respectively. As a result of colposcopy, HSIL were detected in 63 patients (29%), LSIL were detected in 56 patients (26%) and no dysplasia was detected in 93 patients (44%). LSIL were detected in 32 (28%) patients with HPV 16, in 3 (24%) patients with HPV 18 and in 20 (28%) patients with other types. HSIL were detected in 39 (31%) patients with HPV 16, in

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Güven GÜNEY

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Çorum - Türkiye

Tel : +90 553 979 07 72

E-posta / E-mail : dr.guvenguney61@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 14.03.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.73555

Güney G. Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları.  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 321-328

(%24), 20 (%28) iken, HSIL sırası ile 39 (%31), 6 (%46), 11 (%15) saptandı. LSIL ve HSIL ayrımı yapmaksızın displazi saptanma yüzdeleri HPV tip 16,18 ve diğerlerinde sırası ile 79 (%62.6), 9 (%69.2), 31 (%42) olarak saptandı. Hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında displazi saptanma yüzdesinin yaş ile beraber arttığı ve 60-65 yaş aralığında % 68 e ulaştığı görüldü.

**Sonuç:** HPV 16 ve 18 pozitif saptanan hastaların kolposkopik biyopsilerinde displazi saptanma riski diğer subtiplere oranla daha yüksek olduğundan bu hastaların mutlaka kolposkopik biyopsi ile değerlendirilmesi gereklidir. HPV DNA insidansı toplumda yaş ilerledikçe azalmaktadır ancak özellikle 5. ve 6. dekatta HPV pozitifliği saptanması durumunda bu hastalara ivedilikle kolposkopi işlemi yapılmalıdır çünkü yaş ilerledikçe displazi saptanma yüzdesi artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** HPV, serviks, kolposkopik biyopsi, displazi

6 (46%) patients with HPV 18 and in 11 (15%) patients with other subtypes. The percentages of dysplasia (HSIL + LSIL ) were found 79 (62,6%) in HPV 16, 9 (69.2%) in HPV 18 and 31 (42%) in other subtypes. Patients were evaluated according to age range. A positive correlation between the detection rate of dysplasia and age was observed and it was observed that this ratio reached to 68% in the age range of 60-65 years.

**Conclusion:** The probability of detecting dysplasia in colposcopic biopsies of patients with positive HPV 16 and 18 are higher than other subtypes. Therefore, these patients have to be absolutely evaluated with colposcopic biopsy. The incidence of HPV DNA decreases with age. However, colposcopy have to be performed immediately when HPV positivity is detected especially in the 5th and 6th decades because the percentage of dysplasia detection increases with age.

**Key Words:** HPV, cervix, colposcopic biopsy, dysplasia

## GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen 3. kanser olup önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (1). Bir çok epidemiyolojik ve moleküler çalışma ile gösterilmiştir ki *Human papilloma virus* (HPV) serviks kanserinin ana nedenidir ve tüm serviks kanserlerinin %90'ından fazlasında pozitif bulunmaktadır. (2-5) HPV nin invaziv kansere yol açması prekanseröz lezyonlar üzerinden olmakta ve uzun bir zaman gerekmektedir. Bu nedenle HPV tarama programları ile invaziv kanser gelişmeden gerekli önlemler alınabilmektedir (6). Servikal kanser ve prekürsör lezyonları ile ilişkisine bağlı olarak yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Yüksek riskli HPV ler tip 16,18, 31, 33 ,34 ,35 ,39 ,45 ,51 ,52 ,56 ,58 ,59 ,66 ,68 ve 70 dir. ( 7 ) Ulusal rehberlerde ; HPV tip 16 ve 18 pozitif saptandığı veya diğer yüksek riskli subtiplere servikal

smear materyalinde atipik değişikliklerin eşlik ettiği durumlarda hastalara tanı amaçlı kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir.

Biz bu çalışmamızda “Ulusal HPV tarama programı” kapsamında servikte HPV pozitifliği saptanan ve bu nedenle kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarını geriye yönelik olarak değerlendirmeyi ve HPV tipleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya; Çorum ili genelinde 1 ocak 2016- 31 aralık 2017 yılları arasında ulusal tarama programı kapsamında yüksek riskli HPV DNA pozitifliği saptanması nedeni ile Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kolposkopi



eşliğinde servikal biyopsi örnekleme yapılan hastaların tamamı dahil edildi. Hastaların HPV subtipleri Çorum ili sağlık müdürlüğü kanser birimi ile resmi yazışmalar yapılarak belirlendi ve HPV 16, 18 ve diğer olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Hastalara ait servikal biyopsilerin histopatolojik sonuçları patoloji raporları üzerinden belirlendi. Servikal biyopsilerin histopatolojik sonuçları düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon/ LSIL (CIN I) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon /HSIL (CIN II/III) ve doğal olmak üzere üç kategoriye ayrıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normallik sağlanmadığı görüldü ve grup ortalamaları karşılaştırmaları için Kruskal Wallis testi kullanılmış olup verilerin sonuçları ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum ile yüzde şeklinde gösterildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $P < 0,05$  kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS programı 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) versiyonu kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Hitit Üniversitesi girişimsel olmayan etik kuruldan 2018-122 karar numarası ile alındı.

## BULGULAR

Ulusal kanser tarama programı kapsamında Çorum ili genelinde 2016 -2017 yılları arasında toplam 23.010 kadında HPV DNA taraması gerçekleştirildi .817 (%3.5) kadında HPV DNA pozitif olarak saptandı ve 212 (%25.9) hastadan kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi alındı.Bu hastalarda HPV subtip dağılımı HPV 16,18 ve HPV diğerde sırası ile 126,13 ve 73 idi (Tablo 1).

HPV 16 pozitifliği saptanan 126 hastanın servikal biyopsi sonucunda 39 (%31) hastada HSIL, 40 (%32) hastada LSIL saptanırken, 47 (%37) hastada ise displazi saptanmadı. HPV 18 pozitifliği saptanan 13 hastanın kolposkopik biyopsi sonucunda 6 (%46) hastada HSIL, 3 (%24) hastada LSIL saptanırken 4 (%30) hastada ise displazi saptanmadı. HPV diğer pozitifliği saptanan 73 hastanın kolposkopik biyopsi sonucunda 11 (%15) hastada HSIL, 20 (%28) hastada LSIL saptanırken 42 (%57) hastada ise displazi saptanmadı. (Tablo 1) LSIL veya HSIL ayrımı yapmaksızın displazi saptanma yüzdesi HPV 16, 18 ve HPV diğerde sırası ile 79 (%63) , 9 (%70) , 31 (%43) idi (Tablo 1).

HSIL saptanan hastaların yaş ortalamaları HPV 16, 18 ve HPV diğer gruplarında sırası ile 44 ( $\pm 10.18$ ) , 43

**Tablo 1.** HPV Tiplerine göre kolposkopik biyopsilerin histopatolojik sonuçları

	İnflamasyon	LSIL	HSIL	Displazi (HSIL+LSIL)
HPV tip 16 n=126 ( %100 )	47 (%37)	40 (%32)	39 (%31)	79 (%63)
HPV tip 18 n=13 ( %100 )	4 (%30)	3 (%24)	6 (%46)	9 (%70)
HPV diğer n=73 ( %100 )	42 (%57)	20 (%28)	11 (%15)	31 (%43)
Total n=212 ( %100 )	93 (%44)	63 (%30)	56 (%26)	119 (%56)

Kullanılan sayılar hasta sayısını ve yüzdeleri göstermektedir.

( $\pm 10.07$ ) ve 46 ( $\pm 9.34$ ) yaş olarak belirlendi. HPV 16 ve 18 saptanan hastaların yaş ortalamaları daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LSIL saptanan hastaların yaş ortalamaları ise HPV 16, 18 ve HPV diğer gruplarında sırası ile 46 ( $\pm 9.88$ ), 49 ( $\pm 10.07$ ) ve 45 ( $\pm 8.84$ ) yaş olarak belirlendi ve bu üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.396$ ) (Tablo 2)

LSIL saptanan hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında HPV 16 ve HPV diğerde en fazla hasta 40-49 yaş aralığında iken, HPV 18 de ise 50-59 yaş aralığında idi. (Grafik 1) HSIL saptanan hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında ise HPV 16 ve HPV diğerde en fazla hasta 30-39 yaş aralığında iken, HPV 18 de ise 40-49 yaş aralığında idi (Grafik 1). HPV subtip ayrımı yapılmaksızın hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında LSIL saptanan hastaların %33'ü

40-49 yaş aralığında saptanırken, HSIL saptanan hastaların %39'u 30-39 yaş aralığında idi (Grafik 1). LSIL/HSIL ve subtip ayrımı yapılmaksızın hastalar yaş aralığında göre dağıtıldığında displazi saptanan hastaların %34'ü 30-39 yaş aralığında iken %10 u , 60-65 yaş aralığında idi. (%10) (Tablo 3)

Kolposkopik biyopsi işlemleri yaş aralıklarına göre dağıtıldığında 79 hasta ile en sık kolposkopik biyopsi işlemi 30-39 yaş aralığındaki hastalara yapılmıştır. LSIL saptanma yüzdesi karşılaştırıldığında subtip ayrımı yapılmaksızın LSIL vakalarının %38 ile 50-59 yaş aralığında saptanmıştır. HSIL saptanan vakaların %32'si 60-65 yaş aralığındadır (Grafik 1 ). LSIL/HSIL ayrımı yapılmaksızın displazinin en yüksek yüzde ile saptandığı yaş aralığı %68 ile 60-65 yaş aralığıdır ve displazi saptanma yüzdesi yaş ile giderek artmaktadır (Grafik 1).

Tablo 2. Displazi saptanan Hastaların yaş ortalamalarının HPV tiplerine göre karşılaştırılması

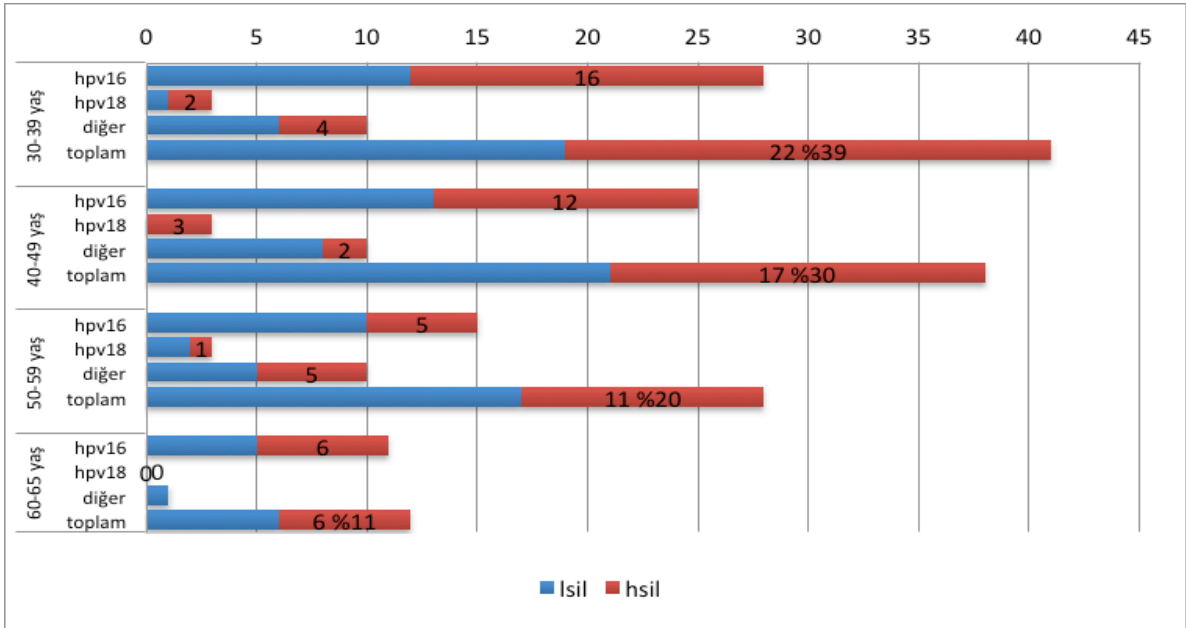
	LSIL	HSIL
HPV 16	Min:30 Mak:62 Ort:46.18 ( $\pm 9.88$ )  Ortanca:45	Min:31 Mak:65 Ort:44.54 ( $\pm 10.18$ )  Ortanca:42
HPV 18	Min:39 Mak:59 Ort:49.64 ( $\pm 10.07$ )  Ortanca:51	Min:35 Max:52 Ort:43 ( $\pm 10.07$ )  Ortanca:45
HPV Diğer	Min:31 Mak:62 Ort:45.05 ( $\pm 8.84$ )  Min:31 Mak:62 Ortanca:45	Min:33 Mak:57 Ort:46.55 ( $\pm 9.34$ )  Min:33 Mak:57 Ortanca:46
P değeri *	0.396	0.643

\*Kruskal wallis testi min:Minimum Mak:Maksimum



Tablo 3. LSIL/HSIL ayrımı yapılmadan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	30-39 yaş	40-49 yaş	50-59 yaş	60-65 yaş
LSIL/HSIL	41 (% 34)	38 (%32)	28 (%24)	12 (%10)
N=119				



Grafik 1. HSIL ve LSIL saptanan hasta sayılarının yaş aralıklarına göre dağılımı

## TARTIŞMA

HPV tüm dünyada en sık rastlanan seksüel geçişli hastalıklardan biri olup önemli bir toplum sağlığı sorunudur. HPV'nin 200'den fazla subtipi tanımlanmıştır. Servikal kanser ve prekürsör lezyonları ile ilişkisine bağlı olarak yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Yüksek riskli HPV ler tip 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70 dir (7). Tüm dünyada ve Türkiye'de HPV DNA taramalarında en sık rastlanan HPV subtipi tip 16

dır ( 8-16 ). Bizim çalışmamızda da kolposkopi yapılan 212 hastanın 126'sı (%59 ) HPV 16 pozitif hastalardan oluşmakta idi. Bunun nedeni hem HPV tip 16'nın en sık saptanan tip olması hem de tedavi rehberlerde HPV 16 ve 18 saptandığında doğrudan kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmasının önerilmesi olabilir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hastalardaki viral yük direk olarak displazinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Kantitatif tip PCR ile yapılan çalışmalarda HPV tip 16,18, 31, 33 ve 45'in diğer tiplere göre

çok daha fazla miktarda viral yük oluşturduğu saptanmıştır. Bu subtipler ile enfekte olan hastalarda displazi görülme riski ve displazinin şiddeti daha fazla olmaktadır (17, 18). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi destekler nitelikte olup HPV 16 ve 18 saptanan hastaların biyopsilerinde HSIL saptanma oranı diğer HPV subtiplerine oranla çok daha fazladır (Tablo 1). Yani HPV 16 ve 18 diğer tiplerden daha fazla miktarda HSIL'ye neden olmakta bunun nedeni de bu subtiplerin viral yükünün daha fazla olması ve sonuç olarak da hastalığın daha ağır seyretmesi olabilir.

Servikal displazi ve kanserin gelişiminde HPV subtipi kadar önemli olan bir diğer faktörde yaştır (19,20). Servikal displazilerin büyük çoğunluğu skuamokolumnar bileşmeden başlamaktadır. Bu bölgedeki metaplastik değişiklik HPV enfeksiyonu için önemli risk oluşturmaktadır. Skuamokolumnar bileşkedeki metaplastik değişiklikler puberte ve ilk hamilelikte en fazladır. Bu nedenle HPV enfeksiyonun bulaşının en sık yaşandığı yaş aralığı 18-30 dur. 30 yaşından sonra ise bulaş riski giderek azalmaktadır. Servikal kanser görülme sıklığı ise 35 yaşından sonra pik yapmaktadır (7). Bunun nedeni ise HPV nin displaziye neden olması için uzun bir süreye ihtiyaç duymasındır. Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması subtiplere göre karşılaştırıldığında LSIL ve HSIL saptanan hastaların yaş ortalamalarının 4. dekatta olduğu ve üç grup arasında da istatistiksel olarak bir fark saptanmadığı görüldü ( Tablo 2).

HPV enfeksiyonu her yaşta görülebilmekle birlikte Türkiye'de en sık görülme yaşı 30-39 yaş aralığıdır. Murat G ve ark ile Mehmet K. ve ark yaptıkları çalışmalarda da en sık pozitiflik saptanan yaş aralığı 30-39 olarak saptanmış olup yaklaşık %4.2 civarındadır. HPV pozitifliği oranı yaş ilerledikçe azalmakta olup 60-65 yaş aralığında % 3 civarına inmektedir (8, 9). Bizim çalışmamızda da LSIL ve HSIL saptanan hastalar dekatlara göre dağıtıldığında displazinin 30-39 yaş aralığında %39 oranında olduğu ve yaş ilerledikçe

hasta sayısının azaldığı görülmüştür (Tablo 2, Grafik 1). Bunun nedeni HPV pozitifliğinin en sık bu yaş grubunda saptanması ve yaş ile birlikte giderek azalması dolayısıyla da bu yaş grubundaki hastalara daha fazla kolposkopi yapılması olarak değerlendirilmiştir. Servikal kanser veya displazi gelişimi için yüksek riskli HPV varlığı ve yaşın dışında diğer bir önemli risk faktörü de virüsün vücutta bulunma süresidir. HPV virüsü servikte bazal hücrelerde replike olmakta ve displazi ortaya çıkarması için uzun bir latent süreye ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle displazilerin ve invaziv karisnomların çoğunluğu 35 yaş sonrasında görülmektedir (19, 20). Bizim çalışmamızda da kolposkopi yapılan hastaların sayısı 3. ve 4. dekatta en fazla iken ,hastalarda displazi saptanma yüzdesi ise yaş ile birlikte artmaktadır. 30-39 yaş aralığında, kolposkopik biyopsilerde displazi (LSIL+HSIL) %52 oranında saptanırken bu oran yaş ile birlikte artarak 60-65 yaş aralığında % 68 e ulaşmaktadır (Grafik 1). Yani toplumda HPV insidansı yaş ilerledikçe azalırken, HPV saptanan hastaların biyopsilerinde displazi saptanma oranı yaş ilerledikçe artmaktadır.

HPV tarama testleri erken teşhis için çok önemli olmakla birlikte sekonder profilaktik yöntemlerdir; yani var olan enfeksiyonu erken teşhis edip invaziv kansere yol açmadan tedavi edilmesi hedeflenmektedir. HPV enfeksiyonunda primer korunmada en etkili yöntem HPV aşısıdır. HPV aşısının var olan enfeksiyona sahip kişilerde etkili olmadığı ancak henüz enfeksiyon ile karşılaşmamış kişilerde ise büyük oranda profilaktik olduğu belirtilmektedir (21). Amerikan bağışıklama uygulamaları danışma komitesi (ACIP) kız çocuklarının 11-12 yaşlarında rutin olarak HPV aşılmasını önermektedir (22). Çalışmamızda elde edilen ve Türkiye'deki diğer veriler ile de benzerlik gösteren % 3.5 lik HPV pozitiflik oranı da göz önüne alındığında HPV aşısının önemi daha da anlaşılmaktadır (8).

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol* 2016;68(1):73-84.
3. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis* 2017 Jan 31;17(1):107. doi: 10.1186/s12879-017-2223-1.
4. Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, Moriya T, Mikami Y, Iihara K, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2017 Mar;27(3):523-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000898.
5. Fernandez AF, Rosales C, Lopez-Nieva P, Graña O, Ballestar E, Roperio S, et al. The dynamic DNA methylomes of double-stranded DNA viruses associated with human cancer. *Genome Res* 2009 Mar;19(3):438-51. doi: 10.1101/gr.083550.108.
6. Ghosh S, Seth S, Paul J, Rahman R, Chattopadhyay S, Bhadra D, et al. Evaluation of Pap smear ,high risk HPV DNA testing in detection of cervical neoplasia with colposcopy guided or conventional biopsy as gold standard.int J Healthcare Biomed Res 2014;2(2) :192-7.
7. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003 Jan;16(1):1-17. Review. PubMed PMID: 12525422.
8. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dunder S, Boztas G, Semra Turan H, ve ark. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer* 2018 May 1;142(9):1952-8. doi: 10.1002/ijc.31212. Epub 2017 Dec 23.
9. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, Nayki UA, Nayki C, Ata N, et al. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017;21(3):218-23. doi: 10.5114/wo.2017.69591. Epub 2017 Sep 29.
10. Zhao XL, Hu SY, Zhang Q, Dong L, Feng RM, Han R, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. *J Gynecol Oncol* 2017 Jul;28(4):e30. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e30.
11. Dinc B, Rota S, Onan A, Bozdayi G, Taskiran C, Biri A, ve ark. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010 Jan-Feb;14(1):19-23.
12. Luo HX, Du H, Liu ZH, Zhang LJ, Wang C, Wu RF. Evaluation of CIN2+ /CIN3+ risk of different HPV subtypes infection combined with abnormal cytology status. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018 Mar 23;40(3):232-8. doi: 10.3760/cma.j.isn.0253-3766.2018.03.015. Chinese.
13. Xiaolin L, Xiaojie W, Feiyun Z, Haiyan Z, Xuejie Z, Jianqin Y. Comparison of human papillomavirus genotype distributions in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Biomedical Research* 2017; 28 (5):2284-9.
14. Tezcan S, Ozgur D, Ulger M, Aslan G, Gurses I, Serin MS, ve ark. Human papillomavirus genotype distribution and E6/E7 oncogene expression in Turkish women with cervical cytological findings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(9):3997-4003.
15. de Oliveira GR, Vieira VC, Ávila EC, Finger-Jardim F, Caldeira TD, Gatti FA, et al. Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017 Jul;112(7):492-8. doi: 10.1590/0074-02760160530.

16. Li K, Yin R, Li Q, Wang D. Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in Western China. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jul;96(29):e7304. doi: 10.1097/MD.0000000000007304.
17. Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, et al . Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991; 65:2254-60.
18. zur Hausen, H. Human genital cancer: synergism between two virus infections and or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982 ii:1370-2.
19. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am. J Obstet Gynecol* 2000; 182:257-64.
20. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg S, Vermund H, Deltovitz JA, et al. Landesman. Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex. Transm. Dis.* 1996;23:333-41.
21. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2017;3:635-57.
22. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes and Control* 2002; 13: 839-46.

# Evaluation of rapid antigen test in child patients with group A streptococcal tonsillopharyngitis

## Çocuk hastalarda grup A streptokok tonsillofarenjitinde hızlı antijen testinin değerlendirilmesi

Fikriye MİLLETLİ-SEZGİN<sup>1</sup>, Erdal ÜNLÜ<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** The most frequently encountered diseases in childhood are the upper respiratory tract infections. Although in our country the most common agent of tonsillopharyngitis is viral, it ranks high in rates of unnecessary use of antibiotics. *Streptococcus pyogenes*, which is known as Group A streptococcus, is the most common bacterial agent of acute tonsillopharyngitis. The rate of Group A streptococcus causing cases of tonsillopharyngitis in children varies between 20%-40%. The gold standard for diagnosis of Group A streptococcus is the throat culture test. However, faster methods have been developed as it takes 24-48 hours to produce results. This study aims to evaluate the effectiveness of the rapid antigen test by comparing the results obtained from the rapid antigen detection test and throat culture test.

**Methods:** In this study, the results from 297 throat swab samples that had been sent to our laboratory with a diagnosis of tonsillopharyngitis, which belonged to patients who had presented to the pediatric diseases clinic between the dates of February 2017-January 2018, were retrospectively evaluated. With one of the samples, inoculation to sheep blood agar was performed for the throat culture test, and simultaneously, the rapid antigen test (TOYO, Turklab) was done on the

### ÖZET

**Amaç:** Çocukluk çağında en sık görülen hastalıklar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ülkemizde tonsillofarenjitin en sık etkeni virüsler olmasına rağmen gereksiz antibiyotik kullanımı üst sıradadır. Grup A streptokok olarak bilinen *Streptococcus pyogenes*; akut tonsillofarenjitin en sık bakteriyel etkenidir. Çocuklarda tonsillofarenjit vakalarına neden olan Grup A streptokok oranı %20 ile %40 arasında değişmektedir. Grup A streptokok için tanıda altın standart boğaz kültürüdür. Ancak sonuçlanmasının 24-48 saat sürmesinden dolayı hızlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu çalışmada hızlı antijen tarama testi sonuçları ile kültür sonuçları karşılaştırılarak hızlı antijen testinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada Şubat 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan tonsillofarenjit tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen 297 boğaz sürüntüsü örneğinin sonucu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Alınan örneklerden biri ile boğaz kültürü için koyun kanlı agara ekimi yapılmış, eş zamanlı diğer örnek ile hızlı antijen testi (TOYO, Turklab) çalışılmıştır. Kültürde üreyen beta hemolitik

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Ahi Evran University, School of Medicine, Kirsehir

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Ahi Evran University, School of Medicine, Kirsehir, Turkey



İletişim / Corresponding Author : Fikriye MİLLETLİ-SEZGİN

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi 40100 Kirsehir - Türkiye

Tel : +90 506 587 17 46 E-posta / E-mail : fikriye.sezgin@ahievran.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.04.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 04.01.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.54036

Milletli-Sezgin F, Ünlü E. Evaluation of rapid antigen test in child patients with group A streptococcal tonsillopharyngitis.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 329-334

other sample. For suspected growth of beta hemolytic colonies in the culture, bacitracin susceptibility and PYR tests were also carried out.

