



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

REPUBLIC OF TURKEY  
THE MINISTRY OF HEALTH  
PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 74 ■ Sayı/Number 3 ■ Yıl/Year 2017

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND  
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

**Türkiye Halk Sağlığı Kurumu adına**

On behalf of Public Health Institution of Turkey

**İrfan ŞENCAN, Başkan (President)**

### 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

Gülsen TOPAKTAŞ

### TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMART

Zeynep KÖSEOĞLU

Selahattin TAŞOĞLU

## TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY  
ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Asitsiz kağıt kullanılmıştır / Acid free paper is used

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

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu / Public Health Institution of Turkey

Destek Hizmetleri / Supportive Services

Satınalma ve İdari İşler Daire Başkanlığı /

Purchasing and Administrative Affairs Department

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

**Azim Matbaacılık**

Büyük Sanayi 1. Cad. No: 99/33 İskitler-ANKARA

Tel: +90 312 342 03 71-72

e-posta: info@azimmatbaacilik.com

#### Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

#### Basım Tarihi / Date of Publication :

2017

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

## ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç	Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail
Anna PAPA, Yunanistan	Manfred WEIDMANN, İngiltere
Aziz SANCAR, ABD	Paul HEYMAN, Belçika
Cristina DOMINGO, Almanya	Pauline MWINZI, Kenya
Daniel MOTLHANKA, Botswana	Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba
Dwight D. BOWMAN, ABD	Sıraç DİLBER, İsveç
Isme HUMOLLI, Kosova	Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya
Isuf DEDUSHAJ, Kosova	Takashi AKAMATSU, Japonya
Iva CHRISTOVA, Bulgaristan	Varalakshmi ELANGO, Hindistan
Johan LINDH, İsveç	

## ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara	Cemal SAYDAM, Ankara
Abdülkadir HALKMAN, Ankara	Çağatay GÜLER, Ankara
Ahmet ÇARHAN, Ankara	Delia Teresa SPONZA, İzmir
Ahmet KART, Ankara	Demet CANSARAN DUMAN, Ankara
Akçahan GEPEĐREMEN, Bolu	Dilek ASLAN, Ankara
Ali ALBAY, Ankara	Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul
Ali Kudret ADILOĞLU, Ankara	Diler ASLAN, Denizli
Ali Naci YILDIZ, Ankara	Doğan YÜCEL, Ankara
Alp ERGÖR, İzmir	Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara
Alper AKÇALI, Çanakkale	Emrah RUH, Kıbrıs
Aşkın YAŞAR, Ankara	Ender YARSAN, Ankara
Ateş KARA, Ankara	Erhan ESER, Manisa
Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir	Erkan YILMAZ, Ankara
Aykut ÖZKUL, Ankara	Fatih BAKIR, Ankara
Ayşegül GÖZALAN, Ankara	Fehminaz TEMEL, Ankara
Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum	Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara
Banu ÇAKIR, Ankara	Fügen YÖRÜK, Ankara
Bayram ŞAHİN, Ankara	Gönül ŞAHİN, Ankara
Bekir ÇELEBİ, Ankara	Görkem MERGEN, Ankara
Belgin ÜNAL, İzmir	Gül ERGÖR, İzmir
Berrin ESEN, Ankara	Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara
Birce TABAN, Ankara	Gülberk UÇAR, Ankara
Bülent ALTEN, Ankara	Gülnur TARHAN, Adıyaman
Celal F. GÖKÇAY, Ankara	Hakan ABACIOĞLU, İzmir

# TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

## ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

Nazime MERCAN, Denizli

Nazmi ÖZER, Ankara

Nilay ÇÖPLÜ, Ankara

Nur AKSAKAL, Ankara

Nur Münevver PINAR, Ankara

Nuran ESEN, İzmir

Oğuz GÜRSOY, 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 incelemeye gerek görülmezsiniz 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, çatışılan kurumlara ait birimler, yazışma işini üstleneni yazının 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 staflok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalı; uluslararası standartlara uygun olarak kısaltılmalıdır.

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

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

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

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

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

10. Hasta kimliğini tanıttıkça 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 sayfayı aşmayacak şekilde sunulmalıdır.

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

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

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

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

i) **Kaynaklar:** Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımlı 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.

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

• 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 pancreas (Editorial). Br Med J, 1981; 283: 628.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Şekil ve Tablolar:** Her tablo veya şekil ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, “Tablo 1.” şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnota 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 eden 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. Olgular sunularında metin yedi sayfayı aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet ve anahtar kelimeler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgular 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 iletilmesini 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.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Tel : (0312) 565 55 79

Faks : (0312) 565 55 91

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 11. Research Articles;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Example of standard journal article: Demirci M, Unl  M, Sahin U. A case of hydatid cyst diagnosed by kinyoun staining of lung bronco-alveolar fluid. *Türkiye Parazitol 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 papevars: 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  . Experimental investigation of the hydraulic characteristics of labyrinth weir. Master Thesis, Science Institute of Firat University, 2005.

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

Figure and Tables: Each table or figure should be printed on a separate sheet, the top and bottom lines and if necessary column lines must be included.

Tables should be numbered like "Table 1." and the table title should be written above the top line of the table. Explanatory information should be given in footnotes, not in the title and appropriate icons (\*, +, ++, etc.) should be used.

Photos should be in "jpeg" format. In case the quality of the photos is not good for publication, the originals can be requested.

12. Research articles should have up to 40 references.

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

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

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

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

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Public Health Institution of Turkey

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 55 91

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

# TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

## YAYIN İLKELERİ

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

## YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

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

## CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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



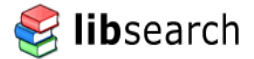
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne  
[www.turkhijyen.org](http://www.turkhijyen.org) adresinden online olarak makale gönderilebilir.

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



Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (Türk 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 (Türk 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

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu  
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Public Health Institution of Turkey  
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: [thsk.thdbd@saglik.gov.tr](mailto:thsk.thdbd@saglik.gov.tr)

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

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




## ■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. Enhancing sensitivity of chemoresistant ovarian cancer cells to TRAIL and FAS mediated apoptosis by radiation  
Kemorezistant over kanser hücrelerinin TRAIL ve FAS aracılı apoptoz duyarlılıklarının radyasyon ile artırılması  
Ercan ÇACAN  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.12499 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")
- 185 - 192  

2. Adölesan gebelik gerçekten bir risk faktörü müdür?  
İs adolescent pregnancy really a risk factor?  
Ümit GORKEM, Cihan TOGRUL, Tayfun GÜNGÖR  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.87699 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 193 - 200  

3. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi  
Determination of Hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital  
Alev ÇETİN-DURAN, Filiz KİBAR, Salih ÇETİNER, Akgün YAMAN  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.24471 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 201 - 210  

4. Bazı antiseptik ve dezenfektanların antibakteriyel etkinliklerinin araştırılması  
Evaluation of antibacterial efficiency of some antiseptics and disinfectants  
Derya AVCI, Müşerref OTKUN  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.75002 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 211 - 220  

5. Yatan hastalardan izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri  
Extended spectrum beta-lactamase production and antibiotic resistance rates in Escherichia coli and Klebsiella spp. strains isolated from hospitalized patients: data of 2011-2015  
Nilüfer SAYGILI-PEKİNTÜRK, Alper AKGÜNEŞ  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.66933 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 221 - 228  

6. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci  
Antibiotic resistance rates of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinical specimens by years  
Ayşe Nuriye VARIŞLI, Altan AKSOY, Irmak BARAN, Neriman AKSU  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.99907 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 229 - 236  

7. Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde lenfadenopati ön tanılı olguların Toksoplazmoz açısından irdelenmesi  
Investigation of Toxoplasmosis in patients prediagnosed as lymphadenopathy in Hitit University Corum Training and Research Hospital  
A. Semra GÜRESER, Derya YAPAR, Leyla TAŞÇI, Z. İlkey BOYACIOĞLU, Ebru TURGAL, Nurcan BAYKAM, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.37431 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 237 - 242  


## ■ Olgu Sunumu / Case Report

8. Olgu sunumu: Yurt dışı kaynaklı üç Plasmodium falciparum olgusu  
Case report: Three imported Plasmodium falciparum cases  
Müzeyyen CÖMERT-AKSU, Hasan BAYRAK, Sevilay AYDEMİR  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.24022 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 243 - 248  


## ■ Derleme / Review

9. Premenstrual sendromda beslenme yaklaşımı  
Nutritional approach in premenstrual syndrome  
Kübra IŞGIN, Zehra BÜYÜKTUNCER  
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2017.46667 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")
- 249 - 260  




# Enhancing sensitivity of chemoresistant ovarian cancer cells to TRAIL and FAS mediated apoptosis by radiation

## Kemorezistant over kanser hücrelerinin TRAIL ve FAS aracılı apoptoz duyarlılıklarının radyasyon ile arttırılması

Ercan CACAN<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** Death receptors initiate apoptotic signals following interaction with their cognate ligands. However, expressions of death receptors are often downregulated during ovarian cancer progression and it has been recently asserted that suppression of death receptors is associated with resistance to chemotherapeutic drugs in ovarian cancer cells. Radiotherapy is a common treatment modality for several cancer types and it has been reported that low-dose ionizing radiation modulates tumor microenvironment. The purpose of the present study is to determine if sub-lethal ionizing radiation will modulate the expression of common death receptors in chemoresistant ovarian cancer cells and to investigate if reversed expression of death receptors will enhance TRAIL or FAS ligand (FASL) mediated apoptosis.

**Methods:** Flow cytometry analyses were performed to determine the effects of chemotherapeutic drug, cisplatin, on chemosensitive and chemoresistant ovarian cancer cells viability, cellular expressions of death receptors and TRAIL or FAS mediated apoptosis, following sub-lethal irradiation in drug resistant ovarian cancer cells.

**Results:** The majority of chemoresistant A2780-AD cells remain viable following a high dose of

### ÖZET

**Amaç:** Ölüm reseptörleri, ligandları ile etkileşime girerek apoptotik sinyallerini başlatmaktadır. Ancak over kanserinin gelişimi sürecinde ölüm reseptörlerinin ekspresyonu sıklıkla baskılanmaktadır ve son yıllarda over kanser hücrelerindeki ölüm reseptörlerini baskılanmasının kemoterapötik ilaçlara karşı oluşturulan direnç mekanizmaları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Radyoterapi çeşitli kanser tiplerinde kullanılan yaygın bir tedavi yöntemidir ve düşük dozda iyonize radyasyonun tümörün mikro çevresini etkilediği rapor edilmiştir. Bu çalışmanın amacı ölümcül olmayan iyonize radyasyonun kemorezistan over kanseri hücrelerinde ölüm reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirip değiştirmeyeceğinin belirlenmesi ve ekspresyonu arttırılmış ölüm reseptörlerinin TRAIL ya da FAS ligand (FASL) aracılı apoptozu arttırıp arttırmayacağını araştırılmasıdır.

**Yöntem:** İlaça dirençli over kanseri hücrelerinde düşük dozlardaki radyasyona maruz bırakıldıktan sonra, kemoterapötik ilacın (sisplatin) kemosensitif ve kemorezistan over kanseri hücrelerinin canlılığını, ölüm reseptörlerinin hücresel ekspresyonunu ve FAS veya TRAIL aracılığıyla gerçekleşen apoptoz üzerine etkilerini saptamak amacıyla flow sitometri analizleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** İlaçlara duyarlılık gösteren A2780 hücreleri düşük dozdaki ilaca maruz kalmanın ardından ölmeye

<sup>1</sup>Department of Molecular Biology and Genetics, Gaziosmanpaşa University, Tokat



İletişim / Corresponding Author : Ercan CACAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Tokat - Türkiye  
Tel : +90 532 136 41 61 E-posta / E-mail : ercancacan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.09.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 05.01.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.12499

Cacan E. Enhancing sensitivity of chemoresistant ovarian cancer cells to TRAIL and FAS mediated apoptosis by radiation.  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 185-192

cisplatin treatment, while the drug sensitive A2780 cells started to die following low dose drug exposure. The results have demonstrated that 2 Gy or 5 Gy ionizing radiation enhances expression of death receptors, FAS and DR4, in multi drug resistant A2780-AD ovarian cancer cells. The data further have confirmed that sub-lethal ionizing radiation increases FAS/TRAIL-mediated apoptosis of the chemoresistant ovarian tumor cells.

**Conclusion:** This study has suggested that sub-lethal radiation treatment may simultaneously increase immunogenicity of tumor cells and the induction of antitumor immunity to chemoresistant ovarian cancer cells.

**Key Words:** Ovarian cancer, chemoresistance, FAS, TRAIL, radiation

başladıkları halde yüksek dozdaki cisplatin muamelesinin ardından kemorezistan A2780-AD hücrelerinin büyük bir kısmı canlılığını sürdürmüştür. Sonuçlar 2 Gy yada 5 Gy iyonize radyasyonun çoklu ilaçlara dirençli A2780-AD over kanseri hücrelerinde ölüm reseptörlerinin, FAS ve DR4, ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Veriler ölümcül olmayan iyonize radyasyon, kemorezistan over kanseri hücrelerinin FAS ve TRAIL aracılı apoptozu arttırdığını doğrulamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma düşük doz radyasyon tedavisinin doğal olarak tümör hücrelerinin immünojenitesini arttırabileceğini ve anti-tümör immüniteyi indükleyebileceğini akla getirmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, kemoterapi, FAS, TRAIL, radyasyon

## INTRODUCTION

Each year, over 240.000 women are diagnosed with ovarian carcinoma and less than half of these women live five years beyond their diagnosis, making epithelial ovarian cancer the most deadly gynecological cancer (1). Major factors in the extremely low survival rate are late diagnosis and the high incidence of acquired chemoresistance (2). The first line therapeutic drug cisplatin is initially very effective, but more than 80% of patients whose tumors initially respond to cisplatin relapse within two years with drug-resistant, terminal disease (3, 4). To address this clinical problem, it is absolutely necessary to develop new strategies for the treatment of ovarian cancer to overcome resistance to chemotherapeutic drugs. Cancer immunotherapy approaches are now increasingly being investigated for the treatment of malignancy, thus different immunotherapy strategies for ovarian cancer might overcome chemoresistance.

FAS (CD95/Apo-1), DR5 (TRAIL-R2) and DR4

(TRAIL-R1) are death receptors that are commonly utilized by cytotoxic T lymphocytes (CTLs) to induce apoptotic signals in tumor cells. These death receptors contain death domain which allows the receptors to trigger apoptotic signals following interaction with their cognate ligands (5). FASL induces apoptosis through binding its cognate receptor FAS, and TRAIL induces apoptotic signal in tumor cell through binding its receptors DR5 and DR4. TRAIL or FASL ligation to its receptor results in trimerization of the receptor and subsequently leading to activation of caspase-3 (6). It has been reported that TRAIL exposure makes cancer cells more sensitive to TRAIL-induced apoptosis compare to normal cells (7, 8). However, tumor cells often avoid FASL and TRAIL-mediated apoptosis by suppressing expression of death receptors, which weakens the interaction between these death receptors and their cognate ligands during cancer progression (9-11). It has been recently shown that FAS suppression is associated

with resistance to chemotherapeutic drugs in ovarian cancer cells (12) and upregulation of FAS reverses the development of resistance to cisplatin in ovarian cancer cells (13). Thus, knowledge about death receptor-mediated signaling pathways may offer new therapeutic approaches and could enhance sensitivity of tumor cells to CTLs-mediated killing.

The goal of the present study is to investigate if the expression of death receptors will be modulated by sub-lethal ionizing radiation in chemoresistant ovarian cancer cells and to determine whether reversed expression of death receptors will enhance TRAIL or FAS mediated apoptosis.

## MATERIAL and METHOD

### Reagents and cell lines

The parental chemosensitive (A2780) cells and their derivative drug-resistant (A2780-AD) ovarian cancer cells were provided by Dr. Shelly B. Hooks, University of Georgia. These cells were cultured in RPMI1640 medium (Mediatech Inc; Manassas, VA, USA) included with 5 mM penicillin-streptomycin, 10% FBS and 5 mM L-glutamine at 37°C with 5% CO<sub>2</sub>. The resistant cells were further cultured in 3µM of cisplatin (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO, USA).

### Cisplatin-deriven cell death assay

The 7-Aminoactinomycin D (7-AAD) (BD Pharmingen; Franklin Lakes, New Jersey, USA) was used to measure percentage of dead cells. Tumor cells were cultured in variety of cisplatin concentrations. Following 24 h incubation, the tumor cells were trypsinized, harvested and washed with cold PBS. 1 x 10<sup>6</sup> cells/mL were then resuspended in a binding buffer. The samples were stained with 5 µL of 7-AAD and incubated for 20 min at room temperature. Following staining, the samples were acquired on flow cytometry. FlowJo software was used to analyze the resulting data. Dead cells were positive for 7-AAD and viable cells were negative for 7-AAD labeling.

### Irradiation

Tumor cells were kept on ice and irradiated at a dose rate of 2 Gy/min by setting irradiator current and voltage at 25 mA and 160 kV. The cells were maintained in recommended media during irradiation. After irradiation, the cells media was substituted with the recommended fresh media.

### Flow cytometry analysis and cell surface staining

Chemoresistant ovarian cancer cells were control-irradiated (0 Gy), irradiated with 2 Gy or 5 Gy and then cultured with fresh media for 48h. The cells were harvested and stained with the PE-DR4, APC-DR5, PE-FAS, and the suitable isotype matched antibodies for control (BioLegend; San Diego, CA, USA). For staining, the tumor cells were mixed with an indicated antibody and incubated in a cell-staining buffer on ice for 45 min. The stained cells were rinsed with PBS and then acquired and quantified by flow cytometry. Based on scatter profile, dead cells were omitted from the analyzed cells. Isotype matched control staining was kept smaller than 5%.

### FAS and TRAIL mediated apoptosis assay

A2780-AD cells were control-irradiated (0 Gy), irradiated with 2 Gy or 5 Gy and then re-cultured with fresh media for 48 h. The chemoresistant tumor cells were harvested, counted and incubated for 3 h with recombinant TRAIL protein (Millipore; Billerica, MA, USA), agonistic anti-FAS antibody, clone CH11 (MBL; Watertown, MA, USA) or isotype control antibody, IgM (BD Biosciences; San Diego, CA, USA). Cells were subsequently stained with a PE-labeled monoclonal antibody for apoptotic marker intracellular active caspase-3 (BD Biosciences; San Diego, CA, USA). A flow cytometer was used to analyze stained cells. The level of activated caspase-3 was quantified by flow cytometry.

### Statistical analysis

Student paired t test was used to evaluate the obtained results. The normality of data was checked by Shapiro-Wilk test. Values show the standard error of the mean (SEM) of three independent experiments. The p values <0.05, <0.005, <0.0005 are indicated by asterisks (\*), (\*\*), (\*\*\*) , respectively.

## RESULTS

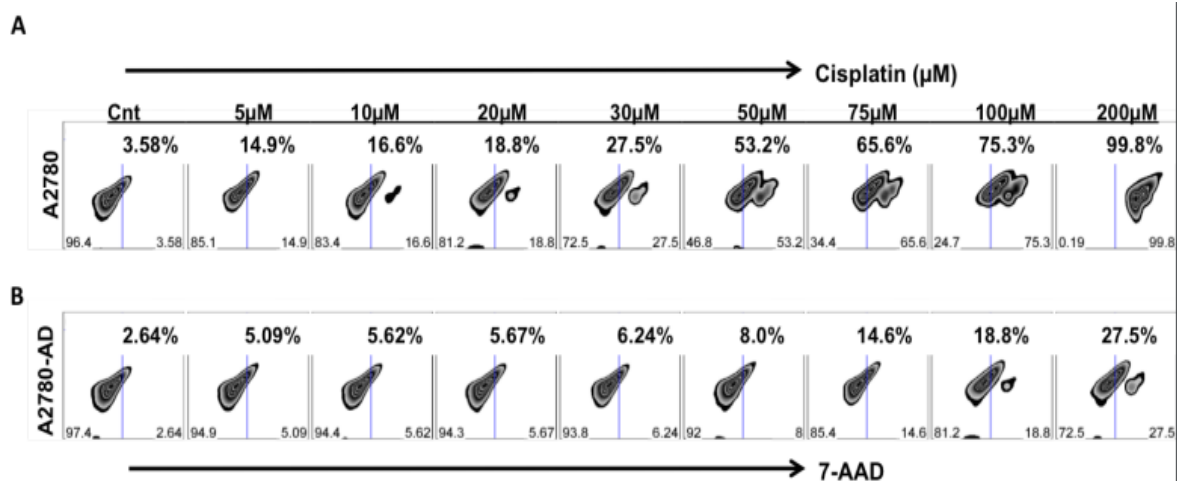
### Effects of cisplatin on chemosensitive and chemoresistant ovarian cancer cells viability

Two well-characterized ovarian cancer cell lines were used to investigate the effects of cisplatin on tumor cell death. The ovarian tumor cells were treated with different concentrations of cisplatin and cultured for 24 h. Cell death was detected based on 7-AAD staining. The population of live and dead cells was distinguished by flow cytometry analysis. Our data showed that more than 50% of chemosensitive, A2780, cells were killed following 50  $\mu\text{M}$  of cisplatin treatment. In contrast, only 8% of A2780-AD cells died at the same cisplatin concentration. Majority of A2780 cells were killed following 100  $\mu\text{M}$  cisplatin treatment, however greater than 80% of A2780-AD cells remained viable after 100  $\mu\text{M}$  cisplatin treatment (Figure 1). The data revealed that most of A2780-AD

cells remain viable following a high dose of cisplatin treatment, however the drug sensitive A2780 cells start to die following low dose drug exposure.

### Sub-lethal ionizing radiation upregulates expression of some death receptors in resistant ovarian cancer cells

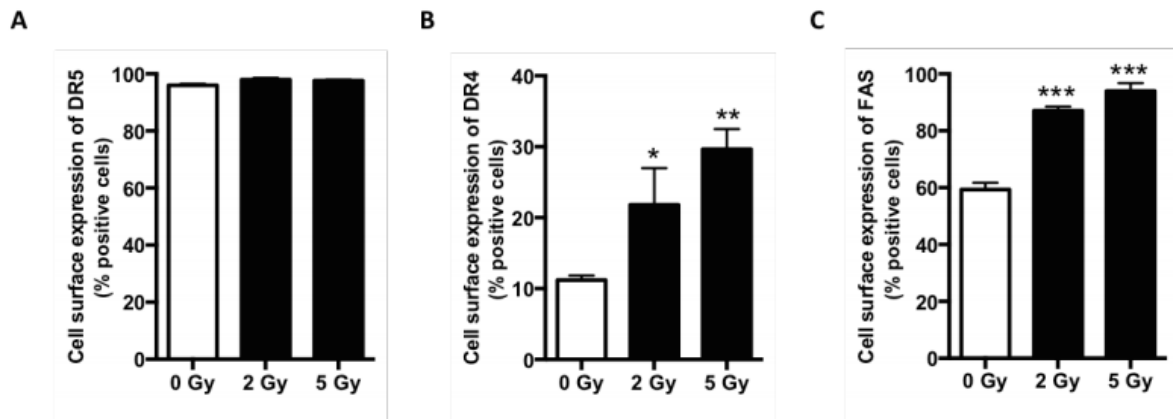
Suppression of some members of death receptors was observed in variety of cancer cell lines (14, 15) and we have recently observed that some member of TNFRSF (DR4 and FAS) are suppressed in resistant ovarian cancer cells (12). To determine whether suppressed FAS and DR4 surface expressions can be reversed by sub-lethal radiation, cell surface expressions of FAS and DR4 were investigated following 0, 2 or 5 Gy irradiation of chemoresistant cells. Radiation treatment did not cause any alterations in the surface expression of DR5 on the resistant cells because DR5 was already highly expressed on A2780-AD cells (Figure 2a). In contrast to DR5 expression, both 2 Gy and 5 Gy treatments significantly increased FAS and DR4 surface protein expressions in chemoresistant ovarian cancer cells (Figure 2b-c). Overall, our data indicate that sub-lethal ionizing radiation had significant effect on expression of FAS and DR4 in drug resistant ovarian cancer cells.



**Figure 1.** The percentage of dead tumor cells in (a) chemosensitive and (b) chemoresistant ovarian cancer cells after cisplatin exposure.

Cells were cultured in presence of variety concentration of cisplatin for 24 h. Adherent cells were subsequently harvested and cell death was analyzed by 7-AAD staining and flow cytometric analysis. Experiment was repeated 3 times with similar results.





**Figure 2.** Cells surface expression of (a) DR5, (b) DR4 and (c) FAS in chemoresistant A2780-AD cells following sub-lethal ionizing radiation.

Cells were harvested and stained with PE-labeled antibody to human DR4, FAS or APC-labeled DR5. Cell surface protein expression was evaluated by flow cytometry.

### Radiation treatment enhanced sensitivity of resistant cells to killing through TRAIL and FASL receptors

Our data clearly demonstrate that sub-lethal ionizing radiation enhances expression of FAS and DR4 on chemoresistant ovarian cancer cells. To determine whether increased expression of FAS and DR4 on chemoresistant ovarian cancer cells by sub-lethal radiation is functional, A2780-AD cells were control-irradiated (0 Gy), irradiated with 2 Gy or 5 Gy. Following irradiation, cells were re-cultured in a fresh media for 48 h. Tumor cells were then incubated with recombinant TRAIL protein or agonistic anti-FAS antibody for 3 h to induce apoptosis in the tumor cells. The percentage of apoptotic cells was determined by quantification of activated caspase-3 using a flow cytometer. Irradiation significantly sensitized A2780-AD cells to killing by both TRAIL and anti-FAS treatments (Figure 3). Although, 2 Gy or 5 Gy sub-lethal ionizing radiation caused some background killing of tumor cells, the percentage of active caspase-3 was significantly increased following TRAIL or anti-FAS treatment. These data suggest that the radiation can be used as an impactful tool on sensitization of resistant ovarian cancer cells to TRAIL and FAS mediated apoptosis.

### DISCUSSION

Tumor cells frequently down-regulate genes that are essential for effective anti-tumor immunity to escape from immune responses (16). Following antigen introduction and proper stimulation, CTLs commonly use lytic granules and death receptors to kill tumor cells (17). Interaction between these death receptors with their ligands on anti-tumor immune cells is crucial to induce apoptotic signals in many types of tumor cells (18). Therefore, modulation of these molecules is a promising approach for improving the activity of tumor-specific T cells against resistant cancer cells and enhancing the efficacy of cancer immunotherapies (19). DR4 and DR5 interact with TRAIL, and FAS interacts with FASL to induce immune mediated apoptotic signals (20); hence it is possible that enhancing expression of death receptors may have therapeutic benefit for ovarian cancer.

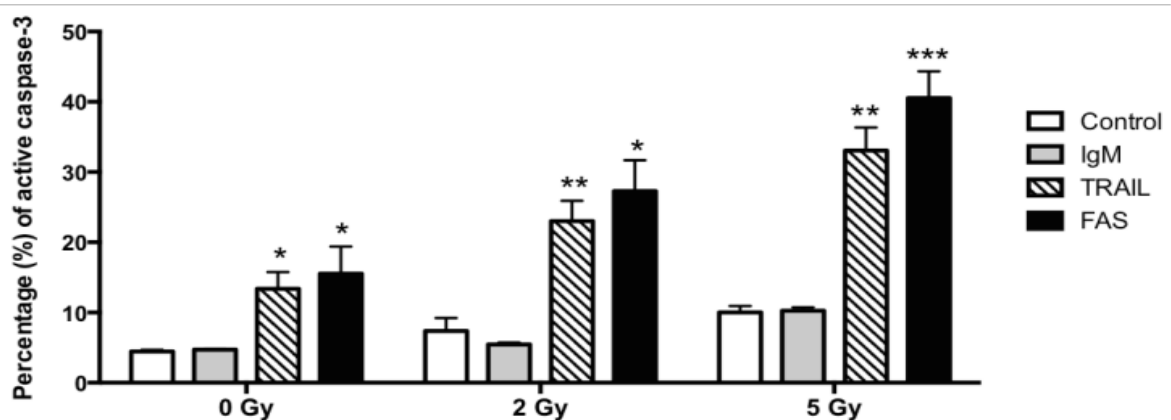
In this study, we focused on immune-driven apoptosis by investigating the effect of sub-lethal ionizing radiation on the expression of death receptors. Our data significantly contribute to cancer immunotherapy studies by controlling the expression of death receptors for enhancing sensitivity of tumor

cells to immune-mediated cytotoxicity. This study demonstrates that expressions of DR4 and FAS are significantly increased by sub-lethal ionizing radiation, which enhanced FASL or TRAIL mediated apoptosis. Primarily, the effect of the cisplatin on tumor cell death was investigated in parental chemosensitive and their derivative chemoresistant ovarian cancer cell lines. The majority of chemosensitive cells were killed following 100  $\mu\text{M}$  cisplatin treatment while greater than 80% of chemoresistant cells were still remained viable at the same cisplatin concentration (Figure 1). The data clearly shows that most A2780-AD cells remain viable despite a high dose of cisplatin treatment, which confirms the resistance of A2780-AD cells to the chemotherapeutic drug cisplatin.

It has been reported that expression of multiple death receptors are modulated by ionizing radiation in colorectal cancer cells (5, 7), but the induction of radiation in chemoresistant ovarian cancer cells was unknown, and the role of sub-lethal radiation in expression of death receptors has not been investigated in resistant ovarian cancer cells. Our

results demonstrate that 2 Gy or 5 Gy irradiation significantly reversed the expression of FAS and DR4 in the resistant tumor cells (Figure 2).

Enhancing tumor cells recognition by Natural killer cells or CTLs could increase the killing rate of tumor cells (21). Apoptosis is facilitated by a caspase cascade and activation of caspase-3 is a hallmark of apoptosis (22). Thus, we measured the percentage of active caspase-3 to determine the frequency of apoptotic cells following recombinant TRAIL protein or anti-FAS treatments. The goal was to test if the increase in the expression of death receptors by radiation would actually enhance the sensitivity of tumor cells to killing through TRAIL or FASL receptors in chemoresistant ovarian cancer cells. The data indicate that irradiation significantly sensitized A2780-AD cells to killing by anti-FAS or TRAIL (Figure 3). These data further suggest that sub-lethal ionizing radiation sensitizes ovarian tumor cells to apoptosis, possibly through up-regulation of death receptors on the ovarian tumor cells, which sensitizes these cells to FAS or TRAIL mediated killing (Figure 4). Thus, upregulated-expression of



**Figure 3.** Sensitivity of chemoresistant cells to killing through FAS and TRAIL receptors following sub-lethal irradiation.

Tumor cells were mock-irradiated (0 Gy), irradiated with 2 or 5 Gy and cultured for 48 h. The tumor cells were counted and then incubated for 3 h with recombinant TRAIL protein or agonistic anti-FAS antibody. Control cells were incubated with IgM isotype control antibody. The cells were subsequently fixed and permeabilized before being stained for intracellular active caspase-3 with a PE-labeled monoclonal antibody. The level of activated caspase-3 was evaluated by flow cytometry. Graph shows average of three independent experiments.

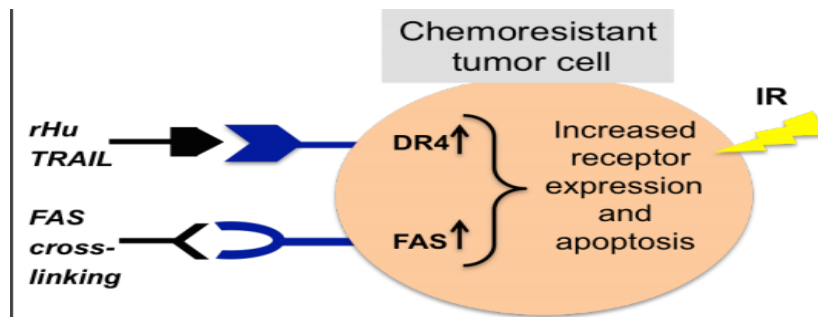


Figure 4. Immunogenic modulation of chemoresistant ovarian tumor cells by sub-lethal ionizing radiation (IR)

death receptors may improve the ability of CTLs activity and sensitivity to tumor cells. The data further suggest that radiation can be used for the treatment of advanced ovarian cancer by enhancing the induction of anti-tumor immune responses. Therefore, combination of radiation and immunotherapy could be a useful tool to enhance tumor sensitivity and T cell reactivity.

In the last two decades, research in the field of immunotherapy are trying to come up with new approaches and strategies for the treatment of malignant cancers and improving the prognosis of cancer (23, 24). Hence, our results further contribute to these studies to understand how sub-lethal radiation may be used to improve immunotherapy approaches for the treatment of advanced ovarian cancer.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The author would like to thank to Dr. Susanna F. Greer for providing partial reagents.