**Results:** A total of 297 patients were inspected with both culture test and rapid antigen test. The culture test was positive in 55 (18.5%) of the samples, and the rapid antigen test in 51 (17.1%). The rapid antigen test was determined to have a sensitivity of 83.6%, specificity of 97.9%, positive predictive value of 90%, negative predictive value of 96.3%, and accuracy of 95%.

**Conclusion:** The utilization of the rapid antigen test for the diagnosis of Group A *streptococcus* tonsillopharyngitis will help restrain unnecessary use of antibiotics. The prevention of resistance development with proper use of antibiotics is of importance. Based on the results of our study, the specificity of the rapid test is high, but its sensitivity is lower. For this reason, confirming negative results from the rapid antigen test with the culture test is necessary with regard to undertreatment and complications.

**Key Words:** Group A streptococcus, rapid antigen test, throat culture, tonsillopharyngitis

şüpheli kolonilerden basitrasin duyarlılığı ve PYR testi çalışılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 297 hastada kültür ile hızlı antijen testi de çalışılmıştır. Örneklerin 55 (%18.5)'inde kültür pozitif, 51 (%17.1)'inde hızlı antijen testi pozitif bulunmuştur. Hızlı antijen testinin duyarlılığı %83,6, özgüllüğü %97,9, pozitif kestirim değeri %90, negatif kestirim değeri %96,3, testin doğruluğu ise %95 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Grup A streptokok tonsillofarenjit tanısında hızlı antijen testinin kullanımı gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine katkı sağlayacaktır. Doğru antibiyotik kullanımı ile birlikte direnç gelişiminin önlenmesi de önemlidir. Çalışmamızın sonucuna göre hızlı testin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı daha düşüktür. Bu nedenle hızlı antijen testinde negatif bulunan sonuçların kültür ile doğrulanması eksik tedavi ve yan etki açısından gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Grup A streptokok, hızlı antijen testi, boğaz kültürü, tonsillofarenjit

## INTRODUCTION

Tonsillopharyngitis is most common causes of applying to a doctor among child patients (1). The causative microorganisms may be viral or bacterial. While viruses are the most common agents of tonsillopharyngitis in children younger than 3 years, the most predominant agent in children of ages 5-15 is *Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*, GAS) with a rate of 15-20% (2). When a patient with acute tonsillopharyngitis is encountered, the most important decision is to decide whether the agent is viral or bacterial. An accurate diagnosis is important for the prevention of serious complications such as acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis

as well as restraining the unnecessary use of antibiotics. Therefore, the microbiological diagnosis needs to be made quickly and accurately.

The gold standard test used for GAS in microbiology laboratories is the throat culture test. However, obtaining a report with throat culture takes up to 48-72 hours. As a result, fast antigen tests were developed. The most widely used rapid antigen tests are the lateral flow immunoassay or methods based on rapid immunochromatography (3). This study aims to evaluate the effectiveness of the rapid antigen test (RAT) we utilize in our laboratory by comparing it with the culture test.

## MATERIAL and METHOD

Throat swab samples obtained from patients who had been diagnosed with tonsillopharyngitis at the pediatric diseases clinic of our hospital between the dates February 2017-January 2018 were included in the study. Two throat cotton swab (Or-Bak, Turkey) samples were taken from the posterior pharynx and tonsils of the patients and sent to the microbiology laboratory. One of the samples was tested with the rapid antigen test (TOYO, Turklab) in accordance with the instructions of the manufacturer, while the other sample was inoculated to sheep blood agar and incubated for 48 hours at 37 °C. The presence of beta hemolytic colonies in the plates was investigated at the 24th and 48th hours. Identification was ensured by performing the PYR kit (Bioanalyse, Turkey) and bacitracin (Bioanalyse, Turkey) susceptibility tests on the suspected colonies. The chi-square test was used as a statistical method.

## RESULTS

Results from a total of 297 patients, of which 145 (44.5%) were female and 152 (55.5%) were male, were retrospectively evaluated in the study. The mean age was  $5.6 \pm 2.9$  years. GAS growth in throat cultures was detected in 55 of the 297 throat swab samples included in the study. While positive RAT results were obtained with only 46 of these samples that produced positive culture growth results, in 5 samples, only RAT was found positive (Table 1). It was determined in our study that the rapid antigen test had a sensitivity of 83.6% and specificity of 97.9%. The distribution of culture results based on sex demonstrated no significant differences ( $p > 0.05$ ). Regarding the distribution of patients with positive culture results based on age; 11 patients were younger than the age of 5, and 44 patients were in the 5-15 age range. The distribution of positive RAT and culture results based on seasons have been presented in Table 2.

**Table 1.** The comparison of results from culture-rapid antigen tests

Group A Streptococcus Detection		Rapid antigen test		
		Positive	Negative	Total
Culture	Positive	46	9	55
	Negative	5	237	242
	Total	51	246	297

**Table 2.** The evaluation of positive test results based on seasons

	Positive culture test %	Positive rapid test %
Winter	17 (30.9%)	21 (41.1%)
Spring	7 (12.7%)	8 (15.7%)
Summer	3 (5.5%)	3 (5.9%)
Fall	28 (50.9%)	19 (37.3%)
Total	55 (100%)	51 (100%)

## DISCUSSION

In children, rapid diagnosis and correct treatment of tonsillopharyngitis is important. Since GAS is the most common cause of bacterial tonsillopharyngitis where antibiotic treatment is necessary besides rare diseases such as diphtheria, tularemia, and Vincent angina, the main purpose is to identify cases of GAS tonsillopharyngitis. The rate of GAS was 18.5% in children according to the results of our study. When we reviewed the literature, the studies that were conducted in our country by Baris et al. in 2016 determined GAS positivity rates in children of ages 5-15 as 18.4%, and Saygili et al. as 14.4 for the same age range in the same year (3, 4). In the study they carried out in 2014, Altun et al. determined this rate as 24.6% in the 0-18 age range (5). Again in the 0-18 age range, the GAS positivity rate was identified as 25% in a study done by Gozukucuk et al. (6). In a study by Kucuk et al. where they compared the age ranges of 0-6 and 7-17, it was stated that the rate was as high as 35.9% in children of ages 7-17, compared to 19.4% in the younger group (7). When studies done abroad were investigated, this rate was found to vary between 21-48% (8). When we consider the results of our study, we can say that they are in accordance with other studies.

In the recent years, rapid antigen tests of lateral flow immunoassay and new generation tests based on rapid immunochromatography methods have been widely used in the diagnosis of GAS (8, 9). Throat culture, on the other hand, is the gold standard testing method in the diagnosis of tonsillopharyngitis (10). However, since requiring 24-48 hours for the results can increase the unnecessary use of antibiotics, the utilization of tests that produce results in 5-10 minutes attract attention. In our study, the TOYO (Turklab) rapid antigen test was evaluated by taking the culture method as a reference and its sensitivity was determined as 83.6%, specificity as 97.9%, positive predictive value as 90%, negative predictive value as 96.3%, and accuracy as 95%.

When studies done in our country were reviewed, varying rates were identified with different patient populations and kits (Table 3). Cohen et al. have reviewed studies that evaluated rapid antigen tests in children and reported the sensitivity of the tests to vary between 66-94% and their specificity to vary between 40-88% (8). 105 studies and approximately 116 different rapid antigen tests have been reviewed; the mean sensitivity of the rapid antigen tests was reported as 86%, and their specificity as 95% (9). In a study published in 2010, a meta-analysis of 24 studies published between the years 2000-2009 was performed and rapid antigen tests were determined to have a sensitivity of 65.5-96.4%, specificity of 68.7-99.3%, and positive and negative predictive values of 87.8-98% and 59.4-97.4% respectively (11).

The sensitivities and specificities of rapid tests can be impacted by certain factors. The most predominant one is the quality of the collected sample. When we review the literature, studies can be found that investigate the effects of inoculum size. In a study conducted by Lasseter et al., test sensitivity was reported to increase with an increasing inoculum size (12). In a study by Baris et al., samples from a group that demonstrated intense growth which produced positive culture test results but negative rapid test results were analyzed again with a different brand, and 30 of the 31 samples tested positive with the other brand. They explained this outcome by emphasizing that the sensitivity of the test depended on the kit that was used, independently of the effects of inoculum (4). No differences between samples were detected in our study with regard to rates of growth in the cultures.

It is a known fact that antibiotics are used frequently and inappropriately in Turkey (13). Particularly in children, tonsillopharyngitis is the most common cause of consulting to clinics and the wide use of antibiotics draws attention. Physicians were administered surveys in a study done in our country, and it was determined that a sore throat was the third



**Table 3.** The evaluation of the sensitivity and specificity outcomes of the kits compared to the culture test

Kit brand	Sensitivity %	Specifity %	Publication
INTEX Strep A Test II (INTEX Diagnostica, Muttentz, Schweiz)	89.7	97.2	Camurdan et al.,(15) 2008, Ankara
Quikvue Strep A (Quidel San Diego USA)	64.6	96.79	Gurrol et al. (16) 2010, İstanbul
VIKIA Strep A (Biomeriux, Fransa)	59.5	97.2	Kucuk et al. (7) 2011, İstanbul
VIKIA Strep A (Biomeriux, Fransa)	66	99	Gozukucuk et al. (6) 2011, İstanbul
MK BIO Strep A	100	97	Yardimci et al. (17) 2012, İstanbul
Eco Test Strep A Rapid Test (Weilkang, UK)	68.1	92.2	Coban et al. (18) 2013, Antalya
Abon Strep A Kit (Hangzhou, China)	73	96.8	Altun et al. (5) 2015, Ankara
Bionexia Strep A Plus (Biomerieux, Fransa)	84.1	100	Saygili et al. (3) 2017, İstanbul
Mascia Brunelli Strep A Card (Mascia Brunelli s.p.a, Italy)	75.2	100	Baris et al. (4) 2017, İstanbul

among the complaints that received a prescription of antibiotics (14). Therefore, the utilization of the rapid test on patients that present with the complaint of a sore throat is important. At our hospital, the results of RAT requested from child patients were reported within approximately half an hour. It is important that tonsillopharyngitis is diagnosed quickly and treated

correctly in child patients. However, it is essential to consider culture test results and confirm the diagnosis in order to avert serious complications in children of ages 5-15. Laboratories must show care to prevent misdiagnoses and undertreatment by working with a kit that has a high sensitivity.

## REFERENCES

1. Tunger O. Akut Tonsillofarenjitler. CBU-SBED, 2015; 2 (1): 2-7.
2. Koturoğlu G. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. J Pediatr Res, 2015; 2 (2): 62-5.
3. Saygılı N, Bulut E, Deniz R, Dalgıç N, Aktaş E. Boğaz Sürüntü Örneklerinde A Grubu Beta-Hemolitik Streptokokların Belirlenmesinde Bionexia Strep A Plus Hızlı Antijen Testinin Kullanımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2017; 47 (3): 138-45.
4. Barış A, Anlıaçık N, Bulut ME, Deniz R, Yücel E, Aktaş E. Evaluation of Mascia Brunelli rapid antigen test in the diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. Mikrobiyol Bul, 2017; 51 (1): 73-8.
5. Altun HU, Meral T, Aribas ET. The specificity and sensitivity results of the rapid antigen test used in the diagnosis of group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Acta Medica Mediterr, 2015; 31: 287-90.
6. Gözüküçük R, Göçmen İ, Nas Y, Yılmaz F, Ünüvar E. Streptokoksik tonsillofarenjit tanısında strep-A hızlı testinin etkinliği. Çocuk Dergisi, 2011; 11: 157-9.
7. Küçük Ö, Biçer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Gürol Y, et al. Validity of rapid antigen detection testing in group a beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Indian J Pediatr, 2014; 81 (2): 138-42.
8. Cohen JF, Cohen R, Levy C, Thollot F, Benani M, Bidet P, et al. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. CMAJ, 2015; 187 (1): 23-32.
9. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7:CD010502.
10. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? Eur J Pediatr, 2014; 173 (10): 1275-83.
11. Ruiz-Aragon J, Rodríguez RL, Molina JL, editors. Evaluation of rapid methods for detecting Streptococcus pyogenes. Systematic review and meta-analysis. An Pediatr (Barc), 2010; 72 (6): 391-402.
12. Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs F, Mant D, Little P, investigators P. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. Fam Pract, 2009; 26(6): 437-44.
13. Karabay O. Birinci Basamakta Antibiyotik Kullanımında Türkiye'de Durum. ANKEM Derg, 2007; 21 (Ek 2): 252-6.
14. Çöplü N, İlhan MN, Ciliv 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.
15. Camurdan AD, Camurdan OM, Ok I, Sahin F, İlhan MN, Beyazova U. Diagnostic value of rapid antigen detection test for streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Int J Ped Otorhinolaryngol, 2008; 72 (8): 1203-6.
16. Gurol Y, Akan H, Izbirak G, Tekkanat ZT, Gunduz TS, Hayran O, et al. The sensitivity and the specificity of rapid antigen test in streptococcal upper respiratory tract infections. Int J Ped Otorhinolaryngol, 2010; 74 (6): 591-3.
17. Yardımcı AC, Fincancı M, Uysal BB, Erdenen F, Tekke NS, Yiğit Ö. Erişkinlerde Boğaz Ağrısı Nedeniyle Başvuran Hastalarda Hızlı Strep Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Istanbul Med J, 2012; 13 (3): 112-4.
18. Çoban B, Kaplan H, Topal B, Ülkü N. The sensitivity and the specificity of rapid antigen test in Group A streptococcal tonsillopharyngitis. J Pediatr Inf, 2013; 7: 143-6.

# Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis

## Subakut Sklerozan Panensefalit tanısında kızamık spesifik intratekal antikor sentez indeksi sonuçlarının önemi

Yasemin COSGUN<sup>1</sup>, Pervin OZELCI<sup>2</sup>, Omur ALTINSOY<sup>1</sup>, Gulay KORUKLUOĞLU<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a serious disease that occurs after the measles virus is latent in the central nervous system (CNS), resulting in slow progression and death within 1-3 years. It is possible to reduce the incidence of the disease with routine measles vaccination during childhood. Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples taken simultaneously are used in the diagnosis of the disease as laboratory. In this study, it was aimed to evaluate the results of measles-specific intrathecal antibody index of CSF and serum samples sent to our laboratory with SSPE pre-diagnosis.

**Methods:** In 2014-2015, 160 samples (80 CSF and 80 sera) of 80 patients with SSPE were collected simultaneously and sent to our laboratory. Measles immunoglobulin (IgG) levels in serum and CSF samples of patients were investigated in accordance with the manufacturer's recommendation with an indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Measles Virus IgG ELISA for BOS Diagnostics, Euroimmun, Germany) which quantitatively detects specific antibodies in CSF. Total IgG and total albumin levels of serum and CSF samples with total IgG and albumin kits (BN Prospec, Siemens, Germany) with nephelometric method were determined as mg/L. The measles-specific

### ÖZET

**Amaç:** Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE); kızamık virüsünün merkezi sinir sisteminde latent olarak kalması sonucu ortaya çıkan, yavaş ilerleyen ve 1-3 yıl içinde ölümlü sonuçlanan ciddi bir hastalıktır. Çocukluk çağında yapılan rutin kızamık aşılması ile hastalığın görülme sıklığını azaltmak mümkündür. Hastalığın laboratuvar tanısında eş zamanlı alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde yapılan analizler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, SSPE ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen BOS ve serum örneklerinin kızamık spesifik intratekal antikor indeksi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2014-2015 yıllarında SSPE ön tanılı 80 hastaya ait 160 örnek (80 BOS ve 80 serum) eş zamanlı olarak alınarak laboratuvarımıza gönderilmiştir. Hastaların serum ve BOS örneklerinde kızamık immunglobulin G (IgG) düzeyi, kantitatif olarak BOS'ta özgül antikor saptayan indirekt enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Measles Virus IgG ELISA for BOS Diagnostics, Euroimmun, Almanya) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Ayrıca nefelometre cihazında (BN Prospec, Siemens, Germany) albümin ve total IgG kitleri (Albumin, IgG, Siemens, Germany) ile serum ve BOS örneklerinin

<sup>1</sup>Ministry of Health, Public Health General Directorate, National Virology Reference Laboratory, Ankara

<sup>2</sup>Ministry of Health, Public Health General Directorate, Vaccine Preventable Diseases Department, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Yasemin COSGUN

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 06100 Ankara - Türkiye

Tel : +90 505 476 09 84 E-posta / E-mail : yasemincosgun2006@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 05.03.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 04.01.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.93764

Cosgun Y, Ozenci P, Altinsoy O, Korukluoglu G. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 335-340

antibody index was calculated according to the results obtained from these tests. The obtained CSQrel (relative BOS / serum quotient) value of  $\geq 1.50$  was considered to be indicative of intrathecal measles antibody production in the cases, equivocal range between 1.30 - 1.50 and  $\leq 1.30$  as normal range.

**Results:** Fifty (62%) male and 30 (38%) female patients were analyzed in a total of 80 patients. Measles antibody synthesis index (ASI) value; 15 (18.75%) of the 80 patients were found to be positive, 2 (2.5%) intermediate value and 63 (78.75%) negative. Nine (60%) male and 6 (40%) female patients with measles ASI values  $\geq 1.50$  were detected in 15 patients. Their ages were between 8 and 21 and the median age was 16.6. The index values of these 15 patients were calculated between 1.94 and 107.75.

**Conclusion:** SSPE should be considered and necessary tests should be performed in the differential diagnosis of encephalitis patients. Although clinical findings and EEG findings of the patient are important, identification of the presence of intrathecal antibody synthesis is an important criterion in the diagnosis of the disease. Early identification of the disease ensures protection from long-term, unnecessary and invasive treatments and enables receiving appropriate treatment.

**Key Words:** SSPE, measles, diagnosis

total IgG ve total albümin düzeyleri mg/L olarak saptanmıştır. Bu testlerden elde edilen sonuçlara göre kızamık spesifik antikor indeksi hesaplanmıştır. Elde edilen CSQrel (relative BOS/serum quotient) değerinin  $\geq 1.50$  olması, olgularda intratekal kızamık antikor üretiminin göstergesi olarak kabul edilmiş, 1.30-1.50 arası aradeğer,  $\leq 1.30$  ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Örnekleri analiz edilen toplam 80 hastanın 50 (%62)'si erkek, 30 (%38)'u kadındı. Kızamık ASI değeri; 80 hastanın 15 (%18,75)'inde pozitif, 2 (%2,5)'sinde aradeğer, 63 (%78,75)'ünde ise negatif olarak saptandı. ASI değeri;  $\geq 1.50$  saptanan 15 hastanın 9 (%60)'u erkek, 6 (%40)'u kadındı. Yaşları 8 ile 21 arasındaydı ve yaş ortalaması 16.6 hesaplandı. Bu 15 hastanın indeks değerleri 1.94 ile 107.75 arasında hesaplandı.

**Sonuç:** Ensefalitli hastaların ayırıcı tanısında SSPE düşünülmeli ve gerekli testler yapılmalıdır. Tanıda hastaya ait klinik ve EEG bulguları önemli olmakla birlikte intratekal antikor sentezi varlığının gösterilmesi önemli bir kriterdir. Teşhisin erken konulması, hastanın uzun süreli, gereksiz ve invaziv tedavilerden korunmasını ve uygun tedavi almasını sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** SSPE, kızamık, tanı

## INTRODUCTION

SSPE is a serious disease that occurs due to latent measles virus in the CNS, slowly progressive, usually manifested by myoclonic seizures, and death in almost all patients within 1-3 years. Cases of measles are considered to have developed SSPE in 4-11/100.000, but it is known that in measles infections in the first years of life, the risk of developing SSPE is increased. The disease is seen on average seven years (1 month - 27 years) after measles infection (1,2). It is possible to reduce the incidence of the disease with routine measles vaccination during childhood

(3). Most likely the measles virus reaches the CNS via the hematogenous transmission during the primary infection. Mutation in viruses, particularly proteins M and F, leads to continued viral transcription and subcellular localization of the virus components. Since virus proteins can not be excreted from the host cell membrane, an appropriate immune response against the host cell can not be established. Inflammatory changes in the brainstem, the progression of the cellular and humoral immune system processes, which continue with the increase of various inflammatory

mediators in the cerebrospinal fluid (CSF), result in destruction of the periventricular white matter and cortical area, and thus the clinical picture of the disease (4,5).

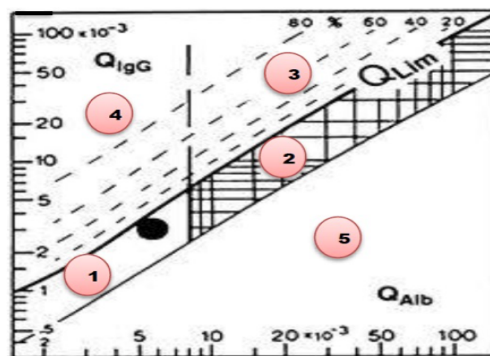
The diagnosis of the disease is made when at least two of the following laboratory criteria exist in addition to the presence of clinical findings.

1. Characteristic electroencephalographic findings of SSPE,
2. The presence of typical histopathologic changes in brain autopsy or biopsy specimens,
3. Detection of high-level measles antibodies in the CSF,
4. Identification of measles virus RNA or antigen in brain tissues (6).

In late-onset slow virus infection, high antibody titers against measles virus were detected in patients serum and CSF (7) and measles virus was shown in brain tissue in patients with SSPE clinical findings (8). The increase in measles-specific IgG BOS / serum ratios was accepted as an important criterion in the diagnosis of SSPE. The BOS / serum concentration coefficient of the albumin was considered as the best indicator in defining the blood - CSF barrier dysfunction (9). In this study, we aimed to evaluate the results of measles-specific intrathecal IgG antibody index of CSF and serum samples sent to our laboratory by SSPE pre-diagnosis.

## MATERIAL and METHOD

Between January 2014 and December 2015, 160 samples (80 CSF and 80 serum) of 80 suspected SSPE patients were taken simultaneously and sent to our laboratory. In the serum and CSF samples of patients, measles IgG levels were quantitatively investigated in the direction of the manufacturer's recommendation with an indirect ELISA kit (Measles Virus IgG ELISA for BOS Diagnostics, Euroimmun, Germany) that detected specific antibody in CSF and measles specific IgG levels were determined in units/mL (10). Total IgG and total albumin levels of serum and CSF samples were also measured in mg/L with total albumin and total IgG kits (Albumin, IgG, Siemens, Germany) using a nephelometer (BN Prospec, Siemens, Germany) (11). The measles-specific intrathecal antibody synthesis index was calculated according to the Reiber formula using the obtained CSF-specific IgG, serum-specific IgG, CSF total IgG, serum total IgG, CSF albumin and serum albumin results (12). In the calculation, the formulated calculation table prepared by the manufacturer is used. The obtained CSQrel (relative BOS / serum quotient) value of  $\geq 1.5$  was considered to be indicative of intrathecal measles antibody production in the cases, equivocal range between 1.30 - 1.50 and  $\leq 1.30$  as normal range. The results are also shown using the Reiber diagram to interpret the results clinically (Figure 1) (12,13).



**Figure 1.** Diagram used to demonstrate the presence of intrathecal antibody synthesis. (1) Normal range; (2) Blood-CSF barrier disorder without local intrathecal antibody synthesis; (3) Localized intrathecal antibody synthesis in CNS with blood-CSF barrier disorder; (4) Presence of local intrathecal antibody synthesis without blood-CSF barrier disorder; (5) Methodological error (12,13)

### RESULTS

Of the 80 patients analyzed, 50 (62%) were male and 30 (38%) were female. Their ages ranged from 2 to 38 years, median age 12.25 was detected. Measles antibody synthesis index; 15 (19%) of 80 patients were positive, 2 (3%) were equivocal and 63 (79%) were in the normal range. Of 15 patients with ASI  $\geq 1.5$ , 9 (60%) were male and 6 (40%) were female. They were between 8 and 21 years old and median age was 16.6 (Figure 2). The distribution of births of these patients by geographical area is given in Figure 3. Measles ASI values of these 15 patients were calculated between 1.94 and 107.75. Eight (54%) of 15 patients with high index scores were between 1.5

and 10.2 (13%) were between 10 and 20 and 5 (33%) were over 20 (Figure 4).

CSQrel: Intrathecal Pathogen Specific Antibody Production Index (CSQ spec IgG / CSQ total IgG)

CSQspec IgG: CSF agent specific IgG / Serum agent specific IgG

CSQtotal IgG: CSF total IgG / Serum total IgG

If  $CSQtotal\ IgG \leq CSQlim$ :  $CSQrel = CSQpath.spec. IgG / CSQtotal\ IgG$

If  $CSQtotal\ IgG \geq CSQlim$ :  $CSQrel = CSQpath.spec. IgG / CSQlim$

If  $CSQrel \geq 1.5$ , intrathecal antibody was synthesized due to a local infection in CNS.