#### REFERENCES

- Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer research*. 2014;34:1553-61.
- McEvoy LM, O'Toole SA, Spillane CD, Martin CM, Gallagher MF, Stordal B, et al. Identifying novel hypoxia-associated markers of chemoresistance in ovarian cancer. *BMC cancer*. 2015;15:547.
- Muallem MZ, Braicu I, Nassir M, Richter R, Sehoul J, Arsenic R. ERCC1 expression as a predictor of resistance to platinum-based chemotherapy in primary ovarian cancer. *Anticancer research*. 2014;34:393-9.
- Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecologic oncology*. 2014;133:624-31.
- Cacan E, Greer SF, Garnett-Benson C. Radiation-induced modulation of immunogenic genes in tumor cells is regulated by both histone deacetylases and DNA methyltransferases. *International journal of oncology*. 2015;47:2264-75.
- Thorburn A. Death receptor-induced cell killing. *Cellular signalling*. 2004;16:139-44.
- Cacan E, Spring AM, Kumari A, Greer SF, Garnett-Benson C. Combination Treatment with Sublethal Ionizing Radiation and the Proteasome Inhibitor, Bortezomib, Enhances Death-Receptor Mediated Apoptosis and Anti-Tumor Immune Attack. *International journal of molecular sciences*. 2015;16:30405-21.
- Wang S, El-Deiry WS. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene*. 2003;22:8628-33.

9. Kykalos S, Mathaiou S, Karayiannakis AJ, Patsouras D, Lambropoulou M, Simopoulos C. Tissue expression of the proteins fas and fas ligand in colorectal cancer and liver metastases. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012;43:224-8.
10. Yigit R, Massuger LF, Figdor CG, Torensma R. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination. *Gynecologic oncology*. 2010;117:366-72.
11. Zhu Q, Liu JY, Xu HW, Yang CM, Zhang AZ, Cui Y, et al. Mechanism of counterattack of colorectal cancer cell by Fas/Fas ligand system. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11:6125-9.
12. Cacan E. Histone Deacetylase-1-mediated Suppression of FAS in Chemo-resistant Ovarian Cancer Cells. *Anticancer research*. 2016;36:2819-26.
13. Yang F, Long W, Xuechuan H, Xueqin L, Hongyun M, Yonghui D. Upregulation of Fas in epithelial ovarian cancer reverses the development of resistance to cisplatin. *BMB reports*. 2015;48:30-5.
14. Schneiderman D, Kim JM, Senterman M, Tsang BK. Sustained suppression of Fas ligand expression in cisplatin-resistant human ovarian surface epithelial cancer cells. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 1999;4:271-81.
15. Di X, Zhang G, Zhang Y, Takeda K, Rivera Rosado LA, Zhang B. Accumulation of autophagosomes in breast cancer cells induces TRAIL resistance through downregulation of surface expression of death receptors 4 and 5. *Oncotarget*. 2013;4:1349-64.
16. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121:1-14.
17. Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23:1625-37.
18. Koornstra JJ, Kleibeuker JH, van Geelen CM, Rijcken FE, Hollema H, de Vries EG, et al. Expression of TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) and its receptors in normal colonic mucosa, adenomas, and carcinomas. *The Journal of pathology*. 2003;200:327-35.
19. Driscoll PC. Structural studies of death receptors. *Methods in enzymology*. 2014;545:201-42.
20. Ozoren N, El-Deiry WS. Cell surface Death Receptor signaling in normal and cancer cells. *Seminars in cancer biology*. 2003;13:135-47.
21. Djeu JY, Jiang K, Wei S. A view to a kill: signals triggering cytotoxicity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8:636-40.
22. Fox R, Aubert M. Flow cytometric detection of activated caspase-3. *Methods in molecular biology*. 2008;414:47-56.
23. Coukos G, Tanyi J, Kandalaft LE. Opportunities in immunotherapy of ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27 Suppl 1:i11-i5.
24. Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL, Visscher DW, Kalli KR, Hartmann LC, et al. The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS one*. 2013;8:e80063.

## Adölesan gebelik gerçekten bir risk faktörü müdür?

### Is adolescent pregnancy really a risk factor?

Ümit GORKEM<sup>1</sup>, Cihan TOĞRUL<sup>1</sup>, Tayfun GÜNGÖR<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde gerçekleşen doğum verilerine göre adölesan, yetişkin ve ileri yetişkin olmak üzere 3 farklı yaş grubunun kötü maternal ve neonatal sonuçlar ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamız Ocak 2010 - Aralık 2014 tarihleri arasında kapsayan 5 yıllık periyotta Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleşmiş doğumların verilerini kapsamaktadır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 19.912 gebe, yaş gruplarına göre 3'e ayrıldı: i) Adölesan yaş grubu (12-19 yaş arası, n=1774), ii) Yetişkin yaş grubu (20-35 yaş arası, n=16542) ve iii) İleri yetişkin yaş grubu (>35 yaş, n=1596). Çalışmaya dahil olan tüm gebelerin anne yaşı, bebek doğum ağırlıkları, gebelik başı ve sonu hemoglobin düzeyleri, doğum tipleri, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve major perineal laserasyon varlığı gibi parametrelerinin istatistiksel karşılaştırmaları ve analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Adölesan gebeliklerin yaş ortalaması 18.3 yıl iken yetişkin gebeler 26.6 yıl ve ileri yetişkin gebeler ise 38.2 yıl yaş ortalamasına sahip idiler (p<0.001).

**Sonuç:** Adölesan gebeler büyük olasılıkla normal vajinal doğum yapmaktadırlar. Dolayısı ile acil obstetrik

#### ABSTRACT

**Objective:** It was investigated the relationship between adverse maternal and neonatal outcomes and the pregnant women categorized into three age groups which is adolescent, adult and advanced adult groups on the base of obstetric data of a university hospital.

**Methods:** Our study included the obstetric data of the Hitit University Hospital between January 1, 2010 and December 31, 2014. Total of 19912 pregnant women who provide the inclusion criteria were grouped into three categories according to their ages: i) Adolescent age group (12-19 years of age, n=1774), ii) Adult age group (20-35 years of age, n=16542), and iii) Advanced adult age group (>35 years of age, n=1596). The comparisons and statistical analyses of parameters including maternal age, birth weight, hemoglobin levels at early and late pregnancy, delivery type, necessity for newborn intensive care unit and presence of major perineal laceration.

**Results:** While the mean age of adolescent pregnant was 18.3 years, the mean age of adults and advanced adults were 26.6 years and 38.2 years respectively (p<0.001).

**Conclusion:** Adolescent pregnant women more likely to have vaginal delivery. Thereby, except

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Ümit GÖRKEM

Dr İlhan Gurel Cad.Karizmapark sitesi No: 56/D 10200 Çorum - Türkiye

Tel : +90 533 347 99 42 E-posta / E-mail : drumitgorkem@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.08.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.87699

Görkem Ü, Toğrul C, Güngör T. Adölesan gebelik gerçekten bir risk faktörü müdür?  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 193-200

endikasyonlar dışında elektif sezaryen doğum bu yaş grubunda özellikle kaçınılmalıdır. Ancak major perineal laserasyon ve düşük doğum ağırlıklı doğum riskinin adölesan yaş grubunda daha yüksek oranlarda görüldüğü gerçeği de akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Adölesan, gebelik, sezaryen, laserasyon, yenidoğan

for urgent obstetric indications, elective cesarean birth must be avoided in this age group. However it must be considered that risks of low birth weight and major perineal laceration are much higher in adolescent pregnant.

**Key Words:** Adolescent, pregnancy, cesarean, laceration, newborn

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü adölesan gebeliği 10-19 yaşlar arası kadınlarda oluşan gebelik olarak tanımlamaktadır (1). Dünyada bilinen tüm doğumların %11'inin adölesan yaşta ve bu doğumların %90'ından fazlasının da düşük ve orta gelir sahibi ülkelerde gerçekleştiği rapor edilmiştir (2). Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu 2014 yılı Dünya nüfusunun durumu raporunda ise Türkiye'deki her yıl gerçekleşen evliliklerin üçte birinin 18 yaş altında olduğu ve her yıl 18 yaş altı 91.000 kadının anne olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada her 1000 kadın başına 28 doğum düştüğü de rapor edilmiştir (3). Adölesan gebelikler ve doğumlar sadece kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili değildir. Aynı zamanda eğitim ve sosyoekonomik durumun düşük düzeyde olması, bozulmuş aile yapısı ve artmış kişisel sağlık masrafları ile de ilişkilidir (4,5).

Daha önce bildirilmiş yayınlarda adölesan gebelik ve doğumların düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, preterm eylem, maternal anemi, postpartum depresyon, eklampsi, maternal ölüm ve postneonatal ölüm gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (4,6-9). Ayrıca önceki çalışmalarda elde edilen veriler adölesan gebelerin fiziksel, psikolojik ve finansal olarak hazır olmadıklarını da göstermektedir (10). Birçok adölesan gebenin ise kötü beslenme, madde bağımlılığı ve psikolojik strese maruz kaldıkları bilinmektedir (11). Bunlara rağmen, son zamanlardaki yayınlarda 15 yaş ve altı kadınlarda

yapılan ilk çalışmalarda özellikle küçük örneklem sayılarından, tıbbi hizmetlerdeki farklılıklardan, kadınların sosyal özgeçmişleri, ırksal veya etnik popülasyonlarındaki farklılıklardan dolayı çelişkili olduğu bildirilmiştir (8,9).

Bizim çalışmamızda bir üniversite hastanesinde gerçekleşen doğum verilerine göre adölesan, yetişkin ve ileri anne yaşı olmak üzere gebelikte 3 farklı yaş grubunun kötü maternal ve neonatal sonuçlar ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasındaki 5 yıllık periyotta Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleşmiş doğum verilerini kapsamaktadır. Çalışma öncesi gerekli yasal ve idari izinler alındı (71444544/02082). Çalışmanın dışlama kriterleri olarak geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü, 24 hafta öncesi gerçekleşen doğumlar, çoğul gebelikler, konjenital veya kromozomal anomalili fetüs doğumlar, sigara kullanımı ve ciddi sistemik hastalıkların varlığı kabul edildi. Çalışmaya alınan 25532 gebeden dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 19912 gebe, yaş gruplarına göre 3'e ayrıldı: i) Adölesan yaş grubu (12-19 yaş arası, n=1774), ii) Yetişkin yaş grubu (20-35 yaş arası, n=16.542) ve iii) İleri yetişkin yaş grubu (>35 yaş üstü, n=1596).

Çalışmaya dahil olan tüm gebelerin anne yaşı, bebek doğum ağırlıkları, gebelik başı ve sonu hemoglobin düzeyleri, doğum tipleri, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve major perineal laserasyon varlığı gibi parametrelerin istatistiksel karşılaştırması ve analizleri yapıldı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21 paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmadaki kategorik değişkenler N (%) olarak, sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma olarak raporlandı. Sürekli değişken olarak maternal yaş, doğum ağırlığı, gebelik başı ve sonu hemoglobin düzeylerinin gebelik yaş gruplarına göre normal dağılım özelliği gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sonuçlara göre bu parametreler normal dağılım göstermediklerinden dolayı non-para parametrik testlerden Kruskal Wallis testi ile karşılaştırmaları yapıldı. Maternal yaş ve doğum ağırlığı parametreleri için gebelik yaş grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için Tamhane testi kullanıldı. Gebelik başı ve sonu hemoglobin düzeyleri için ise post hoc testlerinden LSD testi ile değerlendirilme yapıldı. Yaş grupları ile doğum tipi, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve major perineal laserasyon parametreleri arasındaki ilişkiler ise Ki-kare testi ile analiz edildi. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi verilerine göre Çorum ilinin tamamında 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında toplam 36.771 adet doğum olduğu belirlendi. Anne yaşlarına göre 12-19 yaş arası toplam doğum sayısı 3462 (%9,4) olarak saptandı. Kliniğimizde gerçekleşen adölesan doğum oranı ise Çorum ili adölesan gebelik doğum oranı ile uyumlu olarak %8,9 olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki gebelik yaş gruplarına göre maternal özellikler ve medikal durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Adölesan gebeliklerin yaş ortalaması 18,3 iken yetişkin gebeler 26,6 ve ileri yetişkin gebeler ise 38,2 yaş ortalamasına sahipti ( $p < 0,001$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu fark adölesan yaş grubu ile diğer 2 yaş grubu arasında ve yetişkin yaş grubu ile ileri yetişkin yaş grubu arasında idi.

Genel olarak adölesan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlıkları diğer yaş gruplarının ortalama bebek doğum ağırlıklarına göre daha düşük bir değere sahipti ( $p = 0,029$ ). Adölesan gebelerin daha sıklıkla düşük doğum ağırlıklı bebek doğurdukları saptandı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca makrosomik bebek doğum sıklığının ileri yetişkin yaş grubunda daha yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Gebelik başı hemoglobin düzeyinin diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlılıkta farklı olduğu gösterildi ( $p < 0,001$ ). Bu durumda adölesan yaş grubu gebeler daha düşük ortalama hemoglobin düzeyine sahipti. Gebelik sonu hemoglobin düzey karşılaştırmalarında ise yine adölesan yaş grubunda daha düşük ortalama hemoglobin düzeyi saptandı ( $p = 0,002$ ).

Doğum tipi açısından vajinal doğum adölesan yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek sıklıkta gerçekleştiği görüldü ( $p < 0,001$ ). Başka bir deyişle sezaryen doğum sıklığı ileri yetişkin grupta daha yüksek iken adölesan yaş grubunda daha düşüktü ( $p < 0,001$ ).

Adölesan yaş grubunda major perineal laserasyon yüzdesi %2,0 olarak hesaplanmış olup diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Perinatal sonuçlar açısından bir gösterge olan yenidoğan yoğun bakım gereksiniminin tüm yaş grupları ile yapılan karşılaştırmalarda ileri yetişkin yaş grubu gebelerde en yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Tablo 1. Gebelik yaş gruplarına göre maternal özellikler ve medikal durumların karşılaştırılması

N= 19.912	Adölesan yaş grubu (n=1774,%8,9)	Yetişkin yaş grubu (n=16542,%83,1)	İleri yetişkin yaş grubu (n=1596,%8,0)	P
Maternal yaş (yıl)	18,3±0,9	26,6±4,3	38,2±2,3	0,000*
Doğum ağırlığı (g)	3116,6±523,3	3236,3±512,3	3248,9±591,9	0,029*
<2500	169 (%9,5)	1078 (%6,5)	137 (%8,6)	0,000*
2500-4000	1568 (%88,4)	14.712 (%88,9)	1354 (%84,8)	
>4000	37 (%2,1)	752 (%4,5)	105 (%6,6)	
Gebelik başı hgb düzeyi (g/dl)	11,9±1,3	12,1±1,4	12,1±1,4	0,000*
Gebelik sonu hgb düzeyi (g/dl)	11,7±1,4	11,8±1,7	11,9±1,4	0,002*
Doğum tipi				
Vajinal	1169 (%65,9)	8860 (%53,6)	755 (%47,3)	0,000*
Sezeryan	605 (%34,1)	7682 (%46,4)	841 (%52,7)	
Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi				
Var	580 (%32,7)	5997 (%36,3)	716 (%44,9)	0,000*
Yok	1194 (%67,3)	10545 (%63,7)	880 (%55,1)	
Major perineal laserasyon				
Var	37 (%2,1)	163 (%1,0)	12 (%0,8)	0,000*
Yok	1737 (%97,9)	16.379 (%99,0)	1584 (%99,2)	

Kısaltma: Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler N (%) olarak verilmiştir. hgb; hemoglobin. \*p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşlara göre adölesan, yetişkin ve ileri yetişkin olmak üzere 3 grupta kategorize edilen gebelerin doğum verileri karşılaştırıldı. Adölesan gebelerin daha yüksek oranda düşük doğum ağırlıklı bebek doğurdukları, gebelik başı ve sonu hemoglobinin değerlerine göre daha anemik oldukları ve daha yüksek oranda major perineal laserasyonlara maruz kaldıkları anlaşıldı. Ayrıca yine bu grup gebelerin daha yüksek oranda normal vajinal doğum yaptıkları

ve daha az yenidoğan yoğun bakıma gereksinim duydukları da gösterildi.

Bazı yayınlarda adölesan gebelerin pelvis immatüritesi nedeniyle uzamış doğum eylemi ve sezeryan doğum için artmış bir risk ile karşı karşıya kalabilecekleri ileri sürülmüştür (12-14). Buna rağmen son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada adölesan annelerin vajinal doğum yapma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7,9,15,16). Conde-Agudelo ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri



bir çalışmada adölesan gebe kadınların daha iyi myometrial fonksiyon ve daha çok bağ doku elastisitesine sahip olmalarının daha yüksek oranda vajinal doğum yapmalarına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (17). Literatürde adölesan ve yetişkin gebelerde benzer sezeryan ve vajinal doğum oranlarına sahip oldukları da bahsedilmektedir (18). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da adölesan gebelerin daha yüksek oranda vajinal doğum yaptıkları sonucuna ulaşılmıştır. İleri anne yaşı grubunda ise daha çok sezeryan doğum gereksiniminin ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. Tüm bunlara ek olarak, adölesan gebelerin klinik yönlendirilmeleri ile ve anne adayının talebine göre yüksek oranda gerçekleştirilen sezeryan doğumların gelecek gebeliklerde kötü obstetrik sonuçlarını ve tekrar sezeryan doğum gereksinimini artırabileceği de akılda tutulmalıdır (19). Tsikouras ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada adölesan gebeler erken adölesan ( $\leq 16$  yaş) ve geç adölesan ( $> 16$  yaş) gebeler olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, erken adölesan gebelerin daha yüksek sezeryan doğum hızına sahip olduklarını ileri sürmüşlerdir. Yazarlar bu durumu fetüs-pelvis uyumsuzluğu ve uzamış doğum eylemi ile açıklamaktadır (20). Bizim çalışma popülasyon yaş grubu ise 16 yaş üstüdür. Dolayısı ile erken adölesan gebelik grubu çalışmada incelenememiştir.

Önceki yıllardaki bazı çalışmalarda major perineal laserasyon için risk faktörleri olarak nulliparite, epizyotomi, operatif doğum ve doğumun 2. evresinin uzaması olarak bildirilmiştir (21,22). Ancak adölesanlarda major perineal laserasyon için çelişkili çalışmalar yayınlanmıştır (9,23). Kawakita ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise adölesan gebelerde major perineal laserasyon riskinin azaldığı gösterilmiştir (15). Ancak bizim çalışmamızda major perineal laserasyon sıklığının adölesan gebe grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Adölesan gebelerin arasında anemi riskinin yüksek olduğu birçok çalışmada rapor edildiği üzere bilinmektedir (24,25). Finlandiya'dan Leppalahti ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada ise aneminin adölesan gebelerde 1,8 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (26). Adölesan dönemde artmış fiziksel gelişim ve menstrüasyon nedeniyle ortaya çıkan artmış demir ihtiyacı beslenme ile karşılanamamaktadır. Negatif demir dengesi adölesanları anemiye yatkın yapmaktadır. Ayrıca ciddi anemi kötü fetal sonuçlara da neden olabilmektedir (27). Bu verilerle paralel olarak bizim çalışmamızda da adölesan gebe grubunda gebelik başı ve sonu hemogloblin düzeylerinin diğer gruplardaki gebelere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmış olsa da adölesan grubunun hemogloblin ortalamalarının hafif düzeyinde olduğu görülmektedir.

Adölesan yaş grubunda gerçekleşen düşük doğum ağırlığı ile yaş grubu arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığını iddia eden çalışmalar literatürde mevcuttur (28,29). Hatta Reichman ve ark. da adölesan gebeliklerin düşük doğum ağırlığı ile herhangi bir ilişkisini saptamamışlardır (30). Tüm bu yayınlara zıt olarak literatürde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğum hızlarının adölesan gebelerde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (31-33).

Adölesan yaş gebelerinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerine gereksinimi gibi kötü neonatal durumların daha sık görüldüğü bir çok yayında bildirilmektedir (6,26,31,34). Literatürde genel kabul görmüş bu görüş ile tezat olacak şekilde çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım gereksinimi adölesanlarda diğer yaş gruplarına ve özellikle ileri yetişkin grubuna göre daha az saptanmıştır.

The Guttmacher Institute raporuna göre her üç adölesandan biri yetersiz antenatal bakım almakta ve kötü obstetrik sorunları olan bebekler

doğmaktadır (35). Ayrıca çalışmalarda adölesan gebelik periyodunda yetersiz antenatal bakım arasında güçlü bir ilişki olduğu da belirtilmiştir (36). Leppalahti ve ark. ise adölesan gebeler arasında yetersiz prenatal bakımı ile birçok advers neonatal sonuçları arasındaki ilişkiyi gösterilmiştir (26). Çalışmamızda antenatal bakım ile ilgili bir analiz yapılmamasına rağmen adölesan gebelerin yaşaması olası kötü obstetrik sonuçların önlenmesi veya azaltılması noktasında bu özellikle bu gruba yeterli antenatal bakımların sunulması sağlık politikalarında yer almalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak çalışmanın yapısının retrospektif olması, çalışmaya dahil edilen gebelerin aldığı antenatal bakımın heterojen olması veya kayıtlarının tutulmaması, gebelerin sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri ile ilgili verilerin

elimizde olmamasıdır. Çalışmanın major güçlü yönü bir merkezde gerçekleşen doğumlarla ilgili göreceli olarak yüksek sayıda katılımcının çalışmaya dahil edilmesidir.

## SONUÇ

Özet olarak, adölesan gebeler daha çok olasılıkla normal vajinal doğum yapmaktadırlar. Dolayısı ile acil obstetrik endikasyonlar dışında elektif sezeryan doğum bu yaş grubunda özellikle kaçınılmalıdır. Bu bilgi adölesan gebelerin prenatal bakımı ve maternal-neonatal sonuçların optimize edilmesi için doğum yönetiminde bulunacak klinisyenlere yardımcı olacaktır. Ancak major perineal laserasyon ve düşük doğum ağırlıklı doğum riskinin adölesan yaş grubunda daha yüksek oranlarda görüldüğü gerçeği de akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO): WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcome among adolescents in developing countries. Geneva: WHO; 2011.
2. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Preventing Early Pregnancy and Poor Reproductive Outcome Among Adolescents in Developing Countries. Geneva: WHO; 2011.
3. United Nations Population Fund, The State of World Population, 2014.
4. Kingston D, Heaman M, Fell D, Chalmers B; Maternity Experiences Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System, Public Health Agency of Canada. Comparison of adolescent, young adult, and adult women's maternity experiences and practices. *Pediatrics*, 2012; 129(5): e1228-37.
5. Nord CW, Moore KA, Morrison DR, Brown B, Myers DE. Consequences of teen-age parenting. *J Sch Health*, 1992; 62(7): 310-8.
6. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al; WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Pregnancy and child birth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*, 2014 ; 121 Suppl 1: 40-8.
7. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet Gynecol*, 2000; 96(6): 962-6.
8. Malabarey OT, Balayla J, Klam SL, Shrim A, Abenheim HA. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012; 25(2): 98-102.
9. Torvie AJ, Callegari LS, Schiff MA, Debiec KE. Labor and delivery outcomes among young adolescents. *Am J Obstet Gynecol*, 2015; 213(1): 95.e1-8.
10. Koniak-Griffin D, Turner-Pluta C. Health risks and psychosocial outcomes of early childbearing: a review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2001;15(2): 1-17.
11. Siegel RS, Brandon AR. Adolescents, pregnancy, and mental health. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014; 27(3): 138-50.
12. Moerman ML: Growth of the birth canal in adolescent girls. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 143(5): 528-32.
13. Harrison K, Rossiter C, Chong H. Relations between maternal height, fetal birth weight and cephalopelvic disproportion suggest that young Nigerian primigravidae grow during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985; 92(Suppl. 5): 40-8.
14. Ganchimeg T, Mori R, Ota E, Koyanagi A, Gilmour S, Shibuya K, et al. Maternal and perinatal outcomes among nulliparous adolescents in low- and middle-income countries: a multi-country study. *BJOG*, 2013; 120(13): 1622-33.
15. Kawakita T, Wilson K, Grantz KL, Landy HJ, Huang CC, Gomez-Lobo V. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016; 29(2): 130-6.
16. Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, Driggers RW, Landy HJ, Laughon SK. Obstetric complications, neonatal morbidity, and indications for cesarean delivery by maternal age. *Obstet Gynecol*, 2013; 122(6): 1184-95.
17. Conde-Agudelo A, Beliza'n JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(2): 342-9.
18. Alouini S, Randriambololona D, Randriamboavonjy R. [Risk factors of teenage pregnancies, deliveries and post-partum in the department of Loiret]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015; 44(5): 443-50.
19. Belachew J, Cnattingius S, Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O, Wikstrom A. Risk of retained placenta in women previously delivered by caesarean section: a population-based cohort study. *BJOG*, 2014; 121(2): 224-9.
20. Tsikouras P, Dafopoulos A, Trypsianis G, Vrachnis N, Bouchlariotou S, Liatsikos SA, et al. Pregnancies and their obstetric outcome in two selected age groups of teenage women in Greece. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012; 25(9): 1606-11.

21. Lowder JL, Burrows LJ, Krohn MA, Weber AM. Risk factors for primary and subsequent anal sphincter lacerations: a comparison of cohorts by parity and prior mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(4): 344.e1.
22. Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, Kominiarek MA, Gonzalez-Quintero VH, Ramirez M, et al; Consortium on Safe Labor. Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol*, 2011; 117(3): 627-35.
23. Aviram A, Raban O, Melamed N, Hadar E, Wiznitzer A, Yogev Y. The association between young maternal age and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(15): 1554-8.
24. de Vienne CM, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009; 147(2): 151-6.
25. Briggs MM, Hopman WM, Jamieson MA. Comparing pregnancy in adolescents and adults: obstetric outcomes and prevalence of anemia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007; 29(7): 546-55.
26. Leppälahti S, Gissler M, Mentula M, Heikinheimo O. Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society? A population-based study in Finland, from 2006 to 2011. *BMJ Open*, 2013 19; 3(8): e003225.
27. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr*, 2000; 130 (Suppl 2S): 440S-2S.
28. Connolly G, Kennelly S, Conroy R, Byrne P. Teenage pregnancy in the Rotunda Hospital. *Ir Med J*, 1998; 91(6): 209-12.
29. Fleming N, Ng N, Osborne C, Biederman S, Yasseen AS 3rd, Dy J, et al. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013; 35(3): 234-45.
30. Reichman NE, Pagnini DL. Maternal age and birth outcomes: data from New Jersey. *Fam Plann Perspect*, 1997; 29(6): 268-72, 295.
31. Althabe F, Moore JL, Gibbons L, Berrueta M, Goudar SS, Chomba E, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in adolescent pregnancies: The Global network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reprod Health*, 2015; 12 Suppl 2: S8.
32. Weng YH, Yang CY, Chiu YW. Risk Assessment of Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Age. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114843.
33. Chen CW, Tsai CY, Sung FC, Lee YY, Lu TH, Li CY, et al. Adverse birth outcomes among pregnancies of teen mothers: age-specific analysis of national data in Taiwan. *Child Care Health Dev*, 2010, 36(2): 232-40.
34. Partridge S, Balayla J, Holcroft CA, Abenheim HA. Inadequate prenatal care utilization and risks of infant mortality and poor birth outcome: a retrospective analysis of 28,729,765 U.S. deliveries over 8 years. *Am J Perinatol*, 2012; 29(10): 787-93.
35. LeGrand TK, Mbacke CS. Teenage pregnancy and child health in urban Sahel. *Stud Fam Plann*, 1993; 24(3): 137-49.
36. Scholl T, Hediger ML, Belsky DH. Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis. *J Adolesc Health*, 1994;15(6): 444-56.

## Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi

### Determination of Hepatitis C virus genotypes and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital

Alev ÇETİN-DURAN<sup>1</sup>, Filiz KİBAR<sup>1</sup>, Salih ÇETİNER<sup>2</sup>, Akgün YAMAN<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** HCV'nin neden olduğu kronik karaciğer hastalığının tedavi ve takibinde genotiplerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, HCV genotiplenmesi için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde elde edilen sonuçlar ve hasta dosya bilgileri kayıtlardan incelenerek bölgemizdeki HCV genotiplerinin dağılımı ve bulaş yolları belirlenmiştir.

**Yöntem:** Ocak 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında, HCV-RNA (COBAS AmpliPrep/COBAS Taq Man HCV real-time PCR, Roche Diagnostics, Germany) pozitif saptanan hastalardan HCV genotip tayini yapılan 119 hastaya ait sonuçlar kayıtlardan incelendi. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Genotipleme için genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı gerçek zamanlı PCR yöntemi ile saptayan "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kiti kullanıldı.

**Bulgular:** 119 hastadan oluşan çalışma grubunda %71,4 genotip 1 (%12,6 genotip 1a, %58,8 genotip 1b), %16,8 genotip 3, %7,6 genotip 2, %3,4 genotip 4 enfeksiyonu saptandı. Adana'da Suriyeli kadın

#### ABSTRACT

**Objective:** Determination of the genotype is critical in process of treatment and detection of chronic liver disease caused HCV infection. In this study, it was examined blood samples of patients which have been sent to the Central Laboratory of Çukurova University Medical Faculty Hospital for HCV genotyping and the distribution and transmission routes of HCV genotypes in this region have been determined by examining patients file records.

**Methods:** Between January 2015 and August 2016, HCV genotypes of 119 HCV-RNA (COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan HCV real-time PCR, Roche Diagnostics, Germany) the results of 119 patients who were identified as positive for HCV genotype were examined from the record in Çukurova University Medical Faculty Hospital Central Laboratory. The demographic data of patients were obtained from the hospital electronic information system and patient files. "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kit was used for HCV genotyping which can detect genotype 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a, 6 by real-time PCR method.

**Results:** In the study of 119 patients, genotype 1 was detected in 71,4% (12.6% genotype 1a, 58.8% genotype 1b), genotype 3 in 16.8%, genotype 2 in 7.6%,

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Adana  
<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Adana



İletişim / Corresponding Author : Alev ÇETİN-DURAN

Çukurova Üni. Tıp Fak. Tıbbi Mik. Abd. Temel İmmünoloji Bilim Dalı Sarıçam, Adana - Türkiye  
Tel : +90 505 477 66 24 E-posta / E-mail : alevctndrn@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.24471

Çetin-Duran A, Kibar F, Çetiner S, Yaman A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 201-210

hastada, daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlandı. Genotip 3 enfeksiyonu saptanan hastaların %45,0'inde ve genotip 2 enfeksiyonu saptanan hastaların %33,3'ünde damar içi uyuşturucu (DIU) kullanımı söz konusu olup çoğunluğunu genç erkek (%83,3) hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca psikiyatrik hastalığı ve intihar girişimi öyküsü olan ve DIU kullanımı açısından riskli dört hastada da genotip 3 enfeksiyonu tespit edildi. Tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan Suriyeli 11 hastadaki HCV genotiplerinin dağılımı sırasıyla %63,6 genotip 1a, %27,3 genotip 4 ve %9,1 genotip 5a olarak belirlendi.

**Sonuç:** Türkiye'de HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi son yıllarda değişiklik göstermektedir. Her ne kadar tıbbi uygulamalar temel risk faktörü ve genotip 1b enfeksiyonu prevalansı %85-90'larda olsa da son yıllarda genotip 1b enfeksiyonunun prevalansı azalmaktadır. Diğer genotiplerin görülme sıklığı artmakta ve Suriyeli göçmenlerde daha önce ülkemizde saptanmayan genotip 5 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır. Adana gibi Türkiye'nin güneyindeki illerde DIU kullanımı ile ilişkili genotip 2 ve özellikle genotip 3 enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Tıbbi uygulamalarda güvenliğin artırılması HCV enfeksiyon riskini azaltsa da, DIU kullanımının artması, gelecekte de HCV enfeksiyonunun önemini koruyacağını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HCV genotipleri, risk faktörleri, damar içi uyuşturucu kullanımı, genotip 5 enfeksiyonu

genotip 4 in 3.4%. Genotip 5 (5a) (0.8%) which has not been reported previously in Adana, was determined in a Syrian female patient. 45.0% of patients who were detected with genotype 3 infection and 33.3% of patients with genotype 2 infection were intravenous drug users (IVDUs); and young men (83.3%) constituted the majority of this patient group. In addition, genotype 3 infection was detected in four patients who have a risk of being IVDU with psychiatric disorders and suicide attempt. The distribution of HCV genotypes in 11 Syrian patients nearly completed medical interventions was 63.6% genotype 1a, 27.3% genotype 4 and 9.1% genotype 5a respectively.

**Conclusion:** Epidemiology of HCV infection has varied in Turkey in recent years. Although medical interventions are the main risk factor and genotype 1b infection prevalence is 85-90% in our country, genotype 1b infection prevalence has been decreasing in recent years. The incidence of other genotypes are increasing, and previously undetected genotype 5 infection has been determined in Syrian immigrants in our country. Genotype 2 and genotype 3 infections which are associated with intravenous drug use have been increased in southern provinces Turkey, such as Adana. Although transmission risk of HCV infection with medical interventions has decreased with increasing infection control measurement practice, the increasing number of IVDUs will be important in the HCV infection transmission in the future.

**Key Words:** HCV genotypes, risk factors, intravenous drug use, genotype 5 infection

## GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV) *Flaviviridae* ailesinin Hepacivirus genusuna ait tek zincirli RNA virusudur ve kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. HCV'ye maruz kalan olguların %50-80'inde enfeksiyon kronikleşmekte ve kronik hepatit C'li hastaların %10-40'ında yıllar içinde siroz meydana gelmektedir. Bu popülasyonda hepatosellüler-karsinom gelişme riski yılda %1-5 arasındadır (1).

Tüm dünyada 80 milyon (64-103 milyon) kişi viremiktir ve viremi-prevalansı %1,1'e (%0,9-1,4) karşılık gelmektedir. Dünya üzerinde özellikle Avrupa ülkelerinde, örneğin Hollanda da %0,1-0,4 civarında HCV prevalansı rapor edilirken Mısır gibi prevalansın %14'lere ulaştığı ülkeler de bulunmaktadır (2). Türkiye'de yaklaşık 1,0-1,3 milyon kişi HCV ile enfektedir ve prevalans %1 civarındadır (3).

HCV izolatları, yaklaşık %30 nükleotid dizi farklılığı gösteren yedi genotipe ve 67'den fazla subtip ayrılır, ayrıca dokuz rekombinant köken tanımlanmıştır (4). Hastaların tedavileri ve izlemleri için HCV genotipleri kritik öneme sahiptir. Günümüzdeki tedavi, peg-interferon ve ribavirin kombinasyonunu içermekte olup, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda tedaviye yanıt ve tedavi başarı oranı genotip 2 ve 3'ten daha düşük ve tedavi süresi daha uzundur (1).

Dünya'da genotip 1 (%46) en yaygın genotip olup bunu sırasıyla genotip 3 (%22), genotip 2 (%13) ve genotip 4 (%13) izlemektedir. Subtip 1b enfeksiyonların %22'sinden sorumludur (2). Moleküler epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde HCV genotipleri ile alt tiplerinin dağılımı ve prevalansının coğrafi olarak farklılık gösterdiğini, bazı genotiplerin değişik bölgelerde daha baskın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur. Epidemik genotipler (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a) olarak da tanımlanan bazı HCV kökenleri tüm dünyada yaygın olarak bulunurken, genotip 5 ve 6 gibi bazı genotipler belirli coğrafi bölgelerde daha sıktır (endemik genotipler) (4,5). Avustralya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da genotip 1 baskın iken (tüm vakaların %53-71'i), Asya'da tüm enfeksiyonların %40'ından genotip 3 sorumludur. Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da ise genotip 4 (%71) hakimiyeti vardır (2). Güney Afrika'da genotip 5a çok yaygın iken, Güneydoğu Asya'da en sık genotip 6 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (2,5). Genotip 7 enfeksiyonu ise Kongo'lu (Orta Afrika) bir göçmenden izole edilmiştir (4).

Bu çalışmada, tedavinin şekillendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde önemli olan HCV genotiplerinin dağılımı belirlenerek bölgemizdeki epidemiyolojik verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan HCV RNA pozitif saptanan hastalardan HCV genotip tayini için gönderilen kan örneklerine ait sonuçlar

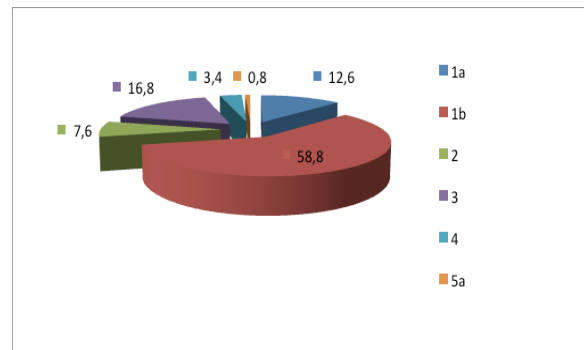
kayıtlardan incelendi. Toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve bulaş yolları hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi.

Serumda HCV RNA kantitasyonu için gerçek zamanlı PCR yöntemi (COBAS AmpliPrep/COBAS Taq Man HCV real-time PCR, Roche-Diagnostics, Almanya) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Çalışmada genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı gerçek zamanlı PCR yöntemi ile saptayan "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kiti kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak HCV genotipleri belirlendi.

Verilerin analizi için SPSS 16.0 (Chicago, IL, ABD) yazılım programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yüz on dokuz hastanın (yaş aralığı 5-78) 75'i erkek (%63,0), 44'ü kadın (%37,0) hasta olup, yaş ortalaması  $45,05 \pm 20,9$  olarak saptandı. Seksen beş hasta (%71,4)'da genotip 1 (%12,6 genotip 1a, %58,8 genotip 1b), dokuz hastada genotip 2 (%7,6), 20 hastada genotip 3 (%16,8), dört hastada genotip 4 (%3,4) enfeksiyonu saptandı. Suriyeli 53 yaşındaki bir kadın hastada, Adana'da daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlandı (Şekil 1). HCV genotiplerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı Tablo 1'de özetlendi.



Şekil 1. 2015-2016 yılları arasında genotiplerin dağılımı

Tablo 1. 2015-2016 yılları arasındaki HCV genotiplerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Hasta Sayısı (%)	HCV Genotipleri						
	Genotip 1 toplamı	1a	1b	2	3	4	5a
119 (100,0)	85 (71,4)	15 (12,6)	70 (58,8)	9 (7,6)	20 (16,8)	4 (3,4)	1 (0,8)
<b>Cinsiyet n(%)</b>							
Erkek 75 (63,0)	51 (68,0)	11 (14,7)	40 (53,3)	5 (6,7)	17 (22,7)	2 (2,6)	-
Kadın 44 (37,0)	34 (77,3)	4 (9,1)	30 (68,2)	4 (9,1)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)
<b>Yaş</b>							
Ortalama yaş (SS)	50,5 (20,4)	18,6 (14,9)	57,4 (13,9)	36,7 (16,6)	31,9 (11,6)	9,7 (6,4)	55,0 -
Erkek	46,8 (20,3)	20,7 (17,1)	54,0 (14,4)	33,3 (16,2)	30,5 (10,8)	14,0 (7,0)	-
Kadın	56,1 (19,5)	13,0 (2,9)	61,9 (12,0)	43,6 (18,3)	39,6 (15,3)	5,5 (0,7)	55,0 -

SS: Standart sapma n: sayı

Genotip 1b ile enfekte hastaların yaş ortalaması (57,4±13,9 yıl), genotip 1a (18,6±14,9 yıl), genotip 2 (36,7±16,6 yıl), genotip 3 (31,9±11,6 yıl) ve genotip 4 (9,7±6,4 yıl) ile enfekte hastaların yaş ortalamalarına göre daha yüksek olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.05).

Bulaş yollarının tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan 14 çocuk hastada (14/119, %11,8), sırasıyla genotip 1a (10/14, %71,4), genotip 4 (3/14, %21,4) ve genotip 3 (1/14, %7,1) enfeksiyonları saptanmıştır. Fakat genotip 1b, genotip 2 ve genotip 5a enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Aile içi bulaş öyküsü olan bir hastada genotip 3 (1/14, %7,1), Talasemi-major nedeniyle kan transfüzyonu yapılan üç hastada genotip 4 (3/14, %21,4) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Genotip 4 enfeksiyonu olan üç çocuk

hastanın ikisinin Suriyeli olduğu ve beraberinde aktif HBV enfeksiyonunun da mevcut olduğu tespit edilmiştir. Genotip 1a enfeksiyonu saptanan 10 çocuk hastanın altısında kan transfüzyonu öyküsü (Talasemi-major, malignite, lösemi nedeniyle), ikisinde hemodiyaliz (KBY nedeniyle) ve diğer ikisinde ise tıbbi girişim öyküsü belirlenmiştir. Genotip 1a ve genotip 4 ile enfekte hastaların çoğu çocuk hastalardan oluştuğu için bu hastaların yaş ortalamaları daha düşük olarak belirlenmiştir.

Hastaların 12'si yabancı uyruklu olup bunların 11'i Suriyeli, biri ise Azerbaycanlı idi. Azerbaycanlı kadın hastada tıbbi girişim öyküsü olup genotip 1b enfeksiyonu saptanmıştır. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı ve yabancı uyruklu hastalardaki HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları iki ayrı tabloda özetlenmiştir (Tablo 2 ve 3).



**Tablo 2.** Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastalarda saptanan HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları

Muhtemel bulaş yolu	Sayı (%)	Ek hastalık	Genotip 1a n(%)	Genotip 1b n(%)	Genotip 2 n(%)	Genotip 3 n(%)	Genotip 4 n(%)	Genotip 5a n(%)
DIU kullanımı	12 (11,2)	Aktif HBV enfeksiyonu	-	-	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-
		-	-	-	2 (1,9)	8 (7,5)	-	-
Transfüzyon	7 (6,4)	Kemoterapi sonrası anemi	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-	-	-
		Talasemi-majör	3 (2,8)	1 (0,9)	-	-	1 (0,9)	-
Hemodiyaliz	2 (1,9)	KBY	2 (1,9)	-	-	-	-	-
Tıbbi girişim (operasyon, dental girişim, vb.)	25 (23,4)	-	1 (0,9)	20 (18,7)	2 (1,9)	2 (1,9)	-	-
Aile içi bulaş	1 (0,9)	-	-	-	-	1 (0,9)	-	-
Cinsel yol	2 (1,9)	-	-	2 (1,9)	-	-	-	-
DIU kullanımı açısından riskli hastalar	5 (4,7)	Psikiyatrik hastalık, intihar girişimi	-	1 (0,9)	-	4 (3,8)	-	-
Bilinmeyen yol	53 (49,6)	-	1 (0,9)	44 (41,1)	4 (3,8)	4 (3,8)	-	-
<b>Toplam</b>	<b>107 (100,0)</b>		<b>8 (7,5)</b>	<b>69 (64,5)</b>	<b>9 (8,4)</b>	<b>20 (18,7)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>-</b>

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastalarda sırasıyla genotip 1b (69/107, %64,5), genotip 3 (20/107, %18,7), genotip 2 (9/107, %8,4), genotip 1a (8/107, %7,5) ve genotip 4 (1/107, %0,9) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hasta grubunda on erkek ve iki kadın olmak üzere toplam 12 hastada (12/107, %11,2) DIU kullanım öyküsü belirlenmiştir. Bu hastalar genç yaşta olup (yaş ortalaması 31,6), dokuz hastada genotip 3 (9/107, %8,4), üç hastada genotip 2 (3/107, %2,8) enfeksiyonu saptanmıştır. Psikiyatrik hastalığı-intihar girişimi olan ve uyuşturucu kullanımı açısından riskli dört hastada genotip 3 (4/107, %3,8) ve bir

hastada genotip 1b (1/107, %0,9) enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 2). Özetle, genotip 3 enfeksiyonu saptanan hastaların %45,0'ında ve genotip 2 enfeksiyonu saptanan hastaların %33,3'ünde DIU kullanımı söz konusu olup çoğunluğunu genç erkek (%83,3) hastalar oluşturmuştur.

Tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan Suriyeli 11 hastadaki HCV genotiplerinin dağılımı sırasıyla %63,6 genotip 1a, %27,3 genotip 4 ve %9,1 genotip 5a olarak belirlenmiştir. Suriyeli hastalarda genotip 1b, genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonlarına rastlanmamıştır. (Tablo 3).

**Tablo 3.** Yabancı uyruklu (Suriyeli) hastalarda saptanan HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları

Muhtemel bulaş yolu	Sayı (%)	Ek hastalık	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5a
Cinsel yol	1 (9,1)	HIV	1 (9,1)	-	-	-	-	-
Hemodiyaliz	2 (18,1)	KBY	2 (18,1)	-	-	-	-	-
Tıbbi girişim (operasyon, dental girişim, vb.)	3 (27,3)	Aktif HBV enfeksiyonu	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		-	1 (9,1)	-	-	-	1 (9,1)	-
Transfüzyon	4 (36,4)	Akut Lenfoblastik Lösemi	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		Kemoterapi sonrası anemi	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		Talasemi major ve aktif HBV enfeksiyonu	-	-	-	-	2 (18,2)	-
Bilinmeyen	1 (9,1)	-	-	-	-	-	-	1 (9,1)
<b>Toplam</b>	<b>11 (100,0)</b>		<b>7 (63,6)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>3 (27,3)</b>	<b>1 (9,1)</b>

## TARTIŞMA

HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteraldir. Temel risk faktörleri arasında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, DIU kullanımı, hemodiyaliz, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi girişim öyküsü, dental girişimler, kontamine iğne batması ve kozmetik uygulamalar (dövme, vb.) yer almaktadır (6). Gelişmiş ülkelerde en önemli bulaş yolu DIU kullanımı iken ülkemizde kan transfüzyonu, cerrahi girişim ve dental uygulamalar temel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de ise HCV enfeksiyonlarının çoğu güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır (6-8).

Türkiye'de en sık genotip 1b enfeksiyonu daha az oranda da genotip 1a, genotip 2, genotip 3 ve genotip 4 enfeksiyonları görülmektedir. HCV genotip 1b salgınının, 1900'lü yılların başında Yunanistan'da gerçekleştiği, enfeksiyonun 1920 veya 1930 yıllarında Yunanistan üzerinden Türkiye'ye girdiği, 1940-1999 yılları arasında güvensiz tıbbi işlemlere bağlı olarak

yayıldığı bildirilmiştir. 1999'dan sonra tıbbi işlemlerde güvenliğin artmasıyla, genotip 1b enfeksiyon eğrisinde bir platoya ulaşıldığı vurgulanmaktadır (9).

Savaş, göç ve turistik aktiviteler enfeksiyonların epidemiyolojisini etkilemektedir. Son yıllarda ülkemizde HCV epidemiyolojisinde değişim dikkati çekmektedir. 1995-2015 yılları arasında Türkiye'de yapılan bazı HCV genotipleme çalışmaları Tablo 4'de özetlenmiştir (10-20).

Ülke içinde, HCV genotiplerinin dağılımında ciddi bölgesel farklılıklar görülmektedir. Kayseri bölgesinde kronik hepatit C hastalarının yaklaşık % 30'u HCV genotip 4 ile enfektedir ve temel bulaş yolunun güvensiz tıbbi uygulamalar olabileceği vurgulanmıştır (14,20). Genotip 4 enfeksiyonunun yaygın olduğu Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde HCV enfeksiyonu için temel risk faktörü güvensiz tıbbi uygulamalardır (21). Hac ve işgücü göçü gibi nedenlerden dolayı, Türkiye'nin bu ülkeler ile ilişkisinin uzun bir geçmişi vardır (22). Çalışmada, genotip 4d enfeksiyonunun

Tablo 4. 1995-2015 yılları arasında Türkiye’de yapılan HCV genotipleme çalışmaları

Çalışma (Kaynak)	Yıl	İl	Sayı (n)	GENOTİPLER						
				1 n(%)	1a(%)	1b (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
Abacıoğlu (10)	1995	İzmir	89	84 (94,4)	(19,1)	(75,3)	3 (3,4)	-	2 (2,2)	-
Yarkın ve Hafta (11)	2000	Adana	62	60 (96,7)	(14,5)	(82,2)	2 (3,3)	-	-	-
Bozdayı (12)	2004	Ankara	365	349 (95,0)	(11,0)	(84,0)	10 (3,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	-
Altuğlu (13)	2008	İzmir	345	335 (97,1)	(9,9)	(87,2)	3 (0,9)	5 (1,4)	2 (0,6)	-
Gökahmetoğlu (14)	2011	Kayseri	146	90 (61,7)	(3,4)	(52,8)	4 (2,7)	-	52 (35,6)	-
Kirişçi (15)	2013	Kahramanmaraş	100	60 (60,0)	-	-	-	40 (40,0)	-	-
Öztürk (16)	2014	Antakya	324	282 (87,0)	(0,3)	(86,7)	30 (9,3)	3 (0,9)	9 (2,8)	-
	2014	Adana	315	185 (58,7)	(3,5)	(55,2)	46 (14,6)	82 (26,0)	2 (0,6)	-
Kuşçu (17)	2014	Adana	369	289 (78,3)	-	-	23 (6,2)	54 (14,6)	3 (0,8)	-
Çalışkan (18)	2015	Kahramanmaraş	313	162 (51,7)	-	-	4 (1,3)	144 (46,0)	3 (1,0)	-
Üçbilek (19)	2015	Adana-Mersin (DIU kullananlarda)	87	10 (11,5)	-	-	26 (29,9)	51 (58,6)	-	-
Kayman (20)	2015	Kayseri	218	136 (62,4)	(2,3)	(60,1)	10 (4,6)	-	72 (33,0)	-
S u n u l a n Çalışma	2016	Adana	119	85 (71,4)	(12,6)	(58,8)	9 (7,6)	20 (16,8)	4 (3,4)	1 (0,8)

Kayseri’ye, işgücü göçünün olduğu bu bölgelere giden insanlar tarafından getirilmiş olabileceği ve zamanlamanın bu tarihlerle uyumlu olduğu üzerinde durulmuştur (20).

Çalışmamızda dört hastada (%3,4) genotip 4 enfeksiyonuna rastlanmış olup bunların üçü Suriyeli ve tıbbi girişim, transfüzyon öyküsü olan hastalardır (Tablo 3). Kuzey Afrika ve Orta Doğu’da genotip 4 (%71) hakimiyeti vardır. Genotip 4 Suriye’de (%59) en yaygın görülen genotiptir (2).

Çalışmamızda Adana’da yaşayan Suriyeli 53 yaşındaki kadın hastada, bu ilde daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlanmıştır fakat bulaş yoluna dair dosyasında bir

bilgiye ulaşılamamıştır. 2011 yılında Suriye iç savaşının başlamasıyla, Suriye’den Türkiye’ye yoğun bir göç dalgası başlamıştır. Türkiye’de Suriye’ye komşu bölgelerde bu tarihten sonra yapılan çalışmaların sonuçları çok çarpıcıdır. Yıldırım ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasında Gaziantep’te HCV genotiplerinin dağılımını araştırdıkları çalışmalarında, Suriyeli üç hastada daha önce Türkiye’deki varlığı hiç bildirilmemiş olan genotip 5 enfeksiyonu saptanmıştır (23).

Genotip 5 enfeksiyonu, Güney Afrika ülkelerinde %35’lere ulaşarak bu bölgede en sık görülen genotip olmuştur (2). Orta Doğu ülkelerinde en sık genotip 4 enfeksiyonuna rastlanmakta olup, genotip 5

enfeksiyonu bu ülkelerde nadir görülmektedir. Fakat son zamanlarda Suriye’de genotip 5 enfeksiyonlarında artış dikkati çekmektedir ve en sık genotip 4 (4c/4d) (%59), daha sonra sırasıyla genotip 1 (%28,5), genotip 5 (%10,1), genotip 3 (%1,8) ve genotip 2 (%0,8) enfeksiyonları görülmektedir (2,24). Antaki ve arkadaşları, genotip 4 ile enfekte hastaların Suriye’nin doğusunda, genotip 5 ile enfekte hastaların ise ülkenin kuzeyinde ve özellikle Türkiye’ye komşu olan Azez’de yaşadıklarını bildirmişlerdir. Genotip 5 ile enfekte hastaların yaş ortalaması diğer genotiplerle enfekte hastaların yaş ortalamasından daha yüksek bulunmuştur ve kadın hastalar çoğunluktadır. Çalışmada genotip 5 ile enfekte hastalarda kan transfüzyonu, hemodiyaliz öyküsü, dövme ve aile öyküsü mevcuttur ve hastalarda DIU kullanım öyküsüne rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, genotip 5 enfeksiyonunun kan transfüzyonu ve tıbbi girişimlerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (25,26).

Genotipler, subtipler ve yaş grupları, risk faktörlerini tanımlamada yardımcı olabilir. Genotip 1b enfeksiyonu, güvenli olmayan tıbbi uygulamalar ve kan transfüzyonları ile ilişkiliyken, genotip 1a, 3a ve rekombinant türlerle olan enfeksiyonlar sıklıkla DIU kullanımı ile ilişkilidir (5,27). Türkiye’de HCV enfeksiyonu temel olarak güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır ve en sık genotip 1b enfeksiyonuna rastlanmaktadır (7,8). Bu nedenle hem çalışmamızda ve hem de diğer çalışmalarda olduğu gibi genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalamaları, diğer genotiplerle enfekte hastaların yaş ortalamalarına göre daha yüksektir (13,15,18). DIU kullanımına bağlı HCV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde daha sık olup, Türkiye’de daha seyrek (28). Fakat son yıllarda ülkemizde de bu tür olguların sayısı artmaktadır (17,18). Çalışmamızda %7,6 genotip 2 (9/119) ve %16,8 genotip 3 (20/119) enfeksiyonu tespit edilmiş olup hastaların hepsi Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıdır. Genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonu tespit edilen hastaların %41,4’ünde

(12/39) DIU kullanım öyküsü belirlenmiştir. Bu hastalar genç yaşta olup (yaş ortalaması 31,5±9,9), %83,3 erkek hastadır. Psikiyatrik hastalığı-intihar girişimi olan ve uyuşturucu kullanımı açısından riskli dört hastada (%3,7) da genotip 3 enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Kuşçu ve arkadaşları HCV genotiplerinin dağılımını inceledikleri çalışmalarında, Adana’da genotip 2 (%6,2) ve genotip 3 (%14,6) prevalansının artmakta olduğunu vurgulamışlardır. Yıllara göre genotip dağılımı incelendiğinde, 1996-2008 yılları arasında genotip 2 ve 3’e sahip hastaların oranı %2,7 iken, 2011 yılından itibaren hızlı bir artışa geçtiği (%36,5) ve 2012-2013 yılları arasında bu oranın %44’e yükseldiği görülmüştür. Hastaların %80’inde DIU kullanımı olduğu bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada Adana’da genotip 3 (%26,0) ve genotip 2 (%14,6) enfeksiyonu artışı tekrar gözler önüne serilmiştir (16). Bu genotipler ile enfekte hastaların çoğunluğunun DIU kullanımı olan genç erkek hastalar olması ve bu genotiplerle olan enfeksiyonların son yıllarda hızlı bir artışa geçmesi, Ülkenin güneyinde uyuşturucu kullanımının arttığını düşündürmektedir.

Türkiye’de DIU bağımlılarında HCV genotiplerinin belirlendiği ilk çalışma olan Üçbilek ve arkadaşlarının Çukurova Bölgesi’nde 2010-2014 yılları arasındaki araştırmalarında bu hasta grubunda sırasıyla genotip 3 (%58,6), genotip 2 (%29,9) ve genotip 1 (%11,5) enfeksiyonları bildirilmiştir. Diğer çalışmalara benzer olarak genç erkek hastalar çalışma grubunun tamamına yakını oluşturmaktadır (19). DIU kullananlarda genotip 3 başta olmak üzere genotip 2 ve 3 enfeksiyonlarının prevalansı, normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Ortak enjektör kullanımı nedeniyle DIU kullanımı, HCV enfeksiyonunun yayılımında önemli bir yer tutmaktadır. Fransa, Almanya, İtalya ve İsveç gibi Avrupa ülkelerinde HCV enfeksiyonu için en önemli risk faktörü DIU kullanımı olup tüm HCV enfeksiyonlarının %23-53’ünden sorumludur (27).

Kahramanmaraş'ta 2013 ve 2015 yıllarında yayınlanan çalışmalarda, Türkiye ortalamasının çok üstünde, %46'lara ulaşan genotip 3 enfeksiyonu bildirimi vardır ve bu durum Türkiye'de genotip 3 enfeksiyonu için rapor edilen en yüksek değerdir (DIU kullananlarda yapılan çalışmalar dışında). Söz konusu çalışmaların ortak özelliği genotip 3 ile enfekte hastaların tamamına yakınının genç erkek hastalar olmasıdır (15,18,19). Bu bölgede, 2010 yılında %24 olan genotip 3 prevalansı yıllar içinde kademeli olarak artarak 2013 yılına gelindiğinde %62'lere ulaşmıştır. Hastalarda uyuşturucu madde kullanımı tespit edilmesi, bu bölgede genç erkekler arasında DIU kullanımının yaygınlaştığını düşündürmektedir (18).

Türkiye'nin güneyinde genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonu prevalansında artış dikkat çekicidir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ülkemizde de, genotip 3 enfeksiyonunun DIU kullanımı ile ilişkili olduğu ve genç yaşta daha sık görüldüğü çalışmaları ortaya konmuştur (29,30).

Türkiye'de HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi son yıllarda değişiklik göstermektedir. Genotiplerin dağılımında, cinsiyet, yaş grupları, risk faktörleri ve bölgesel farklılıkların etkileri belirginleşmektedir. Her ne kadar ülkemizde tıbbi uygulamalar temel risk faktörü ve genotip 1b enfeksiyonu prevalansı %85-90'larda olsa da son yıllarda genotip 1b enfeksiyonunun prevalansı azalmaktadır. Diğer genotiplerin görülme sıklığı artmakta ve Suriyeli göçmenlerde daha önce ülkemizde saptanmayan genotip 5 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır. Adana gibi Türkiye'nin güneyindeki illerde DIU kullanımı ile ilişkili genotip 2 ve özellikle genotip 3 enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Tıbbi uygulamalarda güvenliğin artırılması HCV enfeksiyonu riskini azaltsa da, DIU kullanımının artması, gelecekte de HCV enfeksiyonunun önemini koruyacağını göstermektedir.

### TEŞEKKÜR

Değerli hocam Prof. Dr. Hakan Abacıoğlu'na, HCV enfeksiyonu ve epidemiyolojisi konusundaki çalışma, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmış olmasından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

### KAYNAKLAR

1. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol*, 2008; 128(2): 133-47.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014; 61: 45-57.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a field-work TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*, 2015; 21(11): 1020-6.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014; 59(1): 318-27.
5. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol*, 2004; 85: 3173-88.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(9): 558-67.

7. Epidemiology of hepatitis C in Turkey. Excerpt based on presentations of S Erensoy and H Abacıoğlu at "Burden and Prevention of Viral Hepatitis in Turkey" meeting. *Viral Hepatitis*, 2010; 18: 8-9.
8. Yıldırım B, Tahan V, Ozaras R, Aytekin H, Mert A, Tabak F, et al. Hepatitis C Virus Risk Factors in the Turkish Community. *Digestive Diseases and Sciences*, 2005; 50(12): 2352-5.
9. Ciccozzi M, Ciccaglione A-R, Presti AL, Yalcinkaya T, Taskan ZP, Equestre M, et al. Reconstruction of the evolutionary Dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infect Genet Evol*, 2011; 11(5): 863-8.
10. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat*, 1995; 2: 297-301.
11. Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virüs (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg*, 2000; 6: 164-8.
12. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*, 2004; 149 (11): 2115-29.
13. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*, 2008; 12: 239-44.
14. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınc A. Determination of the hepatitis C virus genotypes with 'pyrosequencing' method. *Erciyes Med J*, 2011; 33(2): 99-102.
15. Kirişçi O, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. The Relationship Between Distribution of HCV-RNA yükü and ALT-AST Levels with Genotypes of Hepatitis C Virus Infected Patients. *Viral Hepatitis Journal*, 2013; 19(2): 67-70.
16. Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akın MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Türk J Med Sci*, 2014; 44: 661-5.
17. Kuşçu F, Kömür S, İnal AS, Ulu AC, Kurtaran B, Taşova Y, et al. Changing Epidemiology of Chronic Hepatitis C in Adana. *Viral Hepatitis Journal*, 2014; 20(1): 15-18.
18. Çalışkan A, Kirişçi Ö, Özkaya E, Özden S, Tümer S, Çağlar S, et al. Distribution and Predominance of Genotype 3 in Hepatitis C Virus Carriers in the Province of Kahramanmaraş, Turkey. *Hepat Mon*, 2015; 15(4): e25142.
19. Uçbilek E, Abaylı B, Koyuncu M, Mıdıklı D, Gözüküçük S, Akdağ A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in Çukurova Region of Turkey. *Türk J Med Sci*, 2015; 46: 66-71.
20. Kayman T, Polat C, Ergör G, Abacıoğlu YH. Characterization of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey. *Türk J Med Sci*, 2015; 45: 547-52.
21. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C virus genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology*, 2008; 47(4): 1371-83.
22. Kahraman SO. Theoretical and spatial assessment of labor migration from Turkey to MENA countries. *Int J Hum Sci*, 2012; 9: 1158-78.
23. Yıldırım MS, Yayla B, Cirit OS. Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi HCV Genotip Verileri: Türkiye'de İlk Genotip 5 Tespiti mi? 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Antalya. Kongre Kitabı sy: 382, PS 432.
24. Antaki N, Haddad M, Kebbewar K, Abdelwahab J, Hamed O, Aaraj R, et al: Syrian Working Group for the Study of Viral Hepatitis. The unexpected discovery of a focus of hepatitis C virüs genotype 5 in a Syrian province. *Epidemiol Infect*, 2009; 137(1): 79-84.
25. Legrand-Abrevanel F, Sandres-Sauné K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis*, 2004; 189: 1397-400.
26. Delwaide J, Gerard C, Reenaers C, Vaira D, Bastens B, Bataille C, et al; Groupe Liegeois D'etudes Des Virus Hepatotropes (GLEVE). Hepatitis C virus genotype 5 in southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy. *Digestive Diseases and Science*, 2005; 50: 2348-51.
27. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The Changing Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48(1):148-62.
28. Karaca C, Cakaloğlu Y, Demir K, Ozdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*, 2006; 51: 365-9.
29. Morice Y, Cantaloube JF, Beaucourt S, Barbotte L, De Gendt S, Goncales FL, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J Med Virol*, 2006; 78(10): 1296-303.
30. Akkarathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theam-boonlers A, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. *Intervirology*, 2013; 56(5): 284-94.

## Bazı antiseptik ve dezenfektanların antibakteriyel etkinliklerinin araştırılması

### Evaluation of antibacterial efficiency of some antiseptics and disinfectants

Derya AVCI<sup>1</sup>, Müşerref OTKUN<sup>2</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda hastanelerde sık kullanılan 4 adet antiseptik ve dezenfektanın hastanemizde yatan hastalardan izole edilen hastane enfeksiyonu etkeni, dirençli ve farklı cinslerden 12 adet bakteri üzerine etkisi ve etki süresinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisin dirençli *Enterococcus* bakterilerinden bu çalışma için 3'er tane seçildi. Kontrol için 3 adet American Type Culture Collection (ATCC) standart bakteri suşu (*P. aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538) kullanılmıştır. Antiseptik ve dezenfektanlardan hastanelerde en sık kullanılan povidon-iyot (%10), sodyum hipoklorit (%5), etil alkol ve glutaraldehit (%2) çalışmamıza alındı. Povidon-iyot (%10) ve glutaraldehit (%2) firmanın kullanım talimatına göre direkt, ek olarak 1/2 ve 1/4 sulandırılarak 3 şekilde kullanıldı. Sodyum hipoklorit (%5) direkt, 1/10 ve 1/100 sulandırılmada hazırlandı. Etil alkol kullanım öncesi %95-%70-%50'lik konsantrasyonda hazırlandı. Seçilen bakteriler kalitatif süspansiyon test yöntemine göre 1, 2, 5, 10, 30 dakikalık

#### ABSTRACT

**Objective:** In our study, it was aimed to investigate the effects and duration of effect of 4 antiseptics and disinfectants frequently used in hospitals on 12 different resistant species of bacteria that cause nosocomial infections which were isolated from inpatients in our hospital.