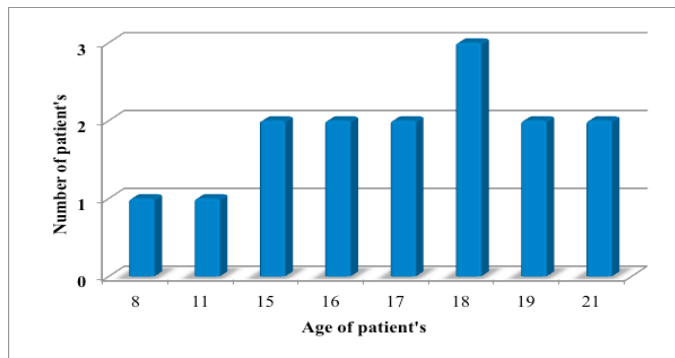


Figure 2. Age distribution of patients with positive results

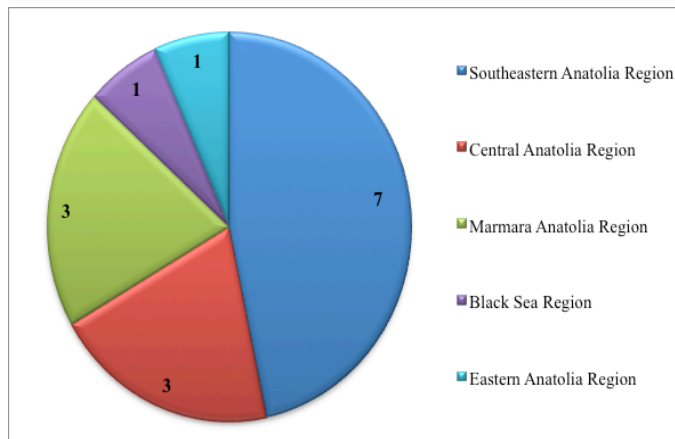


Figure 3. Distribution of positive patients by geographical regions

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
ID-number	serum	serum	serum	CSF	CSF	CSF	serum	CSF	serum	CSF	CSQspec	CSQtotal	CSQalb	CSQlim	CSQrel
	IgG spec.	IgG spec.	IgG spec.	IgG spec.	IgG spec.	IgG spec.	IgG total	IgG total	albumin	albumin	x 10 <sup>3</sup>	x 10 <sup>3</sup>	x 10 <sup>3</sup>	x 10 <sup>3</sup>	
	units	dilution-factor	calculated	units	dilution-factor	calculated	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l					
1	124,00	12856	1594079,72	154,94	1024	158657,54	14900,00	146,00	46500,00	202,00	99,53	9,80	4,34	2,94	33,88
2	204,91	25856	5298204,67	227,00	512	116224,00	9620,00	132,00	40900,00	203,00	21,94	13,72	4,96	3,45	6,36
3	34,00	6464	219776,00	14,79	10	147,90	28600,00	5,02	24900,00	16,50	0,67	0,18	0,66	0,66	3,83
4	49,10	413896	20313300,99	230,00	8192	1884160,00	17400,00	316,00	44400,00	93,50	92,75	18,16	2,11	1,30	71,12
5	201,00	25856	5197056,00	280,00	512	143360,00	20100,00	184,00	36700,00	117,00	27,58	9,15	3,19	2,04	13,53
6	37,93	206848	7844710,40	82,40	2048	168753,15	16900,00	88,50	41400,00	75,80	21,51	5,24	1,83	1,14	18,80
7	412,97	404	166838,67	479,33	2	958,67	20700,00	282,00	56700,00	146,00	5,75	13,62	2,57	1,61	3,58
8	362,37	404	146396,27	324,97	2	649,93	14600,00	52,60	44400,00	83,50	4,44	3,60	1,88	1,17	3,79
9	93,53	25856	2418363,39	136,40	1024	139677,70	13000,00	65,80	44100,00	154,00	57,76	5,06	3,49	2,27	25,48
10	42,31	25856	1093993,22	225,93	128	28918,53	11200,00	65,20	47800,00	260,00	26,43	5,82	5,44	3,85	6,87
11	39,49	103424	4084317,18	113,88	8192	932864,00	10900,00	259,00	38600,00	147,00	228,40	23,76	3,81	2,51	90,96
12	231,00	6464	1493184,00	230,00	64	14720,00	11100,00	92,30	41800,00	124,00	9,86	8,32	2,97	1,88	5,25
13	196,93	1616	318238,88	129,23	512	66165,76	2900,00	39,50	26000,00	79,00	207,91	13,62	3,04	1,93	107,75
14	18,57	404	7501,88	16,03	2	32,06	7130,00	23,00	41400,00	92,60	4,27	3,23	2,24	1,38	3,09
15	71,50	404	28887,62	65,34	2	130,68	15300,00	35,60	38200,00	176,00	4,52	2,33	4,61	3,15	1,94
			0,00			0,00					#SAYI0!	#SAYI0!	#SAYI0!	#SAYI0!	#SAYI0!

Figure 4. Calculation of the relative CSF serum-quotient (CSQrel) and ASI values of patient

### DISCUSSION

SSPE is not a disease often thought by clinicians because of its unusual manifestations such as behavioral changes, decline in school achievement, hyperactivity, and it is rarity. However, when more prominent neurological findings such as speech and gait disturbances, tremor, myoclonic contractions, or choreiform involuntary movements come to the fore, it is considered to prediagnosis. EEG findings may be normal or may show nonspecific slowness in the early stage of the disease. Typical EEG findings are periodic high-amplitude, sharp, and slow waves associated with myoclonic contractions. Magnetic resonance (MR) imaging is normal throughout the early phase of the disease, but with progression of the disease, increased T2 signals may be seen in the cerebral white matter and brain stem (14). For all of these reasons, laboratory testing is the foreground. High ASI value; it is significant in terms of confirming the clinical diagnosis and directing the treatment (15). Detection of measles virus protein or RNA in brain tissue also confirms the diagnosis of SSPE, but these are tests that can be performed on biopsy or autopsy

material. It is known that the incidence of SSPE is higher in populations with lower vaccination rates and the incidence of SSPE is significantly reduced following measles vaccination (16). In some cases, there is no history of measles disease in childhood. This is explained by the fact that maternal antibodies can be protective in children up to 6 - 8 months and that measles disease can be subclinically (17). In our study, four out of fifteen cases with a CSQrel value of  $\geq 1.5$  were able to reach the history of measles disease, none of the others could be reached. It is important that the CSF and blood sample be taken simultaneously from the patient and laboratory tests should be run simultaneously so that the index can be determined correctly. SSPE is reported mostly in boys, but the cause of this gender gap has not been explained (18). In our study, similarly, 60% of the patients with positive antibody synthesis index were male. The mean age of the illness was reported to be 12-13 years in the literature (19,20), whereas it was 16.6 in our study. In 4 cases with measles disease history, the age of illness is between 1 and 2 years of age. There was no link between the age of measles and the age of getting SSPE.



## CONCLUSION

SSPE is a public health problem that remains important in the world and in our country despite high vaccination rates. Clinical, EEG, and MR findings are important in the diagnosis of the disease, but laboratory tests are needed to confirm it, and

detection of high measles IgG antibody rates in CSF is diagnostic. In the differential diagnosis of encephalitis patients, SSPE should be considered and necessary tests should be performed. The early identification of the patient ensures that the patient is protected from long-term, unnecessary, and invasive treatments and receives appropriate treatment.

## REFERENCES

1. Weekly epidemiological record, 13 January 2006, 81th year, ANNÉE No. 2, 2006, 81, 13-20 World Health Organization, Geneva / Abonnement annuel Sw. fr. / Fr. s. 334.- 01.2006 ISSN 0049-8114.
2. Anlar B, Yalaz K. Prognosis in subacute sclerosing panencephalitis. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53 (10): 965.
3. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, RS Katz, PR Dyken, SR Zaki, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005; 192 (10): 1686-93.
4. Anlar B, Söylemezoğlu F, Aysun S, Köse G, Belen D, Yalaz K, et al. Tissue inflammatory response in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Child Neurol.* 2001; 16 (12): 895-900.
5. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1996; 47 (5): 1278-83.
6. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html#complications> (accessed 12 October 2018).
7. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz LJ, Millar JH. Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet.* 1967; 1 (7489): 542-4.
8. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, Zeman W. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature.* 1969; 221 (5184): 974.
9. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991; 37 (7): 1153-60.
10. Euroimmun Medizinische Labordiagnostica AG. Antibody determination in BOS. <http://www.euroimmun.de/products/techniken/mikrotiter-elisa/elisa-beschreibung.html> (accessed 18 October 2018).
11. BN Prospec, Siemens, Germany, <https://www.healthcare.siemens.com.tr/plasma-protein/systems/bn-prospec-system> (accessed 28 October 2018).
12. Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A. Reporting Cerebrospinal Fluid Data: Knowledge Base and Interpretation Software. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39(4) :324-32.
13. Reiber H. External Quality Assessment in Clinical Neurochemistry: Survey of Analysis for BOS Proteins Based on BOS / serum Quotients, *Clin Chem.* 1995; 41 (2): 256-63.
14. İrdem A, Ecer S, Özbek MN, Akay H, Devcioğlu C. Subakut Sklerozan Panensefalit Hastalarının Klinik ve Görüntüleme Özellikleri, *Dicle Tıp Dergisi.* 2004; 31 (1): 48-54.
15. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J Neuroimmunol.* 2007; 187 (1-2): 139-46.
16. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of the SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007; 36 (6): 1334-48.
17. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol.* 2002; 17 (1): 25-9.
18. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Ocal S, et al. Subakut sklerozan panensefalit. *Göz-tepe Tıp Dergisi.* 2006; 20 (1): 20-2.
19. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology.* 2004; 63 (8): 1489-93
20. Şamlıoğlu P, Ünalp A, Gökçay A, Altuğlu İ, Ozturk A, Zeytinoğlu A. Yüksek BOS / serum Kızamık Antikor İndeksi ile Tanımlanan Subakut Sklerozan Panensefalit Olguları. *Mikrobiyol Bul.* 2012; 46 (4): 716-8.



# Çiğ balık örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının gıda güvenliği yönünden bazı özelliklerinin değerlendirilmesi

## Evaluation of some food safety-related characteristics of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from raw fish samples

Onur KARAALIOĞLU<sup>1</sup>, Sine ÖZMEN-TOĞAY<sup>1</sup>, Mustafa AY<sup>2</sup>, Gözde SOYSAL<sup>1</sup>, Mine ÇARDAK<sup>3</sup>,  
Ufuk BAĞCI<sup>4</sup>, Özlem EROL-TINAZTEPE<sup>5</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada çiğ balık örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *E. faecalis* suşlarının antibiyotik direnç ve virülans genleri taşıma yönünden değerlendirilmesi ve antibakteriyel aktivite potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Sardalye, istavrit, barbun ve hamsi örneklerinden Kanamisin Azid Eskülin agar besiyeri kullanılarak izole edilip Gram boyama, katalaz testi, eskülin hidrolizi, pH 9,6 ve %40'lık safra tuzu ortamında üreme, 10°C ve 45°C'de üreme testleri ile cins düzeyinde, API 20 Strep biyokimyasal test kiti ile de tür düzeyinde tanımlanan 33 adet izolatin antibiyotik (streptomisin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, gentamisin ve vankomisin) direnç özellikleri disk difüzyon yöntemiyle ve virülans gen (*agg2*, *gelE*, *cyIA*, *cyIB*, *cyIM*) taşıma durumları ise polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılmıştır. İzolatların referans test bakterilerine (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *L. innocua* ATCC 33090, *E. faecalis* NCIMB 700584, *E. faecium* M74) karşı antibakteriyel aktivite potansiyelleri

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate carrying the antibiotic resistance and virulence genes of *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* strains isolated from raw fish samples and to investigate antibacterial activity potentials.

**Methods:** Sardine, horse mackerel, red mullet and anchovy samples were analyzed by using Kanamycin Azide Aesculine agar for isolation of enterococci and identified at genus level by Gram staining, catalase test, esculine hydrolysis, growth at pH 9.6, bile salt concentration (40%), 10°C and 45°C and species level by using API 20 Strep biochemical test kits. Antibiotic (streptomycin, chloramphenicol, erythromycin, tetracycline, gentamycin and vancomycin) resistance of 33 enterococcal strains were evaluated by using disk diffusion method. PCR were performed for evaluate the virulence genes (*agg2*, *gelE*, *cyIA*, *cyIB*, *cyIM*). Antibacterial activity potentials against reference test bacterias (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *L. innocua* ATCC 33090, *E. faecalis* NCIMB 700584, *E.*

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Görükle, Bursa

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Gıda Teknolojisi Programı, Çanakkale

<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Balıkçılık Teknolojisi Programı, Çanakkale

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Edirne

<sup>5</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale



İletişim / Corresponding Author : Sine ÖZMEN-TOĞAY

Bursa Uludağ Üni. Ziraat Fak. Gıda Müh. Bölümü Görükle Kampüsü 16059 Bursa - Türkiye

Tel : +90 533 312 42 14

E-posta / E-mail : sinetogay@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 11.10.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 04.01.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.97268

Karaaliolu O, Özmen-Togay S, Ay M, Soysal G, Çardak M, Bağcı U, Erol-Tinaztepe Ö. Çiğ balık örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının gıda güvenliği yönünden bazı özelliklerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 341-352

agar damlatma yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Tüm *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının streptomisine dirençli olduğu, bunun yanında 30 (%90,9) adet izolatta gentamisin, 14 (%42,4) adet izolatta ise yüksek seviye vankomisin direnci belirlenmiştir. Eritromisin antibiyotiğine karşı 32 (%96,7) adet izolatta ara seviyede direnç, tetrasiklin ve kloramfenikol antibiyotiklerine karşı ise sırasıyla 26 (%78,8) ve 30 (%90,9) adet izolatta duyarlılık tespit edilmiştir. İzolatlarda çoklu antibiyotik direnci de gözlemlenmiştir. Ayrıca bazı izolatlarda patojenik fonksiyonu bulunan *gelE* ve *agg2* genlerine rastlanmış, 4 adet izolatta ise β-hemolitik aktivite tespit edilmiştir. Bunun yanında izolatların bazılarında *Staphylococcus aureus* ve *L. monocytogenes*'i de kapsayan test bakterilerine karşı belirgin bir antibakteriyel aktivite potansiyeli tespit edilmiştir.

**Sonuç:** *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarının antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma yönünden gıda güvenliği ve halk sağlığı için risk taşıyabileceği ancak, izolatlarda aynı zamanda antibakteriyel aktivite potansiyeli de bulunabildiği ve tüm bu özelliklerin suş bazında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Enterococcus*, su ürünü, antibakteriyel aktivite, virülans faktör, antibiyotik direnci

*faecium* M74) of the isolates were evaluated by using the agar drop method.

**Results:** All *E. faecalis* and *E. faecium* isolates were resistant to streptomycin, whereas 30 (90.9%) isolates to gentamycin and 14 (42.4%) isolates to vancomycin were found high level resistant. For erythromycin 32 (96.7%) of isolates showed intermediate level of resistancy. Other tested antibiotics, chloramphenicol and tetracycline, were found mostly susceptible, 26 (78.8%) and 30 (90.9%) isolates respectively. Multiple antibiotic resistance was also observed in isolates. In addition, *gelE* and *agg2* genes related to pathogenic function were found in some isolates and β-hemolytic activity was detected in 4 of isolates. However, there is a potential for significant antibacterial activity against test bacteria including *S. aureus* and *L. monocytogenes* in some of the isolates.

**Conclusion:** It is thought that *E. faecium* and *E. faecalis* isolates may carry a risk for food safety and public health due to antibiotic resistance and virulence gene transmission, but they also have potential for antimicrobial activity in isolates and all these properties should be evaluated on strain specific.

**Key Words:** *Enterococcus*, seafood, antibacterial activity, virulence factor, antibiotic resistance

## GİRİŞ

İnsan ve hayvanların sindirim sisteminin yanında toprak, yüzey suları, bitkiler, sebzeler ve böceklerin mikroflorasında doğal olarak bulunan enterokoklar (1-3) atık sular, deniz kıyıları gibi farklı su ortamlarından, kabuklu deniz ürünlerinden, balıkların bağırsaklarından da izole edilebilmekte ve yüksek tuz içeren ortamları tolere edebilme özellikleri nedeniyle deniz kıyılarında daha uzun süre canlı kalabilmektedirler (4-6). Enterokokların, özellikle *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un

çeşitli ülkelerin geleneksel ya da endüstriyel olarak işlenmiş su ürünlerinden (balık, midye, vb.) de izole edildiği bildirilmiştir (5, 7, 8).

Enterokokların fermente gıdaların tat ve aroma gelişimindeki önemli rollerinin yanında starter, yardımcı kültür ve probiyotik olarak da kullanımının arttığı belirtilmektedir (3, 9, 10). Ancak enterokokların özellikle de *E. faecium* ve *E. faecalis*'in bazı suşlarının fırsatçı patojen olduğu bilindiğinden bu bakterilerin probiyotik olarak

kullanımı tartışma konusudur. Bazı suşlarının iyi bilinen yararlı etkilerinin yanında enterokoklar bakteriyemi, endokardit, üriner sistemde ve diğer dokularda enfeksiyonlara neden olan hastane kaynaklı patojen olarak da dikkat çekmektedir. Enterokokların hastanelerde önem kazanmasının bir diğer nedeni de antibiyotiklere artan oranda direnç göstermeleridir. Antibiyotik dirençliliği, enterokokların hastane ortamında canlılığını sürdürmesine ve dirençli suşların yayılmasına neden olmaktadır.

Hastanelerin yanında hayvanlara tedavi amaçlı ya da geleneksel hayvan yetiştiriciliğinde büyümeyi desteklemek amacıyla verilen antimikrobiyal ajanlar kazanılmış direnç genlerinin diğer bir potansiyel kaynağıdır. Bu direnç genlerinin gıda zinciri yoluyla insanları etkileyebilme durumu da söz konusudur. Bununla birlikte antibiyotik direnci enterokokların virülans özelliğini açıklamaya yetmemektedir. Antibiyotiğe dirençli enterokok suşları et, süt ve su ürünlerinde ve hazır gıdalarda yaygın bulunabilmektedir. Bu sebeple gıdalarda kullanılan yardımcı ya da starter enterokok kültürlerinin suş spesifikliği göz önüne alınarak kazanılmış antibiyotik dirençliliği yönünden güvenli olup olmadığının kontrol edilmesinin gereği üzerinde durulmaktadır (1, 3, 5, 11, 12). Çeşitli akuatik ortamlardaki bakterilerin çoklu antibiyotik direnç özelliklerinin yaygınlaşması ile bu bakterilerin insanlarda yaptığı enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar oluşturacağı düşünülmektedir (5).

Enterokokların patojenitesi antibiyotiklere olan dirençlerinin yanında virülans faktörleri ile de ilişkilidir. Virülans faktörü, mikroorganizmaların hastalık oluşturabilme yeteneğini arttıran efektör moleküllerdir. Sitolizin, agregasyon materyalleri, jelatinaz, ekstraselüler yüzey proteini bunlara tipik örneklerdir (3).

İnsan-gıda zincirinde yer alan enterokoklar, konjugatif antibiyotiğe direnç transpozonlarını ya da plazmitlerini taşıyabilmekte ve antibiyotiğe direnç özelliği, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria*

*monocytogenes* gibi gıda kaynaklı patojenlere ya da gıda ortamında yaygın bulunabilen bakterilere transfer olabilmektedir. Tartışmalar, patojenik enterokokların gıdalar aracılığıyla taşınıp taşınmadığı yönünde yoğunlaşmıştır. Bu yüzden, gıdalardan izole edilen enterokokların diğer potansiyel virülans faktörleri yönüyle de incelenmesi gerekmektedir (1).

Enterokoklar ayrıca ürettikleri bakteriyosinler (enterosin) aracılığıyla geleneksel kimyasal koruyuculara alternatif olarak et ürünlerinde patojenlerin kontrolü için kullanılabilir (10).

Literatürde gıda ve klinik kaynaklı enterokok izolatlarının antibiyotik direnç özellikleri ve virülans gen taşıma durumlarına ilişkin yapılmış birçok çalışma olmasına karşın (1, 3, 10, 13-18) su ürünleri kaynaklı enterokok izolatlarının virülans gen taşıma ve antibiyotik direnç özellikleri yönüyle dağılımına ilişkin çok az bilgi bulunmaktadır (5, 6, 19).

Bu çalışmada çığ balık (sardalye, istavrit, barbun ve hamsi) örneklerinden izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının antibiyotik dirençlilik özellikleri ve çeşitli virülans genleri taşıma durumları yönüyle gıda güvenliğine uygunluğu değerlendirilmiş ve ayrıca izolatların antimikrobiyal aktivite potansiyelleri incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen bir proje (proje no: 2150374) kapsamında Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü Mikrobiyoloji, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarları'nda Eylül 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

## Su ürünü örneklerinden enterokokların izolasyonu

Bu çalışmada sardalye, istavrit, barbun ve hamsi örneklerinden aseptik koşullarda 10'ar g tartılıp 90 mL

steril serum fizyolojik eklenerek Stomacher yardımıyla 1 dk süreyle homojenize edilmiş, oluşturulan ileri dilüsyonlardan Kanamycin Aesculine Azide (KAA) agar besiyeri yüzeyine 0,1 mL miktarda aktarılp Drigalski özesi yardımıyla yayılarak 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonucunda üreyen tipik kolonilerden her örnek için seçilen 3-5 adet koloni BHI (Brain Heart Infusion) agar besiyeri kullanılarak saflaştırılmış ve ileri analizler için %30'luk gliserol içinde -20°C'de depolanmıştır (20).

### Enterokok izolatlarının cins ve tür düzeyinde tanımlanması

Elde edilen saf kültürlerle, enterokokların cins düzeyinde doğrulama testlerinden Gram boyama, katalaz testi, eskulin hidrolizi, pH 9,6 ve %40'luk safra tuzu ortamında üreme, 10°C ve 45°C'de üreme testleri ve ayrıca koyun kanlı agarda hemoliz testi uygulanmış (21, 22) ve tüm testlerde enterokoklar için tipik reaksiyonu veren izolatlar API 20 Strep (Bio-Merieux, Fransa) biyokimyasal test kitleri ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.

### İzolatların antibiyotik direnç özelliklerinin araştırılması

İzolatların, kazanılmış direnç geliştirdikleri antibiyotiklerden eritromisin (10 µg), gentamisin (10 µg), streptomisin (10 µg), vankomisin (30 µg), kloramfenikol (30 µg) ve tetrasikline (30 µg) karşı dirençlilik özellikleri Müller Hinton agar besiyeri kullanılarak agar disk difüzyon yöntemi ile fenotipik olarak belirlenmiştir (14, 23-25). İzolatlara ait zon çapları Charteris et al., NCCLS (2006) ve Savaşan ve ark. (2008) 'da yer alan sınır değerleri temel alınarak dirençlilik ya da duyarlılık yönüyle değerlendirilmiştir.

### İzolatların virülans gen taşıma potansiyellerinin araştırılması

Elde edilen enterokok izolatlarının virülans genlerini (*agg2*, *gelE*, *cylM*, *cylB*, *cylA*) taşıma potansiyelleri Reviriego et al. (2005) tarafından uygulanan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

protokolü kullanılarak belirlenmiştir (13, 14). Kullanılan primerler ve uygulanan PZR protokolleri Tablo 1-3'te verilmiştir. Çalışmada test edilen virülans genleri taşıyan *E. faecalis* NCIMB 700584 referans suşu, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

İzolatların bakteriyel genomik DNA'ları, DNA izolasyon ve saflaştırma kiti (GeneJET Genomic DNA Purification Kit (K0721, Thermo Scientific)) kullanılarak elde edilmiştir.

### İzolatların antimikrobiyal aktivite potansiyellerinin belirlenmesi

İzolatların gıda ve su ürünü kaynaklı patojen ve bozulma etmeni *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *L. innocua* ATCC 33090, *E. faecalis* NCIMB 700584, *E. faecium* M74 referans bakteri suşlarına karşı gösterdikleri antibakteriyel aktivite potansiyelleri, agar damlatma yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir (28-33).

## BULGULAR

Çalışma kapsamında analiz edilen su ürünü örneklerinden toplam 33 adet *E. faecalis* (n = 27) ve *E. faecium* (n = 6) izolatı tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bu izolatların antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma durumlarına ilişkin veriler Tablo 4'de gösterilmektedir.

İzolatların antibiyotik direnç durumları değerlendirildiğinde test edilen tüm izolatların streptomisine dirençli olduğu, bunun yanında bir adet izolatta yüksek eritromisin direnci, 32 adet izolatta (%96,7) ise orta düzeyde eritromisin direnci tespit edilmiştir. Vankomisin direnci 14 adet izolatta (%42,4) yüksek düzeyde, 15 adet izolatta (%45,5) ise orta düzeyde belirlenmiştir. İzolatların 30 (%90,9)'unda gentamisin direnci, bir adet izolatta yüksek seviye tetrasiklin direnci, altı adet izolatta (%18,2) ise ara seviye tetrasiklin direnci tespit edilmiştir. İzolatların kloramfenikol antibiyotiğine genel olarak duyarlılık gösterdiği belirlenmiş olup, bu antibiyotiğe karşı bir adet izolatta yüksek seviye iki adet izolatta ise (%6,1) ara seviyede direnç gözlemlenmiştir.