**Methods:** Three strains each of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* were chosen for the study. Three American Type Culture Collection standard bacteria strains (ATCC) including *P.aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 were used as the control group. Antiseptics and disinfectants were evaluated at different concentrations and included povidone iodine (10%), sodium hypochlorite (5%), ethyl alcohol and glutaraldehyde (2%) which are routinely used for disinfection in the hospital. Povidone iodine (10%) and glutaraldehyde (2%) were evaluated in 3 forms; undiluted according to the manufacturer's instructions and also in 1/2 and 1/4 diluted forms. Sodium hypochlorite (5%) was examined in undiluted form, and at 1/10 and 1/100 dilution. Ethyl alcohol was prepared at the concentrations of 95%, 70%, and 50% before use. The selected bacteria

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çanakkale

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale



İletişim / Corresponding Author : Müşerref OTKUN

Çanakkale Onsekiz Mart Üni. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Çanakkale - Türkiye  
Tel : +90 535 355 16 56 E-posta / E-mail : otkun2000@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 31.05.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.75002

Avcı D, Otkun M. Bazı antiseptik ve dezenfektanların antibakteriyel etkinliklerinin araştırılması.  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 211-220

sürelerde maddelerle temas ettirildi. Ekimlerden önce maddelerin etkilerinin durdurulması için nötralizan çözeltisi ilave edildi. İnkübasyon sonunda bakterilerin üreyip üremedikleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada tüm sulandırmalarda 1 dakikalık karşılaşma sonrası tüm bakterilerin üremesini inhibe eden povidon-iyot (%10) en etkili antiseptik olarak tespit edildi. Direkt ve 1/2 sulandırmada yine 1 dakikada tüm bakterilerin üremesini inhibe eden glutaraldehit (%2) en etkili dezenfektan olarak gözlemlendi. Etil alkolün %70'lik konsantrasyonunun bakterilerle en az 2 dakika temasının uygun olduğunu tespit ettik. Sodyum hipoklorit (%5) 1/10 sulandırmada kullanıldığında 1 dakikalık temas ile tüm bakterilerin üremesini inhibe ederken, 1/100 sulandırmada tüm bakterileri öldürmek için en az 5 dakika süre ile uygulanması uygun bulundu.

**Sonuç:** Hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının hastane enfeksiyonlarından korunabilmesi için tüm hastanelerde dezenfeksiyon politikası oluşturulmalıdır. Her hastanenin kendi mikroorganizmalarına karşı etkili antiseptik ve dezenfektanları tespit etmesi hem maliyet hem de güvenli sağlık ortamı için faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Antiseptik, dezenfektan, dezenfeksiyon, etkinlik

were contacted with the materials for 1, 2, 3, 10, 30 minutes by using the qualitative suspension test method. Before seeding, a neutralization solution was added to stop the effects of the material. At the end of the incubation, the bacteria were assessed for the presence or absence of proliferation.

**Results:** In this study, povidone iodine (10%), which inhibited the growth of all bacteria, was detected the most effective antiseptic at all dilutions after 1 minute of contact. Glutaraldehyde (2%), which inhibited the growth of all bacteria, was the most powerful disinfectant at both 1/2 dilution and in undiluted form after 1 minute of contact. It was determined that surface contact of at least 2 minutes duration is appropriate for 70% ethyl alcohol. When sodium hypochlorite was used in 1/10 dilution, it was suitable to inhibit all bacteria by 1 minute contact, while at least 5 minutes to kill all the bacteria in 1/100 dilution.

**Conclusion:** For protection of patients and healthcare providers, disinfection policies should be created especially for all hospitals. Detecting effective antiseptic and disinfectants for each patients own microorganisms will be both cost and safe for healthcare environment.

**Key Words:** Antiseptic, disinfectant, disinfection, efficacy

## GİRİŞ

Hasta hastaneye yattıktan 48 ile 72 saat sonra ya da taburcu olduktan sonra geçen 10 gün içinde hastane enfeksiyonları gelişir. Hastane enfeksiyonları; hastanede kalış süresini, maliyeti ve mortaliteyi arttıran enfeksiyonlardır (1). Enfeksiyonun kontrol altına alınması hastaların ve hastane personelinin korunması ile başlar (2).

Hastane enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaları etkisizleştirmek veya tamamen

yok etmek için doğru seçeceğimiz antiseptik, dezenfektan ve sterilizanların prosedürlerinin doğru bir biçimde uygulanabilmesi hastanelerde etkin bir enfeksiyon kontrol programının en önde tutulan parametrelerinden biridir (3). Tüm sağlık personelinin el yıkamanın önemine dikkat etmesi gerekmektedir (4).

Enfeksiyon kontrolü yapılırken hasta bakım alanlarının da dezenfeksiyonu önemlidir. Temizlik



ve dezenfeksiyon işlemleri alanlar için belirlenmiş olan risk sınıflaması ile gerçekleştirilmelidir. Yapılan sınıflamaya göre alanlar 'düşük', 'orta', 'yüksek' ve 'çok yüksek' riskli alanlar olarak ayrılmalı ve bu doğrultuda uygulamalar yapılmalıdır (5).

Dezenfeksiyon dezenfektan maddeye, etki süresine ve etkilediği mikroorganizma türüne göre düşük düzey, orta düzey ve yüksek düzey olmak üzere farklı seviyelerde yapılmaktadır (6). Sağlık alanında kullanılan ve hasta ile temas eden aletler Spaulding sınıflamasına göre kullanıldıkları yüzeylere, taşıdıkları enfeksiyon riskine göre kritik, yarı kritik ve kritik olmayan malzemeler olarak üç grupta incelenmekte ve gruplara göre önerilen dezenfeksiyon düzeyi değişmektedir (7-9). Dezenfeksiyon işleminde dezenfektanın kullanım süresi ve aktif konsantrasyonları yakın takip edilmeli, uygulamayı yapan sağlık çalışanı eğitilmeli ve yapılan işler denetlenip kayıt altına alınmalıdır (10).

Yukarıdaki sınıflamalara göre antisepsi ve dezenfeksiyon amaçlı olarak kullanılabilen pek çok kimyasal madde bulunmaktadır. Bunların bazıları etkilerinin fazlalığı, yan etkilerinin azlığı, ucuz olması, kullanım kolaylığı gibi nedenlerden dolayı hastanelerde sıklıkla tercih edilmektedir. Örneğin glutaraldehit organik maddelerin varlığında dahi aktivitesini koruyabilmesi, termometre ve solunum cihazları gibi aletlere zarar vermeden dezenfeksiyon sağlıyor olmasından dolayı etkin olan ve sıklıkla tercih edilen dezenfektanlardandır (11). Yine klor bileşiklerinden hipoklorit sıvı ve katı olarak geniş bir kullanıma sahip dezenfektandır. Ucuz ve hızlı etkilidir. Klor bileşenleri, hastanelerde vücut sıvıları ile kontamine yüzeylerin dezenfeksiyonunda ve çevresel elemanların dekontaminasyonunda kullanılan ajanlardır (10). Alkoller ise uçucu özelliği ve kalıntı bırakmaması nedeniyle antisepside daha sık tercih edilir. Alkollerin organik madde varlığında aktiviteleri

sınırlıdır, ayrıca yanıcıdır, plastik ve kauçuk gibi maddelere zarar verebilirler (12, 13). Alkoller termometre, steteskop, ventilatör ve benzeri aletlerin dış yüzeylerinin dezenfeksiyonunda kullanılır. Çabuk buharlaşmaları sebebiyle uzun süre dezenfeksiyon sağlamak için aletler alkol içerisinde bekletilmelidir. Hastanelerde antiseptik amaçlı olarak sık tercih edilen diğer kimyasal madde ise iyot ve iyodoforlardır. İyodoforların antimikrobiyal aktiviteleri, temas süresi, sıcaklık, pH, organik ve inorganik madde varlığına göre değişkenlik gösterebilir (14).

Dezenfektan maddelerin etkinliğini belirlemek için farklı kriterlere göre değişik testler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan süspansiyon testleri kolay uygulanabilir ve ekonomik olması, temas süresi, sıcaklık, mikroorganizma türleri gibi aynı anda birçok değişkeni inceleyebilme olanağı sağlaması nedeniyle tercih edilen testlerdir. Kalitatif süspansiyon testlerinde pasajda üreme olması veya olmaması şeklinde yorum yapılır (15). Test sırasında dezenfektana uygun olarak seçilen ve dezenfektanın besiyerine alınan bakteriler üzerindeki etkisini durdurmak amacıyla değişik nötralizan maddelerin kullanılması önerilir (16).

Değişik ülkelerde dezenfektanların kullanım amacına ve etki etmesi beklenen değişik mikroorganizma gruplarına yönelik olarak farklı standartlar tanımlanmıştır. Türk Standartlar Enstitüsü'nün de belirlediği ve en son Mart 2016'da güncellenen TS EN 13727+A2 sayılı standard (Kimyasal dezenfektanlar ve antiseptikler- nicel süspansiyon deneyi- Tıbbi alanda bakteri öldürme etkinliğinin değerlendirilmesi için- Deney yöntemi ve gereçler) bu amaç için kullanılabilir (17).

Çalışmamızda hastanelerde sık kullanılan dört adet antiseptik ve dezenfektanın hastanemizde yatan hastalardan izole edilen hastane enfeksiyonu etkeni, dirençli ve farklı cinslerden 12 adet bakteri üzerine etkisi ve etki süresinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma yatan hastalardan izole edilen hastane enfeksiyonu etkeni 12 adet dirençli bakteri ve üç adet standart American Type Culture Collection (ATCC) suşu kullanılmıştır. Dirençli hastane enfeksiyonu etkeni bakteri türlerinin her birinden üçer adet seçilmiştir. Dirençli bakteriler olarak Vancomycin dirençli *Enterococcus* (VRE), Methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter baumannii* kompleks ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatları çalışılmıştır. Çalışmamıza aldığımız *A. baumannii* kompleks izolatlarının tümü karbapenem grubundan imipenem ve meropenem, florokinolon grubundan siprofloksasin ve levofloksasine dirençli idi. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak farklı antibiyotik duyarlılık paternine sahip *P. aeruginosa* izolatları ile karşılaştığımız için üç farklı antibiyotik duyarlılığına sahip bakteri seçildi. Seçilen iki bakteride araştırılan penisilin ve sefalosporinlerin tümüne, karbapenem grubundan imipenem ve meropenem direnç gözlenirken florokinolonlara biri duyarlı, diğeri dirençli bulunmuştur. Diğer üçüncü *P. aeruginosa* izolatu ise florokinolonlara direnç yanı sıra test edilen aminoglikozidlerden netilmisine dirençli idi. Kontrol bakterileri olarak *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (18).

Antiseptik ve dezenfektanlardan hastanelerde en sık kullanılan etil alkol (Rags Sanayi, Türkiye), sodyum hipoklorit (%5) (HYPNOS, Türkiye), povidon-iyot (%10) (ORBAK Kimya, Türkiye) ve glutaraldehit (%2) (Deren İlaç, Türkiye) çalışmamıza alınmıştır. Bu maddeler hastanede kullanılmak için alınmış olan ürünlerden temin edilmiştir.

Seçilen bakteriler kalitatif süspansiyon test yöntemine göre 1, 2, 5, 10 ve 30 dakikalık sürelerde maddelerle temas ettirilmiştir (15). Kimyasal

maddeler kullanım günlerinde kullanılacakları konsantrasyon ve sulandırılarda hazırlanmıştır. Bu amaçla etil alkol; %95'lik, %70'lik, %50'lik konsantrasyonda, sodyum hipoklorit %5; direkt, 1/10 ve 1/100 sulandırılarak, glutaraldehit %2 ve povidon-iyot %10 ise direkt, 1/2 ve 1/4 sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu kimyasal maddelerden povidon-iyot %10 ve glutaraldehit %2 için üretici firmanın kullanım önerisi sulandırılmadan kullanılması yönündedir. Etil alkol ve sodyum hipoklorit ise farklı amaçlarda, farklı sulandırılarda kullanılabilir. Bu yüzden firmanın kullanım önerisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda tüm kimyasal maddeler değişik sulandırılmalarının yanı sıra direkt olarak da test edilmiştir.

Bakteri ve dezenfektan maddenin istenilen etkileşim süresi sonrasında Tryptone Soya Agar (TSA)'a (Oxoid, İngiltere) ekimlerden önce maddelerin etkilerinin durdurulması için nötralizan çözeltisi ilave edilmiştir. Nötralizan çözeltisi; saponin (Sigma, Almanya) %3, L-Cysteine (Sigma, Almanya) %0,1, L-Histidine (Sigma, Almanya) %0,1 ve tween 80 (Sigma, Almanya) %3 son konsantrasyonlarında olacak şekilde Tryptone Soya Broth (TSB) (Oxoid, İngiltere) ile hazırlanmıştır (16). Otoklavda 121 °C'de 15 dakika süre ile steril edilmiştir.

Mikroorganizmaların TSA'da 24 saatlik üreyen kolonilerinden TSB ile 0,5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Her bakteri için test edilecek dezenfektan sulandırımından 1000µl tüplere konularak hazırlanan 0,5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonundan 10µl ilave edilmiştir ve 1, 2, 5, 10 ve 30 dakika sürelerde bekletilmiştir. Süreler sonunda bakteri ve dezenfektan karışımından 100µl alınıp önceden her çalışma dakikası için ayrı olarak hazırlanmış olan 900µl nötralizan madde içeren tüplere ilave edilmiştir. Bu karışımdan 10µl alınıp TSA'ya ekim yapılmıştır. Petriler 37 °C'de 48 saat inkübe edildikten sonra göz ile üreme varlığı yönünden kontrol edilmiştir.

## BULGULAR

Test edilen antiseptik ve dezenfektanların hasta izolatlarına ve standart suşlara etkisi Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmamızda povidon-iyot (%10)’un tüm sulandırımalarında etkinliği denenen bakterilere, bekletilen sürelerde çok etkili olduğu tespit edilmiştir. Tüm bakterilerde 1 dakikalık karşılaşma sonucunda üremeyi baskılamıştır.

Sodyum hipoklorit (%5)’in 1/100 sulandırımında ise VRE izolatlarından 1. dakikada üç izolatın, 2. dakikada ise bir izolatın ürettiği görülmüştür. MRSA izolatlarından 1. dakikada üç, 2. dakikada bir izolatın ürettiği tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarından ise 1. dakikada iki, 2. dakikada bir izolat üremiştir. *A. baumannii* izolatlarından 1. dakikada iki, 2. dakikada ise 1 izolatta üreme gözlemlenmiştir. Standart bakterilerde dahil olmak üzere 1/100 sulandırımın ancak 5 dakikadan sonra etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 1’de görüldüğü gibi etil alkolün %95’lik konsantrasyonunda ve denenen sürelerde VRE ile *A. baumannii* bakterilerinde 1. dakikada birer izolatta üreme olduğu gözlemlenmiştir. Etil alkolün %95’lik konsantrasyonu *P. aeruginosa* ve MRSA bakterilerine denenen tüm sürelerde etkili bulunmuştur. Etil alkolün %70’lik konsantrasyonunda VRE, MRSA ve *A. baumannii* bakterilerinde ilk 1. dakikada ikişer izolatta etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Etil alkolün % 50’lik konsantrasyonunda VRE ve *A. baumannii* bakterilerinde 1. dakikada ikişer izolatta üreme tespit edilmiştir. MRSA bakterilerinde bakılan sürelerde 1. dakikada üç, 2 dakikada iki, 5. dakikada bir izolatta üreme görülmüştür. *P. aeruginosa* bakterisi etil alkolün tüm konsantrasyonlarında ürememiştir.

Glutaraldehit (%2)’in direkt kullanımı ve 1/2 sulandırımında denenen tüm sürelerde ve izolatlarda hiç üreme olmadığı görülmüştür. Glutaraldehit (%2)’in 1/4 sulandırımında denenen bakterilerde ise VRE, *A. baumannii* ve MRSA bakterilerinde denenen tüm sürelerde etkili olduğu görülmüştür. *P. aeruginosa* bakterilerinde ise denenen sürelerin sadece 1. dakikasında bir izolatta üreme gözlemlenmiştir.

## TARTIŞMA

Antisepsi ve dezenfeksiyon amaçlı olarak pek çok ürün bulunmaktadır. Hastaneler ve araştırmacılar tarafından da etki spektrumuna, maliyetine, çalışan ile araç ve gereçlere verdiği zararlara, kullanım kolaylığına göre ürün seçimi yapılmaktadır (19). Çalışmamızda hastanemizde sık kullanılan dört adet antiseptik/dezenfektan maddenin etkinliği araştırılmıştır. Bu dört madde diğer hastaneler ve araştırmacılar tarafından da sıklıkla tercih edilen maddelerdir. Çalışmalarda aynı kimyasal maddeler kullanılsa bile test edilen süreler farklı olabilmektedir. Pratik kullanımda verilerin kullanılabilmesi için en kısa süreleri de içermesi gerektiğinden maddelerin etkisini 1. dakikadan itibaren test ettik. Örneğin alkol bazlı el dezenfektanı uçucu olduğundan ilk 1-2 dakikadaki etki önemlidir (6).

Yaptığımız çalışmada povidon-iyot (%10) ile standart suşlar ve denenen dirençli hasta izolatlarının tümünde 1 dakikalık karşılaşma sonrasında hiç üreme olmaması povidon-iyodun antiseptik olarak çok etkin olduğunu göstermiştir. Hastane enfeksiyonlarını önlemede sürekli artan antiseptik ve dezenfektan çeşitleri olmasına rağmen halen povidon-iyot kullanıma en uygun olan antiseptiklerden birisidir (19).

Özsoy ve ark. tarafından antiseptik amaçla kullanılan, %10’luk povidon iyodun 1/100’lük dilüsyonunun çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarına olan etkinliğini araştırmak ve dezenfektan etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada 25 tanesi yoğun bakım kaynaklı ve çoklu antibiyotik direnci gösteren suş olmak üzere toplam 65 adet *P. aeruginosa* klinik izolatu kullanılmıştır. Kullanılan dezenfektanların 5 dakikalık sürede *P. aeruginosa* suşlarının tümüne etkin olduğunu saptamışlardır (20). Eryılmaz ve ark. povidon-iyodun deri ve mukoza antisepsisinde, özellikle yoğun bakımlarda alet dezenfeksiyonunda kullanıma uygun olduğunu belirtmişlerdir (7). Diğer bir çalışmada %2’lik klorheksidin ile yapılan cilt antisepsisinin povidon-iyottan daha etkili olduğu da görülmüştür

Tablo 1. Antiseptik ve dezenfektanların hasta izolatlarına ve standart suşlara etkisi

Bakteriler	Dezenfektan	Povidon iyot			Sodyum hipoklorit			Etil Alkol			Glutaraldehit		
	Süre	Sulandırım/Konsantrasyon*											
	Dakika	SY**	1\2	1\4	SY	1\10	1\100	%95	%70	%50	SY	1\2	1\4
VRE n:3	1	-	-	-	-	-	+3	+1	+2	+2	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MRSA n:3	1	-	-	-	-	-	+3	-	+2	+3	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+1	-	-	+2	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	+1	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa n:3	1	-	-	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	+1
	2	-	-	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acinetobacter n:3	1	-	-	-	-	-	+2	+1	+2	+2	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ATCC P.aeruginosa	1	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ATCC E. coli	1	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ATCC S. aureus	1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) üreme yok, (+) üreme var, \*Etil alkol için konsantrasyon, diğer antiseptik ve dezenfektanlar için sulandırım oranları, SY\*\* Sulandırım yapılmamış, VRE; Vancomycin-dirençli *Enterococcus*, MRSA; Methicillin-dirençli *Staphylococcus aureus* n:sayı

(17). Yapılan bir başka çalışmada da %0,1 octenidine, %10 povidon-iyot, ve %1,5 klorheksidin glukonat ile cilt antisepsisi değerlendirilmiş ve kullanılan bu üç maddenin benzer antiseptik özellikler gösterdiği belirtilmiştir (21).

Sodyum hipoklorit (%5)'in direkt ve 1/10 sulandırılmış şekli 1. dakikadan itibaren etkin bulunmuş iken, 1/100 sulandırımında hem standart bakterilerde hem de hasta izolatlarında 2 dakikalık karşılaşma sonunda üremeler saptanmış olması tüm bakterilere etkili olabilmek için en az 5 dakika süre ile uygulanması gerektiğini düşündürmüştür.

Ekizoğlu 2000 yılında yaptığı çalışmada sodyum hipokloritin 1/50 ve 1/500 konsantrasyonlarını kullanmıştır. Temas süresi 5 dakika sonunda kullanılan 1/50 konsantrasyonda 81 bakteri izolatının %82,7'sinde duyarlılık tespit etmiştir. Bu oran 1/500'lük konsantrasyonda %2,4'e düşmüştür. Temas süresi 15 dakika ile 1/500 konsantrasyonda çalışmış ve duyarlılığın sürenin artması ile %14,81'e yükseldiğini bulmuştur. Sodyum hipoklorite (1/50 konsantrasyonda) en duyarlı türler *P. aeruginosa* ve *S. aureus* olarak belirlenmiştir. *E. coli* ve *Enterobacter cloacae* %95 oranında; *Klebsiella* türleri %70 oranında; *Acinetobacter* suşlarını %66,6 oranında duyarlı bulmuşlardır. En düşük etkiyi 1/500 konsantrasyonda 5 dakika temas süresi sonunda elde etmiştir. Temas süresi 15 dakikaya çıkarıldığında *E. coli* izolatının %52,9 oranında duyarlılık gösterdiğini bulmuştur (2).

Kuzucu ve ark. tarafından yapılan araştırmada nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak bildirilen 20 adet *K. pneumoniae*, 20 adet *P. aeruginosa* ve 20 adet *Acinetobacter* suşu sodyum hipoklorit ile çalışılmıştır. Dezenfektan ve antiseptik maddelerin 1/10, 1/100 ve 1/1000 oranda dilüsyonunda 1, 2, 5, 10 ve 30 dakika temas süreleri sonucunda etkilerine bakmışlardır. Sodyum hipoklorit 1/10 sulandırımında sadece 1. dakikada *Acinetobacter* bakterisinde üreme saptamışlardır. Sodyum hipoklorit 1/100 dilüsyonunda ise *P. aeruginosa*'ya 2 dakikalık temas süresinde, *K. pneumoniae*'ya 5 dakikalık temas süresinde ve

*Acinetobacter*'e 10 dakikalık temas süresi sonucunda etkili bulmuşlardır (19).

Yapılan bu çalışmalar ile araştırmamız sonuçları benzerlik göstermektedir. Hastanelerin çoğunda dezenfeksiyon amaçlı çamaşır suyu ve klor tablet tercih edildiği, yine birçok hastanede dezenfeksiyon işlemlerinin temizlikle birlikte yapıldığı ve risk alanlarına göre dezenfeksiyon uygulaması konusunda problemler olduğu görülmektedir (22). Elde edilen verilerle sodyum hipoklorit yüksek konsantrasyonlarda kullanılması halinde daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ancak hastanelerde kullanımı korozyon etkisi, organik madde varlığında inaktive olması ve düşük stabilitesi nedeni ile sınırlıdır. Düşük konsantrasyonlarda kullanılması uygulandığı yüzeyler ve aletler üzerine aşındırıcı etkisini azaltırken, temas süresini uzattığı için etkinliği yeterince arttırmadığı söylenebilir (2). Ancak süre sıkıntısı yok ise aşındırıcı etkisinin azaltıldığı 1/100 konsantrasyonda 5 dakikadan sonra tüm bakteriler üzerinde öldürücü etki gösterdiğinden hastanelerde kullanılan aletlerin dekontaminasyon işleminde tercih edilebilir.

El antisepsisinde alkol bileşenleri sık kullanılmaktadır. Ayrıca etil alkolün %70'lik konsantrasyonu stetoskop, termometre, fiberoptik endoskop gibi aletlerin dezenfeksiyonun da sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Alkol uçucu olduğu için hızlı etki önemlidir (23). Çalışmamızda %95'lik alkol konsantrasyonunda 1dakika karşılaşma sonrasında üreyen bakteriler olduğu görülmektedir. Ancak %95 ve %70 konsantrasyonlarda 2 dakika karşılaşma sonrası üreme olmamıştır. Bu nedenle alkol bazlı el dezenfektanlarında konsantrasyon ve sürelerle dikkat etmemiz gerekmektedir. Konsantrasyon %50'ye düştüğünde ise üreyen bakteri sayısı ve grubu artmaktadır.

Aynı bakterilere karşı etil alkolü %50'lik konsantrasyonda çalışan İrikli ve ark. yaptıkları çalışmada etil alkolü *P. aeruginosa* için 2. dakikada etkin olarak saptarlarken *E. coli*'de 1. dakikada etkin tespit etmişlerdir. İrikli ve arkadaşları da etil alkolün %50'lik konsantrasyonu için bizim çalışmamızdaki gibi

en az etkiyi *S. aureus* ATCC 6538'e karşı saptamışlardır (24). *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşuna karşı %50'lik konsantrasyonun kullanıldığı diğer bir çalışmada etil alkolün tüm sürelerde etkili olarak bulunmuş olması bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (25).

İnan ve ark. hastane kökenli patojenlere karşı çeşitli dezenfektan ve antiseptiklerle yaptıkları çalışmada etil alkolün %70 konsantrasyonunda 1 dakikadan sonra *E. coli* ATCC 25922 bakterisine karşı olumlu sonuçlar almışlardır (26). İrikli ve ark. yaptıkları çalışmada bakılan 1, 2, 5, 10 ve 30 dakikalarda en etkili dezenfektan olan etil alkol %70'lik kullanım konsantrasyonunda *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşlarına karşı etkili bulunurken *S. aureus* ATCC 6538'de 1. ve 2. dakikada üreme gözlemlenmişlerdir (24). Bu araştırma da bizimki ile uyumluluk göstermektedir ve %70'lik etil alkolün en az 2 dakika bekletilmesi sonucu en uygun antiseptik olarak kullanılabilirliği görüşüne varılmıştır.

Glutaraldehit (%2)'in sulandırım yapılmamış formu rutinde kullanılır. Pek çok madde ile uyumlu olduğundan kullanımı yaygındır. Kullanımı sırasında içerisine konulan malzemelerden gelen yıkama suları ile konsantrasyonu bir miktar azalabilir (7). Bu araştırma sonunda glutaraldehit (%2)'in direkt kullanımı ve 1/2 sulandırımında denenen tüm izolatlarında ve sürelerde hiç üreme olmadığı görülmüştür. Glutaraldehit (%2)'in 1/4 sulandırımında ise sadece 1. dakikada *P. aeruginosa* üremesi gözlemlenmiş olup diğer dakikalarda üreme olmaması kullanım önerilerine uygun kullanıldığında etkin bir dezenfektan olduğunu göstermiştir.

Çelik ve ark. hastanede yatan hastalardan izole edilen on adet *Acinetobacter* suşunu dahil ettikleri çalışmalarında on farklı dezenfektanın etkinliğini mikrodilüsyon yöntemi ile 1, 3, 5, 10 ve 20. dakikalarda incelemişlerdir. Ekim sonuçlarında glutaraldehit ile sadece 1. dakikada bir bakteri üremiş olduğunu tespit etmişlerdir (27). Eryılmaz ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada *S. aureus*

ve *Enterococcus spp.* klinik izolatlarının çeşitli dezenfektanlara olan duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Laboratuvarı'nca nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 21 adet *Enterococcus spp.* (13 *E. faecalis*, yedi *E. faecium*, bir tiplendirilemeyen *Enterococcus spp.*) ve 30 adet *S.aureus* (16'sı MRSA, 14'u MSSA) izolatının, glutaraldehit (%2) içeren solüsyonlara olan duyarlılığı, kantitatif süspansiyon testi kullanılarak, 3, 5 ve 10'ar dakikalık temas sürelerinde araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan suşların tamamı glutaraldehite (%2) karşı bütün temas sürelerinde duyarlı bulunmuştur (28). Bu araştırma da bizim çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca bu maddelerin sulandırılmış halde çok uzun süre bekletildiğinde etkinliğinin azalacağı da unutulmamalıdır. Glutaraldehitin en önemli olumsuz etkisi toksik olmasıdır, sağlık çalışanı zehirli etkilerine sıklıkla maruz kalmaktadır. Ayrıca bu kimyasalların neden olduğu sağlık sorunlarına baktığımızda, ciddi cilt, göz ve solunum yolu tahrişi, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma görülmektedir (29).

Dezenfeksiyon işleminde ise kullanım alanına uygun dezenfektan seçilmeli, dezenfektanın kullanım süresi ve aktif konsantrasyonları yakın takip edilmeli, uygulamayı yapan sağlık çalışanı eğitilmeli ve yapılan işler denetlenip kayıt altına alınmalıdır (10).

Bu çalışmada kalitatif süspansiyon testi kullanarak en etkili antiseptik povidon-iyot (%10) ve en etkili dezenfektan glutaraldehit (%2) olarak gözlemlenmiştir. Dezenfektan maddelerin doğru konsantrasyonlarda, yeterli sürede kullanımı ile çevre kirliliğinin ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilecektir (19).

Sonuç olarak her hastaneden izole edilen bakterilerin duyarlılıkları farklı olabileceğinden hastane enfeksiyonlarının kontrolünde her hastanenin mevcut mikroorganizmalarına karşı etkili dezenfektanları saptayarak malzeme seçimi yapmasının yararlı olacağı düşüncesine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Çetin ET. Hastane infeksiyonlarının önemi. *Klimik Derg*, 1993; 6 (3): 99.
2. Ekizoğlu M. Hastaneden izole edilen çeşitli bakterilerin bazı antiseptik/dezenfektan maddelere duyarlılıklarının araştırılması. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2000.
3. Şanlıdağ T, Akçalı S. Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve hastane atıkları. *Sağlıkta Birikim*, 2009; 1 (4), 65-76.
4. Özyurt M. Hastanelerde temizlik, dezenfeksiyon, sterilizasyon ve tıbbi atıkların yok edilmesi. *Hastane İnfeksiyon Derg*, 1999; 3 (4): 175-83.
5. Günaydın M, Gürler B. Hastane infeksiyonlarının kontrolünde dezenfeksiyon, antisepsi ve sterilizasyon "DAS" uygulamaları. *ANKEM Derg*, 2008; 22 (4): 221-31.
6. Arıkan S. Temizlik, dezenfeksiyon ve sterilizasyon. *Hastane İnfeksiyonları Derg*, 1997; 1: 61-8.
7. Eryılmaz M, Akın A. Dezenfeksiyon ve antisepsi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Derg*, 2008; 37 (4): 311-31.
8. Abbasoğlu U. Dezenfektanlar: Sınıflama ve amaca uygun kullanım alanları. 6. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongre Kitabı (Ed.ler: Esen Ş, Perçin D, Aydın F, Günaydın M, Zenciroğlu D.) 2009; 109-20.
9. Rutala WA, Weber DJ. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008; CDC.
10. Esen Ş. Uygun olmayan dezenfeksiyon uygulamaları ve hastane infeksiyonları, Samsun ANKEM Derg, 2013; 27(Ek 2): 69-74.
11. Rutala WA. Disinfection, sterilization, and waste disposal. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and control of nosocomial infections*. Second edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1993; 460-495.
12. Dvorak G. Disinfection center for food security and public health, Iowa State University, 2008; 1-20.
13. Fraiese AP. Choosing disinfectants. *J Hosp Infect*, 1999; 43: 255-64.
14. Soysal A, Bakır M. Sağlık hizmetlerinde el yıkama ve el hijyeni. *Hastane İnfeksiyonları Derg*, 2003; 7 (3) 118-30.
15. Abbasoğlu U. Dezenfektan direncini belirleyen testlere global bir bakış. Hangi testler hangi sıra ile yapılmalıdır? En ucuz ve kesin sonuç nasıl elde edilir? 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 20-24 Nisan, Samsun, 2005, 715-26.
16. Abbasoğlu U. Dezenfektanların mikroorganizmalar üzerine etkinliğini ölçen testler. 3. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 02-04 Ekim, Samsun, 2003, 326-33.
17. [https://intweb.tse.org.tr/standart/standardara.aspx?TS EN 13727+A2](https://intweb.tse.org.tr/standart/standardara.aspx?TS%20EN%2013727+A2) Erişim tarihi: 07.11.2016
18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016.
19. Kuzucu Ç, Baktır E, Uncu H, Acar N, Erdinç F Ş. Nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen gram-negatif ve nonfermentatif basillere karşı antiseptik ve dezenfektanların etkinliğinin karşılaştırılması. *Hastane İnfeksiyonları Derg*, 2001; 5 (4): 308-14.
20. Özsoy MF, Öncü O, Pahsa A, Erdem H, Emekdaş G. Etil alkol, povidon iyod ve benzalkonyum klorürün *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı etkinliği. *Klimik Derg*, 2001; 14 (1): 30-2.
21. Ersöz E.Ş, Akkaya A, Koçoğlu E, Tekelioğlu Ü.Y, Demirhan A, Bilgi M ve ark. Comparison of antiseptic efficacy of octenidine hydrochloride, chlorhexidine digluconate and povidone iodine for the applications of central and peripheral venous catheterisation. 14th World Sterilization Congress & 8th National Sterilization Disinfection Congress of Turkey 6-9 November, Antalya 2013, 248.
22. Katırcıoğlu G, Çaylı Ö. B. Hastane temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarında temizlik personeli cephesi ve beklentiler. 9. Uluslararası Katılımlı Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 2-6 Aralık, Antalya 2015, 147-8.

23. Günaydın M. Hastane enfeksiyonları ve el hijyeni. 24. DAS Eğitim Semineri, 15 Haziran, Karaman, 2013.
24. İrikli S. Bazı antiseptik ve dezenfektanların in vitro antimikrobik aktivitelerinin araştırılması. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yüksek Lisans tezi, Edirne, 2007.
25. Külah C, Doğan B, Gökdal İİ, Yalınay Çırak Y, Rota S. Yoğun bakım ünitesi kaynaklı bazı nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antiseptik ve dezenfektanlara duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2002; 16 (1): 31-5.
26. İnan A, Şenbayrak Akçay S, Özyürek SÇ ve ark. Hastane kökenli patojenlere karşı çeşitli dezenfektan ve antiseptiklerin etkinliği. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009; 39 (3-4): 97-102.
27. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Denk A, Sevim E, Akbulut A. Hastane kökenli Acinetobacter suşlarına karşı çeşitli dezenfektanların etkinliği. 3. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi, Program ve Özet Kitabı, (Ed'ler Günaydın M, Sünbül M.), Samsun (02-04 Ekim 2003), 502.
28. Eryılmaz M, Akın A, Arıkan Akan Ö. Bazı dezenfektanların nozokomiyal enfeksiyon etkeni Staphylococcus aureus ve Enterococcus spp. izolatları üzerine olan etkilerinin araştırılması. Mikrobiyol Bül, 2011; 45 (3): 454-60.
29. Şentürk A, Alver S. Disinfecting agents which used in operating rooms' have toxic effects on healthcare personnel health. 14th World Sterilization Congress & 8th National Sterilization Disinfection Congress of Turkey 6-9 November Antalya 2013, 257.



## Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri

### Extended spectrum beta-lactamase production and antibiotic resistance rates in of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from hospitalized patients: data of 2011-2015

Nilüfer SAYGILI-PEKİNTÜRK<sup>1</sup>, Alper AĞÜNEŞ<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler önemli bir seçenektir. Bu antibiyotiklere karşı direnç sağlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. GSBL oluşturan suşlarla hastane enfeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide sorunlar yaşanabilmektedir. Etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi, ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının dört buçuk yıllık süreçte GSBL oluşturma ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişiminin saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hastanemizde yatan hastalardan, 01 Ocak 2011 - 30 Haziran 2015 tarihleri arasında, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür-antibiyoqram çalışması yapılmak üzere gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarına ait veriler kayıtlardan geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL

#### ABSTRACT

**Objective:** Third and fourth generation cephalosporins are important options for the treatment of infections with *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL), which provides resistance to these antibiotics and are found very common all over the world. These ESBL producing strains can make epidemics of hospital infection and the treatment of these infections may be hard thus these strains have usually multiple drug resistance. It's important to know the agents and their antibiotic resistance to guide the empirical treatment. In this study it's aimed to detect ESBL production and change of antibiotic resistance patterns of *E. coli* and *Klebsiella spp.* strains which are isolated from hospitalized patients of our hospital for four and a half years period.

**Methods:** The data of *E. coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from various samples of hospitalized patients which are sent to our microbiology laboratory for culture and antibiogram tests between 1 January 2011 and 30 June 2015 are analyzed records retrospectively. Vitek 2 (bioMérieux, France) fully automatized system is

<sup>1</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa



İletişim / Corresponding Author : Nilüfer SAYGILI-PEKİNTÜRK

Ataşehir Mah. Cehar Dudayev Bulvarı Karya Evleri C Blok Ardıç No: 16 Çiğli İzmir - Türkiye

Tel : +90 505 811 44 55

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

Geliş Tarihi / Received : 16.02.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.66933

Saygılı-Pekintürk N, Akgüneş A. Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 221-228

üretimini belirlenmesinde Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) tam otomatize sistem kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella spp.* suşu dahil edilmiştir. Ortalama *E. coli*'de %47, *Klebsiella spp.*'de %45 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. *E. coli*'lerde GSBL pozitifliği 2013 yılında 2012'ye göre azalmış, sonraki yıllarda değişiklik göstermemiştir. GSBL pozitif *Klebsiella spp.* suşu oranı ilk yıllarda değişmemiş, 2014-2015 yılları arasında ise %51'den %22'ye düşmüştür. *E. coli*'ye en etkili antibiyotikler olan kolistin ve karbapenemlere direnç oranları %1-%3 seviyelerindedir. *E. coli*'ye en etkili üçüncü antibiyotik olan amikasin direnç oranı 2011 yılında %24 iken giderek düşmüş ve 2015 yılında %6 olmuştur. Kolistin ve amikasin *Klebsiella spp.* için *E. coli*'ye oranla oldukça yüksek direnç oranları göstermelerine rağmen en etkili antibiyotiklerdir. *Klebsiella* bakterisinin karbapenemlere karşı %50'ler seviyesine ulaşan yüksek direnç oranları dikkat çekicidir.

**Sonuç:** Hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilmeye çalışılan bu suşlarla oluşan enfeksiyonlar endişe vericidir ve acil müdahale gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Escherichia coli*, *Klebsiella*, antibiyotik direnci

used to identify bacteria and to detect antibiotic susceptibility and ESBL production.

**Results:** Totally 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella spp.* strains are included in the study. As an average 47% *E. coli* and 45% *Klebsiella spp.* strains were detected positivity ESBL. The ESBL positivity of *E. coli* is decreased in 2013 respect to 2012 and no change has been occurred following years. The ratio of ESBL positive *Klebsiella spp.* strains didn't change for first years, but it decreased from 51% to 22% between 2014 and 2015. Resistance ratio to colistin and carbapenems which are the most effective antibiotics to *E.coli* is about 1-3%. While the resistance ratio to amikacin the third most effective antibiotic to *E. coli* was 24% in 2011 it decreased 6% in 2015 gradually. Colistin and amikacin are the most effective antibiotics to *Klebsiella spp.* although they show very high resistance rates compare to *E. coli*. The high resistance ratios of carbapenems to *Klebsiella spp.* which are reached to 50% levels attract attention.

**Conclusion:** In our hospital, antibiotic resistance is an important problem for *E. coli* and *Klebsiella spp.* isolated from hospitalized patients. Infections by these strains which are tried to be treated by antibiotic combinations are worrying and must be handled urgently.

**Key Words:** *Escherichia coli*, *Klebsiella*, antibiotic resistance

## GİRİŞ

Gram negatif enterik bakteriler giderek artan direnç sorunu nedeniyle klinik uygulamalarda hekimleri zora sokan güncel etkenlerdir. Bu bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olan üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç sağlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve en sık hastanede

yatmakta olan hastalardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında saptanmaktadır (1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidrolize ederek inaktive etmeleri ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemleri inaktive

etmemeleridir. Oluşan mutasyonlar sonucunda gelişen aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL'ler oluşmaktadır. Bir klinik izolatta aynı anda birden çok GSBL enzimi bulunabilmektedir. GSBL'ler klonal yayılım veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnci aktarabilmektedirler (2). GSBL oluşturan suşlarla hastane enfeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide sorunlar yaşanabilmektedir (3). Etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi, ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir (2).

Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında GSBL oluşturma ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içerisindeki değişiminin saptanması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Manisa Devlet Hastanesi servislerinde yatan hastalardan, 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür-antibiogram çalışması yapılmak üzere gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarına ait veriler geriye dönük olarak laboratuvar kayıtlarından elde edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL üretiminin belirlenmesinde Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatize sistem kullanılmıştır. Bakteri tanımlanmasında, Vitek 2 GN (kolorimetrik) kartı, antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL tespitinde ise ilk iki yıl AST-N091 kartı, Kasım 2012'den itibaren ise AST-N261 kartı kullanılmıştır. Bu kartlarda sefepim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), sefotaksim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), seftazidim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz) olmak üzere altı kuyucuktaki antibiyotik konsantrasyonları değerlendirilerek sonuç verilmektedir (4). Otomatize sistem gerektiğinde firma tarafından Klinik Laboratuvar ve Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) kriterlerine göre

revize edildiğinden suşların GSBL üretimi o sırada geçerli CLSI kriterlerine göre belirlenmiş, kaydedilmiş ve sonuçlar bu kayıtlardan çıkarılmıştır. Çalışma verilerinin değerlendirildiği süreçte tanımlama ve antibiyogram iç kalite kontrol çalışmaları haftada bir *E. coli* ATCC 25922 ve *S. aureus* ATCC 29213 suşları ile yapılmıştır. Dış kalite kontrol çalışmalarında ise yıllara göre değişimle birlikte Tıbbi Laboratuvar Değerlendirme (Medical Laboratory Evaluation, MLE) veya Amerikan Patologlar Koleji (College of American Pathologists, CAP) programlarına katılım ile sağlanmıştır. Bir hastadan izole edilen ilk suş çalışmaya dahil edilmiş, tekrarlayan suşlar dikkate alınmamıştır. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi ki kare testi ile değerlendirilmiş,  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında çalışmaya, toplam 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella* spp. suşu dahil edilmiştir. *Klebsiella* spp. suşlarının 293'ü *K. pneumoniae*, 21'i *K. oxytoca* ve biri *K. ozanea* olarak tespit edilmiştir. *E. coli*'lerin %23'ü, *Klebsiella* spp.'lerin %45'i yoğun bakımlarda yatan hastalardan izole edilmiştir. Dört *E. coli* ve iki *Klebsiella* spp. suşunda GSBL değerlendirilmemiştir. Toplamda *E. coli*'de %47, *Klebsiella* spp.'de %45 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. GSBL oluşturma sayı ve oranları Tablo 1'de verilmiştir.

*E. coli*'lerde yıllara göre GSBL pozitifliği anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ( $p = 0,21$ ). *Klebsiella* spp. için GSBL pozitifliğinde yıllara göre anlamlı fark bulunmuş, farklılığın 2015 yılından kaynaklandığı ve diğer yıllara göre pozitiflik oranının anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ( $p = 0,004$ ).

Tablo 2'de *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının GSBL oranları ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişimi görülmektedir.

Tablo 1. *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için yıllara göre GSBL pozitiflik oranları

YIL	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>		
	n	GSBL (+)	%	n	GSBL (+)	%
2011	102	51	50	51	29	57
2012	196	105	54	66	35	53
2013	196	84	43	69	30	43
2014	179	79	44	81	41	51
2015	127	58	46	46	10	22
<b>Toplam</b>	<b>800</b>	<b>377</b>	<b>47</b>	<b>313</b>	<b>145</b>	<b>45</b>

Tablo 2. *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişimi

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (%)							<i>Klebsiella spp.</i> (%)						
	2011	2012	2013	2014	2015	Ortalama	Standart sapma	2011	2012	2013	2014	2015	Ortalama	Standart sapma
Ampisilin	78	74	71	73	77	75	2,9	100	100	100	100	100	100	0,0
Amoksisilin-Klavulonik asit	64	45	37	47	45	48	9,9	57	49	41	57	66	54	9,4
Amikasin	24	15	7	10	6	12	7,4	8	18	7	41	37	22	16,0
Ertapenem	0	2	1	3	1	1	1,1	6	11	6	38	52	23	21,1
Gentamisin	44	46	28	30	29	35	8,8	41	24	20	47	46	36	12,7
İmipenem	0	0	1	3	2	1	1,3	2	7	0	38	50	19	23,0
Kolistin	-	0	1	1	0	1	0,6	-	4	0	6	35	11	16,0
Levofloksasin	58	52	-	-	-	55	4,2	55	43	-	-	-	49	8,5
Meropenem	0	0	1	2	1	1	0,8	4	6	1	38	48	19	21,9
Pipersilin-Tazobaktam	19	15	11	20	15	16	3,6	51	34	20	48	59	42	15,4
Sefepim	15	15	11	16	21	16	3,6	37	22	10	47	61	35	20,1
Sefoxitin	19	19	15	21	21	19	2,4	41	15	10	42	55	33	19,2
Seftazidim	33	34	24	29	31	30	4,0	53	45	31	49	63	48	11,7
Seftriakson	49	52	42	47	47	47	3,6	59	52	47	57	68	57	7,9
Sefuroksim	58	57	46	51	48	52	5,3	63	55	52	60	70	60	7,0
Siprofloksasin	-	50	45	50	54	50	3,7	-	48	24	52	58	46	14,9
Trimetoprim-Sulfametoksazol	59	55	46	45	54	52	6,1	59	31	27	56	63	47	16,9

--:Antibiyotik direnç yok.

*E. coli*'ye en etkili antibiyotikler olan kolistin ve karbapenemlere direnç oranları %1-%3 seviyelerindedir. Amikasin direnç oranı 2011 yılında %24 iken giderek düşmüş ve 2015 yılında %6 olmuştur (p= 0,000). Bu nedenle, *E. coli*'ye en etkili antibiyotikler arasında yer almaktadır. Gentamisin direncinde de yıllar içinde azalma (p=0,021) görülmekle birlikte, ortalama direnç %35 olarak tespit edilmiştir.

Kolistin ve amikasin, *E. coli*'ye oranla oldukça yüksek direnç oranlarına rağmen *Klebsiella spp.*'ye en etkili antibiyotikler olarak görülmektedir. *Klebsiella spp.*'lerde değerlendirilmeye başlandığı 2012 yılında kolistine 23 suşun sadece biri (%4) dirençli tespit edilmişken, sonraki yıllarda direnç oranı hızla artmış, 2014'de %6'ya, 2015'de ise %35'e ulaşmıştır. *Klebsiella spp.*'ler için amikasin direnci de yıllar içinde giderek artmış (p=0,000) ve 2015 yılında %37 seviyesine ulaşmıştır. GSBL olumlu suşların tedavisinde öncelikli tercih edilen karbapenemlerde %50'ler seviyesine ulaşan yüksek direnç oranları dikkat çekicidir. 2011 yılında 51 suştan sadece biri her üç karbapeneme (imipenem, meropenem ve ertapenem) de dirençli (%2) olduğu tespit edilmişken, 2014 yılında 81 *Klebsiella spp.*'den 31'i (%38), 2015 yılında ise bu üç karbapenemin birlikte değerlendirildiği 40 suşun 18'i (%45) her üç karbapeneme de dirençli bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Enzimatik direnç içinde önemli bir fenotip gösteren GSBL'ler özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim ailesi değişik direnç genotiplerini içeren büyük plazmidler aracılığıyla taşındıkları için çoklu dirence neden olur ve suşlar arasında kolayca yayılabilir. Klinik olarak da önemli enzimlerdir; zira varlıklarının gösterilmesi tedavide kısıtlılığa yol açar. Bu nedenle, hastanelerde GSBL salgılayan bakterilerin sıklığının düzenli olarak izlenmesi ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir (5).

Bu zamana kadar çeşitli çalışmalarla bildirilen GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin sıklığı; suşların izole edildikleri örneklerle, hastaların ayaktan ya da yatan olmasına, yatan hastaların servislerine, etkenin hastane enfeksiyonu etkeni olup olmamasına ve çalışmanın yapıldığı yıllara göre farklılık göstermektedir. Ülkemizden

bildirilen verilere göre yatan hasta örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de GSBL oranları sırasıyla %20-44 ve %24-64 arasında değişmektedir (1, 5-8). Söz konusu suşlar hastane enfeksiyon etkenleri olarak izole edildiğinde oranlar hayli yükselip *E. coli* için %80'ler, *Klebsiella spp.* %90'lar seviyelerine çıkmaktadır (9).

İnvazif izolatlar (kan kültürü ve beyin omurilik sıvısı kültürü izolatları) ait verilerin toplandığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) verilerine göre ülkemizde 2013'de GSBL olumluluğu *E. coli*'lerde %44,9, *K. pneumoniae*'larda ise %49,9 olarak belirlenmiştir (10).

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı verilerine göre, pnömoni nedeniyle hastanede yatan hasta örneklerinden izole edilen *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitiflik oranları Amerika Birleşik Devletleri için %19,5, Avrupa ve Akdeniz bölgesi için ise %35,1 olarak tespit edilmiştir (11). Avrupa antimikrobiyal direnç sürveyans ağı (EARS-Net) verilerine bakıldığında, invazif *E. coli* izolatlarında 2011 yılında %9,6 üçüncü kuşak sefalosporin direnci Avrupa ortalamasının, 2014'de %12'ye yükseldiği görülmektedir. İnvazif *K. pneumoniae* izolatlarında ise üçüncü kuşak sefalosporin direnci Avrupa ortalaması 2011'de %24,5'den, 2014'te %27,4'e yükselmiş, direncin geniş bir yayılım gösterdiği; İzlanda'da en düşük (2014 verileri %3,6), Romanya, Yunanistan ve Slovakya'da en yüksek değerlere (2014 verileri sırasıyla %66,5, %67,6 ve %70,8) ulaştığı tespit edilmiştir (12).

Çalışmamızda yıllara göre *E. coli*'lerde GSBL pozitifliği anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (p=0,21). *Klebsiella spp.*'de ise yıllara göre GSBL pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak farklıdır (p=0,004). Bu farkın 2015 yılındaki azalmadan kaynaklandığı görülmektedir. 2015 yılında %22'ye düşen GSBL oranı ilk bakışta sevindirici gibi görünse de, beta-laktam antibiyotik direnç oranları tek tek incelendiğinde gözlenen %50-60'lar seviyesindeki yüksek direnç oranları cihazın okuduğu GSBL oranının gerçeği yansıtmadığını düşündürmektedir. Nitekim cihazın fenotipik direnç açıklamalarında, 22 *Klebsiella spp.* suşu için "karbapenemaz (+ veya- ESBL)" şeklinde açıklama bulunmaktadır. Bu suşların hepsi tüm beta-laktam antibiyotiklere ve ertapeneme dirençlidir ve GSBL test sonucu "negatif" olarak bildirilmektedir. Yapılan

çalışmalarda, otomatize sistemlerin karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarındaki GSBL direncini saptamada düşük duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (13, 14). Karatuna ve ark.'nın Vitek 2'nin tümü imipenem ve/veya meropenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarındaki karbapenemaz ve GSBL aktivite performansını değerlendirdikleri çalışmasında; cihazı karbapenemaz uyarı sisteminde başarılı, GSBL aktivitesini tanımlama konusunda ise yetersiz bulduklarını bildirmişlerdir (15). Otomatize sistem GSBL sonuçları tarama sonuçlarıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, Vitek 2 otomatize sistemin *E. coli* ve *K. pneumoniae* için GSBL tespit duyarlılığı %86-98 aralığında, özgüllüğü de %78-99 aralığında bildirilmiştir (16, 17). Ancak önceki yıllara oranla, çalışılan suşların direnç profili hariç cihaz ve yöntemde başka bir değişiklik bulunmamaktadır. Bu nedenle, 2015 yılındaki ani düşüşün otomatize sistemin karbapenem dirençli suşlarda GSBL tespitindeki başarısızlığına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL olumluluk oranları ülkemizden aynı grup hastalarda tespit edilen oranlarla benzerlik göstermektedir. 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında her iki türde de GSBL pozitiflik oranlarının artmamış olması sevindiricidir. Ancak özellikle karbapenem direnci bulunan suşlarda otomatize sistemin GSBL aktivitesini tanımlamada yetersiz olduğu, bunun yanında ek bir test ile GSBL durumunun araştırılmasının epidemiyolojik açıdan yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız verilerine göre her iki bakteriye en etkili antibiyotik kolistindir. *E. coli* için direnç oranları oldukça düşük (%0-1) bulunsa da, *Klebsiella spp.*'ler söz konusu olduğunda 2012'deki %4 direnç, 2015'de %35'e yükselmiştir. Bradford ve ark. 19.719 adet *Enterobacteriaceae spp.* izolatından %1,6'sında kolistin direnci tespit etmişlerdir (18). Ancak karbapenemaz olumlu 482 suşta bu oran %12'ye çıkmıştır. İlacın artan kullanımı nedeniyle kaçınılmaz olarak çoklu dirençli Gram negatif bakterilerde kolistine direnç giderek artmaktadır. Yunanistan, Güney Kore ve Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok ülkedeki hastanelerde mono-multiklonal kolistin dirençli karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'lara bağlı salgınlar tanımlanmıştır (19). Yunanistan'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç direnci

bulunan patojenlerle enfeksiyon nedeniyle kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında, kolistine dirençli *K. pneumoniae* ile bronşiyal ve bağırsak kolonizasyon oranı %37 olarak saptanmıştır (20). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarında da İtalya'da %43, Türkiye'de %2,7 kolistin direnci bildirilmiştir (21, 22). Yine İtalya'dan bildirilen bir çalışmada, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşlarında kolistin direncinin 2010-2013 yılları arasında %11'den %27'ye yükseldiği belirtilmiştir (23). 2015 yılındaki kolistin dirençli 15 suşun üçü orta duyarlı (MIK -Minium İnhibisyon Konsantrasyonu-: 4 µg/mL) olup, dirençli olarak kabul edilmiştir. Bu suşların 11'i (%73) yoğun bakımlardan soyutlanmıştır. İzole edildikleri örneklerin onu (%67) idrar, dördü (%27) endotrakeal aspirat, biri (%6) ise kan kültürüdür. Suşların biri hariç tümü her üç karbapenem dirençlidir. Çeşitli ülkelerden farklı oranlar bildirilse de *Klebsiella spp.*'ye artan kolistin direnci, özellikle karbapenem dirençli suşlarda son seçenek antibiyotiklerden biri olduğu göz önünde bulundurulursa endişe verici boyutlarda olduğu görülmektedir.

Çalışmamız verilerine göre *E. coli*'lere en etkili ikinci antibiyotik grubu olan karbapenemlere düşük direnç oranları (%1-2) sevindiricidir. UAMDSS'nin 2013 verilerine göre invazif *E. coli*'lerde imipenem direnç %1,8, meropenem %3,9 direnç oranları tespit edilmiştir (10). Bununla beraber *Klebsiella spp.*'ler için durum pek parlak görünmemektedir. GSBL olumlu *Klebsiella spp.* suşlarında karbapenemlerin artan kullanımına bağlı olarak direnç oranları son yıllarda giderek artmıştır. Çalışmamız sonuçlarına göre karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* (KDK) oranı 2011 yılında %2-6 iken, 2015 yılında %50'lere ulaşmıştır. İlk karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KDKP) izolatının bildirildiği 2001 yılından bu yana pek çok ülkeden (İsrail, Çin, Yunanistan, Porto Riko, Kolombiya, Fransa, İspanya, Almanya ve Suudi Arabistan gibi) KDKP salgınları bildirilmiştir (24). 2014 yılında Avrupa'da invazif KDKP oranı ortalama %7,3 olmakla beraber ülkeler arasında büyük oran farklılıkları bulunmaktadır. Örneğin Estonya, Finlandiya, İzlanda gibi kuzey ülkelerinde direnç bildirilmezken, Romanya, İtalya ve Yunanistan gibi güney ülkelerinde çok yüksek direnç oranları (sırasıyla %31,5, %32,9 ve %62,3) belirtilmektedir (12).

UAMDS's'nin 2013 verilerine göre ülkemizde invazif *Klebsiella* izolatlarına ortalama direnç imipenem için %16, meropenem için ise %15,4 görülmektedir (10). Çalışmamızın aynı yıl verilerine bakıldığında; hastanemizin yatan hastalarında KDK oranlarının (%0-6) ülke ortalamalarının oldukça altında bulunduğu, ancak 2014 ve 2015 yıllarında ise hastanemiz KDK oranının hızla arttığı (%38-52) görülmektedir. KDK gelişimi ile daha önce karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi alınması arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Karbapenemlere duyarlı suşların tedavisinde karbapenemlerin monoterapi olarak kullanılmaması ve KDK suşları tespit edildiğinde acil enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerekliliği görülmektedir.

Amikasin *E. coli*'lere en etkili üçüncü, *Klebsiella spp.*'lere ise ikinci antibiyotiktir. Hastanemizde, amikasin direnci yıllar içinde *E. coli*'lerde (ortalama %12) azalmış ( $p=0,000$ ), *Klebsiella spp.*'ler (ortalama %22) ise tersine artmıştır ( $p=0,000$ ). Diğer taraftan diğer bir aminoglikozit olan gentamisine her iki türde de, amikasin göre daha yüksek direnç oranları gözlenmektedir.

Kinolonlara karşı direncin ise *E. coli* (ortalama %50-55) ve *Klebsiella spp.* (ortalama %46-49) için oldukça yüksek oranlara ulaştığı gözlenmektedir. Aynı şekilde trimetoprim-sulfametoksazol direnci de her iki tür bakteriyi için yüksektir.

Piperasilin-tazobaktam, sefepim ve sefoksitin düşük direnç oranları (sırayla ortalama %16, %16 ve %19) ile *E. coli* tedavisinde, hastanemiz yatan

hastalarında kullanılacak alternatif ilaçlardan olduğu görülmektedir. Ancak değerlendirmeye alınan diğer antibiyotiklerden ampisilin, amoksisilin-klavulonik asit ve diğer sefalosporinlere yüksek direnç oranları bulunmaktadır. *Klebsiella spp.*'lerin ise beta-laktamaz inhibitörü kombine bileşikler ve tüm sefalosporinlere 2015 yılında yüksek direnç oranları gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük otomatik sistem verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle karbapenem dirençli, GSBL olumsuz suşlarda GSBL doğrulama testleri yapılamamıştır. Bunun yanında devlet hastanesi şartlarında fiziksel ve finansal kısıtlılıklar nedeniyle suşların moleküler düzeyde beta-laktamaz ve karbapenemaz tiplerinin tayini ve salgın araştırması için suşlar arası genetik yakınlık tespitinin yapılamaması olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almıştır.

Sonuç olarak; hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* türleri için antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilmeye çalışılan bu suşlarla oluşan enfeksiyonlar endişe vericidir ve acil müdahale gerektirmektedir. Hastane içi yayılımın engellenmesi için suşların kısa zamanda tespiti, bu suşları taşıyan hastaların tek kişilik odalara alınması, katı temas izolasyonu, el hijyeni ve diğer enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitimlerin tekrarlanarak uyumun artırılması, ampirik tedavide antibiyotiklerin kombine şekilde kullanılmasının tercih edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. ANKEM Derg, 2008; 22 (4): 175-82.
2. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sarıgüzel Sar N, Gültekin M, Ercis S ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. ANKEM, 2010; 24 (1): 34-41.
3. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. DEÜ Tıp Fak Derg, 2011; 25 (3): 169-73.
4. Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturmanın ÇDST ve Vitek 2 yöntemleri ile araştırılması. ANKEM, 2007; 21 (2): 71-5.
5. Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan izolatu *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul, 2012; 46 (2): 159-69.
6. Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analyses of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures from Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. Turk J Med Sci, 2011; 41 (3): 557-64.

7. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul, 2008; 42: 131-6.
8. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem, 2010; 24 (2): 86-91.
9. Karahocagil MH, Yaman G, Göktaş U, Sünnetçioğlu M, Çıkman A, Bilici A ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. Van Tıp Derg, 2011; 18 (1): 27-32.
10. Anonymous. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2013 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı, Ankara. <http://uamds.thsk.gov.tr> Erişim tarihi: 20.01.2016.
11. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with *pneumoniae* in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. Int J Antimicrob Agents, 2014; 43 (4): 328-34.
12. Anonymous. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) 2014. Stockholm: ECDC; 2015. Erişim Tarihi: 05.12.2015. Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).
13. Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, Windau AR, Good CE, Choudhary Y et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorising *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. J Clin Microbiol, 2010; 48 (12): 4417-25.
14. Dağlar D, Öngün G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. İnönü Üni Sağ Bil Derg, 2012; 1: 1-19.
15. Karatuna O, Altınkanat G, Söyletir G. Performance of Vitek 2 for the detection of carbapenemase and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase activity in selected *Klebsiella pneumoniae* isolates and evaluation of different methods (Abstract). 20th ECCMID. April, 10-13, Vienna-Austria. 2010.
16. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B et al. Evaluation of the new Vitek 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) for rapid detection of ESBL production in Enterobacteriaceae isolates. J Clin Microbiol, 2006; 44 (9): 3257-62.
17. Wiegand I, Heinrich KG, Dietrich M, Stürenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol, 2007; 45 (4): 1167-74.
18. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahm DF. Colistin-resistant Enterobacteriaceae: correlation of beta-lactamase production and colistin resistance among isolates from a global surveillance program. Antimicrobiol Agents Chemother, Doi: 10.1128/AAC.01870-15; Accepted manuscript posted online 14 December 2015.
19. Mammina C, Bonura C, Bernardo F Di, Aleo A, Fasciana T, Sodano C et al. Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. Euro Surveill. 2012; 17(33): pii=20248. Erişim tarihi: 05.01.2016. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20248>.
20. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou P, Koratzanis E, Galani E, Papadomichelakis E. colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. J Antimicrob Chemother, 2007; 59: 786-90.
21. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Euro Surveill, 2014; 19 (42): pii=20939. Erişim tarihi: 05.01.2016. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20939>.
22. Iraz M, Düzgün AÖ, Sandallı C, Doymaz MZ, Akkoyunlu Y, Saral A et al. Distribution of  $\beta$ -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. Ann Lab Med, 2015; 35: 595-601.
23. Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study-author's response. J Antimicrob Chemother, doi: 10.1093/jac/dkv200 First published online: 13 July 2015.
24. Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infectand Drug Resist, 2014; 7: 9-14.
25. Candevir Ulu A, Kurtaran B, İnal AS, Kömür S, Kibar F, Yapıcı Çiçekdemir H et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a serious threat in ICUs. Med Sci Monit, 2015; 21: 219-24.



## Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci

### Antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical specimens by years

Ayşe Nuriye VARIŞLI<sup>1</sup>, Altan AKSOY<sup>1</sup>, Irmak BARAN<sup>1</sup>, Neriman AKSU<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının 2011-2015 yıllarındaki antibiyotik direnç yüzdelerinin dağılımının saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** *P. aeruginosa* izolasyonu için laboratuvarımıza farklı kliniklerden gönderilen çeşitli örnekler kanlı agar ve EMB agara ekim yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve MALDI Biotyper (Bruker, Almanya) sistemi ile tanımlanmıştır. Tüm izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları 2011-2014 yılları için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve 2015 yılı için ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine uygun olarak çalışılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları; poliklinik hastalarında Mueller-Hinton besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle, servis ve yoğun bakım hastalarında Phoenix otomatize sistemi (BD, Sparks, MD, USA) ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 2011-2015 yılları arasında 1026 ayaktan ve 408 yatan hasta olarak toplam 1434 hastanın çeşitli örneklerinden *P. aeruginosa* izole edilmiştir. En fazla idrar kültürlerinden izole edilmiş olup poliklinik

#### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to retrospectively determine the distribution of antibiotic resistance rates of *P. aeruginosa* strains which were isolated from samples sent to our hospital's microbiology laboratory between the years of 2011-2015.

**Methods:** Various samples were sent from different clinics to our laboratory for the isolation of *P. aeruginosa* were inoculated on blood agar and EMB agar plates and incubated at 37°C for 18-24 hours. Grown bacteria were identified by conventional techniques and MALDI Biotyper (Bruker, Germany) system. While antimicrobial susceptibility testing of isolates for the years 2011-2014 were studied in accordance to recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and for the year of 2015 according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations. Antimicrobial susceptibilities were evaluated by the disk diffusion method with Mueller-Hinton medium in outpatients and by Phoenix automated system (BD, Sparks, MD, USA) in service and intensive care patients.