**Tablo 1.** İzolatlara uygulanan polimeraz zincir reaksiyonlarında (PZR) kullanılan primerler

Gen adı	Primer Dizisi	PZR ürün boyutu (bç)
<i>agg2</i>	F-5' GTT GTT TTA GCA ATG GGG TAT	1210
	R-5' TCC TGT CAC TCC TCT TCT CAG	
<i>gelE</i>	F-5' ACC CCG TAT CAT TGG TTT	419
	R-5' ACG CAT TGC TTT TCC ATC	
<i>cylA</i>	F-5' AAT CCT ATC GGT TAC TGC TTA	517
	R-5' AGC ATC ACA ACC ATC CTA AC	
<i>cylB</i>	F-5' TGG AAG CAT TAC TTC CAG CT	843
	R-5' AAC TGC AAC CTC AAG ATT GG	
<i>cylM</i>	F-5' TGC TTC TCC ACT GTG ACC T	742
	R-5' ATC TAG TAA ATG TTA AGA AAT ACA	

**Tablo 2.** Virülans (*agg2*, *gelE*, *cylA*, *cylB*, *cylM*) genlerini çoğaltmak amacı ile uygulanan PZR bileşenleri

PZR BİLEŞENLERİ	µL/TÜP	SON KONSANTRASYON
Steril bidistile H <sub>2</sub> O	18.0	-
10 X Buffer	2.5	1X
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	2.0	2 mM
dNTP (25 mM)	0.3	0.3 mM
Primer1 (10 pmol/µL)	0.5	10 mM/25 µL
Primer2 (10 pmol/µL)	0.5	10 mM/25 µL
Taq polimeraz (5 U/µL)	0.2	1 U/25 µL
DNA (150 ng/µL)	1.0	150 ng/25 µL
Toplam hacim	25.0	

**Tablo 3.** Virülans (*agg2*, *gelE*, *cylA*, *cylB*, *cylM*) genlerinin çoğaltılmasında uygulanan PZR programı

Program Türü	Sıcaklık (°C)	Zaman (saniye)	Döngü Sayısı
İlk denatürasyon	95	120	-
Denatürasyon	94	30	35
Bağlanma	53-54	30	
Uzatma	72	45	
Son uzatma	72	300	-
Bekleme	10	600	-

*E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları taşıdığı virülans genler yönünden değerlendirildiğinde 30 adet izolatta (%90,9) biyoaktif bileşikler hidrolize eden toksik ekstraselüler metalloendopeptidaz enziminin sentezinden sorumlu olan gelE geninin, 8 adet izolatta (%24,2) ise hücrelere tutunmada görevli agregasyon proteininin sentezinden sorumlu agg2 geninin varlığı belirlenmiştir.

Ayrıca sardalye, barbun ve hamsi kaynaklı dört adet (%14,8) *E. faecalis* izolatında da  $\beta$ -hemolitik aktivite tespit edilmiştir.

İzolatlar antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma durumlarının yanında çalışmada antimikrobiyal aktivite potansiyeli yönüyle de değerlendirilmiş ve 27 adet izolatta *S. aureus* ATCC 6538 referans suşuna karşı 10-15 mm, yedi adet izolatta *L. monocytogenes* ATCC 7644 referans suşuna karşı 11-26 mm, yedi adet izolatta *L. innocua* ATCC 33090 referans suşuna karşı 11-15 mm, yedi adet izolatta *E. faecalis* NCIMB 700584 referans suşuna karşı 9-16 mm, altı adet izolatta *E. faecium* M74 suşuna karşı 11-16 mm zon çapı aralığında ve bir izolatta ise *E. coli* ATCC 35218 referans suşuna karşı 15 mm zon çapında antimikrobiyal aktivite tespit edilmiştir (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Çalışma kapsamında analize alınan çığ balıklardan elde edilen enterokok izolatlarının ağırlıklı olarak *E. faecalis*'den oluştuğu, bunu *E. faecium*'un takip ettiği belirlenmiştir. Farklı ülkelere ait su ürünlerinin enterokok florasının belirlenmesine yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Hammad et al. (2014) tarafından yapılan tüketime hazır Japon çığ balıklarından izole edilen enterokokların dağılımına ilişkin çalışmada *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*'un izole edildiği, bunlara ilave olarak *E. faecalis*, *E. phoeniculicola*, *E. raffinosus*, *E. saccharolyticus* ve *E. gilvus* türlerinin de tanımlandığı belirtilmiştir (17). Tunus'daki su ürünlerinden elde edilen enterokokların dağılımına ilişkin yapılmış başka bir çalışmada ise *E. faecium*, *E.*

*casseliflavus*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. gallinarum*, *E. faecalis* ve *E. mundtii* türlerinin izole edildiği bildirilmiştir (34).

Çalışmada test edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında test edilen antibiyotiklere (streptomisin, eritromisin, gentamisin, tetrasiklin, vankomisin ve kloramfenikol) karşı orta ve/veya yüksek düzeyde direnç tespit edilmiştir. Ayrıca izolatlarda çoklu antibiyotik direnci de gözlenmiştir. Virülans genler yönüyle test edilen izolatlarda patojenlikte fonksiyonu bulunan gelE ve agg2 genine rastlanmıştır, az sayıda izolatta ise  $\beta$ -hemolitik aktivite tespit edilmiştir. (Tablo 4). Ben Said et al. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada Tunus bölgesinde avlanan balık ve kabuklu deniz ürünlerinden izole edilen enterokokların bazı suşlarının streptomisin, tetrasiklin, eritromisin, siprofloksasin, gentamisin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklere direnç gösterdiği, ayrıca bazı suşların çoklu antibiyotik direnç özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (34). Valenzuela et al. (2010) tarafından yapılan çalışmada yumuşakça, balık ve balık filetosundan oluşan pişirilmemiş su ürünlerinden izole edilen enterokokların klinik kullanımı olan çoğu antibiyotiğe duyarlı oldukları ancak nitrofurantoin, eritromisin, rifampisin ve quinupristin/dalfopristine karşı direnç tespit edildiği, izolatların hiçbirinde  $\beta$ -laktam ve vankomisin direnci ve hemolizin/sitolizin virülans genlerinin görülmediği ifade edilmiştir (5). Hammad et al. (2014) tarafından yapılan çalışmada ise tüketime hazır çığ balık örneklerinden izole edilen enterokok izolatlarında klindamisin, eritromisin, kanamisin, gentamisin, streptomisin ve tetrasiklin direnci tespit edildiği, ampicilin, kloramfenikol ve vankomisin direnci görülmediği, *E. faecium* izolatlarında gelE ve asa1 virülans genlerine rastlandığı belirtilmiştir (17). Migaw et al. (2014) tarafından balık iç organlarından izole edilen enterokokların karakterizasyonuna ilişkin çalışmada ise sadece bir izolatta cyla virülans geninin tespit edildiği, izolatlarda ayrıca ağırlıklı olarak tetrasiklin ve kanamisin direncinin görüldüğü bildirilmiştir (19).



**Tablo 4.** *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma durumları

No	İzolat No	Tür	Kaynak	Antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma karakteristiği*
1	1-2	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
2	1-3	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, TI, ER, VR, GR, gelE
3	1-4	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
4	1-5	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
5	5-2	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, TI, EI, VI, GR, gelE, $\beta$ -hemoliz
6	5-3	<i>E. faecalis</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
7	5-4	<i>E. faecium</i>	Sardalye ( <i>Sardina pilchardus</i> )	SR, EI, GR, gelE
8	2-1	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, TI, EI, VR, GR, CR, gelE
9	2-2	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VI, GR, CI, gelE
10	2-3	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
11	2-4	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
12	2-5	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
13	6-1	<i>E. faecium</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
14	6-4	<i>E. faecium</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, TI, EI, VR, GR, gelE
15	6-5	<i>E. faecium</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
16	6-6	<i>E. faecalis</i>	İstavrit ( <i>Trachurus trachurus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE, agg2
17	3-1	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
18	3-2	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, gelE
19	3-3	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE
20	3-4	<i>E. faecium</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, TI, EI, VR, GR, CI
21	3-5	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
22	7-1	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, gelE
23	7-2	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, EI, gelE, $\beta$ -hemoliz
24	7-3	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, TR, EI, VI, GR, gelE, agg2
25	7-4	<i>E. faecalis</i>	Barbun ( <i>Mullus barbatus</i> )	SR, TI, EI, VR, GR, gelE
26	4-1	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
27	4-2	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE
28	8-1	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE, agg2
29	8-2	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE, agg2, $\beta$ -hemoliz
30	8-3	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VR, GR, gelE, agg2, $\beta$ -hemoliz
31	8-4	<i>E. faecium</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VI, GR, gelE, agg2
32	8-5	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VI, GR, agg2
33	8-6	<i>E. faecalis</i>	Hamsi ( <i>Engraulis encrasicolus</i> )	SR, EI, VI, GR, agg2

\* SR; Streptomisin direnci, TR; Tetrasklin direnci, TI; Orta düzey tetrasiklin direnci, ER; Eritromisin direnci, EI; Orta düzey eritromisin direnci, VR; Vankomisin direnci, VI; Orta düzey vankomisin direnci. GR; Gentamisin direnci, CR; Kloramfenikol direnci, CI; Orta düzey kloramfenikol direnci, agg2; hücre agregasyonu, gelE; metalloendopeptidaz, cylA, cylB, cylM; sitolizin aktivasyon, transport, modifikasyonu



**Tablo 5.** *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının bazı test bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivite zon çapları (mm)

Sıra No	İzolat No	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>L. innocua</i>	<i>L. monocytogenes</i>
		ATCC 6538	ATCC 6538	M74	NCIMB 700584	ATCC 33090	ATCC7644
1	1-2	12	ND*	ND	ND	ND	ND
2	1-3	10	ND	ND	ND	ND	ND
3	1-4	11	ND	ND	ND	ND	ND
4	1-5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	5-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	5-3	13	ND	ND	ND	ND	ND
7	5-4	13	ND	ND	ND	12	ND
8	2-1	10	ND	ND	ND	15	13
9	2-2	10	ND	ND	ND	ND	ND
10	2-3	11	ND	ND	ND	ND	ND
11	2-4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	2-5	10	ND	ND	ND	ND	10
13	6-1	10	ND	ND	ND	ND	ND
14	6-4	12	ND	ND	ND	ND	13
15	6-5	10	ND	ND	ND	ND	ND
16	6-6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	3-1	13	ND	12	10	ND	ND
18	3-2	12	ND	ND	9	ND	ND
19	3-3	10	ND	13	ND	ND	11
20	3-4	10	ND	ND	ND	ND	ND
21	3-5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
22	7-1	13	ND	ND	ND	ND	ND
23	7-2	12	ND	ND	ND	12	ND
24	7-3	12	ND	16	16	16	16
25	7-4	11	ND	15	11	13	26
26	4-1	13	ND	ND	ND	ND	13
27	4-2	13	ND	11	ND	ND	ND
28	8-1	11	15	ND	ND	ND	ND
29	8-2	13	ND	13	ND	ND	ND
30	8-3	12	ND	ND	ND	ND	ND
31	8-4	12	ND	ND	13	11	ND
32	8-5	15	ND	ND	12	12	ND
33	8-6	ND	ND	ND	13	ND	ND

\*ND: zon yok

Ülkemizde de insan, hayvan ve gıda kaynaklı enterokokların virülans faktörlerinin ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesine yönelik yapılan çeşitli çalışmalar bulunmasına karşın (24, 35-40), balık kaynaklı enterokokların antibiyotik direnç özelliklerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma (27) bulunmuştur. Ayrıca su ürünü kaynaklı enterokokların virülans gen taşıma durumlarına ilişkin yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Genel olarak laktik asit bakterileri *Listeria* spp. gibi patojen ya da gıdalarda bozulma etmeni Gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip bakteriyosinler üretmektedirler (41). Laktik asit bakteri grubu içinde yer alan enterokokların ürettikleri bakteriyosinler ise enterosin olarak isimlendirilmektedir. Enterokokların ürettiği enterosinlerin kullanımı, sucuk fermentasyonunda ve dilimlenmiş vakum paketlenmiş pişmiş et ürünlerinde *L. monocytogenes*'in gelişiminin ve laktik asit bakterileri tarafından üründe yapışkan tabaka oluşumunun önlenmesinde ek koruma yöntemi olarak yarar sağlamaktadır. Enterosinler ve bakteriyosin oluşturma özelliğindeki enterokoklar geleneksel kimyasal koruyuculara alternatif olarak et ürünlerinde patojenlerin kontrolü için kullanılabilir (3, 10). Gıda kaynaklı enterokokların antimikrobiyal etkili bakteriyosin üretme potansiyellerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmaların yanında su ürünü kaynaklı enterokoklar tarafından üretilen bakteriyosin benzeri maddelere ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5, 7, 14, 42, 43). Ülkemizde Katırcıoğlu ve Beyatlı (2003) tarafından yapılan bir çalışmada gökkuşuğu alabalığı ve aynalı sazandan izole

edilen *Lactobacillus* suşlarının bakteriyosin benzeri madde ürettiğine ilişkin veriler olmasına karşın (44), ülkemiz sularında yetiştirilen, avlanan ve işlenerek ülkemiz piyasasında satışa sunulan su ürünlerinden izole edilen enterokokların antimikrobiyal aktivite potansiyellerine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma kapsamında elde edilen ilk veriler ışığında ülkemizde avlanan çığ balıklardan izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarının ve dolayısıyla bu izolatların elde edildiği su ürünü örneklerinin antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma yönünden gıda güvenliği ve halk sağlığı için risk taşıyabileceği düşünülmektedir. Ancak patojenlikte önemli olan bu özelliklerin suş bazında fenotipik (virülans genlerin patojenlikteki fonksiyonlarının belirlenmesi) olarak da değerlendirilmesi ve ayrıca antibiyotik direnç genlerinin ve minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerlerinin araştırılması gerekmektedir. Bunun yanında bu izolatların bazılarında *S. aureus* ve *L. monocytogenes*'i de kapsayan test bakterilerine karşı belirgin bir antibakteriyel aktivite potansiyeli tespit edilmiştir. Bu izolatların yapılacak ileri çalışmalarla bakteriyosin üretme potansiyellerinin değerlendirilmesi ve elde edilip saflaştırılacak bu bakteriyosin preparatlarının gıda endüstrisinde alternatif koruyucu olarak kullanımının değerlendirilebileceği ve ayrıca izolatların gıda güvenliği ile ilgili özelliklerinin (antibiyotik direnç ve virülans gen taşıma durumları vb.) ve antibakteriyel aktivite potansiyelinin suş bazında irdelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Yazarlar proje desteği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür etmektedir. Bu çalışmada 2150374 numaralı TÜBİTAK projesi kapsamında yürütülen yüksek lisans tezlerinden derlenmiş verilerin bir kısmı özetlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Franz CMAP, Holzapfel WH, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *Int J Food Microbiol*, 1999; 47: 1-24. DOI: 10.1016/S0168-1605(99)00007-0.
2. Franz CMAP, Stiles ME, Schleifer KH, Holzapfel WH. Enterococci in foods-a conundrum for food safety. *Int J Food Microbiol*, 2003; 88: 105-22. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00174-0.
3. Foulquie Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol*, 2006; 106: 1-24. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.06.026.
4. Harwood VJ, Whitlock J, Withington V. Classification of antibiotic resistance patterns of indicator bacteria by discriminant analysis: use in predicting the source of fecal contamination in subtropical waters. *Appl Environ Microbiol*, 2000; 66 (9): 3698-704. DOI: 10.1128/AEM.66.9.3698-3704.2000.
5. Valenzuela AS, Benomar N, Abriouel H, Canamero MM, Galvez A. Isolation and identification of *Enterococcus faecium* from seafoods: Antimicrobial resistance and production of bacteriocin-like substances. *Food Microbiol*, 2010; 27: 955-961. DOI: 10.1016/j.fm.2010.05.033.
6. Hammad AM, Shimamoto T, Shimamoto T. Genetic characterization of antibiotic resistance and virulence factors in *Enterococcus* spp. from Japanese retail ready-to-eat raw fish. *Food Microbiol*, 2014; 38: 62-6. DOI: 10.1016/j.fm.2013.08.010.
7. Pinto AL, Fernandes M, Pinto C, Albano H, Castilho F, Teixeira P, Gibbs PA. Characterization of anti-listeria bacteriocins isolated from shellfish: Potential antimicrobials to control non-fermented seafood. *Int J food Microbiol*, 2009; 129: 50-8. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.11.005.
8. Francoise L. Occurrence and role of lactic acid bacteria in seafood products. *Food Microbiol*, 2010; 27: 698-709. DOI: 10.1016/j.fm.2010.05.016.
9. Sarantinopoulos P, Andrighetto C, Georgalaki M, Rea MC, Lombardi A, Cogan TM, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E. Biochemical properties of enterococci relevant to their technological performance. *Int Dairy J*, 2001; 11: 621-47. DOI: 10.1016/S0958-6946(01)00087-5.
10. Hugas M, Garriga M, Aymerich MT. Functionality of enterococci in meat products. *Int J Food Microbiol*, 2003; 88: 223-33. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00184-3.
11. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol*, 2003; 88: 123-31. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00175-2.
12. Peters J, Mac K, Schauer HW, Klein G, Ellerbroek L. Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of animal origin in Germany. *Int J Food Microbiol*, 2003; 88: 311-314. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00193-4.
13. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl Environ Microbiol*, 2001; 67(4): 1628-1635. DOI: 10.1128/AEM.67.4.1628-35.2001.
14. Reviriego C, Eaton T, Martin R, Jimenez E, Fernandez L, Gasson MJ, et al. Screening of virulence determinants in *Enterococcus faecium* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*, 2005; 21 (2): 131-7. DOI: 10.1177/0890334405275394.
15. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68 (2): 85-92. DOI: 10.5505/TurkHijyen.2011.53315.
16. Oladipo IC, Sanni AI, Swarnakar S. Virulence potential of *Enterococcus gallinarum* strains isolated from selected Nigerian traditional fermented foods. *J BioSci Biotech*, 2014; 3(2): 97-104. ISSN: 1314-6246.
17. Hammad AM, Hassan HA, Shimamoto T. Prevalence, antibiotic resistance and virulence of *Enterococcus* spp. in Egyptian fresh raw milk cheese. *Food Control*, 2015; 50: 815-20. DOI: 10.1016/j.foodcont.2014.10.020.
18. Pieniz S, De Moura TM, Cassenego APV, Andrezza R, Frazzon APG, Camargo FAO Brandelli A. Evaluation of resistance genes and virulence factors in a food isolated *Enterococcus durans* with potential probiotic effect. *Food Control*, 2015; 51: 49-54. DOI: 10.1016/j.foodcont.2014.11.012.

19. Migaw S, Ghrairi T, Belguesmia Y, Choiset Y, Berjeaud JM, Chobert JM et al. Diversity of bacteriocinogenic lactic acid bacteria isolated from Mediterranean fish viscera. *World J Microbiol Biotechnol*, 2014; 30: 1207-17. DOI: 10.1007/s11274-013-1535-6.
20. Baixas-Nogueras S, Bover-Cid S, Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC. Amino acid-decarboxylase activity in bacteria associated with Mediterranean hake spoilage. *Eur Food Res Technol*, 2003; 217: 164-167. DOI: 10.1007/s00217-003-0730-3.
21. Sinton LW, Donnison AM, Hastie CM. Faecal streptococci as faecal pollution indicators: A review. Part II: Sanitary significance, survival, and use. *New Zeal J Mar Fresh*, 1993; 27(1): 117-37. DOI: 10.1080/00288330.1993.9516549
22. Harwood VJ, Delahoya NC, Ulrich RM, Kramer MF, Whitlock JE, Garey JR, Lim DV. Molecular confirmation of *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* from clinical, faecal and environmental sources. *Lett Appl Microbiol*, 2004; 38: 476-82. DOI: doi:10.1111/j.1472-765X.2004.01518.x
23. Aslım B, Beyatlı Y. Antibiotic resistance and plasmid DNA contents of *Streptococcus thermophilus* strains isolated from Turkish yogurts. *Turk J Vet Anim Sci*, 2004; 28: 257-63.
24. Çıtak S, Yucel N, Orhan S. Antibiotic resistance and incidence of *Enterococcus* species in Turkish white cheese. *Int J Dairy Technol*, 2004; 57(1): 27-31. DOI: 10.1111/j.1471-0307.2004.00122.x
25. Martin B, Garriga M, Hugas M, Aymerich T. Genetic diversity and safety aspects of enterococci from slightly fermented sausages. *J Appl Microbiol*, 2005; 98: 1177-90. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02555.x
26. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Lactobacillus* species. *J Food Prot*, 1998; 61 (12): 1636-1643.
27. Savaşan S, Kaya O, Kırkan Ş, Çiftci A. Balık kökenli *Enterococcus faecalis* suşlarının antibiyotik dirençlilikleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2008; 55: 107-10.
28. Durlu-Ozkaya F, Xanthopoulos V, Tunain N, Tzanetaki EL. Technologically important properties of lactic acid bacteria isolates from Beyaz cheese made from raw ewes' milk. *J Appl Microbiol*, 2001; 91: 861-70. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2001.01448.x
29. Aslım B, Yüksekdağ ZN, Sarıkaya E, Beyatlı Y. Determination of the bacteriocin-like substances produced by some lactic acid bacteria isolated from Turkish dairy products. *LWT- Food Sci Technol*, 2005; 38: 691-4. DOI: 10.1016/j.lwt.2004.08.001
30. Tükel Ç, Aşaroğlu MD, Şimşek Ö, Akçelik M. Isolation and partial characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactococcus lactis* spp. *lactis* MC38. *J Food Saf*, 2007; 27: 17-29.
31. Diop MB, Dauphin RD, Tine E, Ngom A, Destain J, Thonart P. Bacteriocin producers from traditional food products. *Biotechnol Agron Soc Environ*, 2007; 11(4): 275-81.
32. Ghrairi T, Frere J, Berjeaud JM, Manai M. Purification and characterisation of bacteriocins produced by *Enterococcus faecium* from Tunisian rigouta cheese. *Food Control*, 2008; 19: 162-9. DOI: 10.1016/j.foodcont.2007.03.003
33. Høier E, Janzen T, Rattray F, Sørensen K, Børsting MW, Brockmann E, Johansen E. The Production, Application and Action of Lactic Cheese Starter Cultures. In: Law BA, Tamime AY eds. *Technology of Cheesemaking*, 2nd edition, Wiley- Blackwell publication, 2010: 166-89.
34. Ben Said L, Hamdaoui M, Klibi A, Ben Slama K, Torres C, Klibi N. Diversity of species and antibiotic resistance in enterococci isolated from seafood in Tunisia. *Ann Microbiol*, 2017; 67: 135-41. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.091
35. Çıtak S, Yucel N, Mendi A. Antibiotic resistance of enterococcal isolates in raw milk. *J Food Process Preserv*, 2005; 29: 183-95. DOI: 10.1111/j.1745-4549.2005.00022.x
36. Hajikhani R, Beyatlı R, Aslım B. Antimicrobial activity of enterococci strains isolated from white cheese. *Int J Dairy Technol*, 2007; 60(2): 105-8. DOI: 10.1111/j.1471-0307.2007.00304.x
37. Gülhan T, Aksakal A, Ekin İH, Savaşan S, Boynukara B. Virulence factors of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from humans and pets. *Turk J Vet Anim Sci*, 2006; 30: 477-82.
38. Toğay SO, Keskin AÇ, Açıık L, Temiz A. Virulence genes, antibiotic resistance and plasmid profiles of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from naturally fermented Turkish foods. *J Appl Microbiol*, 2010; 109: 1084-92. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2010.04763.x

39. Özden Tuncer B, Ay Z, Tuncer Y. Occurrence of enterocin genes, virulence factors, and antibiotic resistance in 3 bacteriocin-producer *Enterococcus faecium* strains isolated from Turkish Tulum cheese. *Turk J Biol*, 2013; 37: 443-9. DOI:10.3906/biy-1209-26
40. Özmen Toğay S, Temiz A, Çelebi A, Açık L, Yalçın SS. Investigation of potential virulence genes and antibiotic resistance characteristics of *Enterococcus faecalis* isolates from human milk and colostrum samples. *Turk J Biol*, 2014; 38: 357-64. DOI: 10.3906/biy-1311-34
41. Harris LJ, Daeschel MA, Stiles ME, Klaenhammer TR. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria against *Listeria monocytogenes*. *J Food Prot*, 1989; 52(6): 384-7.
42. Chadad OB, El Bour M, Calo-Mata P, Boudabous A, Velazquez JB. Discovery of novel biopreservation agents with inhibitory effects on growth of food-borne pathogens and their application to seafood products. *Res Microbiol*, 2012; 163: 44-54. DOI: 10.1016/j.resmic.2011.08.005
43. Gomez Sala B, Munoz Atienza E, Sanchez J, Basanta A, Herranz C, Hernandez PE, et al. Bacteriocin production by lactic acid bacteria isolated from fish, seafood and fish products. *Eur Food Res Technol*, 2015; 241: 341-56. DOI 10.1007/s00217-015-2465-3
44. Katırcıoğlu H, Beyatlı Y. Gökkuşluğu alabalığı (*O. Mykiss Richardson, 1846*) ve aynalı sazandan (*C. Carpio Linnaeus, 1758*) izole edilen laktik asit bakterilerinin genel inhibisyon ve bakteriyosin ve/veya bakteriyosin madde üretimi açısından incelenmesi. *Gıda*, 2003; 28(6): 589-94.

# Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi

## Relationship between obesity and gut microbiota

Bengül DURMAZ<sup>1</sup>

### ÖZET

Bu derlemede, obezite etiyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının rolüne dikkat çekmek amacı ile bağırsak mikrobiyotası ile obezite ilişkisi güncel bilgiler doğrultusunda irdelenmiştir. Obezitede bağırsak mikrobiyotası profilinin değiştiği, *Firmicutes filumu* bakterilerinin miktarında Bacteroides'lere göre rölatif artış olduğu kabul edilmektedir. Sindirilemeyen polisakkaritleri hidroliz edebilen Firmicutes'ler daha fazla enerji kazanımını sağlayarak yağ birikimine neden olmaktadır. *Firmicutes filumu* içinde farklı cins ve türdeki bakteri profilleri ile obezite ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen obezitede henüz hangi profil kilit rolü oynamaktadır sorusunun cevabı tam olarak bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda obezlerin bağırsağında mikrobiyal çeşitliliğin zayıflarınkine göre daha az olduğu bildirmişken, son yıllarda tam tersi sonuçlar da rapor edilmektedir. Günümüzde, mikrobiyotadaki bakterilerin çeşitliliği veya miktarındaki değişimden ziyade bağırsaktaki fonksiyonel disbiyoz daha önemli görülmektedir. Farklı mikrobiyota metabolitleri lipid ve glukoz homeostazının bozulmasına sebep olmakta ve tokluk duygusunun regülasyonunu değiştirmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsak villuslarında kapiller damarların yoğunluğunu arttırarak ve oluşturdukları kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)'nin, G protein reseptörlerini aktive etmesi ile besin absorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır.

### ABSTRACT

In this review, the relationship between obesity and gut microbiota was discussed in the terms of current literatures in order to draw attention to the role of gut microbiota in the etiology of obesity. In obesity, it is accepted that the intestinal microbiota profile has changed, and the amount of bacteria in the *Firmicutes phylum* increased compared to Bacteroides. Firmicutes hydrolyze dietary polysaccharides that cannot be digested by the host and they cause more energy harvest and fat accumulation. Although there are many studies showing the relationship between obesity and bacterial profiles of different genus and species in *Firmicutes phylum*, the answer to the question of which profile is playing a key role in obesity has not been fully obtained. Previous studies indicated the less microbial diversity in gut microbiota of obese than that of lean individuals, however the current knowledge indicates contrast results. Functional dysbiosis is now more important than the diversity or abundance of gut microbiota. Different microbial metabolites cause disrupting lipid and glucose homeostasis and affecting the regulation of satiety. Gut microbiota facilitates nutrient absorption by increasing the density of capillary vessels in small

<sup>1</sup>Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Bengül DURMAZ

Yüksek İhtisas Üni. Tıp Fak., Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balgat, 06100 Ankara - Türkiye

Tel : +90 537 304 00 69 E-posta / E-mail : bengulduramaz@yu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 22.07.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.50375

Duramaz B. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 353-360

Böylece kalori alınımı artmaktadır. Ayrıca bu reseptörlerle etkileşim yağ doku ve periferel organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek, açlık glisemisini düzenleyerek enerji metabolizmasında rol almaktadır. Diğer taraftan KZYA glukagon benzeri peptid-1 salgılanmasını uyararak iştahı azaltır ve glukagon benzeri peptid-2'nin salgılanmasını uyararak bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını ve bariyer bütünlüğünün korunmasını sağlar. Böylece metabolik endotoksemiye düşürür. KZYA, lipoprotein lipaz aktivitesinin antagonisti olan açlıkla indüklenen adipoz faktör oluşumunu inhibe ederek yağ hücrelerinde trigliserid birikimine neden olur. Bağırsak bakterileri safra asidi sentezinde rol oynar. Böylece safra asitlerinin Fomesoid X reseptörlerine bağlanmasına bağlı reseptör artışına sebep olarak ve kolin biyoyararlanımını etkileyerek, iki ayrı yoldan karaciğerde trigliserid depolanmasına sebep olurlar. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'ların bazı türleri tarafından üretilen konjuge linoleik asidin anti-obezite etkisi olduğu, özellikle yaşlanmaya bağlı obezitenin, bu bakterileri içeren probiyotik besinlerin tüketilmesi ile azaldığı belirtilmektedir. Sonuç olarak; bağırsakta mikrobiyal dengenin bozulması bağırsak geçirgenliği, kalori alınımı ve proinflatuvar sitokinlerin seviyelerinde artışa ve endotoksemiye sebep olur. Disbiyoz insülin direnci gelişimi, aşırı yağ birikimi, obezite ve metabolik sendrom oluşma riskini artırır. Proteomik ve metabolomik çalışmalar, mikrobiyotanın obezitedeki rolünü netleştirmek için faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak mikrobiyotası, obezite, firmicutes, bacteroides

intestinal villi and by activating G protein receptors of short-chain fatty acids (SCFAs). Thus, caloric intake increases. In addition, interaction with these receptors is involved in energy metabolism by regulating fasting glycemia by affecting insulin sensitivity in adipose tissue and peripheral organs. On the other hand SCFAs reduce the appetite by stimulating the secretion of glucagon-like peptide-1. SCFAs also stimulate the secretion of glucagon-like peptide-2 to proliferate intestinal epithelial cells and maintain barrier integrity, thereby reducing metabolic endotoxemia. Gut bacteria play a role in the synthesis of bile acids. By this way they cause triglyceride deposition in the liver. It has been reported that conjugated linoleic acid produced by some species of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp. has anti-obesity effect, in particular, obesity due to aging decreases with the consumption of probiotic foods containing these bacteria. As a result; disruption of the microbial balance in the gut leads to an increase in intestinal permeability, caloric intake and levels of proinflammatory cytokines, and causes endotoxemia. Dysbiosis increases the risk for development of insulin resistance, excessive fat accumulation, obesity and metabolic syndrome. Proteomics and metabolomics studies will be useful to clarify role of microbiota in obesity.

**Key Words:** Gut microbiota, obesity, firmicutes, bacteroides

## GİRİŞ

Her insanın vücudunda kendi hücreleri yanında bakteriler, mantarlar, virüsler ve arkebakterilerden oluşan bireye özel mikroorganizma topluluğu vardır (1). Mikrobiyota olarak bilinen bu topluluğun büyük bir kısmını, trilyonlarca mikroorganizma taşıyan bağırsak mikrobiyotası oluşturur (2). Sağlıklı ve obez veya iltihabi bağırsak hastalığı olan bireylerden alınan dışkı

örneklerinden yapılan çalışmada; bağırsaklarımızda en az 1000 farklı bakteri türünün olduğu, her bireyde en az 160 türün bulunduğu ve bunların da 18'inin tüm bireylerde ortak olduğu rapor edilmiştir (2, <http://www.metahit.eu/index.php?id=358>). Bağırsak mikrobiyotası kolonizasyonunun intrauterin dönemde başladığına dair veriler olmakla beraber, doğumla



başladığı ve ilk dört yaş içinde kararlı hale gelerek, adolesan çağda maksimum çeşitliliğe ulaştığı kabul edilmektedir (3). Bağırsak mikrobiyotası gebelik yaşı, doğum yöntemi, beslenme biçimi, evcil hayvanlarla temas, yaşanan coğrafya, hijyen ve antibiyotik tedavisi gibi faktörlerden etkilenmektedir (3-5). Sağlıklı erişkin bireylerin bağırsağında Bacteroidetes ve Firmicutes bakteri filumları baskın durumdadır (6).

Bağırsak mikrobiyotası; metabolitler ve vitaminlerin oluşturulması, sindirilemeyen besinlerin yıkılması ve immun sisteminin gelişiminde önemli rol oynar (3, 4, 7). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi aktif sinyal molekülleri üreterek, konağın metabolik yollarını ve yağ hücrelerinde ve periferik organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek enerji metabolizmasını düzenler (8, 9).

Beslenme biçimi, sosyal yaşam, stres, sigara, alkol kullanımı gibi dış faktörlerin etkisi ile mikrobiyotada geçici değişiklikler olmaktadır (3-5, 10). Bunun sonucu konakla mikroorganizma arasındaki simbiyoz bozulabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun değişimi ile dengenin bozulması (disbiyoz) fizyolojik bozuklukları tetikler.

Düşük derecede inflamasyon gelişir, lipid ve glukoz homeostazının bozulması ile tokluk duygusunun regülasyonu değişir. Fizyolojik dengenin bozulması, bağırsak geçirgenliğinde artış, endotoksemi, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, aşırı yağ birikimi, insülin direnci gelişimi, kalori alımının artışı, obezite ve metabolik sendrom oluşma riskini arttırır (4, 11).

Obezite dünyayı etkileyen bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 2015 yılında 107.7 milyon çocuk ve 603.7 milyon erişkinin obez olduğu rapor edilmiştir (12). Yapılan hesaplamalara göre 2030 yılına kadar erişkin popülasyonun %51'nin obez olacağı (13) ve obezitenin yarım milyarın üzerinde kişiyi etkileyeceği tahmin edilmektedir (14). Obezitenin bu derece artmasında genetik faktörler yanında, mikrobiyota, beslenme ve yaşam şekli, sosyoekonomik durum, psikolojik ve endokrin faktörlerin etkisi de olmaktadır. Obezite tip 2 diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, alkolden bağımsız yağlı karaciğer hastalığı, Alzheimer hastalığı ve çeşitli kanserler için önemli

bir risk faktörüdür (4, 7). Son on yılda bağırsak mikrobiyotasının obezite üzerindeki rolü ile ilgili şaşırtıcı sonuçların alınması çalışmaların bu alana odaklanmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalardan elde edilen ana bulgular şunlardır.

### Obezitede bağırsak mikrobiyotası profilinde değişimler gözlenmektedir

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan metagenomik çalışmalar, obezlerde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda değişim olduğunu rapor etmektedir. Obezlerde filum düzeyinde; Firmicutes oranında artış, Bacteroidetes oranında azalma gözlenirken; zayıf kişilerde ve bir yıllık diyet tedavisi alanlarda veya gastrik bypass olanlarda tam tersi olmaktadır (7, 14-16). Kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ) arttığı zaman Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B) oranı erkeklere göre daha da yüksek bulunmaktadır (16). Firmicutes/ Bacteroidetes oranında artış obeziteye duyarlılığı belirleyen biyolojik işaret sayılabilir. Firmicutes bakterilerinin sindirilemeyen polisakkaritlerin etkili hidrolizine yol açtığı bilinmektedir. Bu bakterilerin nispi yoğunluğunda %20 oranında artış ve Bacteroidetes'lerde aynı oranda azalmanın besinlerden daha fazla enerji (ilave 150 Kcal/gün) ve yağın alınmasına neden olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca yağ veya karbonhidratı sınırlı, düşük kalorili beslenme ile kilo kaybı olan insanlarda Bacteroidetes yoğunluğunda rölatif artış saptanmaktadır (1).

Firmicutes ve Bacteroidetes filumları içindeki aile, cins ve tür gibi çeşitli taksonomik seviyeler de disbiyoz ile ilişkili bulunmaktadır (14-16). O halde obezitede farklı mikrobiyota profillerinde cins ve tür seviyesindeki değişimlerde önem kazanmaktadır. Obezlerde ve kilolularda mikrobiyom profilleri ile ilgili yapılan meta analizde; *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus* türlerinin zayıflara göre daha yüksek yoğunluklarda ve VKİ ile pozitif ilişkide bulunduğu rapor edilmektedir (16). *Bifidobacterium* türlerinin zayıflarda, kilolu ve obezlere göre daha fazla olduğu ve bunların yoğunluğu ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir (16). Buna karşın 2018 yılında yayımlanan bir derlemede; obezlerde, zayıflara

göre Actinobacteria (*Bifidobacterium* ve *Collinella* türlerini kapsar) oranı daha yüksek kaydedilmiştir (11). *Akkermansia muciniphila*, mukus tabakası içinde musin degradasyonu yaparak çoğalan, yağlı beslenmenin sebep olduğu metabolik bozuklukları önleyen kommensal bakteridir. Bu bakterinin yağ kütlesi artışını, metabolik endotoksemiye, yağ dokusu inflamasyonunu ve insülin direncini önlediği anlaşılmıştır (17, 18). Yağlı besin tüketiminin azaltılmasıyla obezlerde ve aşırı kilolularda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarlarının azaldığı gösterilmiştir (19). *Enterobacter* cinsi, morbid obez hastalarda aşırı miktarlardadır ve obeziteyi indükler. Prevotellaceae ve Enterobacteriaceae aileleri obez bireylerde, Christensenellaceae ailesi ise VKİ düşük bireylerde daha fazla bulunmaktadır (11).

Bağırsak mikrobiyotasının farklı profilleri ile obezite ilişkisi gösterilmesine rağmen, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Buna sebep olarak örnek alma, farklı analiz metodlarının kullanımı, Asya ve Avrupa da VKİ kategorilerinin farklı olması ve gün geçtikçe elde edilen bilgi birikiminin artması gibi pek çok neden gösterilebilir.

Son beş yıla kadar obezlerin bağırsağında, mikrobiyal çeşitliliğin zayıflarınkine göre daha az olduğu bildirilirken, günümüzde birbiriyle ilişkisiz popülasyon çalışmalarının çoğunda, tam tersine obezlerin bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal çeşitlilik fazla bulunmaktadır. Elde edilen veriler bağırsakta mikrobiyal profillerin farklılıkları veya mikrobiyal çeşitliliğin azalması gibi disbiyotik faktörlerin, metabolik bozuklukların sebebinden ziyade sadece sonucudur düşüncesini oluşturmuş ve fonksiyonel disbiyoz daha fazla önem kazanmıştır (7, 14, 16). Mikrobiyom çalışmalarında obezite ve bağırsak mikrobiyotası bağlantısında bakteri çeşit ve oranlarından ziyade mekanizmayı anlamaya ve sebep/sonuç ilişkisini çözmeye odaklanılmıştır (20-22).

**Beslenme düzeni ve diğer faktörler bağırsak mikrobiyotasını değiştirmektedir**

Glukoz toleransı ve insülin etkisini engelleyen bir hormon olan resistin-benzeri molekül-B (RELM-B) geni mutasyona uğratılmış fareler ile bu geni mutant olmayanlar çok yağlı gıdalarla beslenmiş, sonuçta her iki grupta da bağırsak mikrobiyota içeriğinin benzer şekilde değiştiği görülmüştür. Ancak, yalnızca mutant farelerin yağlı beslenmeye dirençli oldukları ve zayıf kaldıkları bulunmuştur (23). Bu durum beslenme düzeninin obezite fenotipinden ziyade, bağırsak mikrobiyotası üzerine daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yağlı beslenme epitel bütünlüğünü bozarak, bağırsak geçirgenliğinin değişmesine ve dolayısıyla sistemik enflamasyona yol açar (19). Obez ve zayıf olan bireylerde, bağırsak mikrobiyotası, besinlerle alınan kalori içeriğine farklı şekilde yanıt verir. Zayıf olan bireylerde besinlerin absorpsiyonu, bağırsak mikrobiyotasındaki F/B oranında değişimi indüklerken, obezlerde bu olay olmaz (4). Bağırsak mikrobiyotası, vücudun absorbe ettiği kalori miktarını etkiler ve vücut ağırlığı alınan kalorilerden ziyade, absorbe edilen kalorilerden etkilenir. İnsan enzimleri nişastaları kolay emilir basit şekere dönüştürür. Ancak, birçok polisakariti sindiremez. Oysa mikrobiyal enzimler bu polisakaritleri sindirilebilir enerji kaynaklarına dönüştürür. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, obeziteyi etkilerken, obezitenin de bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Örneğin, obez insanlar kilo verdiğinde, mikrobiyota oranı değişir (Bacteroidetes, Firmicutes'e göre artar), buna karşılık, kilo vermiş olan obez insanlar önceki beslenme şekillerine devam ettiklerinde ve tekrar kilo aldıklarında, Firmicutes oranı artar (24, 25).

Enfeksiyon tedavisinde uzun süre antibiyotik kullanılması, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirmekte, mikrobiyal çeşitliliği azaltmakta ve yağ dokusunun artmasına sebep olmaktadır (26, 27).

Erişkin obez ve zayıf aile bireylerinin bağırsaklarında gen seviyesinde benzer bir kor mikrobiyom bulunduğu, ancak obezite ile ilişkili fizyolojik değişimlerin ve çevresel etkilerin sonucu

obez bireylerdeki mikrobiyomda varyasyonlar olduğu gösterilmiştir (28).

### Bağırsak mikrobiyotasının kalori tüketimi ve enerji homeostazına etkisi vardır

Bağırsak mikrobiyotası, konağın enerji elde etmesi ve yağ depolamasına yardımcı olmaktadır. Mikrobiyotası bulunmayan germ-free farelerle normal farelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; germ-free farelerde total vücut yağının normal farelere göre %40 daha az olduğu ve beslenme biçimi ile indüklenen glukoz intoleransı ve insülin direncinden korundukları gösterilmiştir (27). Normal farelerin dışkı mikrobiyotası, germ-free farelere aktarıldığında; 10-14 gün içinde yaklaşık %60 oranında vücut yağ miktarında artış, hepatik trigliserid seviyelerinde ve besin tüketimine bağlı olmadan insülin direncinde dramatik yükselme tespit edilmektedir. Enerji homeostazı, lipid metabolizması ve mitokondriyal metabolizmada rol oynayan genlerin ekspresyonunun germ-free ve normal farelerde oldukça farklı bulunması bu olayın temelinde mikrobiyotanın rolü olduğunu açıklamaktadır (4, 23).

Kilolu erişkin ikiz farelerin mikrobiyotası germ-free farelere aktarıldığında, bu farelerde vücut ve yağ kitlesi artarken; zayıf ikiz farelerin mikrobiyotası aktarılanlar normal kilolarını muhafaza etmişlerdir. Gastrik by-pass'dan sonra hastalardan alınan bağırsak mikrobiyotası germ-free farelere aktarıldığında da bu farelerde yağ birikimi azalmıştır (29).

Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsak villuslarında kapiller damarların yoğunluğunu arttırıp bağırsak fizyolojisi ve hareketini etkileyerek, bağırsak epitelinin bütünlüğünde rol oynar. Böylece besin absorpsiyonunun artması ile kalori alımı artar ve enerji üretiminde artış olur (4).

Bağırsak enzimleri ile sindirilemeyen polisakaritler, bağırsak distalindeki mikrobiyota tarafında fermentasyona uğratarak asetat, propionat ve bütirat gibi KZYA'lara dönüşür. Böylece KZYA'ların kolon hücreleri tarafından enerji substratı olarak kullanılması ile insanlarda enerji üretiminde artış sağlanır (80-200 kcal/günde) (11). Obez bireylerde

beslenmede karbonhidratın azaltılması ile bütirat üreten bakteriler ve bütiratın dışkı konsantrasyonu azalmaktadır. Aynı şekilde lif yönünden zayıf gıdalarla beslenen obezlerde dışkıdaki bütirat ve total KZYA yanında bifidobakterilerde de önemli miktarlarda azalma saptanmaktadır (7, 11). Metagenom çalışmaları, bireylerin en az %92'sinde ksiloglukanları sindirime uğratan Bacteroidetes filumu üyelerinin bulunduğunu göstermiştir (7).

Mikrobiyal fermentasyonla oluşan KZYA, bütirat üreten bakterilerin üremesini sağlayan nişler yaratarak kolon pH sını düşürür, mikrobiyotayı değiştirir. KZYA G protein reseptörlerini (GPR41, GPR43, GPR109A) aktive eder. Bağırsak veya pankreasta endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş bu reseptörlere KZYA bağlanınca, bağırsak hareketleri etkilenir ve besin absorpsiyonu kolaylaşır (4, 7). Ayrıca KZYA bu reseptörlerle etkileşimi yağ doku ve periferik organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alır (8, 9). Bu nedenle yüksek lifli beslenme düzeni obezite tedavisinde faydalı olmaktadır (11).

Kısa zincirli yağ asitleri, yağ hücrelerinden leptin ve enteroendokrin hücrelerden glukagon benzeri peptidlerin (GLP-1 ve GLP-2) salgılanmasını uyarır. GLP-1, iştahı azaltarak konağın tokluk durumunu düzenlerken (8), GLP-2 bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını ve bariyer bütünlüğünün korunmasını sağlayarak, metabolik endotoksemiye azaltır (18). Prebiyotik tedavisi ile GLP-2 üretiminin arttığı gösterilmiştir (18).

Bağırsak mikrobiyotası, trigliseridleri hidroliz ederek serbest yağ asitlerine dönüşümünü sağlayan lipoprotein lipazın inhibitörü olarak çalışan fasting-induced adipose factor (FIAF-) ekspresyonunu azaltabilir ve bu durum yağ hücrelerinde trigliserid depolarının birikimine neden olur (27). Aynı zamanda iskelet kaslarında, beyin ve karaciğerde metabolik stres (hipoksi, glukoz eksikliği, egzersiz) durumunda oluşan adenosin monofosfatlarca aktive edilen protein kinazların (AMPK) salınımını baskılar. Böylece mitokondriyal yağ asiti oksidasyonu, ketogenez, glukoz alımı ve insülin salınımı azalır; lipogenez,

kolesterol ve trigliserid sentezi artar (4, 30).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen önemli metabolit gruplarından biri de safra asitleridir. Bağırsak bakterileri karaciğerde üretilen kolik asit ve kenodoksikolik asit gibi primer safra asitlerini, sekonder safra asitleri olan deoksikolik aside ve litokolik aside dönüştürme yeteneğine sahiptir (31). Mikrobiyota tarafından safra asitlerinin bazısı dekonjuge edilir. Bağırsak bakterilerince gerçekleştirilen dekonjugasyon ve dihidroksilasyon reaksiyonları ile safra asitlerinin sentezi tamamlanır. Safra asitleri karaciğerde glisin ve taurin ile birleşerek kolilglisin, kenodeoksikolilglisin, deoksikolilglisin, koliltaurin, kenodeoksikoliltaurin ve deoksikoliltaurin konjuge safra asitlerini oluşturur. Dolayısıyla bağırsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri bulunur (32). Safra asitleri, konağın lipid homeostazında fonksiyonu olan, Farnesoid X reseptörü için ligand rolü oynayarak, bu reseptörün artışına sebep olur. Bu durum, yağlı beslenme ile indüklenen obezitede, karaciğerde trigliserid birikimini artırır (1, 8, 11).

Esansiyel madde olarak kolini gereksinen fosfatidilkolin, çok düşük yoğunlukta lipoproteinlerin (VLDL) başlıca yapıtaşısıdır. Bağırsak mikrobiyotası, trigliseridlerin organlara transportunu sağlayan VLDL'nın yapı taşı olan kolini, trimetilamine çevirir. Bu durum kolini biyoyararlanımını etkileyerek, karaciğerde trigliserid depolanmasına neden olur. Ayrıca kolintrimetilamin ateroskleroza sebep olan önemli etkendir (4).

Obezlerde kolon ve yağ dokuda endokanabinoid sistemin aşırı aktif olduğu gösterilmiştir. Endokanabinoid sistem, bağırsak mikrobiyotası ile etkileşerek bağırsak ve yağ dokuda enflamasyonu, bağırsak geçirgenliğini ve peptid sekresyonunu kontrol altında tutar. Prebiyotik tedavisinin, endokanabinoidleri azaltarak metabolik endotoksemi ve bağırsak geçirgenliğini önlediği gösterilmiştir (17, 18).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan bir başka mekanizma ise anti-obezite etkisi gösteren konjuge linoleik asit üretimidir.

*Bifidobacterium*'ların birçok türü (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudolongum*) ve *Lactobacillus rhamnosus* PL60'ın ürettiği konjuge linoleik asit yağ dokusunda azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca farelere ağız yolu ile verilen *Lactobacillus reuteri*'nin, abdominal obezite patolojisini ve yaşla ilişkili kilo alımını önlediği bildirilmiştir. Yoğurttaki bulunan probiyotik bakterilerin etkisi ile bu besini tüketen bireylerde yaşa bağlı kilo almanın azaldığı belirtilmektedir (25).

Triptofan, tirozin, fenilalanin gibi aromatik aminoasitler mikrobiyota kökenli metabolitlerdir (4). Bunlardan oluşan indol-3 asetat ve indol-3-propionat gibi metabolitler, proenflamatuvar sitokinlerin azalmasına sebep olarak karaciğerde lipogenesis kaynaklı enflamatuvar cevabı düzenlemektedir. Bağırsak mikrobiyotasında oluşan disbiyoz yağlı karaciğer gelişimini etkileyen faktör olmaktadır (33).