**Results:** *P. aeruginosa* strains isolated from 1026 outpatients and 408 inpatients between the years

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Ayşe Nuriye VARIŞLI

Hacettepe Mahallesi Talatpaşa Bulvarı No: 44 Altındağ 06100 Ankara - Türkiye  
Tel : +90 507 766 96 98 E-posta / E-mail : aysenurvarisli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.06.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 11.08.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.99907

Varışlı AY, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 229-236

hastalarında %78, yatan hastalarda ise %40 oranında bulunmuştur. 2011-2015 yılları arasında poliklinik hastalarının antimikrobiyal duyarlılıklarına bakıldığında; abse ve yara örneklerinin siprofloksasin (CIP) direncinde yıllara göre bir değişim bulunmazken idrar kültürlerinin CIP direncinde belirgin bir artış gözlenmiştir (%14-20,3). Bu hastaların idrar, abse ve yara kültürlerinin Amikasin ve Gentamisin direncinde yıllara göre belirgin bir değişim göstermezken, Seftazidim direnci idrar, abse ve yara örneklerinde sırasıyla; %6,6-9,3, %18-20 ve % 8,3-11 olarak bulunmuş olup, yıllara göre azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. 2015 yılı yatan hastalarda imipenem (IPM) (%31) ve meropenem (MEM) (%29)'in EUCAST kriterleri ile saptanan direncinin, CLSI kriterleri ile saptanan dirençten anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bunun yanı sıra sefepim (FEP) (%49), piperasilin-tazobactam (TPZ) (%39), tikarsilin klavulanik asit (TİM) (%71) ve Seftazidim (CAZ) (%34)'in EUCAST kriterleri ile saptanan direncinin, CLSI kriterleri ile saptanan dirençten anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ( $p<0,05$ ), Kolistin (CL) direncinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde poliklinik hastalarında aminoglikozitlerin betalaktamlarla veya kinolonların kombinasyonunun uygun olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra yatan hastalarda *P. aeruginosa* suşlarının kolistin (CL) dışında çoğu antimikrobiyale karşı yüksek direnç gösterdiği gözlenmiştir. EUCAST kriterleri ile saptanan antimikrobiyal direncin, CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre daha yüksek bulunmasına sebep, EUCAST'ın varolan antimikrobiyal direnci ortaya çıkardığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci, klinik izolatlar

of 2011-2014. *P. aeruginosa* were isolated mostly from urine culture (78% outpatients, 40% inpatients). When it is examined the antimicrobial susceptibility rates between 2011 and 2015; we did not observe any changes in ciprofloxacin (CIP) resistance in abscess and wound culture buy years. But it was seen as significant increase in the CIP resistance of urine cultures (14-20.3%). The patient's urine, abscesses and wound cultures showed no significant change in amikacin and gentamicin resistance according to the years. Resistance to ceftazidime in urine abscesses and wound specimens were found respectively; 6.6-9.3%, 18-20% and 8.3-11%. It was observed that it tends to decrease compared to the years. The patients hospitalized in 2015, imipenem (IPM) (31%) and meropenem (MEM) (29%) resistance which was detected by EUCAST criteria were significantly lower than CLSI criteria but cefepime (FEP) (49%), piperacillin-tazobactam (TPZ) (39%), ticarcillin clavulanic acid (TIM) (71%) and ceftazidime (CAZ) (%34) were higher than CLSI criteria. Resistance to colistin (CL) was unchanged. Significant differences were found between FEP, TPZ, CAZ IPM, MEM and TIM ( $p<0.05$ ), but in CL, did not found any significant changes ( $p> 0.05$ ).

**Conclusion:** The combination of aminoglycosides, the beta-lactam and the quinolone can be used for empiric treatments of these infections. Also in the inpatient, *P. aeruginosa* strains was observed to show high resistance against most antimicrobial except for colistin (CL). Antimicrobial resistance EUCAST criteria determined by CLSI criteria and causes no higher than the resistance detected is revealed EUCAST antimicrobial resistance.

**Key Words:** *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, clinical isolates

## GİRİŞ

*Pseudomonas* cinsi bakteriler doğada yaygın olarak bulunmakta olup fırsatçı enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarına yol açmaktadır (1). Önemli bir fırsatçı patojen olan bakteri dünya çapında hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %10-15'inden sorumludur (2). Olumsuz çevresel koşullara olan direnci nedeniyle, antiseptik, dezenfektan, invaziv solunum destek üniteleri ve temizleme solüsyonlarında üreyebilmektedir (3).

Son yıllarda uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve uygun dezenfeksiyon yöntemlerinin kullanılmaması sebebiyle antibiyotiklere karşı direnç oranları giderek artmaktadır (4). Mortalite oranları hastanın yaşı ve enfeksiyonla ilişkili faktörlere bağlı olmak üzere %20-70 arasında değişmektedir (5). Bu kesitsel çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının 2011-2015 yıllarındaki antibiyotik direnç yüzdelerinin saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

*P. aeruginosa* izolasyonu için laboratuvarımıza farklı kliniklerden gönderilen çeşitli örnekler kanlı agar ve EMB agara ekim yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve MALDI Biotyper (Bruker, Almanya) sistemi ile tanımlanmıştır. Tüm izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları 2011-2014 yılları için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve 2015 yılı için The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine uygun olarak çalışılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları; poliklinik hastalarında Mueller-Hinton besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle, servis ve yoğun bakım hastalarında Phoenix otomatize sistemi (BD, Sparks, MD, USA) ile değerlendirilmiştir. Phoenix NMIC-ID 82 paneli *P. aeruginosa* için kullanılmış olup, antimikrobiyallerin konsantrasyonları; AK:1-4µg/ml, FEP:1-8µg/ml, CAZ: 1-4µg/ml, CIP:0,25-1,

≤ 0,5-1 µg/ml, GN: ≤ 0,5-2, IPM:1-4µg/ml, TPZ:1/4-8/4µg/ml, SXT: 8/152 - >16/304µg/ml, MEM: ≤ 0,25 - 1µg/ml'dir. Konsantrasyonlar değişmeyip, CLSI ve EUCAST sistemlerinin karşılaştırılması MİK değerleri üzerinden yapılmıştır. Antimikrobiyal direnç ilişkisinin araştırılması amacıyla veriler SPSS 15 tabanında değerlendirilerek istatistiksel analiz Mc-Nemar testi ile yapılmıştır. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

2011-2015 yılları arasında çeşitli poliklinik hastalarından izole edilen 1026 farklı *P. aeruginosa* suşu çalışmaya alınmıştır. Bu suşların 800 (%77,9)'ü idrar kültürü, 137'si yara kültürü (%13,3), 30'u balgam (%3,6), 31'i (%3) apse kültürü, on tanesi (%1,2) kulak kültürü ve 18 (% 1,7)'i çeşitli örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

2015 yılı yoğun bakım ve servis hastalarından *P. aeruginosa* izole edilen 408 kültürün 166 'sı idrar (%40), 141'i trakeal aspirat kültürü (TAK) (%34,5), 45'i kan (%11), 24 'ü abse (%5,8) , 17' si balgam (%4,1) , 8'i kateter (%1,9) ve 7'si safra kültürü (%1,7) olarak belirlenmiştir (Tablo 1), Örneklerin 232' si yoğun bakım (%56) , 94'ü yanık ünitesi (%23) ve 82 (%21)'si ise çeşitli servislerden izole edilmiştir.

Bu verilere göre (Tablo 2); özellikle idrar kültürlerinin antimikrobiyal duyarlılıklarına bakıldığında; siprofloksasin (CIP) direncinde yıllara göre belirgin bir artış gözlenmiştir (%14-20,3), Abse kültürlerinde CIP direnci yıllara göre %22-25 iken, yara örneklerinde %22-25,4 arasında bulunmuştur ve direnç yüzdesinin 2015 yılında biraz arttığı gözlenmiştir.

*P. aeruginosa* izole edilen poliklinik hastalarında Amikasin (AK) direnci idrar örneklerinde %6,2-14,5, abse örneklerinde %15-16, yara örneklerinde ise %8,6-18 olarak bulunmuş yıllara göre belirgin bir değişim göstermemiştir. Gentamisin (GN) direnci de idrar, abse ve yara örneklerinde sırasıyla %12-30, %13-20 ve

Tablo 1. Poliklinik ve servis hastalarından izole edilen klinik örneklerin yüzde dağılımı

Poliklinik hastalarından izole edilen klinik örnekler	Sayı (N) ; Yüzde (%)	
İdrar	800	77,9
Yara	137	13,3
Balgam	30	3,6
Kulak	10	1,2
Apse	31	3,2
Y.B.Ü.* ve Servis hastalarından izole edilen klinik örnekler		
İdrar	166	40
Trakeal Aspirat	141	34,5
Kan	45	11
Balgam	17	4,1
Apse	24	5,8
Kateter	8	1,9
Safra	7	1,7

\*Y.B.Ü :Yoğun Bakım Ünitesi

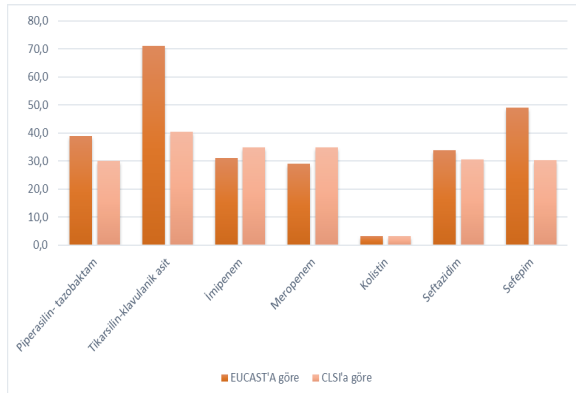
Tablo 2. 2011-2015 yıllarında *P. aeruginosa* izole edilen poliklinik hastalarında örneklerin ve antimikrobiyal direncin dağılımı (%)

Antibiyotik	Yıl	Abse n:31	İdrar (n:800)	Yara (n:137)
AMİKASİN	2011-12	11 (%16)	336 (%6,2)	65 (%8,6)
	2013-14	15 (%15)	302 (%14,5)	43 (%18)
	2015	5 (%15,2)	162 (%9,3)	29 (%9,4)
GENTAMİSİN	2011- 12	11 (%20)	336 (%12)	65 (%13,2)
	2013-14	15 (%13)	302( %30)	43 (%21)
	2015	5 (%13,2)	162 (%12)	29 (%13,3)
CİPROFLOKSASİN	2011-12	11 (%25)	336 (%14)	65 (%23)
	2013-14	5 (%22)	302 (%20)	43 (%22)
	2015	15 (%25)	162 (%20,3)	29 (%25,4)
SEFTAZİDİM	2011-12	11 (%18)	336 (%9,3)	65 (%8,3)
	2013-14	5 (%20)	302 (%6,6)	43 (%11)
	2015	15 (%18,2)	162 (%8,9)	29 (%9,5)

%13,2-21 olarak bulunmuştur. Yıllara göre belirgin bir değişim gözlenmemiştir. *P. aeruginosa* izole edilen poliklinik hastalarında Seftazidim (CAZ) direnci ise idrar, abse ve yara örneklerinde sırasıyla; %6,6-9,3, %18-20 ve % 8,3-11 olarak bulunmuş olup, yıllara göre azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

*P. aeruginosa* izole edilen yoğun bakım ve servis hastalarında konsantrasyonu ve sınır değerleri değişen antimikrobialerin MİK değerleri EUCAST ve CLSI'nin önerilerine göre ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Grafik 1).

Sefepim (FEP), piperasilin-tazobaktam (TPZ),



**Grafik 1.** 2015 yılı yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal MİK değerlerinin EUCAST ve CLSI'ye göre direnç yüzdeleri

Seftazidim (CAZ) ve tikarsilin klavulanik asit (TİM)'in direnç yüzdelerine bakıldığında; EUCAST kriterleri ile saptanan direncin, CLSI kriterleri ile saptanan dirençten daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Grafik 1). Bu direnç değişimlerinde anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmış ve yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre; FEP, TPZ, CAZ ve TİM'in EUCAST kriterleri ile saptanan direnci, CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Kolistin (CL) direnci ise değişmemiş olup istatistiksel fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). İmipenem (IPM) ve meropenem (MEM)'in EUCAST kriterleri ile saptanan direncinin ise CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre azalmış olduğu gözlenmiş yapılan istatistiksel analize göre anlamlı

bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

*P. aeruginosa* ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde, direnç gelişimini önlemek amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bu nedenle tedavide bir antipsödomonal beta-laktam antibiyotik ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır (6).

Fluorokinolonlar ve özellikle CIP, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda poliklinik hastalarında 2011-2015 yılları içinde abse kültürlerinin CIP direncinde artış gözlenmezken, aynı yıllar içinde idrar kültürlerinde %14,2'den %20,3'e varan oranlarda bir direnç artışı gözlenmiştir. Bu duruma sebep, poliklinik hastalarının idrar yolu enfeksiyonlarında kinolon grubu antibiyotiklerin ampirik tedavide sık kullanılması olabilir. Bununla birlikte *P. aeruginosa*'nın abse kültüründe CIP direnci %22-25, yara kültüründe ise %22-25,4 olarak bulunmuştur. Bu yüksek CIP direnci; bu antimikrobiyalin bir betalaktamla kombine verilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir. Eyigör ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada antibiyotikler içinde en yüksek direnç siprofloksasine (%16) karşı bulunmuştur (7). Fidan ve ark. ise %15 olarak bulmuştur (8). Yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnci %7,2- 42 aralığında tesbit edilmiştir (Tablo 3). Bizim verilerimiz de çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda 2011-2015 yıllarında poliklinik hastalarında %6-18 arasında değişen oranlarda amikasin direnci gözlenmiştir. Direnç gelişiminin az olmasının nedenlerinden biri; ampirik tedavide sık tercih edilmemesi olabilir. Amikasinin az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında diğer aminoglikozidlere oranla daha etkindir (9). Yapılan çalışmalarda amikasin direnci %1-43 arasında tesbit edilmiştir (Tablo 3). Keten ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada amikasin direnci (%30), siprofloksasin

Tablo 3. Ülkemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç dağılımı (%)

Piperasilin	-	-	5	72	21,8	-
Aztreonam	54	52	14	-	7,8	-
Siprofloksasin	42	-	16	47	7,2	17,3
Sefepim	43	63	13	40	10,4	13,3
Amikasin	21	-	1	43	1,3	5
Seftazidim	53	55	11	42	8,5	19,4
Gentamisin	51	-	4	38	12,4	-
İmipenem	20	33	3	37	11,4	53
Yıl	2007	2002	2007-8	2015	2012	2013
İl	Gaziantep	Ankara	Aydın	Konya	Malatya	Kayseri
	Gayyurhan ve ark. (19)	Cesur ve ark. (18)	Eyigör ve ark. (7)	Durmaz S. ve ark. (17)	Duman ve ark. (16)	Ekincioğlu P. ve ark. (11)

(%48) ve piperasilin tazobaktam (%32) direncinden daha az bulunmuştur (10).

Çalışmamızda 2011-2014 yıllarında polikliniklere başvuran hastaların yara örneklerinde %13,2'den %21'e kadar artan GN direnci tespit edilmiştir. Çeşitli hastanelerden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının GN direncine bakıldığında %4-51 oranlarında değişen bir direnç profili gözlenmektedir (Tablo 3).

Çalışmamızda poliklinik hastalarında *P. aeruginosa* izolatlarının yıllara göre CAZ direnç oranı %6,6-20 arasında değişmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinler de *P. aeruginosa* enfeksiyonların ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durum gerek dereprese mutantların seleksiyonuna, gerekse GSBL sentezleyen bakterilerin ortaya çıkmasına neden

olarak tedavide başarısızlığa yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın CAZ direnci %23,5 olarak bulunmuştur (11). Çalışmamıza göre CAZ direncinin yüksek bulunmamasının sebebi parenteral kullanılması nedeniyle kullanım zorluğu olabilir. Bu nedenle aminoglikozidlerle veya kinolonlarla kombine tedavisinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Karbapenemler geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerden olup hidrolize eden birçok enzimden etkilenmezler (12). Çalışmamızda yatan hastaların Phoenix ile elde edilen imipenem (IPM) ve meropenem (MEM) MİK değerlerine bakıldığında; CLSI kriterleri ile saptanan direnç oranı sırasıyla %35, %35, EUCAST kriterleri ile saptanan direnç oranı göre ise sırasıyla %31, %29 olarak belirlenmiştir. EUCAST kriterlerine göre IPM ve MEM direncinde

bir azalma gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu durumun, EUCAST MİK sınır değerlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında *P. aeruginosa* izolatlarının IPM direncinin %3-53 oranlarında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 3). Keten ve ark. EUCAST kriterleri ile saptanan IPM direncini %31, MEM direnci ise %27 olarak bulunmuştur (10). Yurt dışında *P. aeruginosa* izolatlarının MEM direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda MEM'in CLSI kriterleri ile saptanan direnci %27,6 iken, EUCAST kriterleri ile saptanan direnci %23,1'e, başka bir çalışmada da %23,6'dan %15,1'e düşmüştür (13, 14). Veriler çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam (TPZ) direnç yüzdesi EUCAST kriterlerine göre %39, CLSI kriterleri'ne göre %30 olarak bulunmuştur. Buna göre; EUCAST kriterleri ile saptanan direnç, CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Bu durum EUCAST'ın varolan direnci ortaya çıkardığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak *P. aeruginosa* izolatlarının EUCAST kriterleri ile saptanan TPZ direncinin, CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre yüksek olduğu gözlenmiştir (13,14).

## SONUÇ

### TEŞEKKÜR

Değerli hocam Prof. Dr. Hakan Abacıoğlu'na, HCV enfeksiyonu ve epidemiyolojisi konusundaki çalışma, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmış olmasından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*P. aeruginosa* izole edilen hastalarda antimikrobiyal ilaç direncinde ortaya çıkan sürekli değişimler ampirik tedavi seçeneklerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, etkin tedavi protokollerinin belirlenmesi amacıyla her hastanenin kendi ortamında bulunan mikroorganizmaların ve direnç durumlarının düzenli olarak saptanması gerekmektedir (15).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda poliklinik hastalarında yıllara göre antimikrobiyallere karşı giderek artan bir direnç saptanmış bu durumun antimikrobiyallerin sık kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde poliklinik hastalarında aminoglikozitlerin betalaktamlarla veya kinolonların kombinasyonunun uygun olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra yatan hastalarda *P. aeruginosa* suşlarının CL dışında çoğu antimikrobiyallere karşı yüksek direnç gösterdiği gözlenmiştir. EUCAST kriterleri ile saptanan antimikrobiyal direncin, CLSI kriterleri ile saptanan dirence göre daha yüksek bulunmasına sebep, EUCAST'ın varolan antimikrobiyal direnci ortaya çıkardığını düşündürmektedir. Bu gibi nedenlerle antibiyotik duyarlılık testlerinin zamanında ve doğru şekilde yapılıp yorumlanması tedavi başarısı açısından son derece önemli bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007; 40(1): 45-9.
2. Akduman Alaşehir E, Karadeniz A, Balıkcı A, Eren Topkaya A. Klinik örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Maltepe Tıp Derg*, 2013;5(3):12-6.
3. Vahaboğlu H, Akhan ŞÇ. *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002; 1608-8.
4. Dağı HT, Arslan U, Fındık D ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Derg*, 2011;25(2):107-10.
5. Akalın H. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları ve tedavisi. *Klimik Derg*, 2007; 20 (Suppl. 1): 208-14.
6. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s. 2587-615. Churchill Livingstone. New York 2005.
7. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 2009; 23(3):101-5.
8. Fidan I, Çetin Gürelık F, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direnci Ve Metallo-Beta-Laktamaz Sıklığı. *Ankem Derg*, 2005; 19:68-70.
9. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M. Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin- sefepim, seftazidim amikasin, sefepim- amikasin kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması. *Ankem Derg*, 2003; 17(4): 388-92.
10. Keten DT, Tunçcan ÖG, Dizbay M, Arman D. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Doripenemin Diğer Karbapenemlerle İn-Vitro Karşılaştırmalı Etkinliği. *Ankem Derg*, 2010;24(2):71-5.
11. Ekincioğlu P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu. *Sağlık Bilimleri Derg*, (journal of health Sciences) 2013;22 (2)141-9.
12. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 2002;16(2):179-82.
13. Kassim A, Omuse G, Premji Z, and Revath G. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for the interpretation of antibiotic susceptibility at a University teaching hospital in Nairobi, Kenya. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016;15:21 DOI 10.1186/s12941-016-0135-3.
14. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm R.K, and Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). *J Antimicrob Chemother*, 2014; 69: 2713-22. doi:10.1093/jac/dku184.
15. Köseoğlu E Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2005; 19:75-80.
16. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir Yıllık Sürede İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 1: 41-5.
17. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *abantmedj*.2015.38981. doi: 10.5505.
18. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2002;33(3-4):203-6.
19. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta laktamaz oranlarının belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2008; 22(1): 49-52.



## Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde lenfadenopati ön tanılı olguların Toksoplazmoz açısından irdelenmesi

### Investigation of Toxoplasmosis in patients prediagnosed as lymphadenopathy in Hitit University Corum Training and Research Hospital

A. Semra GÜRESER<sup>1</sup>, Derya YAPAR<sup>2</sup>, Leyla TAŞÇI<sup>3</sup>, Z. İlkey BOYACIOĞLU<sup>3</sup>, Ebru TURGAL<sup>4</sup>,  
Nurcan BAYKAM<sup>2</sup>, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Sağlıklı insanlarda genellikle asemptomatik seyreden toksoplazmozun en sık görülen semptomatik formu lokalize lenfadenopati (LAP)'dir. Bu çalışmada LAP ön tanısı ile başvuran hastaların toksoplazmoz açısından irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 01.08.2013-31.07.2015 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne LAP ön tanısı ile başvuran 239 (%57,70 kadın, %42,30 erkek) hastaya ait demografik, serolojik, radyolojik ve patolojik veriler hastane bilgi sisteminden (HBS) elde edilmiştir. Anti-Toxoplasma IgG ve IgM testleri Architect (Abbott Diagnostics) veya Cobas E 601 (Roche Diagnostics) cihazlarıyla kemilüminesan mikropartikül enzimimmünassay yöntemiyle çalışılmıştır.

**Bulgular:** Hiçbirinde immunsupresyon hikayesi olmayan hastalardan 138 kadının 51 (%36,96)'inde, 101 erkeğin 13 (%12,87)'ünde IgG ve/veya IgM antikoru pozitifliği. Hem erkeklerde (%3,76) hem de kadınlarda (%10,46) en yüksek antikor pozitiflik oranı 39 yaş altındadır. Hastaların 48 (%20,10)'inde yalnızca anti-Toxoplasma IgG, 12 (%5)'inde ise IgG

#### ABSTRACT

**Objective:** Localized lymphadenopathy (LAP) is the most common symptomatic form of toxoplasmosis which usually seen as asymptomatic in healthy population. In this study, it was aimed to evaluate toxoplasmosis in patients with preliminary diagnosis of LAP.

**Methods:** Two hundred and thirty nine patients (57.7% female, 42.3% male) with the preliminary diagnosis of LAP, were admitted to Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Hitit University Corum Training and Research Hospital between 01 August 2013 and 31 July 2015. Demographic, serological, radiological and pathological data were obtained from the hospital information system (HIS). Anti-Toxoplasma IgG and IgM levels were studied by chemiluminescent microparticle enzyme immunoassay, using Architect (Abbott Diagnostics) or Cobas E 601 (Roche Diagnostics).

**Results:** None of the patients had immunosuppression. Fifty-one (36.96%) of 138 women and 13 (12.87%) of 101 men were tested positive for IgG and/or IgM antibodies against Toxoplasma. Both in males (3.76%) and in females (10.46%), the highest antibody positivity rates are detected in patients under 39 years of age. Only IgG, IgG and IgM, and only IgM positivity for toxoplasma was identified in 48

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum

<sup>4</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çorum



İletişim/Corresponding Author : Derya YAPAR

Hitit Univ. Tıp Fakültesi 19200 Corum - Türkiye

Tel : +90 532 160 90 39 E-posta/E-mail : drderiyayapar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.04.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.37431

Güreser AS, Yapar D, Taşçı L, Boyacıoğlu Zİ, Turgal E, Baykam N, Taylan-Özkan A. Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde lenfadenopati ön tanılı olguların Toksoplazmoz açısından irdelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 237-242

ve IgM birlikte ve dört (%1,70)'ünde ise tek başına IgM pozitifliği belirlenmiştir. Anti-Toxoplasma IgM'i pozitif 16 hastadan 7 (%2,93)'si 39 yaş altı kadın olup yalnızca ikisinde çalışılan IgG avidite testi yüksek avidite olarak bulunmuştur. IgM pozitif olan hastaların ultrasonografisine ulaşılan 12'sinde, altısında çoklu tutulum olmak üzere LAP'ların dağılımı şöyledir: yedi bilateral servikal, beş submandibular, üç parotis, 3 oksipital, bir submental, bir retroaurikular. LAP'ların en küçüğü 6x5 mm, en büyüğü ise 24x12 mm ebatlarındadır. Tokso plazmoz IgM pozitif hastalardan üçüne ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış, birinde reaktif lenfoid hiperplazi, ikisinde kronik nonspesifik lenfadenit tespit edilmiştir. LAP ve IgM pozitif olan altı hastaya tedavi verildiği ve LAP'larında gerileme olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda belirlediğimiz %6,70'lik IgM pozitifliği klinisyenlerin LAP etiolojisinde toksoplazmoz akılda tutması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla LAP incelemesinde yer alan hekimlere ayırıcı tanı ve toksoplazmozda serolojik tanının yeri konusunda eğitim verilmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tokso plazmoz, lenfadenopati, tanı, ELISA

(20.1%), 12 (5%) and 4 (1.7%) patients, respectively. Seven (2.93%) of 16 Toxoplasma IgM positive patients were women under 39 years of age. Only two of them were tested for IgG avidity, and both displayed high avidity. Ultrasound examination was performed for 12 patients with positive IgM results. The distribution of the LAP, including 6 multiple involvement, were as follows: 7 bilateral cervical, 5 submandibular, 3 parotid, 3 occipital, 1 submental, 1 retroauricular. The smallest LAP was measured as 6x5 mm and the largest one was of 24x12 mm. Fine needle aspiration biopsy were performed on 3 of anti-Toxoplasma IgM-positive patients. Lymphoid hyperplasia and chronic nonspecific lymphadenitis were observed in one and two patients, respectively. Upon the initiation of an appropriate treatment in six patients with LAP and IgM positivity, a decline was observed in their LAP sizes.

**Conclusion:** As a result, 6.70% IgM positivity that we found in this study, indicates that toxoplasmosis should be considered by clinician in the etiology of LAP. With this purpose, training about differential diagnosis and serology of toxoplasmosis is recommended for the clinicians who take part in management of LAP cases.

**Key Words:** Toxoplasmosis, lymphadenopathy, diagnosis, ELISA

## GİRİŞ

Lenf nodları, bağışıklık sisteminin önemli unsurlarındandır. Lenf nodlarının boyutundaki artış lenfadenomegali (LM), lenf nodlarındaki patolojiler ise lenfadenopati olarak (LAP) değerlendirilmektedir. Adölesandan sonra küçülmeleri nedeni ile yetişkin dönemde lenf nodlarının boyutlarındaki artış, çocukluk dönemine göre daha az gözlenmektedir (1). LAP yetişkin dönemde enfeksiyöz, immünolojik veya neoplastik nedenlerle ortaya çıkabilen ve ayırıcı tanısı açısından hem hastayı hem de hekimi zorlayan önemli bir bulgudur (2). LAP etiolojisinde yer alan

enfeksiyöz nedenlerinden biri olan toksoplazmoz, *Toxoplasma gondii*'nin etken olduğu paraziter bir enfeksiyondur. Tokso plazmoz, immünkompetan erişkinlerde %90 asemptomatik, %10 hafif ve ağrısız servikal lenfadenopati, nezle benzeri kendini sınırlayan bulgularla seyreden bir hastalıktır (3). En sık görülen formu lokalize LAP olup sıklıkla posterior servikal lenf nodları tutulumu görülmektedir (4). Bu çalışmada hastanemize lenfadenopati ön tanısı ile başvuran hastaların toksoplazmoz açısından irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

01.08.2013-31.07.2015 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine lenfadenopati bulgusu ile başvuran hastalara ait demografik, serolojik, radyolojik ve patolojik veriler toksoplazmoz açısından incelenmiştir. Çalışmaya 18 yaş üzeri ve lenfadenopati bulgusu olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların anti-toxoplasma IgG ve IgM testleri 1.08.2013-31.12.2014'te Architect (Abbott Diagnostics, Illinois, ABD), 1.01.2015-31.07.2015'de Cobas E 601 (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, İsviçre) cihazlarıyla kemilüminesan mikropartikül enzimimmünoassay yöntemiyle çalışılmıştır. Diğer veriler hastane bilgi sistemi(HBS)'nden elde edilmiştir.

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 20.0 paket programında yapılmıştır. İki değişken arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek amacıyla Pearson Ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Sınıflanabilir nitel değişkenler arasındaki güç ise parametrik olmayan yöntemlerden biri olan Cramer's V Katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada anlamlılık p değeri <0,05 olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Hastanemize, 01.08.2013-31.07.2015 arasında LAP bulgusu ile 18 yaş üzeri yetişkin toplam 239 hasta başvurmuştur. Hastaların 138 (%57,70)'i kadın, 101 (%42,30)'i erkekti (Tablo 1). Hastaların hiçbirinde immunsupresif hastalık ya da tedavi alma hikayesi olmadığı belirlenmiştir.

Hastaların 64 (%26,78)'ünde anti-toxoplasma IgG ve/veya IgM antikoruna saptanmıştır. Akut enfeksiyon lehine düşünülen IgM veya IgG+IgM pozitifliğinin ise %6,70 (16 hasta) oranında olduğu tespit edilmiştir. Başvuran 138 kadının 51 (%36,96)'i, 101 erkeğin 13 (%12,87)'ü IgG ve/veya IgM antikoruna açısından pozitifdir. Kadınlardaki oranın daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Cinsiyet ile toksoplazmoz arasında anlamlı ve %27'lik

bir ilişki vardır. (Cramer's V: 0.269).

Hem erkeklerde (%3,76) hem de kadınlarda (%10,46) en yüksek IgG ve/veya IgM antikor pozitifliğinin 39 yaş altında olduğu saptanmıştır (Pearson ki-kare p<0,01). Yaş ile toksoplazmoz arasında anlamlı ve %25'lik bir ilişki vardır. (Cramer's V: 0.250).

Hastaların 175 (%73,20)'inde toxoplasma IgG ve IgM negatif saptanırken, 48 (%20,10)'inde yalnızca IgG, 12 (%5)'sinde ise IgG ve IgM birlikte pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların 4 (%1,70)'ünde tek başına IgM pozitifliği belirlenmiştir. Toxoplasma IgM pozitifliği tespit edilen 16 hastadan 7 (%2,93)'si 39 yaş altı kadın olup bu hastaların ikisinde IgG avidite testi çalışılmış ve yüksek avidite değeri saptanmıştır. Bu hastalardan birisinin de gebe olduğu belirlenmiştir.

IgM testi pozitif olan hastaların 12'sinin radyolojik verilerine ulaşılabilmektedir. Ultrasonografi (USG)'de LAP'ların yedisinin bilateral servikal, beşinin submandibular, üçer tanesinin parotis ve oksipital, birer tanesinin de submental ve retroaurikular bölgelerde olduğu saptanmıştır. Altı hastada ise LAP'ların birden çok bölgede tutulum gösterdiği belirlenmiştir. LAP'ların en küçüğü 6x5 mm iken en büyüğü 24x12 mm ebatlarında rapor edilmiştir.

Toksoplazmoz IgM testi pozitif saptanan LAP'lı hastaların sadece üçüne ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Histopatolojik inceleme ile bir hastada reaktif lenfoid hiperplazi, iki hastada da kronik nonspesifik lenfadenit tespit edilmiştir. LAP ve IgM pozitif olan altı hastaya tedavi verildiği, bunların da dördünün tedavisinin toksoplazmoza yönelik olduğu belirlenmiştir. HBS verilerinden toksoplazmoza yönelik olarak altı hastadan dördüne spiramisin, ikisine ise nonspesifik antibiyotik tedavisi verildiği anlaşılmıştır. Ateş, üşüme-titreme, kilo kaybı gibi şikayetleri olan ve spiramisin tedavisi verilen bir hastanın semptomlarının tamamen gerilediği görülürken spiramisin başlanan diğer hastaların da LAP ebatlarında kısmi gerileme olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Lenfadenopati ön tanılı hastaların yaş, cinsiyet ve toxoplasma ELISA antikor sonuçlarına göre dağılımı, 2013-2015, Hitit Üniversitesi Çorum

Toxoplasma ELISA		Yaş				Toplam		
		18-39		40-		♀	♂	♀ + ♂
		♀	♂	♀	♂			
IgG Pozitif	n (%)	18 (7,53)	4 (1,67)	22 (9,21)	4 (1,67)	40 (16,74)	8 (3,35)	48 (20,08)
IgM Pozitif	n (%)	3 (1,26)	1 (0,42)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (1,26)	1 (0,42)	4 (1,67)
IgG+IgM Pozitif	n (%)	4 (1,67)	4 (1,67)	4 (1,67)	0 (0,00)	8 (3,35)	4 (1,67)	12 (5,02)
Negatif	n (%)	63 (26,36)	78 (32,64)	24 (10,04)	10 (4,18)	87 (36,40)	88 (36,82)	175 (73,22)
Toplam	n (%)	88 (36,82)	87 (36,40)	50 (20,92)	14 (5,86)	138 (57,74)	101 (42,26)	239 (100,00)

♀ : kadın, ♂ : erkek, n: sayı

## TARTIŞMA

Lenfadenopati bakteriyel, viral, paraziter gibi enfeksiyöz etkenlere sekonder gelişebileceği gibi neoplastik hücre proliferasyonuna bağlı da gelişebilmektedir. Bir antijene cevap olarak normal lenfosit ve makrofaj sayısında artış sonucu gelişen LAP etiyojisini aydınlatmak adına hastalara yaklaşımda ilk olarak enfeksiyon hastalıklarını ekarte etmek için serolojik inceleme yapılırken neoplastik nedenleri ekarte etmek için de radyolojik ve patolojik inceleme yapılmalıdır. LAP nedenlerinden olan toksoplazmoz, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülebilen multisistemik bir enfeksiyondur (5). *T. gondii*'nin kediler tarafından kontamine edilmiş toprak, su ya da doku kisti içeren iyi pişmemiş et yenilmesi ile bulaşması sonucunda toksoplazmoz oluşur (6). İklim, çevre ve hijyen koşullarına göre toksoplazmoz epidemiyolojisi ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (7). 1999-2009 yılları arasında ülkemizde yetişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %18-43,6, gebe-doğurganlık çağı kadınlarda yapılan çalışmalarda ise %26,6-96,5 seropozitivite tespit edilmiştir (8). Yarıktaş ve ark tarafından baş-boyun bölgesinde lenfoid hiperplazisi olan olgularda ELISA

yöntemi ile toksoplazmoz araştırılmış ve çalışmaya alınan 53 olgunun %48'inde IgG, %9,4'ünde ise IgM pozitifliği saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda ise LAP hikayesi olan hastalarda IgG ve/veya IgM pozitifliği %26,8 olarak daha düşük seviyede saptanmıştır. Yarıktaş ve arkadaşlarının çalışmasının daha ılıman bir iklime sahip olan Isparta'da gerçekleştirilmiş olmasının bu sonucu doğurabileceği düşünülmektedir.

Aydil ve ark., bir kadında parotis kitlesini taklit eden toxoplasma lenfadeniti olgusunu raporlamışlardır (10). Montoya ve ark., IgG avidite testi ile toksoplazmosise bağlı 104 LAP olgusunu araştırdıkları çalışmalarında kadın erkek oranını 6/5 olarak belirlemişlerdir (11). Toksoplazmik LAP olguları kadınlarda her tür yaş grubunda benzer oranda olmasına karşın erkeklerde daha çok 30 yaş altındadır (12). Durlach ve ark., toksoplazmik LAP'lı 120 hastada kadın erkek oranının 1,6/1 olduğunu saptamışlar, ancak bunun homojen olmadığını altını çizerek, yaş küçükken bu oranın daha yüksek olduğunu yaş ile birlikte birbirine yaklaştığını vurgulamışlardır (12). Bizim çalışmamızda da IgG ve/veya IgM antikor yüksekliği kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksektir ve dağılımı daha homojendir. Erkeklerde ise pozitifliğin çoğu 40 yaş altındadır.

Toksoplazmoz tanısında sıklıkla serolojik olarak özgül IgG ve IgM antikorlarının ELISA yöntemiyle ölçümü kullanılmaktadır (13). Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bu testlerde IgM tipi antikorlar primer enfeksiyon, IgG tipi antikorlar geçirilmiş enfeksiyon belirteçleri olarak kabul edilmekte ancak IgM pozitifliği uzun süre yüksek olarak saptanabilmektedir (14, 15). Brooks ve ark., patolojik olarak *Toxoplasma* saptanan LAP'lı hastaların %20 'sinde IgM pozitifliğinin bir yıldan uzun sürdüğünü gözlemişlerdir (15). Bu nedenle tercih edilen IgG avidite testi özellikle gebelerde, immunsupresif hastalarda, akut enfeksiyonlarda, reaktivasyon-reenfeksiyon ayırımında enfeksiyonun yakın zamanda geçirilip geçirilmediği konusunun aydınlanmasında yardımcı olmaktadır (11, 16). Çalışmamızda LAP bulgusu ile başvuran hastaların yapılan serolojik incelemesinde %6,7'sinde toxoplasma IgM pozitifliği saptanmıştır. Biri gebe, iki hastanın avidite testi de yüksek avidite olarak tespit edilmiştir. Ancak bütçe yetersizliği nedeniyle serolojik olarak IgG'si pozitif olan hastaların tamamına avidite testi uygulanmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Toksoplazmoza özgü görüntüleme yöntemleri yoksa da özellikle AIDS gibi immun yetmezliği olan hastalarda gelişen ensefalit ya da beyin apsesi lokalizasyonu için tanısız amaçlı olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Gebelerde ise konjenital toksoplazmoz etkilerinin takibi açısından USG'den faydalanılmaktadır (17). Toksoplazmoza bağlı LAP'ta genellikle kafa ve boyun bölgesindeki lenf bezlerini tutmakta, çoğunluğu asemptomatik seyreden olguların yalnızca %3-7'sinde klinik bulgular görülmektedir. Genellikle LAP'ların sert ve 3 cm'den küçük olduğu yanı sıra çok sayıda lenf bölgesinin olaya katılabildiği ve bulguların aylarca sürdüğü bildirilmiştir (11, 12, 15, 18). Görüntüleme yöntemleriyle incelenen serolojik olarak pozitif hastalarımızda da benzer olarak baş ve boyun bölgesindeki LAP'ların daha sık saptandığı, çoklu lenf bölgesi katılımı izlenebildiği ve

boyutlarının da 3 cm'den küçük olduğu gözlenmiştir.

İmmun sistemi sağlıklı bireylerde toksoplazmoza bağlı LAP'ların histopatolojik incelemesinde sıklıkla ayırt edici, bazen de diagnostik olabilen reaktif foliküler hiperplazi, germinal merkezlerin kenarlarında silikleşme, monosit hücreler tarafından sinüslerin distansiyonu gelişmektedir (19). Bizim çalışmamızda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan üç hastanın birisinde reaktif lenfoid hiperplazi, ikisinde ise kronik nonspesifik lenfadenit tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda da ince iğne aspirasyon biyopsisinin oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (20-22).

Toksoplazmozun insanlarda asemptomatik formdan şiddetli akut toksoplazmoza kadar değişen çeşitli klinik formları vardır. Bunlar arasında en sık klinik semptom olarak asemptomatik servikal LAP saptanmaktaysa da herhangi bir lenf nodu tutulumu da görülebilir. Ayrıca ateş, halsizlik, miyalji, gece terlemesi, makulopapüler döküntü, karn ağrısı, hepatosplenomegali, %10'un altında atipik lenfositöz tabloya eşlik edebilir. Nadiren görülen bu semptomlar genellikle birkaç hafta içinde kaybolur (23, 24). Çalışmamızda IgM pozitifliği saptanan hastaların sadece birinde ateş, halsizlik, iştahsızlık, hepatosplenomegali, kilo kaybının eşlik ettiği izlenmiştir.

İmmun yetmezliği olmayan asemptomatik vakalarda tedavi gerekmemektedir. Ancak gebeler, immun yetmezliği olanlar, doğumsal toksoplazma enfeksiyonu mevcut bebekler, organ tutulumlu hastalar 2-4 hafta süre ile tedavi edilmelidir (25). Çalışmamızda IgM pozitifliği saptanan dört hastaya uyum ve yan etki açısından kolay kullanımı olan spiramisin tedavisi, iki hastaya da nonspesifik antibiyotik tedavisi verilmiş ve özellikle LAP boyutlarında gerileme belirlenmiştir.

Toksoplazmozun özellikle servikal bölgede saptanan ve klinik olarak açıklanamayan LAP'ların %15-20'sinde etiyolojik etken olduğu, hücrel immun

yetmezlikli olgulardaki artışın bu oranları daha da fazlaştıırabileceği vurgulanmaktadır (21, 22). Sonuç olarak çalışmamızda belirlediğimiz %6,7'lik IgM pozitifliği de klinisyenlerin LAP etiyojisinde

toksoplazmozunu akılda tutması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla LAP incelemesinde yer alan hekimlere ayırıcı tanı ve toksoplazmozda serolojik tanının yeri konusunda eğitim verilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Genç B. Çocukluk çağında lenfadenopatlere yaklaşım. *J Pediatr Res*, 2014; 1 (1): 6-12.
- Gül M, Aliosmanođlu İ, Türkođlu A, Dal S, Ülger BV, Uslukaya Ö ve ark. Peripheral lymphadenopathy in adults: results of 67 cases of excisional biopsy. *Dicle Med J*, 2013; 40 (2): 245-9.
- Jones JL, Parise ME, Fiore AE. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg*, 2014; 90 (5): 794-9.
- Sunay T, Süođlu Y, Katırciođlu S, Ünal M, Ađan M. Baş-boyunda toksoplazma infeksiyonu. *KBB ve BBC Derg*, 1995; 3: 272-5.
- Cengiz SA, Cengiz L, Us E, Cengiz AT. Gebe kadınların serumlarında Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. *İnfek Derg*, 2005; 19 (1): 19-24.
- Cook AJ, Gilbert RE, Buolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: european multicentre case-control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. *BMJ*, 2000; 321 (7254): 142-7.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*, 2004; 363 (9425): 1965-76.
- Pullukçu H. Toksoplazmoz. Türkiye'de görülen zoonotik hastalıklar: dağılım, tanı ve tedavide yenilikler özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*, 2015; 8 (2) : 41-9.
- Yarıkaş M, Demirci M, Döner F, Kaya S, Doğru H. Baş-boyun bölgesi lenfoid hiperplazisi olan olgularda tokzoplazmoz. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*, 2004 (5-6); 13: 132-4.
- Aydil U, Özçelik T, Kutluay L. Parotis kitlesini taklit eden toksoplazma lenfadeniti. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*, 2010; 20 (2): 97-9.
- Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G avidity test for diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol*, 2004; 42 (10): 4627-31.
- Durlach RA, Kaufer F, Carral L, Hirt J. Toxoplasmic lymphadenitis-clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9 (7): 625-31.
- Bakacak M, Serin S, Aral M, Ercan Ö, Köstü B, Kireççi A ve ark. Seroprevalance differences of toxoplasma between Syrian refugees pregnant and indigenous Turkish pregnant in Kahramanmaraş. *Türkiye Parazitolo Derg*, 2015; 39 (2): 94-7.
- Da Silva MG, Avelino MM, Amaral WN, de Castro AM. Optimizing the parasitological diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Universitas: Ciencias da Saude*, 2013; 11: 75-81.
- Brooks RG, McCabe RE, Remington JS. Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*, 1987; 9 (4): 775-82.
- Da Silva MG, Vinaud MC, de Castro AM. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. *PLoS One*, 2015; 10 (11): e0141700.
- Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*, 2015; 8: 292-7.
- McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*, 1987; 9 (4): 754-74.
- Kojima M, Kashimura M, Itoh H, Noro M, Matsuda H, Tsukamoto N, et al. Infectious mononucleosis lymphadenitis showing histologic findings in distinguishable from toxoplasma lymphadenitis. A report of three cases. *Pathol Res Pract*, 2010; 206 (6): 361-4.
- Hosokawa S, Kusama Y, Ono T, Mineta H. toxoplasma lymphadenitis diagnosed by fine-needle aspiration cytology: a rare finding. *J Laryngol Otol*, 2014; 128 (6): 561-4.
- Haholu A, Yıldırım ř, Kuru Ö, Ardıç N, Balođlu H. Toksoplazma gondii lenfadenitinin sitolojik tanısı: olgu sunumu. *Türk Patoloji Derg*, 2006; 22 (1): 57-60.
- Chen X, Remotti F, Tong GX, Gorczyca E, Hamele-Bena D. Fine-needle aspiration cytology of subcutaneous toxoplasmosis: a case report. *Diagn Cytopathol*, 2010; 38 (10): 716-20
- Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol*, 2009; 39 (8): 895-901.
- Bossi P, Bricaire F. Severe acute disseminated toxoplasmosis. *Lancet*, 2004; 364 (9434): 579.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2008; 47 (4): 554-66.

## Olgu sunumu: Yurt dışı kaynaklı üç *Plasmodium falciparum* olgusu

### Case report: Three imported *Plasmodium falciparum* cases

Müzeyyen CÖMERT-AKSU<sup>1</sup>, Hasan BAYRAK<sup>2</sup>, Sevilay AYDEMİR<sup>3</sup>

#### ÖZET

Sıtma, Anopheles cinsi dişi sivrisineklerin insanları sokması ile bulaşan paraziter bir hastalıktır. Afrika'ya iş seyahati sonrasında ülkemize dönüş yapan ve yüksek ateş, bulantı, halsizlik, iştahsızlık, anemi, trombositopeni ve hepatosplenomegali klinik semptomlarıyla Toros Devlet Hastanesine başvuran yurtdışı kaynaklı (empote) sıtma olguları değerlendirilmiştir. Olgularda tanı; hastadan hazırlanan periferik yayma ve/veya kalın damla kan preparatlarının Giemsa boyası ile boyanarak mikroskop ile incelenmesi sonucunda Plasmodium trofozoit ve gametositlerinin görülmesi ile konulmuştur. Her üç olguda da etken *Plasmodium falciparum* olarak değerlendirilmiştir. Bu olgular yurtdışı kaynaklı sıtma olgularının tedavisinde tanının önemine ve ülkemizde sona eren yerli sıtma bulaşının bu vakalar nedeniyle tekrar başlayabilme olasılığına dikkat çekmek ve gerekli koruma önlemlerinin alınması ile halk sağlığı eğitimlerinin yapılmasının gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Sıtma, *P. falciparum*, seyahat öyküsü

#### ABSTRACT

Malaria is a kind of parasitic disease transmitted by Anopheles mosquitoes to the humans. Malaria cases were evaluated in male patients who returned to our country after business trip to Africa and applied to Mersin Toros State Hospital with high fever, chills, diarrhea, nausea, fatigue, loss of appetite, anemia, thrombocytopenia and hepatosplenomegali. The diagnose was made the patients peripheral dissemination and tick-blooded blood preparations were stained with Giemsa dye and examined with a microscope, resulting in the appearance of plasmodium trophozoites and gametocytes. In all three cases agent was evaluated as Plasmodium falciparum. The cases are presented in order to draw attention to the possibility to start again with the case of indigenous malaria transmission ended in our country, and emphasize on the necessity of giving education on public health and taking the precautions for the prevention of the disease.

**Key Words:** Malaria, *P. falciparum*, travel history

<sup>1</sup>Mersin Halk Sağlığı Müdürlüğü, Mersin Halk Sağlığı Laboratuvarı, Mersin

<sup>2</sup>Mersin Toros Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Mersin

<sup>3</sup>Mersin Toros Devlet Hastanesi, İntaniye Servisi, Mersin



İletişim / Corresponding Author : Müzeyyen CÖMERT-AKSU

Mersin Halk Sağlığı Laboratuvarı Yeni Hal Kavşağı Hal Asmı Arkası, Mersin - Türkiye

Tel : +90 530 066 44 81 E-posta / E-mail : muzeyyen.aksu@yandex.com

Geliş Tarihi / Received : 22.04.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

## GİRİŞ

Sıtma (malaria) özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde, İ.Ö. 1700'lü yıllardan beri her dönemde toplum sağlığını ciddi boyutlarda tehdit eden, önemli epidemilere neden olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Dünya Sıtma Raporu 2015 verilerine göre; dünyada sıtma olgusu 2000 yılında 262 milyon iken 2015 yılında bu sayı %18 azalmayla 214 milyona düşmüş fakat 438.000 kişi hayatını kaybetmiştir (1). Ölümün büyük çoğunluğunu sebep olduğu ağır semptomlara bağlı olarak *P. falciparum* oluşturmaktadır. Dünya genelinde tahminen 1,13 ile 1,44 milyar insan *P. falciparum* kaynaklı sıtma riski altındadır (2). Ülkemizde Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014 Haber Bültenine göre yerli vaka tespit edilmemiş olup bildirim yapılan 249 vakanın da yurtdışı kökenli olduğu rapor edilmiştir (3).

Hastalık riski altındaki nüfusun artması, seyahat eden kişilere seyahat öncesi bilgi verilmesine rağmen bunların ancak %11'inin kemoprofilaksi ve %17'sinin sivrisineklerden korunma yöntemlerini kullanması, küresel ısınma nedeniyle riskli bölgelerin genişlemesi, tedavi ilaçlarına karşı gelişen direnç ve vektör mücadelesinin yeterince yapılmaması gibi nedenlerle dünyada ve ülkemizde önemini halen korumaktadır (4-6).

Mersin bölgesinde yurt içi ve yurt dışı taşımaların yapıldığı bir limanın bulunması, savaş nedeni ile komşu ülkelerden gelen göçlerin artması ve bu bölgeye ait sıtma ile ilgili güncel yeterli verilerin bulunmaması sıtma hastalığını daha da önemli kılmaktadır (7,8).

Bu çalışmada, sıtmaya endemik olan bölgelere çalışmaya giden ve yurt dışından dönen 3 olguya ait kanların Mersin Halk Sağlığı Laboratuvarı Sıtma Biriminde mikroskopik incelemeleri ve Mersin Toros

Devlet Hastanesinde tanı ve tedavisi yapılmıştır. Bu olgularda *P. falciparum* ön tanı olarak düşünülmesi durumunda ölümlerle sonuçlanabilen bu olgularda tedaviye yanıtın hızlı ve olumlu olmasına dikkat çekilmek istenmiştir.

## OLGU 1

Otuz dört yaşındaki erkek hasta ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık ve baş dönmesi şikâyetleriyle 2013 yılında Mersin Halk Sağlığı Laboratuvarı Sıtma Birimine başvurmuştur. Fiziksel muayene bulguları ve sıtma için endemik bir bölge olan Afrika'ya işçi olarak çalışmaya gitmesi nedeni ile hastanın kanı alınmıştır. Hastanın parmak ucundan alınan kan örneği ile kalın damla ve ince yayma yapılarak, basit, etkili ve kısa sürede sonuçlanabilen Giemsa boyası ile boyanmıştır. Kan preparatlarında mikroskopik incelemede *P. falciparum* ile uyumlu gametosit ve trofozoitlerin görülmesiyle *P. falciparum* sıtması tanısı konulmuştur. Aile hekimi tarafından alınan anamneze göre hastanın şikâyetleri bir ay önce başlamış, bir veya iki gün ara ile ateşi 39-40 °C'ye kadar çıkmıştır. Nabız normal değerler içinde bulunmuştur. Alınan kan tetkikleri sonucunda; AST: 55 IU/L (0-40), ALT: 22 IU/L (0-40), LDH 528 U/L (<230 ), direkt bilirubin: 0.31 mg/dL (0-0.2) olup diğer biyokimyasal kan sonuçları normal bulunmuştur. Tam kan sayımında Hb: 9.7 g/dL (13.7-17.5), Hct: % 29.5 (40.5-52.5) ve trombosit: 152.4 10<sup>3</sup>µL (142- 424), sedimentasyon bir saatlik değeri 45 mm/saat (0-20) saptanmıştır. Hasta bilgilendirilerek Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine yönlendirilmiştir. Hastanın tedavisinde artemether ve lumefantrine tablet (2x4, üç gün süreyle) kullanılmış, klinik ve parazitolojik iyileşme sağlanmasıyla hasta taburcu edilmiştir. Bu olgu birinci basamak sağlık kuruluşunda tanı konulması açısından da önem taşımaktadır.



## OLGU 2

Elli yaşındaki erkek hasta, baş, sırt ve eklem ağrıları, üşüme, titreme, bulantı ve kusma şikâyeti ile Temmuz 2013 yılında Mersin Toros Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Alınan anamneze göre uluslararası uzun yol şoförü olarak çalışmaya gittiği Uganda'dan dönüşten yaklaşık bir ay sonra, ataklar şeklinde 38-40 °C'ye yükselen ateş şikâyeti başladığı bildirilmiştir. Hastanın seyahat öncesi sıtma için herhangi bir kemoprofilaktik ilaç kullanmadığı ve kullanması gerektiğini bilmediği öğrenilmiştir. Fiziksel muayenede her akşam 39°C ateş dışında bir özellik saptanmayan hastanın kan tetkikleri sonucunda Glukoz: 117 mg/dl (70-105), AST: 15 U/L (5-34), ALT: 16 U/L (0-55), ALP: 70 U/L (40-150), direkt bilirubin: 0.34 mg/dL (0-0.5) olarak bulunmuştur. Tam kan sayımında Hb: 12.6 g/dL (12.2-18.1), Hct: % 36.4 (37.7- 53.7) ve trombosit: 116 K/uL (142- 424) olarak saptanmıştır. Batın USG' sinde hepatosplenomegali gözlenmiş ve idrar tetkikinde anormal değer saptanmamıştır. Hasta kan örneğinden hazırlanan periferik yayma ve kalın damla kan preparatları Giemsa ile boyanmış ve mikroskopik incelemede *P. falciparum* ile uyumlu çok sayıda halka şeklinde genç trofozoitler ve gametositler gözlenmiştir. Ayrıca bir kan örneği de Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarına (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Paraziter Hastalıklar Referans Laboratuvarı) gönderilmiş ve burada PCR'da yapılan incelemelerde müspet bulunmuştur. Hasta artemether ve lumefantrine tablet kombinasyonu (2x4, üç gün süreyle) tedavisi yapılarak klinik ve parazitolojik iyileşme görülmesiyle taburcu edilmiştir.

Hasta tedaviden on beş gün sonra tekrar çalışmak için Uganda'ya dönmüş, fakat bir ay sonra tekrar ateş, titreme, halsizlik ve eklemlerde ağrı başlamış. Burada yapılan mikroskopik inceleme de *P. falciparum* tespit edilerek kinin tedavisi yapılmış ve hasta Türkiye'ye dönmüştür.

Hasta Ekim ayında bel, sırt, eklem bölgelerinde ağrı, halsizlik ve ateş ile tekrar Mersin Toros Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Fizik muayenede her akşam 39 °C ateş dışında bir özellik saptanmayan hastanın kan tetkikleri sonucunda Glukoz 150 mg/dl (70-105), AST: 26 U/L (5-34), ALT: 42 U/L (0-55), CK: 105 U/L (30-200) olarak bulunmuştur. Tam kan sayımında Hb: 14.2 g/dL (13.5- 17.5), Hct: %41.7 (41-53) ve trombosit: 175 K/uL (150- 450) saptanmıştır. Hasta kan örneğinden hazırlanan periferik yayma ve kalın damla kan preparatları Giemsa ile boyanmış ve mikroskopik incelemede *P. falciparum* belirlenmiştir. Ayrıca bir kan örneği de Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarına (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Paraziter Hastalıklar Referans Laboratuvarı) gönderilmiş ve PCR'da çalışılan sonuç müspet bulunmuştur. Hasta artemether ve lumefantrine tablet kombinasyonu ile tedavisi (2x4, üç gün süreyle) yapılarak klinik ve parazitolojik iyileşme görülmesi üzerine taburcu edilmiştir. Fakat akşamları yükselen ateş, halsizlik ve titreme şikâyetlerinin tekrarlamaı nedeniyle hasta Kasım ayında Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuştur. Hastadan alınan kalın damla preparatlarında *P. vivax* saptanması ile hastanın sekiz gün süre ile kinin tablet tedavisi yapılmış, klinik ve parazitolojik iyileşme görülmesi üzerine hasta taburcu edilmiştir.

### OLGU 3

Kırk altı yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş, üşüme, titreme, iştahsızlık ve halsizlik şikâyetleri ile Mersin Toros Devlet Hastanesi Acil Servisine 2013 yılında başvurmuştur. Fizik muayene bulguları ve sıtma için endemik bir bölge olan Ekvator'a seyahat öyküsü olması nedeniyle İntaniye Servisine yatırılmıştır. Hasta öyküsünde; on gün önce Ekvator'dan döndüğünü ve yaklaşık bir haftadır üşüme, titreme ve yüksek ateşinin olduğunu belirtmiştir.

Hasta kan örneğinden hazırlanan periferik yayma ve kalın damla kan preparatları Giemsa ile boyanmış ve mikroskopik inceleme de *P. falciparum* tespit edilmiştir . Fizik muayenede her akşam 39 °C ateş dışında bir özellik saptanmayan hastanın kan tetkikleri sonucunda AST: 32 U/L (0-50), ALT: 17 U/L (0-50), CK: 209 U/L (0-171), LDH 393 U/L (0-248), direkt bilirubin: 1.1 mg/dL (0-0.8) bulunmuştur. Tam kan sayımında anemi (Hb: 11.5 g/dL, Hct: % 32.8) ve trombositopeni (trombosit: 66.8) saptanmıştır. Batın USG'de hepatosplenomegali gözlenmiş, hastanın yapılan idrar ve kan kültüründe bakteriyolojik üremeye rastlanılmamıştır. Hasta, yatışı yapıldığında Tavanic 1x500 mg ile tedaviye başlamıştır. Hasta kan örneği Mersin Halk Sağlığı Sıtma Birimine gönderilmiş ve mikroskopik incelemede *P. falciparum* ile uyumlu çok sayıda halka şeklinde genç trofozoitler ve gametositler gözlenmiştir. Birinci gün, Combither 2x4 tablet gün doz, Tavanic 1x500 mg verilmiş, ikinci gün; ateşin düştüğü ve kalın damla preparatta gametositler +3 seviyesine indiği tespit edilmiş ve Combither 2x4 tablet gün doz, Tavanic 1x500 mg, miks bir enfeksiyona karşı tetradox 2x100 mg gün doz eklenmiştir. Üçüncü gün yapılan yaymalarda gametositlerin yok olduğu gözlenmesine rağmen tedaviye yedi gün süre ile devam edilmiştir. Klinik ve parazitolojik iyileşme görülmesi üzerine taburcu edilmiştir.

### TARTIŞMA

Genel olarak tropikal bölgelerde endemik olan *P. falciparum* sıtması yurt dışı (importe) seyahat öyküsü olanlarda görülmektedir. Ülkemizde 1990-2000 yılları arasında 5-24 arasında olgu bildirilmiştir (9-11). *P. falciparum* klinik tablosu birbirinden farklılıklar göstermektedir. Etken olduğu sıtmada hastaların %70'inden fazlasında trombositopeni ve %25'inde anemi, dörtte birinde transaminaz artışı, üçte birinde bilirubinemi, %80'den fazlasında ise laktat dehidrogenaz artışı gözlenmektedir (12).

Birinci ve üçüncü olgularda yüksek ateş, terleme, titreme, halsizlik, iştahsızlık görülürken ikinci olguda tabloya baş, sırt ve eklem ağrılarının da eklendiği görülmüştür. Bütün olgularda olduğu gibi *P. falciparum* ile enfeksiyonu titreme nöbetlerinde ateş düzensizliği ve yüksekliği bu kurala uygun saptanmıştır. Nöbetler esnasında eritrositlerin parçalanmasıyla anemi, parçalanmış eritrositlerden serbest kalan bilirubinlerin kanda artmasıyla sarılık, bunların retiküloendotelial sistemde birikmesiyle hepatosplenomegali oluşmaktadır. Olgularımızda da tam kan sayımında anemi ve trombositopeni saptanarak batın USG'de hepatosplenomegali gözlenmiştir. Laboratuvar bulguları ise sıklıkla değişken olmakla birlikte pansitopeni, karaciğer enzimlerinde ve indirekt bilirubinde artış tespit edilmektedir. Daha ciddi olarak ise serebral sıtma, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu (ADRS), metabolik asidoz, karasu humması gibi tablolar hastanın başgışıklığı, parazit yükü ve hastanın yaşına bağlı olarak artış gösterebilmektedir (13,14).

İkinci olgumuzda enfeksiyon tekrarı dikkat çekicidir. Yurt dışı kaynaklı gelişen *P. falciparum* ve daha sonra *P. vivax*'ın görülmesi miks (*P. falciparum*+*P. vivax*) bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Genellikle tek bir parazit tespit edildiğinde inceleme

sonlandırılmakta bu da diğer parazit türlerinin göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Bu olgu ile bir parazit türü tespit edildiğinde incelemeler sonlandırılmadan incelemeye devam edilmesi gerektiğini bunun hastanın tedavisinde hayati önem taşıdığını göstermesi yönünden önem taşımaktadır.

*P. falciparum* sıtmasında klinik, üşüme, titreme, ateş ve terleme ile seyreder. Ancak diğer sıtma enfeksiyonlarından daha ağır seyirli olup ölüm oranının en fazla görüldüğü gruptur. Hastalığın erken tanısı, uygun ve etkili ilacın verilmesi *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde başarıyı artıran etkenlerdir (15).

Ayrıca hastanın takibi hastane şartlarında yapılmalı, ilacını düzenli bir şekilde alınması sağlanmalı ve komplikasyonlar açısından gözlenmelidir. Sunulan olgularda hastalar tedavi süresince hastanede gözetim altında tutulmuş ve belirli aralıklarla kan değerleri kontrol edilmiştir (15).

DSÖ'nün sıtma tedavisinde önerdiği birinci basamak ve ikinci basamak tedavi stratejileri vardır. Bu önerilere dayanılarak ülkemizde anti malaryal ilaçları Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk

Sağlığı Kurumu sağlamaktadır (15). *P. falciparum* olgularında tedavide artemisin kombinasyon tedavisi (ACTs) önerilmektedir (15). Bu nedenle, olgularda artemether ve lumefantrine kombinasyonu kullanılmıştır.

Yurtdışına endemik bölgelere çalışmaya giden kişilerin sıtmaya karşı kemoprofilaktik ilaç kullanımı ve semptomlar hakkında bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çünkü semptomlar yurtdışından döndükten sonra artmakta ve kişi bu semptomlar hakkında yurtdışına çıkmadan önce bilgilendirilmişse kısa sürede tedavi merkezine başvurmaktadır. Birinci ve üçüncü olgular Türkiye'ye döndükten yaklaşık 10-15 gün sonra tedavi merkezine başvururken ikinci olgumuz yurtdışına çıkmadan önce sıtma kemoprofilaktik tedavi almadığı ve semptomlar hakkında bilgi sahibi olmadığını ifade etmiştir ve sağlık kuruluşuna ancak bir ay sonra başvurmuştur.