#### Obezitede Lipopolisakkarit (LPS)'lerin Rolü ve Metabolik Endotoksemi

Lipopolisakkarit (LPS) gibi patojenle ilişkili moleküller (PAMP), obezite başlangıcı ve insülin direnci ile ilişkili enflamasyonu başlatır. LPS, yapısındaki lipid A'dan dolayı endotoksin özelliği gösterir ve geçirgenliği artmış bağırsak (sızan bağırsak) bağlantı noktaları veya şilomikronlar aracılığı ile gastrointestinal mukozadan kana geçebilir. Endotoksemiye bağlı inflamasyon, bağırsak bariyerinin bozulmasını da indükler. Açık ülserasyonlar olması, PAMP'ların sistemik yayılmasını sağlar ve birçok uzak organ etkilenir. Özellikle, LPS translokasyonunun artışı ve plazma seviyesinin yükselişi ile oluşan metabolik endotoksemi; obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür. Normal beslenen farelere LPS subkutan infüzyonla verildiğinde; kronik inflamasyon indüklenir, obezite ve insülin direnci gelişir (1, 18).

Dolaşımdaki endotoksin seviyeleri, zayıf bireylerinki ile karşılaştırıldığında, obezlerde %20, tip 2 diyabetlilerde ise %125 artmaktadır. Dolaşımdaki endotoksin seviyelerinin artışı ile doğal immunitede rol oynayan yağ dokusundaki

sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL-6) miktarı artmaktadır. Yağlı beslenme, LPS içeren bakterilerin miktarını artırır ve metabolik endotoksemiye indükler. LPS'lerin reseptörü CD14'le bağlanması inflamasyonu tetikler. Bu bağlanmanın koreseptörü olan Toll Like Reseptör-4 (TLR-4), inflamatuvar yolda nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'yi aktive eder (24). Böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklarda kronik enflamasyonun patogeneğinde rol oynayan birçok proenflamatuvar sitokin transkripsiyonu artar. Özellikle yağ dokusunda immun hücreler ve adipositler aktive olur, doku çevresi değişir, enflamasyon güçlenir. Enflamasyonda etkin sitokinlerin aktivasyonu, insülin sinyal yollarının duyarsızlaşmasına yol açarak insülin etkisinin bozulmasına ve metabolik anormalliklerin gelişimine sebep olur. Lif yönünden zengin ve meyve ile beslenenlerde bu durum saptanmaz. Sağlıklı bireylerde metabolik endotoksemi, enerji alımı ile ilişkili sistemik insülin duyarlılığını %35 azaltmaktadır. Aynı durum çok yağlı veya çok karbonhidratlı bir öğünden sonra da indüklenebilmektedir (4).

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar insan bağırsak mikrobiyomu ve obezite arasındaki ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, enerji asimilasyonu, depolanması ve harcanmasında önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak fizyolojisini ve LPS infiltrasyonuna bağlı metabolik endotoksemiye, kalori alımını, yağ birikimini ve insülin etkisini modüle ederek, konağın metabolik dengesini etkiler. Ancak, insanlarda beslenme, yaşam biçimi, altta yatan hastalıklar, hijyen koşulları ve genetik faktörler gibi mikrobiyotayı etkilenen faktörlerin standardize edilmemesi nedeniyle beslenme konusunda kontrollü araştırma yapmak zordur. Bu nedenle bağırsak mikrobiyal ekosisteminin oluşmasında beslenme, yaş, konak çevresi ve genetik altyapısı arasındaki kompleks etkileşim tam olarak anlaşılabilmiştir.

Obezite gibi metabolik hastalıklarda hangi bakteri türü kilit rolü oynamaktadır veya hangi mikrobiyal fonksiyon kaybı esas sorumludur sorularının cevabı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Metabolik fonksiyonlar üzerine bağırsak mikrobiyotasının etkisine ilişkin yeni jenerasyon tekniklerin kullanılması ile yapılacak kapsamlı çalışmalardan alınacak sonuçlar, bağırsak mikrobiyotasının yeniden düzenlenmesi gibi potansiyel obezite tedavilerinin kullanılmasında yenilikçi klinik stratejiler geliştirmek açısından yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Stefanaki C, Peppas M, Mastorakos G, Chrousos GP. Examining the gut bacteriome, virome, and mycobiome in glucose metabolism disorders: Are we on the right track? *Metabolism*, 2017; 73: 52-6.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010;464:59-65.
3. Carvahlo R, Carmo F, Heloisa S, Cordeiro B, Vaz A, Gimenez E. et al. Metagenomic approaches for investigating the role of the microbiome in gut health and inflammatory diseases. *Intech Europe*, 2018. doi.org/10.5772/intechopen.72031.
4. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK and Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 2016; 8 (1): 42 doi :10.1186/s13073-016-0303-2.
5. Yıldız SS, Öztaş D. Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı? *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(1): 99-108.
6. Shreiner AB, Kao JY and Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(1): 69-5.
7. Bull MJ, Plummer NT. The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*, 2014; 13(6): 17-22.



8. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105 (43): 16767-72.
9. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 2012; 61(2): 364-71.
10. Karabudak S, Ari O, Durmaz B, Dal T, Başyiyiğ T, Kalcioğlu MT, Durmaz R. Analysis of the effect of smoking on the buccal microbiome using next generation sequencing technology. *J Med Microbiol*. 2019. doi: 10.1099/jmm.0.001003. [Epub ahead of print].
11. Tseng C-H., Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*, 2018. doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009.
12. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 2017; 377(1): 13-27.
13. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, Dietz W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*, 2012;42(6):563-70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.
14. Walters WA, Xu Z., Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Letters*, 2014; 588(22): 4223-33.
15. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*. Elsevier, 2014; 89(1):107-14.
16. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiow STE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Inter J Of Endocrinology*, 2018. doi.org/10.1155/2018/4095789.
17. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. *Genes & Diseases*, 2014; 1(2): 132-9.
18. Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect*, 2012; suppl 4: 50-3.
19. Drapkina O, Korneeva O. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the gut microflora. *Terapevt Arkh*, 2016; 88 (9): 135-42.
20. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell*, 2018;9(5):397-403. doi: 10.1007/s13238-018-0546-3.
21. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: A focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)*, 2018;26(5):792-800. doi: 10.1002/oby.22175.
22. Qian LL, Li HT, Zhang L, Fang QC, Jia WP. Effect of the Gut microbiota on obesity and its underlying mechanisms: an update. *Biomed Environ Sci.*, 2015;28(11):839-47. doi: 10.3967/bes2015.117.
23. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011; 121(6): 2126-32.
24. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94(1): 58-65.
25. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol. Sci*, 2015; 16 (4): 7493-519.
26. Hernández E, Bargiela R, Diez MS, Friedrich A, Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrogut tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*, 2013; 4 (4): 306-15.
27. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*, 2016; 51 (4): 167-174.
28. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Appl Physiol*, 2009; 587(pt17): 4153-8.
29. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci*, 2009; 106(7): 2365-70.
30. Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015; 6(6) doi: 10.1038/ctg.2015.16.
31. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*, 2013;58(5):949-55. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003. Epub 2013 Jan 16.
32. Üçok K, Mollaoglu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Biliary system physiology. *J Surgical Arts*, 2010; 3(1): 1-8.
33. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell reports*, 2018; 23(4): 1099-111.

# Halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı krizler ve önleme yaklaşımları

## Foodborne crisis and preventive approach in public health perspective

Zehra GÜREL<sup>1</sup>, Dilek ASLAN<sup>1</sup>

### ÖZET

Dünyada gıdaya ilişkin yaşanan sorunların üç temel nedeni; bireylerin ve toplumların kötü beslenme alışkanlıkları, gıda güvencesinin sağlanamaması ve gıda güvenliğinden kaynaklanan aksaklıklardır. Bu aksaklıklar "acil eylem gerektiren, kamu sağlığına yönelik ciddi ve kontrolsüz gıda kaynaklı risk teşkil ettiği tespit edilen tesadüfi veya kasıtlı bir durum" olarak tanımlanan gıda krizlerine de neden olabilmektedir. Bu makalede dünyada yaşanan gıda sorunları ve gıda krizlerine neden olabilecek gıda kaynaklı hastalıklar, dünyada ve ülkemizde yaşanan gıda krizi örnekleri, gıda kaynaklı hastalıkların koşul ve belirleyicileri ile konuya ilişkin yasal düzenlemeler hakkında bilgi verilmiştir. Makale ayrıca hastalıkların ortaya çıkmasını önlemek için neler yapılabileceğine dair kanıta dayalı bilgiler kullanarak bir halk sağlığı perspektifi de sunmaktadır. Krizlere yol açabilen gıda kaynaklı hastalıklar günümüzde artık ülkelerin ne kadar gelişmiş olduklarına bakmaksızın hızlı bir şekilde uluslararası sınırları aşabilen küresel sorunlardır. Bununla birlikte gıda kaynaklı krizlerin/hastalıkların küresel yükünün öngörülebilmesi de olanaklı olmayabilir. Bu nedenlerle rapor edilen gıda kaynaklı hastalıkların boyutunun buzdağının görünen kısmı olduğu da belirtilmektedir. Saptanamamış kimi durumlar sorunların derinliğini artırmaktadır. Gıda

### ABSTRACT

The three main causes of food related problems in the world are the poor eating habits of individuals and societies, lack of food security and food safety. These failures can also lead to food crises, which is defined as "a coincidental or deliberate situation that requires urgent action and poses a serious and uncontrolled food-related risk to public health". In this article, food problems in the world and food-related diseases that may cause food crises, food crises examples in the world and in our country, conditions and determinants of foodborne diseases and legal regulations related to the subject are given. The article also presents a public health perspective using evidence-based information on what can be done to prevent the emergence of diseases. Foodborne diseases that can lead to crises are now global problems that can quickly transcend international borders, regardless of how much countries are "developed". Nonetheless, it may not be possible to predict the global burden of food-borne crises/diseases. For these reasons, it is also stated that the "reported" size of the foodborne diseases is only the visible part of the iceberg. Undetected cases deepen the problems. For the local and/or global solutions of food crisis and related problems,

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Zehra GÜREL

Hacettepe Üni. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Altındağ, Ankara - Türkiye

Tel : +90 553 621 48 21 E-posta / E-mail : zehradogan@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 02.11.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 22.03.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.34711

Gürel Z, Aslan D. Halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı krizler ve önleme yaklaşımları  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 361-376



krizi ve ilgili sorunların yerel ve/veya küresel boyuttaki çözümleri için halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı hastalıkların yaşanmasını önleyici tedbirler alınması ve yaşanan gıda kaynaklı hastalıkların krize dönüşmesini engellemek adına sistematik ve kısa/orta/uzun erimli müdahalelere gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Gıda kaynaklı hastalık, kriz, halk sağlığı, önleme

systematic and short/medium/long run interventions are needed to prevent the occurrence of foodborne diseases and to prevent foodborne diseases before becoming a crisis.

**Key Words:** Foodborne disease, crisis, public health, prevention

## GİRİŞ

Gıdalar insan yaşamı için en temel gereksinimler arasında yer alır (1). Yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve gelişme, sağlık ve iyilik halinin sağlanması, hareket etme, çalışma, düşünme ve öğrenme gibi işlevlerin yerine getirilmesi için gereken enerji ve besin öğeleri gıdalardan temin edilmektedir (2).

Beslenme, yukarıda bahsedilen yaşamsal faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde gereksinim duyulan besin öğelerinin yeterli miktarlarda ve dengeli bir şekilde, uygun zamanlarda temin edilmesi için gıdalardan yararlanılmasıdır. Beslenmede önemli olan açlık duygusunun bastırılması ya da bireyin canının istediği şeyi yemesi değil; sağlıklı (yeterli ve dengeli) beslenmesidir (3). Sağlıklı beslenme; günlük gereksinim duyulan enerji ve besin öğelerinin besin çeşitliliğini içerecek şekilde yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite durumlarına göre yeterli ve dengeli bir şekilde alınarak, ideal vücut ağırlığının devamlılığının sağlanmasıdır (4, 5). Sağlıklı beslenmeyi yaşam biçimi haline dönüştürememiş birey ve toplumlarda ortaya çıkabilecek olumsuz sağlık sonuçları çeşitlidir. Sağlıksız beslenme zayıflık ve bodurluk, aşırı kilo ve şişmanlık ile kalp krizi, inme, diyabet, kanser gibi diyetle ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (6).

Bu denli öncelikli bir alan olan gıda ile ilgili olarak; bu makalede dünyada yaşanan gıda sorunları

ve özellikle de gıda kaynaklı krizler ve nedenleri, krizleri önleyici yaklaşımlar halk sağlığı bakış açısı ile ele alınmıştır.

### 1. Dünyada gıda kaynaklı yaşanan sorunlar

Dünyada gıdaya ilişkin yaşanan sorunların temelinde üç neden bulunmaktadır; bireylerin ve toplumların beslenme alışkanlıkları ile diyet örüntülerinden doğan beslenme bozuklukları, gıda güvencesinin sağlanamaması, gıda güvenliğinden kaynaklanan aksaklıklar. Gıda güvenliği sağlıklı ve besleyici gıdayı hazırlayabilmek amacıyla çiftlikten/tarlardan üretim ile başlayan gıdaların işlenmesi, taşınması, depolanması satışı ve tüketimine kadar devam eden her aşamada gerekli hijyen ve sanitasyon kurallarına uyulması ile bireylerde herhangi bir sağlık sorunu oluşturabilecek risklerin önlenmesi olarak tanımlanmaktadır (7). Gıda güvencesi ise insanların sağlıklı ve aktif bir yaşam sürdürebilmeleri için yeterli, güvenli ve besleyici gıdaya uygun zamanda ve yeterli erişime sahip olmalarıdır (8). Bu kavramlar birbirleri ile bağlantılı olup yaşanan gıda sorunlarında çoğunlukla birarada bulunmaktadır.

### a. Beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan bulaşıcı olmayan hastalıklar

Tüm dünyada değişen hastalık yükü ve beklenen yaşam süresindeki artış ile birlikte bulaşıcı olmayan

hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin payı ve engelli yaşam yılları giderek artmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar her yıl 40 milyon kişinin ölümüne sebebiyet vermekte ve bu sayı tüm dünyadaki ölümlerin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Bu durum sağlık sistemlerine ağır bir yük getirmekte ve ekonomik kalkınmayı olumsuz etkilemektedir (9).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli risk faktörleridir. Sanayileşme, kentleşme, ekonomik kalkınma ve pazar küreselleşmesi ile meydana gelen diyet ve yaşam tarzlarındaki hızlı değişimler çeşitli ülkelerde sağlık ve beslenme durumu üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır. Yaşam standartlarının iyileşmesi ile birlikte, gıda seçeneklerinde ve bu seçeneklere erişim konusunda gelişmeler yaşandığı ifade edilmektedir. Bununla beraber olumsuz beslenme alışkanlıkları/diyet seçenekleri, fizik aktivite yetersizliği ve tütün kullanımında artış ve toplumda hastalık örüntülerinin değişimine yol açmıştır. Bu nedenlere bağlı olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon, inme ve bazı kanser türleri gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı erken

ölümlerde artış yaşanmaktadır (10).

Toplumlar bulaşıcı olmayan hastalık gelişme riskini etkileyen diyet kalıplarına giderek daha fazla maruz kalmaktadır. Küresel olarak lifli gıdaların tüketimi azalmakta, işlenmiş ve hazır gıdaların tüketimi hızla artmaktadır. Bu beslenme tarzı fazla kilo ve obeziteye neden olmaktadır. Obezite hem gelişmiş ülkelerde hem gelişmekte olan ülkelerde giderek artan küresel bir sorun haline gelmiştir (11). 2016 yılına ilişkin verilerde yetişkinlerin yaklaşık %40'ının fazla kilolu, %13'ünün ise obez olduğu belirtilmektedir (12). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) kapsamında 1993-2013 yılları arasında kadınların beden kitle indeksi (BKİ) değerlendirmesinde 15-49 yaş arası kadınların yarısından fazlasının BKİ  $\geq$  25,0 (fazla kilolu/şişman) olduğu saptanmıştır. BKİ  $\geq$  25,0 olan kadınların araştırma yıllarına göre yüzde dağılımları Tablo 1'de verilmiştir (13, 14).

#### b. Acil durum ve krizlerde ortaya çıkan gıda sorunları

Acil durum ve krizler genellikle güvenli gıda ve suya yeterli erişimin olmaması, sağlık ve beslenme hizmetlerine kısıtlı erişim ile karakterizedir (15). Çevresel koşullarda bozulma, depresyon, sel ve kuraklık gibi afetler, salgın hastalıklar ve çatışmalar sonucu

**Tablo 1.** Yıllar içinde BKİ  $\geq$  25.0 olan 15-49 yaş arası kadınların yüzde değişimi (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları, 1993-2013)

Yıl	BKİ $\geq$ 25.0 (fazla kilolu/şişman) olan 15-49 yaş arası kadınların sıklığı (%)
1993*	50,7
1998*	52,2
2003*	57,0
2008*	58,4
2013**	55,2

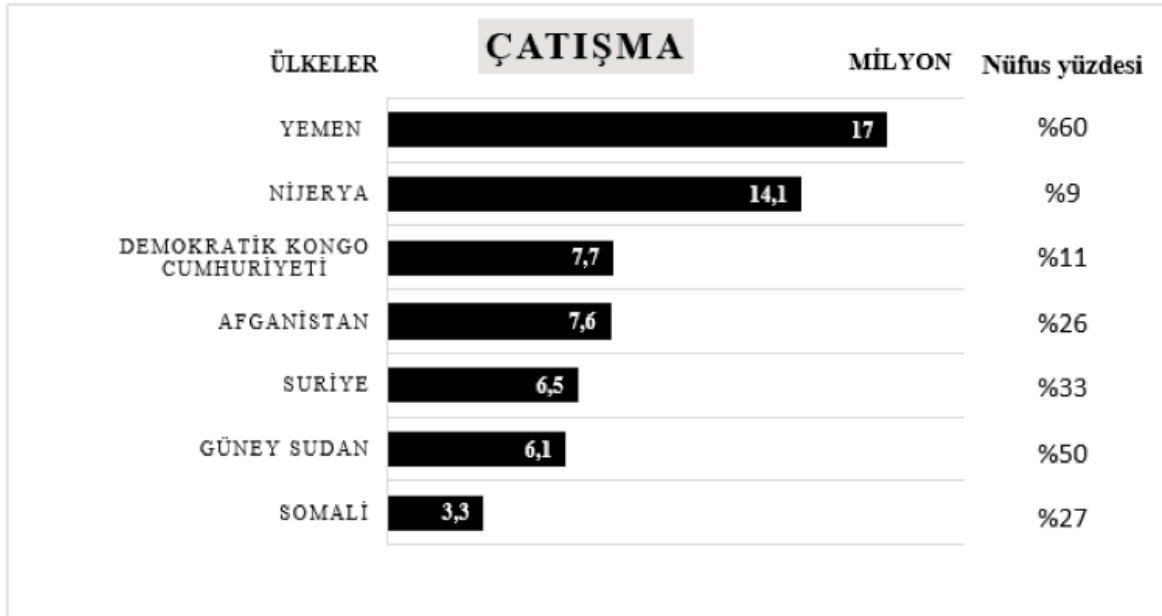
\* 15-49 yaş arası son beş yılda doğum yapmış evlenmiş kadınlara ait BKİ

\*\* 15-49 yaş arası tüm kadınlara ait BKİ

insanların olağan koşullarda sürdürdükleri yaşamları kesintiye uğramakta, beslenme ve barınma gibi temel yaşamsal ihtiyaçları karşılanamamaktadır. Gıda güvencesinin sağlanamaması, temiz suya ulaşamama ve oluşabilecek hastalıklar, gıda güvenliği ile ilgili sorunlar, yetersiz ve dengesiz beslenme bulaşıcı olmayan hastalıkların varlığında uygun beslenme olanaklarının sağlanamaması acil durum ve kriz anlarında öne çıkan başlıca gıda sorunları arasındadır (16).

Uluslararası Gıda Güvenliği Bilgi Ağı (FSIN), tarafından hazırlanan 2018 Küresel Gıda Krizleri Raporu'nda gıda güvencesizliği ve daha kötü koşullardan muzdarip insan sayısının 2016 yılında 48 ülkede 108 milyon olduğu ve bu sayının 2017 yılında 51 ülkede 124 milyona yükseldiği belirtilmektedir. Özellikle Nijerya'nın Kuzeydoğu bölgeleri ile Güney Sudan, Somali, Yemen, Myanmar gibi bölgelerde uzun süren, yoğun çatışma ve güvensizlik ortamı krizi tırmandırmakla birlikte, Doğu ve Güney Afrika gibi bazı bölgelerde kalıcı kuraklık ve ardışık yetersiz hasatlar krizi derinleştirmiştir. Çatışmalardan

etkilenen bazı ülkelere ilişkin acil yardıma ihtiyaç duyan insanların sayısı ve ülke nüfusları içindeki payı Şekil 1'de verilmiştir. Dünyada kuraklık başta olmak üzere aşırı iklim olayları 39 milyon insanın yaşadığı 23 ülkede gıda krizlerinin başlıca tetikleyicisi olmuşlardır. Çatışmalar ve iklim şokları genellikle eşzamanlı ortaya çıkmış olup pek çok insanı yurt içi veya yurt dışında yer değiştirmeye zorlamıştır. Suriye, Yemen, Irak, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Nijerya, Somali, Güney Sudan, Uganda, Etiyopya, Myanmar ve Bangladeş göçlerden en fazla etkilenen ülkeler arasındadır. 2018 yılına ilişkin değerlendirmeler çatışmaların özellikle Afrika'da (Somali, Güney Sudan, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Orta Afrika Cumhuriyeti ve Nijerya), Asya'da (Afganistan) ve Orta Doğu'da (Yemen ve Suriye) gıda güvencesizliğinin temel nedeni olmaya devam edeceğini ortaya koymaktadır. Raporda Yemen'in ekonomik kriz, gıdaya erişim kısıtlamaları ve salgın hastalıklar yüzünden 2018 yılında gıda krizinden en fazla etkilenen ülke olacağı ifade edilmektedir (17).



Şekil 1. Çatışmalardan etkilenen bazı ülkelere ilişkin acil yardıma ihtiyaç duyan insanların sayısı ve ülke nüfusları içindeki payı (16)

Acil durumlarda ortaya çıkan akut yetersiz beslenme bağıışıklık sistemini zayıflatmakta ve bireyler ölümcül olabilen hastalıklara karşı daha duyarlı hale gelmektedir. Ayrıca acil durumlarda sağlıklı besinlere ve hastalıklara yönelik tedavi ve bakım hizmetlerine düzenli erişim olmadığından çeşitli kronik hastalıklar şiddetlenmekte ve bu hastalıklardan ölümler görülebilmektedir (18).

### c. Gıda kaynaklı hastalıklar

Gıda kaynaklı hastalıklar; mikroorganizma veya kimyasal maddelerle kirlenmiş gıda maddelerinin tüketilmesi ile oluşabilen enfeksiyöz veya toksik karakterli hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Gıda maddelerinin mikroorganizma veya çeşitli kimyasallar ile kontaminasyonu, gıda üretiminden tüketimine ("çiftlikten çatala") kadarki süreçte herhangi bir aşamada meydana gelebilmekte ve su, toprak veya hava kirliliğinin neden olduğu herhangi bir çevre kirliliğinden kaynaklanabilmektedir (19).

Gıda kaynaklı hastalıklara yol açabilen başlıca bakteriyel enfeksiyonlar; yumurta, tavuk ve diğer kontamine hayvansal ürünlerin tüketiminden kaynaklanan *Salmonella* enfeksiyonları, çoğunlukla çiğ süt, az pişmiş kümes hayvanları ve içme suyundan kaynaklanan *Campylobacter* enfeksiyonları, pastörize edilmemiş süt, az pişmiş et ve iyi yıkanmamış taze sebze meyvelerin tüketilmesinden kaynaklanan *Escherichia coli* enfeksiyonları, yine pastörize edilmemiş süt ve çeşitli tüketime hazır yiyeceklerin uygun soğutma sıcaklıklarında muhafaza edilmemesinden kaynaklanan *Listeria* enfeksiyonları, temiz olmayan içme suyunun tüketimi ile ortaya çıkan *Vibrio cholerae* enfeksiyonlarıdır. En sık görülen ve gıda kaynaklı hastalıklara neden olabilen virüslerin bazıları; Norovirüs, Hepatit A virüsü, Rotavirüs, enterik adenovirüsler, poliovirüsler, echovirüsler, astrovirüsler, calisivirüsler ve parvovirüslerdir. Midye ve diğer deniz ürünleri, dışkı ile kontamine içme suları, çiğ tüketilen veya pişirildikten sonra el ile işlem gören gıdalar (enfekte gıda işleyicileri vasıtasıyla) virüslerin taşınmasına aracılık etmektedir. Gıda

kaynaklı hastalıklara neden olan parazitlerden bazıları ise *Toxoplazma*, *Cryptosporidia* ve *Cyclospora*, *Trichinella spiralis* ve *Taenia* spp, *Echinococcus* spp, *Ascaris*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia*'dır. Bu parazitler çiğ veya az pişmiş etlerin tüketilmesi, hayvanlarla direk temas veya su ve toprak yoluyla besin zincirine girip taze ürünleri kirleterek insanda hastalık oluşturmaktadırlar. Protein içeren enfeksiyöz ajanlar olan prionlar ise sığırların çeşitli dokularında birikerek 'Sığır Süngerimsi Ensefalopati' adı ile bilinen hastalığa yol açmaktadır. Hasta sığırların beyin dokusu gibi kontamine ürünlerinin tüketimi ise insanlarda görülen varyant Creutzfeldt- Jakob Hastalığı (vCJD) ile ilişkilidir. Doğal olarak ortaya çıkan toksinler ve kalıcı organik kirleticiler gıda kaynaklı hastalıklara yol açan kimyasalları oluşturmaktadır. Mısır, tahıl ve çeşitli hububatların küflenmesi ile oluşan aflatoksin ve okratoksin gibi mikotoksinler, deniz biyotoksinleri, zehirli mantarlarda ortaya çıkan toksinler doğal olarak oluşan toksinler arasında bulunur. Endüstriyel işlemlerin ve atık yakma işlemlerinin istenmeyen yan ürünleri olan dioksin ve poliklorlu bifeniller çevrede ve hayvansal gıda zincirinde biriken kalıcı organik kirleticilerdendir (20, 21).

Gıda kaynaklı hastalıkların epidemiyolojisi dünyada artan uluslararası gıda ticareti, gıdaların üretimi, dağıtımı ve tüketiminde ortaya çıkan değişiklikler, iklim değişiklikleri ve kentleşme, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimler, antimikrobiyal direnç, yaygın görülen patojenlerin prevalansında artma ve salgınların ortaya çıkmasıyla gelişmeye devam etmektedir (20). Gıda kaynaklı hastalıklara çoğu zoonotik kökenli olan bazı bakteri (*Escherichia coli* 0157:H7, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* vs), virüs (norovirüsler), parazit (*Cryptosporidium*, *Cyclospora* vs), prion ve bazı kimyasal maddelerin neden olduğu bilinmektedir (21).

Gıda kaynaklı hastalıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve dünya çapında sosyo-ekonomik gelişmeye önemli bir engel teşkil etmektedir. Ancak

güvensiz gıdaların, özellikle kimyasal ve paraziter kirleticilerin neden olduğu hastalık yükünün tam kapsamı bilinmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Gıda Kaynaklı Hastalık Yükü Epidemiyoloji Referans Grubu (FERG) tarafından hazırlanan raporda küresel gıda kaynaklı hastalık insidansı, mortalite ve DALY üzerinden hastalık yükü tahminleri hesaplanmıştır. Raporda 31 gıda kaynaklı tehlike (11'i ishali hastalık etkeni, 7si invaziv enfeksiyon etkeni, 10'u helmint enfeksiyonları ve üçü kimyasal madde) yer almaktadır. Bu 31 gıda kaynaklı tehlike 2010 yılında 600 milyon hastalık ve 420.000 ölüme neden olmuştur. 31 tehlikeye bağlı gıda kaynaklı hastalıkların küresel yükü, 2010 yılında 33 milyon DALY olup; gıda kaynaklı hastalık yükünün % 40'ı beş yaş altı çocuklar arasındadır (22).

## 2. Dünyada ve ülkemizde gıda kaynaklı krizlere ilişkin örnekler

Gıda kaynaklı hastalıklar ülkelerin gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak hızlı bir şekilde uluslararası sınırları aşabilen küresel bir sorun haline gelmiştir (23). Ancak gıda kaynaklı hastalıkların küresel yükünün tam olarak belirlenebilmesi çeşitli sebepler (ülkelerdeki hastalık sürveyans sistemleri, bildirim zorunluluğu, yasal düzenlemeler, sağlık hizmetine erişim olanağı gibi farklılıklar) nedeniyle zordur (24). Bu nedene rapor edilen gıda kaynaklı hastalıkların boyutunun buzdağının görünen kısmı olduğu belirtilmektedir (25).

### a. Dünyada durum

İngiltere'de yaşanan Sığır Süngerimsi Ensefalopati (Bovine Spongiform Encephalopathy-BSE) gıda kaynaklı yaşanan krizler arasında ön sırada yer almaktadır. Sığırlarda görülen Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) yani bilinen adı ile deli dana hastalığı ilk kez 1986 yılında İngiltere'de saptanmıştır. Ardından hastalıktan etkilenen hayvanların etlerinin besin zincirinden çıkarılmasına yönelik birtakım tedbirler alınmıştır. İlk olarak sığır ve koyun yemlerine enfekte hayvanların et ve sakatatlarının protein kaynağı

olarak katılması yasaklanmıştır. Daha sonra canlı sığırların ithalatı sınırlandırılmış ve sığırların yalnızca altı aylıktan önceki dönemde kesilmeleri şartı ile ithalatlarına izin verilmiştir. Hastalığın hayvanlardan insanlara geçebilen zoonotik bir hastalık olduğunun anlaşılması üzerine Haziran 1988 yılında bildirim zorunlu hastalıklar arasına dahil edilmiştir. Bu dönemde enfekte etlerden hazırlanan sığır yemlerine ve şüpheli hayvanlardan elde edilen sütlerin tüketilmesine de yasaklamalar getirilmiş ve hasta sığırların öldürülmesi kararlaştırılmıştır. Hastalık İngiltere dışında Avustralya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İtalya, Japonya gibi pek çok ülkede de bildirilmiştir. Hastalığın diğer ülkelere yayılımında sığır yemlerine katılan enfekte hayvanların ürünlerinden hazırlanan yemlerin etkili olduğu saptanmıştır (26-28). Krizden yıllar sonra, İngiltere'deki Süngerimsi Ensefalopati Danışma Kurulu tarafından BSE'den etkilenen hayvanların etlerinin tüketimi ile insanlarda ölümcül yeni varyant Creutzfeldt Jacob hastalığının (vCJD) gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. DSÖ, dünya çapında vCJD olan 224 vakadan 175'inin İngiltere'de 1996 ve 2011 yılları arasında meydana geldiğini bildirmiştir. İnsan ölümlerinin en fazla olduğu 2000 yılında 28 vaka bildirilmiştir. Bundan sonraki süreçte vaka sayısı hızla azalmıştır (29).

Gıda kaynaklı yaşanan bir başka kriz 1999 yılında Belçika'da meydana gelmiştir. Ocak 1999'da hayvan yağı içeren tanka dioksin bulaşı olmuştur. Dioksin ile kontamine hayvansal yağ Belçika, Hollanda ve Fransa'da hayvan yemi üreten bazı firmalara satılmıştır. Kriz mart ayında kontamine yem ile beslenen tavukların yumurtadan kesilmesi ve ölümleri ile ortaya çıkmıştır. Yapılan analizlerde problemin yemlerden kaynaklandığı tespit edilmiş ancak durum bir süre yetkili makamlara bildirilmemiş ve halka herhangi bir uyarı yapılmamıştır. Ancak 2 Haziran'da dioksinle kontamine piliç ve yumurtaların bildirim yapılmış, sonrasında uyarı domuz ve dana etleri ile süt ve süt ürünlerini kapsayacak

şekilde genişletilmiştir. Sorunun tespit edilmesinin ardından, yetkililer tavuk, sığır, domuz eti, yumurta ve yumurta ihtiva eden ürünler (mayonez vs), süt ve süt ürünleri ile sığır yemlerinin iç ve dış ticaretine geçici bir süre yasaklama getirmiştir. Kriz, ürünlerin pazarlanmasından haftalar sonra ortaya çıktığından etkilenen birey sayısı belirlenememiştir (30, 31).

Bir başka örnek ise 2008 yılında Çin’de yaşanan melamin krizidir. 11 Eylül 2008 tarihinde Çin hükümeti süt tozlarının melamin ile kontamine olduğunu duyurmuştur. Melamin gıda olarak en çok sütlerde proteindeki azot miktarının artırılması amacıyla kullanılmaktadır. Hile amaçlı kullanılan bu madde başta böbrek olmak üzere çeşitli organlarda ciddi hasarlar meydana getirebilmektedir. Süt, dondurma ve yoğurt da dahil olmak üzere Çin menşeli tüm süt ürünlerinin birçoğunun melamin içerdiğinin ortaya çıkmasıyla kriz daha da büyümüştür. Bazı ülkeler Çin menşeli süt içeren pek çok ürünün ithalatını yasaklamıştır. Melamin ile kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi çoğunu bebeklerin oluşturduğu 290.000’den fazla insanın hastalanması ve altı bebeğin ölümü ile sonuçlanmıştır (32, 33).

Mayıs 2011 tarihinde Almanya’da Shigatoksin üreten *E. coli* (STEC) 0:104H4 serotipinin neden olduğu bir salgın bildirilmiştir. İlk araştırmalarda salgın taze sebze tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Sonraki araştırmalarda salgının kaynağının taze sebzelerden ziyade filiz üretiminde kullanılan tohumlar olduğu saptanmıştır. Ardından haziran ayında Fransa’da yerel bir etkinlik sonrası kanlı ishale yakalanan bir hasta grubu bildirilmiştir. Araştırmalar neticesinde Fransa ve Almanya’daki salgınlarda aynı etkenin izole edilmesi her iki salgın için ortak bir kaynak olabileceğini düşündürmüştür. Salgınlara neden olan Almanya ve Fransa’daki tohumlara ilişkin geriye dönük izleme bilgileri karşılaştırılmış ve Mısır’dan Avrupa’ya ithal edilen çemen otu tohumlarının en olası kirlenme kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır. Salgınlar neticesinde ishal ve hemolitik üremik sendroma bağlı 4.000’nin üzerinde hastalık ve 50’nin

üzerinde ölüm meydana gelmiştir (34, 35).

Güney Afrika’da 2017 yılında başlayan ve devam eden gıda kaynaklı listeriyoz salgınında 1 Ocak 2017’den 24 Nisan 2018’e kadar tüm vilayetlerden 1.024 laboratuvar onaylı vaka bildirilmiştir. 700 hastada 200 ölümün olduğu bildirilen salgında olguların çoğu yenidoğan, gebe, yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerden oluşmaktadır. Hastaların büyük bir alt kümesinde tüm genom dizinlemesi yapılmış ve izole edilen suşların %90’ının *Listeria monocytogenes* Sekans Type 6 (ST6)’ya ait olduğu tespit edilmiştir. Aynı sekans tipi ‘Polony’ olarak adlandırılan ve yaygın olarak tüketilen tüketime hazır işlenmiş et ürününde ve söz konusu ürünün imalatçısının işleme ortamında da bulunduğu bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı, 4 Mart 2018 tarihinde, söz konusu ürünün salgının kaynağı olduğuna inanıldığını duyurmuş ve ilgili ürünün ülke genelinde toplatılmasıyla ilgili girişimlerde bulunmuştur. Ürünün toplatılmasından bu yana vaka sayılarında önemli bir düşüş yaşanmıştır. Salgından sorumlu ürünün gıda işleme şirketi ve perakendecilerinden üçü Afrika bölgesinde 15 ülkeye ihracat yapmaktadır. Bu ülkeler, ithal edilen ilgili ürünler hakkında bilgilendirilmiş ve ilgili ürünlerin toplatılması işlemini gerçekleştirmişlerdir (36-38).

## b. Türkiye’de durum

Ülkemizde sürveyans sistemlerinde bazı aksaklıklar nedeniyle gıda kaynaklı durumların neden olabileceği krizlere ilişkin bilgilerin sınırlı olduğu düşünülmektedir. Resmi bilgilerine ulaşılabilen bazı gıda kaynaklı salgınlara ilişkin örneklerin ilki Ocak-Mart 2004 tarihleri arasında İzmir’de yaşanan trişinellozis salgınıdır. Salgının *Trichinella britovi* ile enfekte olmuş domuz etinin çiğ sığır etine hile amaçlı katılması ile üretilen çiğ köfte tüketiminden kaynaklandığı saptanmıştır. Bu gıdayı 14 lokanta ve çeşitli mahallelerde bulunan sokak satıcıları vasıtasıyla tüketen 1.098 kişi çeşitli yakınmalar ile sağlık merkezlerine başvurmuştur. Başvuran hastalardan 418’inin yakınmaları akut trişinellozis tanısı ile uyumlu bulunmuştur. Hastalardan alınan



serum örneklerinin ELISA testleri ile incelenmesi sonucu trişinelozis tanısı kesin olarak konmuştur. Bilinmeyen domuz eti ile yasa dışı olarak karıştırılan sığır etinin restoran ve sokak satıcılarına pazar fiyatından daha düşük bir fiyata satmış olan bir kasaptan temin edildiği belirlenmiştir (39).

Manisa'da Nisan 2014 tarihinde Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'ne bir besin zehirlenmesi olayı bildirim yapılmıştır. Bildirimde aynı yemek şirketinden yemek tedarik eden farklı işyerlerinde çalışan çok sayıda kişinin bulantı, kusma, karın ağrısı, terleme, halsizlik şikayetleri ile sağlık merkezlerine başvurdukları bilgisi iletilmiştir. Yetkililer tarafından salgın inceleme kararı verilmiştir. İlk belirlemelere göre 23 farklı işyerinde yaklaşık 2700 kişinin yemek yediği, bunların 257'sinin şüpheli vaka tamını karşıladığı saptanmıştır. İlgili yemek şirketinde inceleme yapılmış ve öğle yemeğinde yenilen yemekler incelenmiştir. Yemeklerden ve vakaların saptandığı işletmelerdeki şebeke sularından numuneler alınmıştır. Su numunelerinde uygunsuzluk saptanmazken alınan gıda numunelerinden, yapımında krema kullanılan bir gıdada *Stafilococcus aureus* üremiştir. İlgili gıdanın geriye dönük izleminde İzmir'de hizmet veren tedarikçi firma tarafından üretilerek tüketime hazır şekilde Manisa'daki yemek şirketine ulaştırıldığı saptanmıştır. Tedarikçi firmaya ilişkin inceleme bürokratik engeller nedeniyle salgından haftalar sonra yapılabilmektedir. İmalat bölümünde çalışan personelin tamamından nazal sürüntü örnekleri alınmış ve bir örnekte *S. aureus* izole edilmiştir. Yapılan moleküler eşleştirmede gıda ve klinik izolatlardan elde edilen suşların moleküler düzeyde birbirlerinden farklı oldukları belirlenmiştir. Salgınla nazal sürüntü örneklerinin alınması arasında kırk gün geçtiği için gıdanın üretimi esnasında başka bir çalışanın enfekte olup, aradan geçen süre zarfında iyileşmiş olabileceği veya gıda üretimi esnasında çalışıp taşıyıcılık araştırılana kadar geçen sürede işten ayrılan bir personelin taşıyıcı olabileceği bu nedenle taşıyıcılığın tespit edilemediği düşünülmüştür. Yaşanan olay

sonrasında benzer olayların tekrar yaşanmaması için ilgili yemek şirketlerindeki personellerin hijyen eğitimi alması sağlanmış, taşıyıcılık tespit edilen çalışan tedavi edilmiş ve tedarikçi firmaya para cezası verilmiştir (40).

### 3. Gıda kaynaklı hastalıkların koşul ve belirleyicileri

Dünyada yaşanan gıda kaynaklı hastalık salgınlarının temel nedeni gıda güvenliğinin yeterince sağlanamamasıdır. Olağan dışı durumlar, küresel iklim değişiklikleri, demografik değişimler, çevre kirliliği, antimikrobiyal direnç, gıda hazırlama aşamasındaki yanlış uygulamalar ve küresel gıda ticareti gıda güvenliğinde yaşanan sorunlara neden olan faktörlerin başında gelmektedir. Yaşanan gıda kaynaklı hastalık salgınlarında bu faktörlerin çoğu bir arada bulunmaktadır (21, 41).

#### a. Olağandışı durumlar/afetler

Savaş ve doğal afetler gibi toplumun olağan yaşam düzenini bozan durumlarda meydana gelen çevresel yıkımlar, toplumsal hizmetlerin kesintiye uğraması, sosyal ve ekonomik yapıda yaşanan bozulma gibi etkenler insanların sağlığını olumsuz etkilemektedir. Savaş, kıtlık ve doğal afetler gibi insani acillerde ortaya çıkan su ve besinlerin kontaminasyonu, hijyen koşullarının yetersizliği ve atıkların sağlıklı bir şekilde uzaklaştırılmaması özellikle gıda kaynaklı hastalıklar için eşsiz fırsatlar sunmaktadır. Bu gibi durumlarda büyük can kayıplarının yanısıra ekonomik sistem ve alt yapıda yaşanan çökmeler nedeniyle açlık ve beslenme sorunları, güvenli gıdaya erişim yetersizliği, salgınlar başta olmak üzere önemli sağlık tehlikeleri yaşanmaktadır (42).

#### b. Küresel iklim değişikliği

İklim değişiklikleri hava koşullarında yaşanan önemli ve kalıcı değişiklikler sonucu iklim ortalamaları ve özelliklerinde meydana gelen değişimlerdir. İklim değişikliği günümüzün önemli çevresel sorunlarından olup canlıların yaşam alanları, biyolojik çeşitlilik, besin zinciri, ekonomi ve insan sağlığını doğrudan



etkilemektedir. Yaşanan iklimsel değişikliğin etkileri küresel ısınma ve beraberinde gerçekleşen fiziksel değişimler ile giderek artan sıklıkta yaşanan şiddetli hava olayları sonucu meydana gelmektedir. Endüstriyel insan faaliyetleri sonucu ekosisteme karışan kirleticiler, insanlar tarafından atmosfere salınan karbondioksit ve diğer gazların sera etkisi yaratması küresel ısınmaya neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar küresel ısınma nedeniyle 2100 yılına kadar ortalama atmosfer sıcaklığının 1.8-4.0 °C artabileceği bunun sonucunda atmosferdeki karbondioksit konsantrasyonunun mevcut durumdaki konsantrasyonun iki katından fazla yükselebileceği ve bu değişikliklerin de ekosistem üzerindeki etkilerinin oldukça büyük olabileceği tahmin edilmektedir (43).

Küresel ısınmaya bağlı oluşan iklim değişikliği; buzulların erimesi, deniz seviyelerinin yükselmesi, okyanus akıntılarının değişmesi ve okyanusların asitlenmesi, orman ve tarım arazilerinde azalma, anormal hava olaylarının sıklığının ve şiddetinin artması, çölleşme ve kuraklık, sel baskınları, kasırga ve fırtınalar ile sonuçlanmaktadır. Sıcaklık, nem ve aşırı hava koşullarındaki artışlar, başta gıda kaynaklı patojenler olmak üzere pek çok mikroorganizmanın hayatta kalma ve büyüme yeteneğini etkilemekte, patojenlerin yayılma ve bulaşını kolaylaştırabilmektedir. Örneğin ılık geçen kış aylarındaki sıcak havalar gıda kaynaklı patojenleri yayabilecek böcek ve kemirgen sayısını artırabilmektedir. Benzer şekilde sele neden olabilen aşırı yağışlar bu patojenlerin ve çeşitli kimyasal kirleticilerin tarımsal ürünlere taşınmasına yardımcı olabilmektedir. Yine okyanus sıcaklıklarındaki artışlar balıklarda konsantre olan ve tüketildiğinde insanlarda hastalıklara yol açabilen zararlı biyotoksinler üreten tehlikeli alglerin büyümesini etkileyebilmektedir (44-46).

### c. Demografik değişimler

Küresel nüfus eğilimleri dünya üzerindeki az gelişmiş ülkeler için yüksek doğurganlık ve nüfus artışı olarak yansırken gelişmiş ülkelerde doğurganlık

düşmekte ve toplumlar yaşlanmaktadır. Hızlı nüfus artışı, artan gıda talebini beraberinde getirmekte ve bu durum dünyadaki sınırlı kaynaklar üzerinde bir baskı oluşturmaktadır (47). Bununla birlikte sanitasyon da dahil sağlıkla ilişkili altyapı nüfus artışı ile paralel gitmediği için gıda ve suların bulaş riskinde artış görülmektedir. Nüfus artışı ile birlikte yaşanan kentleşme ve endüstrileşmeden kaynaklanan ek zorluklar ise gıda güvenliğine yeni riskler getirmektedir. Kentleşme ile birlikte marketlerde bulunan hazır gıdalar, yemek şirketleri veya sokak satıcılarından temin edilen gıdaların tüketimi durumunda olası bir mikrobiyolojik veya kimyasal kontaminasyon yakın bölgede yaşayan ve aynı gıdayı tüketen pek çok insanın gıda kaynaklı hastalıklardan muzdarip olması ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca sanayileşme ile birlikte atıkların yeterince uzaklaştırılmaması nedeniyle çok çeşitli kimyasal maddeler su ve toprağı kirliletmek suretiyle gıda zincirine girmekte ve çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. (47-49).

### d. Çevre kirliliği

Genel anlamda hava, toprak veya suyun kirlenmesini içeren çevre kirliliğinin gıda güvenliğinin sağlanması konusunda pek çok olumsuz etkisi vardır. Ağır metaller, pestisitler, poliaromatik hidrokarbonlar, poliklorlu bifeniller ve dioksin gibi organik ve inorganik çevresel kirleticiler suları, tarım alanlarını ve hayvansal gıdaları kontamine ederek gıda ürünlerini hastalık kaynağı haline getirmektedirler. Hızlı nüfus artışı ile birlikte artan kentleşme ve endüstrileşme enerji gereksinimini buna bağlı olarak fosil yakıt tüketimini artırmakta, oluşan gaz ve buharlar hava kirliliğine neden olmaktadır. Bu kirleticiler zamanla hava ile temas eden su ve toprağı kirliletmektedirler. Öte yandan artan nüfusun talebini karşılamak ve daralan tarım arazilerinden daha fazla verim almak için kullanılan aşırı miktardaki pestisit, hormon ve gübreler toprakta tutulmakta ve yeraltı sularına karışarak uzun mesafelere taşınmaktadır. Bitkisel ürünler veya hayvansal gıdalar aracılığıyla da insanlara ulaşmaktadır. Yine arıtılmamış atıksuların

tarımsal sulamada kullanılması gıda ürünlerinin kontaminasyonu ile sonuçlanarak gıda kaynaklı hastalıklara yol açmaktadır (50, 51).

#### e. Antimikrobiyal direnç

Antimikrobiyal ajanlar yıllardır hem insan tıbbı hem de veteriner hekimlikte birçok bulaşıcı hastalık tedavisinin temel bileşeni olmakla birlikte özellikle hayvancılıkta aşırı ve gereksiz kullanımı antimikrobiyal direncin gelişmesine ve yayılmasına neden olmaktadır. Hayvansal yemlerde antimikrobiyal kullanımı son zamanlarda azalan bir eğilim gösterse de çeşitli gıda üretim ortamlarında kullanımı devam etmektedir. Örneğin meyve ağaçlarının zararlı mikroorganizmalardan korunması amacıyla antibiyotiklerin püskürtülmesi havaya, toprağa ve etraftaki diğer bitkilere ulaşmasına neden olmaktadır. Toplu hayvan yetiştiriciliğinin yapıldığı yerlerde hayvanların birarada bulunduğu göz önüne alındığında hastalıkların önlenmesi amacıyla antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır. Öte yandan hayvansal tarım yapılan yerlerde yem üretiminde antimikrobiyallerin aşırı kullanımı yer altı su rezervuarlarını kontamine etmektedir. Antibiyotiklerin yaygın kullanımları bakterilerin direnç mekanizmaları geliştirmelerine ve dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Dirençli patojenler insanlara gıdalar yoluyla aktarılmakta ve gıda kaynaklı enfeksiyon etkenlerinde çoklu antimikrobiyal direnç gelişimine neden olmaktadır. (8, 52, 53).

#### f. Gıda hazırlama aşamasındaki yanlış uygulamalar

Gıdaların uygun şekilde depolanması ve hazırlanması güvenli gıdaya erişimde büyük önem taşımaktadır. Gıda hazırlama aşaması gıda zincirindeki en önemli aşamalardan biri olup bu aşamada uygun koşullarda hazırlanan yiyeceklerin gıda kaynaklı hastalıkları önlemede katkısı büyüktür. Gıda hazırlama aşamasında gıdaların yeterli olmayan ısıda ve az sürede pişirilmesi, büyük miktarlarda pişirilmesi ve pişmiş gıdaların tekrar ısıtılması, gıdaların açıkta ve uygun olmayan sıcaklıkta bekletilmesi, çapraz kontaminasyona neden olan çiğ ve pişmiş gıdaların

birlikte depolanması ve hazırlanması, gıda üretiminde çalışanların yetersiz kişisel hijyeni, gıda üretilen yerin ve kullanılan malzemelerin kirliliği gıdaların kontaminasyonuna ve gıda kaynaklı hastalıklara yol açmaktadır (54).

#### 4. Küreselleşmenin sürece etkisi

Küreselleşme; ticaret, yatırım ve teknolojinin desteklediği farklı ulusların halkları, özel sektör bileşenleri ve hükümetleri arasında bir etkileşim ve bütünleşme sürecidir. Bu sürecin kalkınma ve sağlık üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır (55).

Geçmişte; mevsiminde “yerel” olarak üretilen ürünlerin tüketiminin tercih edilen bir durum olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde küresel piyasa ile bu durum değişmiş ve artık çoğunlukla dünyanın her yerinden çok sayıda gıda ürününe ulaşılır hale gelmiştir. Tarım teknolojilerindeki ilerlemeler, soğutma işlemleri ve ulaşımın yaygınlaşması, gıdalar ile mevsimler arasındaki bağlantının ötesine geçmiştir. Raflarda kış aylarında çileğe ve yaz aylarında portakala erişim mümkün hale gelmiştir. Dünya nüfusunun artan büyüklüğüyle uyumlu olarak, gıda çeşitliliği ve ürün yelpazesinin genişlemesine yönelik birey/toplum talepleri de büyümektedir. Küreselleşme ile birlikte dünya mutfaklarının farklı tat ve lezzetlerle genişlemesi gıda ürünlerinde ticareti de hızlandırmıştır. Gıda pazarının, dağıtım kanallarının sınırlı olduğu bir durumdan geniş bir ürün yelpazesinin çok sayıda kanal tarafından dağıtıldığı küresel bir ticaret durumuna evrilmesi ile gıda tedarik zinciri oldukça karmaşık bir hale gelmiş ve bu durum gıda güvenliğine ek zorluklar getirmiştir. Farklı ülkelerde gıda yasalarındaki hesap verilebilirlik ve şeffaflıktaki farklılıklar sorunu daha da karmaşık hale getirmiştir. Gıda güvenliğine ilişkin standardizasyonun olmaması, ülkelerin farklı ulusal gıda yasalarına sahip olması ve uluslararası gıda ticaretine ilişkin denetim eksiklikleri; gıda zincirinin bir ucundaki olası bir kontaminasyonun dünyanın diğer tarafındaki popülasyonları etkileyerek gıda krizlerine dönüşmesine zemin hazırlamaktadır. Çeşitli ülkelerde,

farklı işleme teknikleri ve standartlarda üretilen gıda maddelerinin uluslararası ticareti gıdaların bulaş riskini artırmakta, gıda kaynaklı hastalıklara yol açabilen patojen yelpazesini genişletmekte ve antimikrobiyal dirençte artışa neden olmaktadır (8, 52, 55).

### 5. Konuya ilişkin uluslararası ve ulusal bazı düzenleme ve öneriler

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından insan onuruna yakışır şekilde sağlıklı ve besleyici yeterli gıdaya erişimin evrensel bir hak olduğu vurgulanmaktadır. Sağlıklı ve besleyici gıdaya erişim hakkının yerine getirilmesi amacıyla uluslararası ve ulusal birtakım düzenlemeler ülkelerin bu konudaki yükümlülüklerini ortaya koymaktadır (56).

Bu kapsamda ele alınan önemli uluslararası belgelerden biri hastalıkların uluslararası yayılımını engellemek için tasarlanmış olan ve DSÖ üyesi devletler için yürürlükte olan “Uluslararası Sağlık Tüzüğü”dür. İlgili tüzüğün 22. ve 23. Maddelerinde sağlık önlemlerinin yürütülmesi ve uygulanmasından sorumlu ulusal yetkili otoritelerin uluslararası önemi haiz halk sağlığı acil durumlarında alınması gereken sağlık önlemleri, gözetim ve denetiminden sorumlu olduğu belirtilmektedir (57).

Dünya Tabipler Birliği, uluslararası salgın hastalıklara yönelik DSÖ ve ulusal hükümetlere enfeksiyöz hastalıkları ve bunların sonuçlarını izlemek için küresel bir veri toplama ve gözetleme sisteminin gerekliliği, hastalık paterni değişikliklerini içeren raporların incelenmesi ve salgınların en kısa sürede ilan edilmesi için Ulusal Hastalık Kontrol Merkezleri ve diğer ilgili bölgesel kamu sağlığı kurumları ile ulusal tıp dernekleri ve diğer sağlık otoriteleriyle yakın işbirliği içinde olunması gerekliliğini vurgulamaktadır (58).

Ulusal düzenlemelere ilişkin 2010 yılında yürürlüğe giren ‘Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu’nun 34. Maddesinde İthalat ve ihracatta resmi kontrollerde uygulanacak esaslar ile

gümrük ve sınır kontrol noktalarında insan, bitki ve hayvan sağlığına yönelik alınması gereken tedbirler belirtilmiştir (59). 2011 yılında resmi gazetede yayınlanan “Gıda Hijyen Yönetmeliği”nde ithalat ve ihracatı gerçekleştirilen gıdalarda uyulması gereken hijyen gereklilikleri belirtilmiştir (60). 2013 yılında yürürlüğe giren “Hijyen Eğitimi Yönetmeliği”nde ise gıda üretim ve perakende iş yerlerinde, çalışanlara yönelik hijyen eğitimi programlarının planlanması ve eğitimlerin verilmesi, iş yerlerinde çalışmaya engel bulaşıcı hastalıkların ve cilt hastalıklarının belirlenmesine ilişkin usul ve esaslar yer almaktadır (61).

### 6. Önlemeye dair öneriler

Gıda kaynaklı hastalık salgınları giderek daha fazla küresel bir sorun haline dönüşmekte ve krizlere yol açabilmektedir. Bu küresel sorunu önlemede esas olarak bireylerin güvenli, sağlıklı ve besleyici gıdaya erişiminin sağlanması gerekmektedir. Bu amacın gerçekleştirilmesi için alınması gereken önlemlere yönelik gıda zincirinin her aşamasında kamu otoritesi, üreticiler, gıda işleyicileri, medya ve sağlık profesyonelleri ile birey ve toplumun sorumlulukları bulunmaktadır. Aşağıda bu sorumluluklara ilişkin kısa, orta ve uzun vadede alınması gereken önlemlerle ilgili bazı öneriler yer almaktadır.

#### a. Kısa vadede;

1. Bireylerin gıda ürünlerini hijyen kurallarına uygun olarak hazırlaması gıda güvenliğinin sağlanmasında önemlidir.

- Gıdalar ile temastan önce ellerin yıkanması, gıdaları hazırlamada kullanılan tüm yüzeyler ile ekipmanların temiz olmasına dikkat edilmesi, çiğ olarak tüketilen sebze ve meyvelerin iyice yıkandıktan sonra tüketilmesi gerekmektedir.

- Çiğ et ile pişmiş veya pişirilmeden tüketilen tüketime hazır gıdaların temasını önlemek için kullanılacak bıçak ve kesme tahtası gibi ekipmanların ayrılması ve bu gıdaların ayrı kaplarda saklanması çapraz kontaminasyonun engellenmesi açısından önemlidir.

- Gıdaların yeterli süre ve sıcaklıkta pişirilmesi, pişmiş gıdaların iki saatten uzun süre dışarda bırakılmaması da gıdaların mikroorganizmalar ile kontaminasyonunu önlemektedir.

2. Gıda üretiminde hammaddenin elde edildiği ilk aşamada iyi tarım uygulamaları (GAP), ürün işleme ve üretim aşamalarında iyi üretim uygulamaları (GMP) ve tehlike analizleri kritik kontrol noktaları (HACCP) uygulamaları dikkate alınarak gıdaların üretilmesi, gıdaların işlenmesinde yeni yöntem ve teknolojilerin kullanılması ile bireylere güvenli gıdaların ulaştırılması sağlanmalıdır.

#### b. Orta-uzun vadede

1. Gıda krizlerini önlemeye yönelik kamu otoriteleri tarafından gıda güvenliği acil durum müdahale planlarının oluşturulması, ürün geri çağırma ve izlenebilirlik sistemlerinin geliştirilmesi ve güçlendirilmesi, gıda güvenliği yönetmeliklerinin uluslararası standartlara uyumlu hale getirilmesi gerekmektedir.

2. Gıda güvenilirliğinde olası bir risk durumunda krize yanıtta yer alan kuruluşlar arasında bilgi alışverişi ve birey/topluma yönelik bilgilendirmelerde her zaman açık ve şeffaf bir iletişimin kurulması gıda güvenilirliği riskinin başarılı bir şekilde yönetilmesi açısından önemlidir. Risk iletişiminin zamanında, güven verici, şeffaf, tüm paydaşları kapsayacak şekilde, damgalanmaya neden olmadan uygun kanallar kullanılarak yapılması gerekmektedir. Örneğin sosyal medya doğası gereği interaktif bir platform olduğundan iki yönlü risk iletişimine olumlu katkı sağlayabilir. Kriz esnasında sağlanan doğru iletişim bireyin/toplumun güveninin sağlanması ve kriz esnasında halk sağlığı riskleri ile ekonomik kayıpların en aza indirilmesine olanak sağlar.

3. Güvenli gıda üretimine yönelik denetimlerin düzenli olarak yapılması ve bu sayede saptanacak kayıt dışı işletmelerin kayıtlı hale getirilerek kontrol altına alınması da resmi otoritelerin sorumluluğundadır.

4. Yapılan denetimlerde alınan numunelerin

gerekli analizlerinin yapılacağı laboratuvarların uluslararası kabul gören donanım ve kalibrasyona sahip olması gerekmektedir.

5. Gıdalara toplumun uygun fiyatlarla ulaşabilmesinin sağlanması sağlıklı ve güvensiz gıdaya yöneliminin engellenmesinde önem arz etmektedir.

6. Üreticilerin güvenli gıda üretiminin gerekliliği konusunda bilgilendirilmesi ve güvenli gıda üretiminin nasıl olacağı konusunda eğitilmesi benzer şekilde bireylerin de gıdaları güvenli bir şekilde nasıl tüketeceklerini bilmeleri ve bu yönde bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

7. Hayvan kesimlerinin, mezbahalarda ve veteriner hekim kontrolünde yapılması, kesilen hayvanların organlarının etçil hayvanların ulaşamayacağı şekilde gömülerek bertaraf edilmesi özellikle kist hidatik gibi hastalıkların etçil hayvanlar ve onların dışkıları ile kontamine sebze ve meyveler aracılığı ile insanlara bulaşının engellenmesi önemli bir konudur.

8. Gıda kaynaklı hastalıkları 'Tek Sağlık' yaklaşımı ile ele almak ve buna yönelik stratejiler geliştirmek sorunların çözümünde daha hızlı yol alınmasını sağlayacaktır. Özellikle zoonozların yol açtığı gıda kaynaklı hastalık krizlerinin yönetiminde 'Tek Sağlık' yaklaşımı ile insan, hayvan ve çevre sağlığının sürdürülebilmesi amacıyla yerel, ulusal ve uluslararası alanlarda farklı disiplinlerden insanların işbirliğine ihtiyaç vardır. 'Tek Sağlık' yaklaşımı ile hedeflenen başarıya ulaşılabilmesi için ulusal ve uluslararası düzeyde hekim ve veteriner hekimlerin işbirliği içerisinde ilgili paydaşlara yönelik eğitim ve mevzuat düzenlenmesi ile uygulamaya ilişkin çalışmalar yapması, her iki meslek örgütü tarafından kararlaştırılan önerilerin ulusal kuruluşlar tarafından yerine getirilmesi gerekmektedir.

9. Hayvanlar ve insanlar için tehlikeli olan patojenlerin ithalatının önlenmesi ve veterinerlik hizmetlerinin güçlendirilmesi için denetim ve yanıt sistemlerinin geliştirilmesini amaçlayan uluslararası

standartlar ve rehberler (örneğin Sınıraşan Hayvan Hastalıklarının Aşamalı Kontrolü için Küresel Çerçeve -GF TAD-) yayınlanmaktadır. Ulusal politika yapıcılarının bu standartlara uygun hareket edilmesi konusunda yeterli politik istekliliğe ve iyi yönetişime sahip olmaları gerekmektedir.

10. Gıda krizlerinin yaşanmasına ve gıda güvencesizliği nedeniyle açlıkla mücadele eden toplumlarda barış ve güvenliğin sağlanması için uluslararası işbirliği ile çatışmaların sonlandırılması gerekmektedir. Açlık çekilen bölgelere yapılan gıda yardımlarında olağandışı durumlarda yardımların ulaştırılması, depolanması ve dağıtılmasında zorluklar yaşanmakta ve bu zorluklar gıda kontaminasyonu riski nedeniyle gıda güvenliğine zarar vermektedir. Bunun yerine yerel üretim imkânlarının korunması ve geliştirilmesi faaliyetlerinde bulunulması gıda kaynaklı yaşanabilecek krizlerin önlenmesine ve

gıda güvencesinde sürekliliğin sağlanmasına katkı sağlayacaktır.

## SONUÇ

Sonuç olarak; bütünsel bir bakış açısıyla gıda kaynaklı hastalıkların krize dönüşmesini engellemek için temel yaklaşımın gıda kaynaklı hastalıkların ortaya çıkmasının engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Bunun sağlanabilmesi için hastalıkların ortaya çıkması ve yayılmasında rol oynayan olumsuz koşul ve belirleyicilerin düzeltilmesine yönelik stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir. Öte yandan yaşanan bir gıda kaynaklı hastalık salgınının küresel boyutta bir krize yol açmadan kontrol altına alınabilmesi sorumluluğu olan her bileşenin üzerine düşen görevi beklenen düzeyde yerine getirmesi ile mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Food and Agriculture Organization of the United Nation. Healthy and balanced nutrition is important for everyone. <http://www.fao.org/docrep/005/Y4168E/y4168e05.htm> (Erişim Tarihi:28.09.2018).
2. FoodAid International. The Importance of Food. [https://www.concern.net/sites/default/files/media/page/Hunger\\_Factsheets.pdf](https://www.concern.net/sites/default/files/media/page/Hunger_Factsheets.pdf) (Erişim Tarihi:28.09.2018).
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı. Yeterli ve Dengeli Beslenme Nedir? <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme/yeterli-ve-dengeli-beslenme-nedir.html> (Erişim Tarihi:28.09.2018).
4. Köksal O, Attila S. Toplum Beslenmesi. In: Güler Ç, Akın L, eds. Halk Sağlığı Temel Bilgiler 3. Üçüncü baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 2015:1210-5.
5. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Sağlıklı Beslenme Ve Fiziksel Aktivite Öğretmen El Kitabı. Ankara 2016;2. [https://karayazi.meb.gov.tr/meb\\_iys\\_dosyalar/2016\\_10/06093505\\_saglikli\\_beslenme\\_ve\\_fiziksel\\_aktivite\\_ogretmen\\_el\\_kitabi.pdf](https://karayazi.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2016_10/06093505_saglikli_beslenme_ve_fiziksel_aktivite_ogretmen_el_kitabi.pdf) (Erişim Tarihi: 28.09.2018).
6. World Health Organization. Malnutrition. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. (Erişim Tarihi:28.09.2018).
7. Food and Agriculture Organization of the United Nation. Food Safety. <http://www.fao.org/docrep/008/a0104e/a0104e08.htm> (Erişim Tarihi:29.09.2018).
8. Chammem N, Issaoui M, Almeida AID, Delgado AM. Food Crises and Food Safety Incidents in European Union, United States, and Maghreb Area: Current Risk Communication Strategies and New Approaches. Journal of AOAC International, 2018; 101(4): 923-38.

9. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı, 2017;16. [https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO\\_Turkey\\_Risk\\_Factors\\_A4\\_TR\\_19.06.2018.pdf](https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf) ( Erişim Tarihi: 28.09.2018).
10. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/intro/en/> (Erişim Tarihi:28.09.2018).
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Altıncı baskı. Ankara: Bayt Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri, Mayıs 2018. [http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl\\_gruplar144108.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf) ( Erişim Tarihi: 29.09.2018).
12. World Health Organization. Obesity and Overweight. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Erişim Tarihi:30.09.2018).
13. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993, 1998, 2003 ve 2008 Özet Göstergeler. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/pdf/Ozet\\_Gostergeler.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/pdf/Ozet_Gostergeler.pdf) (Erişim Tarihi:11.10.2018).
14. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Kasım 2014. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf) (Erişim Tarihi: 11.10.2018).
15. United Nations International Children's Emergency Fund. Nutrition in Emergencies. [https://www.unicef.org/nutrition/index\\_emergencies.html](https://www.unicef.org/nutrition/index_emergencies.html) (Erişim Tarihi:06.10.2018).
16. Aslan D. İnsani Krizler, Mülteci Sorunu ve Beslenme Öncelikleri. Savaş, Göç ve Sağlık Kitabı. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2016: 62-6.
17. Food Security Information Network. The Global Report On Food Crises 2018. FSIN,2018. [http://www.fsincop.net/fileadmin/user\\_upload/fsin/docs/global\\_report/2018/GRFC\\_2018\\_Full\\_report\\_EN\\_Low\\_resolution.pdf](http://www.fsincop.net/fileadmin/user_upload/fsin/docs/global_report/2018/GRFC_2018_Full_report_EN_Low_resolution.pdf) (Erişim Tarihi: 29.09.2018).
18. World Health Organization. Malnutrition and Emergencies. <http://www.who.int/features/qa/malnutrition-emergencies/en/> (Erişim Tarihi: 29.09.2018).
19. World Health Organization. Foodborne Diseases. [http://www.who.int/topics/foodborne\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/en/) (Erişim Tarihi:29.09.2018).
20. İrfan E. Yeni ve yeniden önem kazanan gıda kaynaklı bakteriyel zoonozların epidemiyolojisi. Vet Hekim Der Derg,2016; 87(2):63-76.
21. Hughes SM, Ostroff SM. Emerging Microbial Threats to Health and Security. In: Wallace RB, Kohatsu N, Last JM. Public Health & Preventive Medicine, fifteenth ed. Washington, DC: The McGraw-Hill Companies, 2008:82-87.
22. World Health Organization. WHO Estimates of the Global Burden of Foodborne Diseases. Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group 2007-2015. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf?sequence=1) (Erişim Tarihi: 19.09.2018).
23. Özay İ. Sağlık Çalışanlarının Gıda Güvenliğine İlişkin Bilgi Düzeylerinin Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
24. Var I, Çelik Ç. Salgınlara neden olan bazı gastroenterit virüslerinin irdelenmesi. GIDA, 2017; 42(4): 392-404.
25. Ayçiçek H, Aktan HT. Gıda kaynaklı salgınlarda soruşturma ilkeleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2003; 60(3): 95-9.
26. Kale M, Akcan Kale S, Kurşun Ö, Atasver M, Başkaya R. Et ve et ürünlerinde BSE-risk materyali var mıdır. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg, 2006; 1(1-2): 16-9.
27. Küçükkalem ÖF, Altun SK. Sakatat Olarak Tüketime Sunulan Sığır Beyin Dokularında Bovine Spongiform Encephalopathy'nin (BSE) ELISA ile İncelenmesi. Harran Üniv Vet Fak Derg, 2016; 5(1): 25-8.
28. Yılmaz H. Prion Hastalıkları-Bulaşabilen Süngerimsi Ensefalopatiler. ANKEM Derg, 2002; 16(3): 161-6.



29. McEvoy JD. Emerging food safety issues: An EU perspective. *Drug testing and analysis*, 2016; 8(5-6): 511-20.
30. Covaci A, Voorspoels S, Schepens P, Jorens P, Blust R, Neels H. The Belgian PCB/dioxin crisis—8 years later: an overview. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2008; 25(2): 164-70.
31. Uçar Y. Yoğurt ve Kefirde Fermentasyonun Dioksinler, Furanlar, Poliklorlu Bifeniller ve İndikatör Poliklorlu Bifeniller Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015.
32. Jun-Shi C. What can we learn from the 2008 melamine crisis in China? *Biomedical and Environmental Sciences*, 2009; 22(2): 109-11.
33. Xiu C, Klein KK. Melamine in milk products in China: Examining the factors that led to deliberate use of the contaminant. *Food Policy*, 2010; 35(5): 463-70.
34. European Food Safety Authority. Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104: H4 2011 outbreaks in Europe: Taking Stock. *EFSA Journal*, 2011; 9(10): 2390.
35. European Food Safety Authority. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/110705> (Erişim Tarihi:09.10.2018).
36. World Health Organization. Listeriosis-South Africa. <http://www.who.int/csr/don/28-march-2018-listeriosis-south-africa/en/> (Erişim Tarihi:08.10.2018).
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü. Güney Afrika'da Listeriyozis. <http://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/970> (Erişim Tarihi:08.10.2018).
38. Oktar D. Salgın Haberleri, Mart 2018 Güney Afrika Listeria Salgını. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*, 2018;3(2):76-82.
39. Akkoç N, Kuruuzum Z, Akar S, Yuce A, Onen F, Yapar N, et al. A large-scale outbreak of trichinellosis caused by *Trichinella britovi* in Turkey. *Zoonoses Public Health*, 2009; 56(2): 65-70.
40. Zubaroglu AH, Boz A, Topal S, Temel F, Sucaklı MB, Levent B, ve ark. Manisa'da aynı yemek şirketinden yemek alan farklı işletmelerde meydana gelen stafilocok kaynaklı besin zehirlenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015; 72(3): 209-218.
41. Agel E. Gıdaların halk sağlığı ve ekonomik açısından önemi. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 2007; 4. <http://www.platform.com/Dergi/66/Gidalarin-halk-sagligi-ve-ekonomik-acisindan-onemi.aspx> (Erişim Tarihi:09.10.2018).
42. Çalışkan C, Özcebe H. Afetlerde Enfeksiyon Hastalıkları Salgınları ve Kontrol Önlemleri. *TAF Prev Med Bull*, 2013; 12(5): 583-588.
43. Erbaş M, Arslan S. Açlığın Önlenmesi ve Gıda Güvencesinin Sağlanması. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 2012; 36: 50-9.
44. The European Food Information Council. Climate change: Possible implications for food safety? <https://www.eufic.org/en/food-production/article/climate-change-possible-implications-for-food-safety> (Erişim Tarihi:09.10.2018).
45. Mol S, Doğruyol H. İklim Değişikliğinin Su Ürünlerine ve Tüketimine Etkisi. *J Fisheries Sciences.com*, 2012; 6(4): 341-356.
46. Çelik S, Bacanlı H, Görgeç H. Küresel iklim değişikliği ve insan sağlığına etkileri. *Telekomünikasyon Şube Müdürlüğü, Kasım 2008; 1:31.* <https://www.mgm.gov.tr/FILES/genel/saglik/iklimdegisikligi/kureseliklimdegisikligietkileri.pdf> (Erişim Tarihi:09.10.2018).
47. Özgür EM. Nüfus Dinamikleri, Çevre ve Sürdürülebilirlik. *Coğrafi Bilimler Dergisi*, 2017; 15(1):1-26.
48. King T, Cole M, Farber JM, Eisenbrand G, Zabarás D, Fox EM, et al. Food safety for food security: Relationship between global megatrends and developments in food safety. *Trends in Food Science & Technology*, 2017; 68: 160-75.
49. Eren B. Gıda kaynaklı hastalıkların ekonomik ve sosyal sonuçları. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 2012; 21:8-11. <http://www.sdplatform.com/Dergi/553/Gida-kaynakli-hastaliklarin-ekonomik-ve-sosyal-sonuclari.aspx> (Erişim Tarihi:12.10.2018).



50. Van de Venter T. Emerging foodborne diseases; a global responsibility. *Food Nutrition and Agriculture*, 2000; 26: 4-13.
51. Aydın ME, Bedük F. Çevre ve Sağlıklı Beslenme İlişkisi. Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, 7-10 Kasım, Konya, Türkiye, 2013.
52. Erden C. Türkiye’de gıda güvenliğinde karşılaşılan sorunlar ve gıda güvenliğinin benimsenmesinde eğitim yöntemlerinin uygulanabilirliği. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ, 2012.
53. Havelaar AH, Brul S, de Jong A, de Jong R, Zwietering MH, Ter Kuile BH. Future challenges to microbial food safety. *Int J Food Microbiol*, 2010; 139: 79-94.
54. Durlu Özkaya F, Cömert M. Gıda zehirlenmelerinde etken faktörler. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2008; 65(3): 149-58.
55. Global Workforce Project. What is Globalization? <http://www.globalization101.org/what-is-globalization/> (Erişim Tarihi:13.10.2018).
56. Food and Agriculture Organization of the United Nation. Right to Food. <http://www.fao.org/policy-support/policy-themes/right-to-food/en/> (Erişim Tarihi:14.10.2018).
57. World Health Organization, International Health Regulations (2005), Second Edition, WHO Press, Geneva 2008.
58. World Medical Association. WMA Statement on Epidemics and Pandemics, Chicago 2017. <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-epidemics-and-pandemics/> (Erişim Tarihi:14.10.2018).
59. 5996 Sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/06/20100613-12.htm> (Erişim Tarihi: 14.10.2018).
60. Gıda Hijyen Yönetmeliği. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111217-5.htm> (Erişim Tarihi: 14.10.2018).
61. Hijyen Eğitimi Yönetmeliği. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130705-3.htm> (Erişim Tarihi: 14.10.2018).

## TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled : .....

Sayın Editör,

Yayımlanması 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

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

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Park Girişi 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 565 55 80

Faks/Fax : +90 312 565 55 91

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