Tedavi merkezlerinde de özellikle endemik bölgelere seyahat eden kişilerde mutlaka sıtma akla getirilmelidir. Ön tanı olarak *P. falciparum* düşünüldüğü takdirde tedaviye yanıtın hızlı ve olumlu olduğu aksi takdirde morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. WorldHealthOrganization. WorldMalariaReport2015. Geneva, Switzerland, 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1) (Erişim Tarihi:01.06.2016)
2. Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Jonston GL, et. al. New World Malaria Map: Plasmodium falciparum Endemicity In 2010. Malar J, 2011 Dec 20;10:378.(Crossref)
3. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014 Haber Bülteni. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2015.
4. Köse Ş, Kıraklı C, Töz S Ö, Kuzucu L, Akkoçlu G, Çevikel N. Olgu Sunumu: Yurtdışı Kaynaklı İki Plasmodium falciparum Olgusu. Türkiye Parazitoloji Derg, 2009; 33 (4): 280 - 2.
5. Olut AI, Köse Ş, Töz Ö S, Karacan S, Karacan S, Dağcı H, Çevikel N. Klorokine Dirençli Bir Plasmodium falciparum İnfeksiyonu: Olgu Sunumu. İnfeksiyon Dergisi, 2005; 19 (1): 115-20.
6. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported Malaria: Prospective Analysis of Problem of Diagnosis and Management. Clin Infect Dis, 1998; 27:142-9.
7. Kuman HA. Sıtma-Malaria. GAP ve Parazit Hastalıkları. (ed. Ozcel MA). Türkiye Parazitoloji Derg, 1993; 11: 29-52.
8. Zülal A. Küresel Isınmayı Durdurmak. Bilim ve Teknik Dergisi, 2003;422: 34-41.
9. Önlen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Yurtdışı Kökenli Plasmodium falciparum Sıtması: Dört Olgu Sunumu. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2007; 31 (4): 256-9.
10. Gülez P, Hızarcıoğlu M, Kayserili E, Sun F, Canbal A.. Plasmodium falciparum'a Bağlı Bir Sıtma Olgusu. İnfeksiyon Dergisi, 2003;17(3): 359-63.
11. Ersan G, Temel Ü, Akkoçlu G, Oğuz F, Köse Ş. Plasmodium falciparum'un Etken Olduğu Yurtdışı Kaynaklı Bir Sıtma Olgusu. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fak Derg, 2012;18 (A) : A239-A240
12. Saleri N, Gulletta M, Matteelli A, Caligaris S, Tomasoni L.R, Antonini B, Perandin F, Castelli F, Acute respiratory distress syndrome in Plasmodium vivax malaria in travellers returning from Venezuela. J Travel Med, 2006; 13: 112-8.
13. Çetinkaya Z, Özçelik R. Afyon'da Sıtma Epidemiyolojisi. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2004; 28 (2): 77-9.
14. Dündar İH. Sıtma. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M .eds. İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; p:511-25.
15. Mandelbaum-Schmid J. Update on antimalarial drug supply, WHO Media Center, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/np28/en> (Erişim Tarihi:01.06.2016)

## Premenstrual sendromda beslenme yaklaşımı

### Nutritional approach in premenstrual syndrome

Kübra IŞGIN<sup>1</sup>, Zehra BÜYÜKTUNCER<sup>1</sup>

#### ÖZET

Premenstrual sendrom (PMS), menstrual siklusun luteal fazında görülen ve menstruasyonun başlamasıyla düzelen fiziksel, davranışsal ve duygusal bozukluklar olarak tanımlanır. Türkiye’de PMS prevalansının %5,9-76 gibi geniş bir aralıkta değiştiği rapor edilmektedir. PMS, tüm dünyada bireylerin günlük yaşamını, kişiler arası ilişkileri olumsuz etkilemekte ve iş veriminde düşüş ile ilişkilendirilmektedir. Kesin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte gonadal steroidler ve nörotransmitterler arasındaki dengeyi sağlayan bazı değişikliklerin PMS’ye neden olabileceği görüşü ön plandadır. Tiroid disfonksiyonu, sıvı retansiyonu, psikolojik etmenler, hipoglisemi gibi nedenlerin etkili olabileceği bilinmektedir. PMS’nin ortaya çıkışında sadece hormonal değişikliklerin değil, ait olunan kültür, annenin çalışma ve eğitim durumu gibi sosyokültürel etmenler ile şekillenen menstruasyona ilişkin tutum ile dismenore gibi menstrual problemler yaşama durumunun da PMS etiolojisinde rol oynadığı belirtilmektedir. PMS’de en yaygın görülen belirtiler, kızgınlık, depresif ruh hali, anksiyete, şiddete eğilim, yalnız kalma hissi, göğüslerde büyüme ve hassasiyet, vücutta ödem, vücut ağırlığında artış, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, iştah artışı, ciltte akne oluşumu veya artışı, aşırı susama, kas ve eklem ağrısı ve yorgunluktur. Bu semptomların aşırı çay, kahve, kolalı veya alkollü içecekler, çikolata, şeker içeriği zengin atıştırmalıklar ve yetersiz süt tüketimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, PMS’ye bağlı enerji ve karbonhidrat alımlarında bir artış olduğu,

#### ABSTRACT

Premenstrual syndrome (PMS) is defined as physical, behavioral and emotional disorders seen in the luteal phase of the menstrual cycle. It is reported that the prevalence of PMS changes in a wide range such as 5.9-76% in Turkey. PMS affects interpersonal relations negatively and it is associated with decreased productivity at work. The approach which of some changes in the balance of gonadal steroids and neurotransmitters may cause PMS is in the foreground although the etiology of PMS is not clearly known. It is known that thyroid dysfunctions, fluid retention, psychological factors, hypoglycemia also may affect it. It is emphasized that not only hormonal changes, but also sociocultural factors such as culture in which the person belongs, mother occupational and educational status, attitude towards to menstruation or dysmenorrhea have a role in the etiology of PMS. The most common symptoms in PMS are irritability, depressive mood, anxiety, tendency to violence, fatigue, feeling alone, enlargement and sensitivity in breast, edema in body, headache, nausea, vomiting, diarrhea, increased appetite, acne formation or increasing, excessive thirst, pain in muscles and joints. It has been shown that the symptoms are associated with excessive consumption of tea, coffee, coke and alcohol beverages, chocolate, sugar-rich snacks, and under consumption milk. Furthermore, an increase in energy and carbohydrate intake related to PMS and dietary calcium, magnesium, sodium, potassium, zinc

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Zehra BÜYÜKTUNCER

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Sıhhiye, Ankara - Türkiye  
Tel : +90 532 540 64 77 E-posta / E-mail : zbtuncer@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.08.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.46667

Işgin K, Büyüktuncer Z. Premenstrual sendromda beslenme yaklaşımı.  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 249-260

kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum, çinko mineralleri ile tiamin, riboflavin, B6, D vitaminlerinin ve fitoöstrojenlerin diyetle alım miktarlarının PMS semptomları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. PMS ile beslenme arasındaki ilişkiyi bütüncül bir yaklaşımla incelemek ve bu sayede gerek PMS insidansını azaltmak, gerekse semptom şiddetini hafifletmek için beslenme protokolleri geliştirmeye yardımcı olacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, güncel literatür taranarak elde edilen yayınlar doğrultusunda, beslenme durumunun PMS gelişim ve semptom şiddetlerine etkisi ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** premenstrual sendrom, beslenme, diyet örüntüsü

and also thiamine, riboflavin, vitamin B6 and vitamin D and phytoestrogens intake is shown to be associated with PMS symptoms. Further studies on the nutritional status of individuals in premenstrual period are needed to determine the relationship between PMS and nutrition with a holistic approach, and to develop nutrition protocols both decreasing the incidence and alleviating the symptoms. In this review, the effect of nutritional status on the development and symptom severity of PMS has been discussed using the recent literature.

**Key Words:** premenstrual syndrome, nutrition, dietary pattern

## GİRİŞ

Premenstrual sendrom (PMS) tanımı, yirminci yüzyılın ortalarında tıp terminolojisine girmiştir. PMS'nin tarihi gelişimi incelendiğinde, ilk yazılı kayıtlara Antik Yunan'da rastlanmaktadır. Premenstrual semptomların farkındalığı ilk kez Yunan filozof Hipokrat'ın "Histeri" terimini menstrual fonksiyon bozukluğunu tanımlamak amacıyla kullanması ve 'ürperme, yorgunluk ve başta bir ağırlık hissetmenin menstruasyonun başlangıcını işaret ettiği' yönündeki gözlemiyle sağlanmıştır (1). M.S. 77 yılında Romalı filozof Gaius Plinius Secundus tarafından yazılan "The Natural History" isimli eserde menstruasyon dönemi şu şekilde anlatılmıştır: "Bahçe bitkileri kavrulur ve kadın oturduğunda meyve ağaçtan yere düşer. Bu dönemde kadının görünümü aynanın parlaklığını sönmüştür, keskin olan çeliği körleştirir, fildişinin cilasını alır. Bu dönemdeyken vücuttan atılan maddenin tadını alan köpekler çılgına döner ve köpeğin ısırtığı zehirlidir; bu tedavi edilemez bir durumdur" (2). PMS'ye dair ilk tanımlayıcı araştırma, 1931 yılında Dr. Rober T. Frank

tarafından yapılmıştır. Frank, premenstrual dönemde yaşanan aile içi anlaşmazlıklara, aşırı mutsuzluğa neden olan periyodik atakların duygusal ve sosyal yönden maliyetine dikkat çekmiş ve bunun kadınların hormonlarıyla alakalı olduğunu ifade etmiştir (3). PMS'nin tarihsel süreci incelendiğinde, özetle 11. yüzyılda premenstrual meme ağrısı ve hassasiyeti, 16. yüzyıl itibarıyla fiziksel birtakım semptomlar ve 18. yüzyılda ise psikolojik semptomların rapor edildiğini söylemek mümkündür (2).

### Premenstrual Sendrom Tanımı

Premenstrual sendrom (PMS), menstrual siklusun luteal fazında görülen ve menstruasyonun başlamasıyla birlikte düzelen fiziksel, davranışsal ve duygusal bozukluklardır (4). PMS ruhsal, fiziksel ve davranışsal belirtilerle kendini göstermektedir. Ruhsal belirtiler, sinirlilik, ağlama, depresif ruh hali, konsantrasyonda azalma, gerginlik, anksiyete, unutkanlık, huzursuzluk, şiddete eğilim, yalnız

kalma hissi; fiziksel belirtiler, memelerde büyüme ve hassasiyet, vücutta ödem, kilo alımı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ciltte akne oluşumu veya artışı, aşırı susama, kas ve eklem ağrısı; davranışsal belirtiler ise yorgunluk, aşırı uyuma veya uykusuzluk, baş dönmesi, cinsel istekte değişiklik, iştahta artma veya azalmadır. Doğurganlık çağındaki çoğu kadın menstruasyona bağlı bir takım sağlık problemleriyle karşı karşıya kalmaktadır. Kadınların %70-90'ı tekrarlayan PMS semptomlarından şikayet etmektedir (5,6). Menstrual ağrı (dismenore), şiddetli kanama bu dönemde en sık görülen şikayetlerden olup; bu tür şikayetlerin görülme oranı yetişkin kadınlarda %25, adölesan dönemde %90 oranındadır. Japonlar üzerinde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %74'ü menstrual problemler ile karşı karşıya iken; yalnızca %20'sinin şikayetleri nedeniyle jinekoloğa başvurduğu saptanmıştır (7). Diğer yandan, PMS çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, PMS prevalansının en düşük %12 (Fransa), en yüksek %98 (İran) olduğu rapor edilmiştir (8). Ülkemizde PMS prevalansı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, PMS prevalansının %5,9-76 gibi geniş bir aralıkta değiştiği kaydedilmiştir (9,10). Adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, prevalans %55,9 olarak tespit edilmiştir (11). Diğer bir çalışmada ise lise ve üniversite öğrencilerinde PMS durumu sorgulandığında lise öğrencilerinde PMS görülme sıklığının %59, üniversite öğrencilerinde %63,6 olduğu saptanmıştır (12). Epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada, menstruasyon dönemindeki kadınların geneli düşünüldüğünde %40'ında luteal fazda birtakım semptomlar gözlenmekte olup, bunların %25'inde görülen semptomların günlük yaşamı etkilemeyecek düzeyde olduğu, %10-15'inde ise semptomların günlük yaşamı etkileyecek denli şiddetli bir şekilde seyrettiği, kadınların %10'unda hiçbir semptoma rastlanmazken; %50'sinde sadece son birkaç günde hafif düzeyli bazı semptomlara rastlandığı gözlenmiştir (13).

PMS'nin morbiditesi, kronikleşmesi ve duygusal sonuçlar doğurması, iş hayatında, günlük yaşamda,

kişiler arası ilişkilerde sorunlara yol açmasından kaynaklanmaktadır. Standart ölçütlere göre değerlendirildiğinde, PMS'de yaşanan sorun düzeyi, toplum normlarına göre oldukça yüksektir ve majör depresyon bulgularına benzemektedir. Öyle ki, PMS bazı ülkelerde suç hafifletici neden olarak görülmekte ve bu dönemlerde suç işleyen PMS'li kadınlar daha az ceza almaktadır (13,14). Gerek fiziksel gerek psikolojik semptomları yüzünden PMS ile kadınların işe devamsızlıkları arasında bir ilişki olduğu, PMS'nin iş verimliliğini düşürdüğü, bu yüzden PMS'li kadınların, iş yaşamında maliyeti yükselttiği rapor edilmiştir (15).

### Etiyoloji

PMS'nin kesin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, yaygın olan görüş, merkezi nörotransmitterler ve gonadal steroidler arasındaki dengeyi etkileyen bazı değişikliklerin PMS'ye neden olabileceği yönündedir. Bu duruma tiroid fonksiyon bozukluğu, hipoglisemi, sıvı retansiyonu, genetik faktörler, stres ve psikolojik nedenlerin de eşlik ettiği bilinmektedir (6,16).

Progesteron düzeylerindeki düşüklük, östrojenin yüksek veya düşük düzeyleri, östrojen-progesteron oranlarında değişiklikler, aldosteron, renin anjiyotensin ve adrenal bez aktivitesindeki artışlar, endojen endorfinlerin düşüklüğü, merkezi katekolamin değişiklikleri, prolaktin salınımının artışı PMS'nin ortaya çıkmasında sorumlu tutulan hormonal değişiklikler arasında yer almaktadır (2,17). Hem östrojen, hem de progesteron, sodyum ve potasyum düzeylerini kontrol eden renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkiler. Östrojen, karaciğerde anjiyotensinojen sentezini indükler, aldosteron salınımını artırır ve böylelikle PMS semptomlarından olan sıvı retansiyonunu artırır (13,18). Progesteron ise, aldosteron reseptörü için aldosteron ile yarışan zıt bir etkiye sahiptir. Net sonuç, özellikle luteal fazda boşaltımdaki artıştır. Geç luteal fazda sıvı retansiyonuna dair tüm semptomların östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişime bozulmuş bir

yanıt olduğu düşünülmektedir (18).

Etiyolojide yer alan hipoglisemi teorisine göre, luteal dönemde insülin reseptör sayısı foliküler fazdaki iki katına çıkmakta ve bundan dolayı karbonhidrat toleransı artmaktadır. Menstrual dönemde tatlı yeme krizlerinin ortaya çıkma nedeninin bu olabileceği düşünülmektedir (19). PMS etiyojisinde serotoninin yeri incelendiğinde sonuçlar biraz çelişkilidir. Konuya ilişkin 170 çalışmanın değerlendirildiği bir çalışmada, geç luteal dönemde gonadal hormon düzeyindeki düşüşün, serotonerjik aktivitede bir azalmaya yol açabileceği sonucuna varılmıştır (20).

PMS'nin ortaya çıkmasında sadece fizyolojik değişikliklerin değil; aynı zamanda bireyin yaşadığı kültürün, annenin çalışma ve eğitim durumunun, menstruasyona ilişkin bilgi alma durumu ve tutumunun, dismenore gibi diğer menstrual problemler yaşama durumunun da etkili olabileceği belirtilmektedir (21).

### Premenstrual Sendromun Risk Etmenleri

**Yaş:** Ovulatuvar menstrual döngü PMS ile ilişkili görünmektedir. Bu yüzden, menarştan sonra herhangi bir zamanda başlayabilir ve menopoza yaklaştıkça şiddetinin azaldığı rapor edilmiştir. (22). Semptom şiddetinin otuzlu yaşlarda en yüksek düzeye ulaştığını gösteren çalışmalar olmasına karşın, bazı çalışmalar da gençlikte yaşanan semptom sayısı ve şiddetinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (2). PMS için tedaviye başvuran hastaların genellikle yirmili yaşların ortaları ile otuzlu yaşların sonları arasında olduğu görülmektedir (22).

**Stres:** Yapılan çalışmalarda yüksek stres algısı düzeyleri ve stres düzeyindeki artış, PMS için risk etmeni olarak tanımlanmıştır. Öyle ki, travmatik olaylar premenstrual hastalıkların ortaya çıkma riskini dört kat artırabilmektedir (23).

**Genetik:** Genetik etmenlerin PMS semptomları üzerinde rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Premenstrual depresyon ve anksiyete kalıtımla ilişkili

iken, PMS'ye bağlı ruhsal semptomların kalıtsal bipolar bozukluklar ve majör depresif bozukluklar ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (24).

**Obezite:** PMS semptomları ile Beden Kütle İndeksi (BKİ) arasında güçlü bir ilişki olduğu; BKİ'deki artışın başta ekstremitelerde şişlikler, abdominal kramp, sırt ağrısındaki artış olmak üzere, PMS semptomlarının sayı ve şiddetinde artış ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (25,26).

**Diğer Risk Faktörleri:** PMS'nin eğitim durumu, evlilik durumu, çocuk sayısı, sosyoekonomik düzey gibi demografik özellikler ve sigara-alkol kullanımı, menstruasyona karşı negatif tutum ile ilintili olduğu bildirilmektedir (26). Ayrıca etnik açıdan farklılıkların rapor edildiği bazı çalışmalarda, siyahi bireylerde beyaz bireylere göre daha fazla fiziksel semptom ve depresif ruh halinin görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu konudaki veriler çelişkilidir ve iyi planlanmış, potansiyel risk faktörlerini tam olarak tanımlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

### PREMENSTRUAL SENDROM VE BESLENME

#### Besin-Besin Ögesi Alımındaki Değişiklikler

Menstrual sıklusa bağlı hormonal dalgalanmalar, iştah kontrolü ve yeme davranışını etkileyebilmektedir (15). PMS varlığı özellikle bazı besin tüketim miktarlarının artması veya azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu besinlerden ön plana çıkanlar çay, kahve, kolalı veya alkollü içecekler, çikolata, şeker içeriği zengin atıştırmalıklar ve süttür (26). Çay, kahve, kolalı içecekler gibi kafein açısından zengin içeriğe sahip olduğu bilinen içeceklerin meme hassasiyeti, uykusuzluk ve sinirlilik gibi problemlere sebep olduğu gerekçesiyle aşırı alımdan kaçınılması gerektiği önerilmektedir (15,26). Alkollü içecek tüketiminin ise PMS insidansı üzerinde direkt etkili bir etmen olmamasına ve hatta baş ağrısı ve premenstrual dönem ruh hali değişimlerinde olumlu etkisinin olabileceği öne sürülmesine karşın; erken yaşta ve uzun süreli alkol tüketiminin artmış PMS riski artırabileceği bildirilmektedir (15).



Premenstrual dönemde kadınların çikolata tüketme isteği ve tüketiminde bir artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çikolata isteğinin menstrual siklusla yakından ilişkili olduğu ve çikolata tüketiminin postmenopozal dönemde %38 oranında azaldığı gözlenmiştir (28). Artan çikolata tüketme isteğinin altında iki temel biyokimyasal mekanizma yatmaktadır. Bunlardan bir tanesi, perimenstrual dönemde ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve buna bağlı çikolata içerisinde bulunan bazı öğelere (magnezyum, serotonin) duyulan ihtiyaçtan dolayı çikolata yeme isteğinin artmasıdır. İkincisi ise, direkt (bir endokannabinoid olan anandamid) veya dolaylı olarak bazı nörotransmitterler (endojen opioidler) üzerinden bireylerin özellikle perimenstrual dönemde arzulan haz hissini oluşmasını sağlamasındandır (29).

Süt tüketimi ile PMS ilişkisi incelendiğinde, abdominal şişkinlik, bazı yiyecekleri yeme arzusu ve genel iştah durumundaki artış, kramp, baş ağrısı, sosyal manada geri çekilme gibi semptomların süt tüketimiyle azaldığı saptanmıştır (10,30). PMS'li kadınların şeker oranı yüksek yiyecekler ile atıştırılabilirliğin premenstrual dönemde artarken, kompleks karbonhidrat içeren besinlerin tüketiminin azaldığı saptanmıştır (15,31).

### Diyetin Enerji ve Makro Besin Ögesi İçeriği

Menstruasyona bağlı besin alımının değerlendirildiği bir çalışmada, katılımcıların premenstrual, menstrual ve postmenstrual olmak üzere üç ayrı dönemde besin tüketimleri incelenmiş ve sonuçta premenstrual dönemde alınan karbonhidrat, protein ve yağ miktarlarının menstrual döneme göre anlamlı ölçüde fazla olduğu saptanmıştır (32). PMS'li bireylerin enerji alımlarında da özellikle luteal fazda önemli bir artış gözlenmektedir (31). Enerji alımının fazla olmasının bir sonucu olan adipozitenin PMS ile ilişkisi incelendiğinde, BKİ ile PMS riski ve semptomları arasında güçlü doğrusal bir ilişki bulunmuştur (25).

Diyetle karbonhidrat alımı serotonin düzeyi ile ilişkilendirilmiş olup; beyindeki düşük serotonin düzeyinin PMS'ye yol açabildiği tespit edilmiştir (31,33). Karbonhidrat alımına ilişkin bir diğer çalışmada, PMS tanısı almış kişilerin diyetlerinin glisemik indeksi ile PMS semptomları arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (34). Konuya ilişkin çalışmalar sonucunda varılabilecek genel kanı, karbonhidrat alım miktarı kadar karbonhidrat türünün de önemli olduğu ve diyetdeki karbonhidrat kaynaklarının kompleks karbonhidratlar içerecek şekilde modifiye edilmesi ve şeker alımının kısıtlanması yönündedir (26,31,33).

Elzem yağ asitlerinin yeterli miktarda alınımının PMS semptomları üzerinde olumlu etki gösterdiği, özellikle depresyon, anksiyete, abdominal şişkinlik, konsantrasyon yetersizliği gibi semptomlarda azalma olduğu saptanmıştır (35). Prostaglandin E1 (PGE1), insüline bağlı glukoz yanıtını inhibe ettiğinden gamma-linolenik aside (GLA) dönüşümdeki bir problem sonucu ortaya çıkan bir eksiklik, hipoglisemi, tatlı isteği ve iştah artışı gibi çoğu PMS'li kadında görülen semptomlara neden olabilmektedir (19). PGE1'e ilişkin bir diğer mekanizma ise, PGE1'in prolaktin hormonuna doku duyarlılığını azaltmada rol oynamasıdır. Prolaktin fazlalığı ise, PMS'nin ortaya çıkışında etkili olduğu bilinen hormonal değişikliklerden biridir (35).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, diyetdeki  $\alpha$ -linolenik asit yetersizliğinin frontal korteksteki dopamin düzeyinde %40-75 oranında bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Dopamin düzeyindeki düşüş ise yukarıda da belirtildiği gibi, aldosteron düzeyindeki artış ve beraberinde su tutulumuna neden olmaktadır (36). Ayrıca n-3:n-6 yağ asitleri oranının olması gereken orandan (1:4, 1:6'dan 1:10'a kadar) sapma olması yani n-6 yağ asitlerinin gereğinden fazla alımı, araziyonik asit gibi proinflatuvar özellikteki yağ asitlerinde artışa neden olmaktadır. Araziyonik asitteki artışın ise gamma amino-bütirik asit (GABA) düzeyinde azalmaya neden olarak, PMS semptomlarını

tetiklediği bildirilmektedir (2,37). Bunların yanında, yüksek oranda yağ tüketiminin kandaki östrojen düzeyini arttırıp, PMS semptomlarını şiddetlendirdiği; doymuş yağın fazla alımının ise su tutulumunda bir artış meydana getirdiği saptanmıştır (38). Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, diyetteki toplam yağ içeriğinin önerilen sınırlarda (enerjinin %25-30'unu karşılayacak şekilde) tutulması, doymuş yağ içeriğinin azaltılması ve diyetin tekli ve çoklu doymamış yağ asidi örneğinin düzenlenmesinin, PMS semptomlarının varlığını ve şiddetini olumlu şekilde etkileyebileceği söylenebilir (19, 35-38).

### Diyetin Mikro Besin İçeriği

#### B Grubu Vitaminler

Diyetle tiamin, riboflavin, niasin, B6 ve B12 vitaminleri ve folat alım düzeyleri PMS varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu vitaminlerin potansiyel nörotransmitterlerin sentezi için gerekli olduğu düşünülmektedir. Diyetle tiamin ve riboflavin alımı olumlu etki gösterirken; B grubu vitaminlerinin besin desteği halinde alımı ile PMS arasında ilişki saptanamamıştır (39). Riboflavin, triptofandan serotonin oluşturmada görevli B6 vitaminini aktive etmek için gereklidir. Niasin yetersizliği ise triptofan oluşumunun baskılanmasına neden olmaktadır. Tiamin, karbonhidrat ve GABA öncüleri metabolizmasında görevlidir. B6, B12, folat vitaminleri serotonin ve dopamin metabolizması için gerekli olan S-adenozil metionin ve tetrahidrobiopterin oluşumuyla ilişkilidir (15,40). Diyetle ve besin takviyesi şeklinde alınan B grubu vitaminlerin PMS riski ile ilişkili olup olmadığını saptamak amacıyla, Hemşire Sağlık Araştırması II kohort çalışması verileriyle yapılan bir çalışmaya göre, diyetle tiamin ve riboflavin alımı ile PMS arasında ters bir ilişki saptanırken; B6, niasin, B12 ve folat vitaminleri ile PMS riski arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. B grubu vitaminlerinin besin desteği halinde alımı ile PMS arasında da herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Önerilen günlük besin alım

miktarı (RDA)'na göre tüketilmesi gereken tiamin ve riboflavin miktarları 1,1 mg/gün olduğu düşünülürse; diyetle 2,5 mg/gün riboflavin alımının PMS riskini %35; 1,9 mg tiamin alımının ise PMS riskini %25 oranında azalttığı saptanmıştır (40). Pridoksinin aktif formu pridoksal-5-fosfat, dopamin, serotonin ve GABA nörotransmitterlerinin kofaktörüdür. İlgili nörotransmitterlerin her birindeki eksiklik özellikle depresyon olmak üzere birtakım PMS semptomlarıyla ilişkilidir (15). Buna ilaveten dopamin, aldosteron üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Yani dopamin düzeyindeki düşüklük sodyum emiliminde artışa sebep olmakta ve PMS'nin yaygın semptomlarından olan su tutulumu ortaya çıkmaktadır. Günde 600 mg B6 vitamini alımının aldosteron baskılayıcı ilaçlar gibi bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bunun yanında toksik etki gösterebileceği için 100 mg'ın üzerine çıkılmaması gerektiği de belirtilmektedir (2,17). Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, B grubu vitaminlerinin gereksinmelerinin karşılanmasının ve diyetin B vitaminlerinin kaynakları ile zenginleştirilmesinin, PMS semptomlarının varlığı ve şiddeti açısından önem taşıdığı görülmektedir (2, 39, 40).

#### D Vitamini

Hemşire Sağlık Araştırması II kohort çalışması verilerinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada 400 IU/gün ve üzerinde D vitamini alanlarda daha düşük D vitamini alanlara göre PMS prevalansının düşük olduğu gözlenmiştir (30). Diğer bir çalışmada ise, D vitamini alımının prevalansla ilişkili olduğu ve diyetle 100 IU/gün ve üzerinde D vitamini alanlarda PMS riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada serum 25(OH)D3 düzeyinin geç luteal dönemde PMS prevalansı ile bir ilişkisinin bulunmadığı da rapor edilmiştir (41). Güncel bir çalışmada ise 2 ay boyunca 200 mg/gün D vitamini alımının herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı ve müdahalenin ardından sıvı tutulumu, anksiyete, depresyon gibi semptomlar ile PMS skorlarında anlamlı bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (42).

## E Vitamini

E vitamininin PMS tedavisindeki etkinliği en detaylı şekilde London ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (43-45). E vitamininin ilk olarak memede şişlik ve hassasiyet gibi semptomları hafifletmede etkili olabileceği vurgulanmıştır (43). E vitamininin PMS tedavisi üzerine mekanizması net değildir.  $\alpha$ -tokoferol suplementasyonu, serum progesteron, östrojen, testosteron düzeylerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır (44). E vitamininin prostoglandin sentezinin düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Tokoferol, prostoglandin E2 (PGE2)'nin oluşumunda azalmaya neden olarak fosfolipidlerden araziidonik asit açığa çıkışını azaltır. Kan-beyin bariyerinden geçen  $\alpha$ -tokoferol, nörotransmitterler üzerinde düzenleyici bir role sahiptir. E vitamini suplementasyonu, GABA düzeyinde azalmaya neden olan araziidonik asidi bloke eder. Daha önce de belirtildiği üzere, GABA düzeyindeki azalmanın PMS semptomlarından depresif olma halinin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülürse; E vitamini, semptomlar üzerine olumlu etki gösterebilmektedir. Diğer yandan, 400 IU  $\alpha$ -tokoferol kullanımının plasebodan farklı bir sonuç ortaya koymadığı bildirilmiştir (45). Son zamanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise, 2 ay boyunca günde 100 mg E vitamini kullanımının PMS skorlarında ve semptom düzeylerinde önemli düzeyde azalma sağladığı saptanmıştır (42). Tüm çalışmalarda aynı sonucu vermemekle birlikte; E vitamini alımının PMS etiyolojisi açısından önemli olabileceği ve yeterli miktarda alımının sağlanması ve olası terapötik dozu konusunda netlik kazandırılması için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (2,42,45).

## Kalsiyum

Ovulasyon sırasındaki östrojen dalgalanmaları ve menstrual siklusun luteal fazı, kalsiyum ve kalsiyum düzenleyen hormonlarla ilişkilidir. Kalsiyum,

intraselüler ve ekstraselüler olaylarda önemli rol oynar. Bu işlevleri arasında, intraselüler kalsiyumun serotonin gibi PMS ile ilişkin nörotransmitterlerin sentezini etkilemesi ve ekstraselüler kalsiyumdaki değişikliklerin PMS'deki duygusal düzensizlik ve ruh haline ilişkin semptomlarla sonuçlanabilmesi yer almaktadır (15). PMS tanısı konulan 466 kadının katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, günlük 1200 mg elementel kalsiyum alımı, üç siklusun ardından PMS'ye dair görülen semptomlarda %48'lik bir azalma sağlarken; su tutulumu, yeme arzusu, ağrı gibi semptomların tamamında kalsiyum desteğinden sonra düzelleme gerçekleşmiştir. Aynı zamanda PMS'li kadınların kanda D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (46). Aynı zamanda kalsiyum alımının irritabilite ve dismenore gibi semptomlarda önemli düzeyde azalma sağladığı bildirilmiştir (15). Diğer yandan kalsiyum alımının suplementasyondan öte besin kaynaklı olması gerektiği; besinlerle alınan kalsiyumun PMS prevalansı üzerinde baskılayıcı bir etkisinin olabileceği vurgulanmaktadır (2).

## Magnezyum

Magnezyumun PMS tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (47-49). PMS'li olan ve olmayan bireylerin magnezyum düzeyleri karşılaştırıldığında, serum magnezyum düzeyleri ile PMS semptomları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak PMS'li bireylerin eritrosit magnezyum düzeylerinde bir azalma olduğu gözlenmiştir (17). Diyetle magnezyum alım düzeyinin düşük olması, beyin dopamin düzeyinde bir düşüşe neden olmaktadır. Bu durum ise, adrenal korteks hiperplazisine, aldosteron yüksekliğine ve sıvı tutulumuna neden olmaktadır. Günde 200 mg magnezyum suplementasyonunun PMS semptomlarından biri olan su tutulumunu azalttığı gösterilmiştir (47). Magnezyumun aynı zamanda glikoza bağımlı insülin sekresyonunu azaltarak olası hipoglisemik durumları düzenleyebildiği bildirilmiştir (48).

### Çinko

Çinkonun insan endometriumuna progesteron bağlayıcı etkisinden dolayı, PMS'de önemli olabileceği düşünülmektedir (39,50). Çinkonun aynı zamanda linoleik asitten PGE1 oluşumunda gerekli olduğu ve GABA sentezinde B6 vitaminiyle birlikte bulunduğu bilinmektedir. Günlük 50 mg çinko suplementasyonu, serum progesteron düzeyindeki baskılanmaya yol açabilen prolaktin artışını inhibe edebilmektedir. Bilindiği üzere prolaktin düzeyindeki artış da premenstrual semptomları ortaya çıkardığı düşünülen faktörlerden olduğundan çinko alımının PMS açısından olumlu etkisinin olabileceği söylenebilir (50).

### Demir

Demir, triptofanın serotonin öncüsü olan 5-hidroksitriptofana dönüşümünü sağlayan triptofan hidroksilaz enziminin kofaktörüdür. Beyinde GABA sistemine ilişkin hücreler demir yönünden zengindir. GABA'nın PMS yönünden önemi ise bilinen bir gerçektir (51). Demir düzeyinin PMS riski üzerine etkisine dair son dönemlere kadar çalışılmamıştır (21). Son dönemde yapılan bir çalışma ise, hem olmayan demir alımının PMS riskinde azalma sağladığı ve bu olumlu etkisinin >20mg /gün demir alındığında ortaya çıktığını göstermiştir (39).

### Sodyum

Tuz tüketiminin su tutulumuna etkisi düşünülerek, özellikle luteal dönemde diyetle sodyum alımının kısıtlanması gerektiği vurgulanmaktadır (15). Yapılan bir çalışmada sodyum alımının artmasıyla, PMS şiddetinin artabileceği gözlenmişken (26); besin öğelerinin PMS ile ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada sodyum alımı ile PMS riski arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır (7). Çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte; Amerika Obstetrik ve Jinekolojistler Birliği (5) ve İngiliz Diyetisyenler Derneği gibi önemli kuruluşlar PMS semptomlarının hafifletilmesi için tuz tüketiminin azaltılmasını önermektedir (52).

### Potasyum

PMS'nin potasyum alımıyla pozitif yönlü ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Önerilen düzeyin (4700 mg/gün) altında potasyum alımının bile PMS riskini arttırıcı (RR=1,46) yönde etki gösterebileceği gözlenmiştir (2,39). Ayrıca yüksek aldosteron düzeylerinin PMS semptomlarına zemin hazırladığı bilinmekte ve diyetle alınan potasyumun aldosteron agonisti olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca potasyum alımının abdominal şişkinlik, ekstremitelerde şişlik gibi semptomlar ile ilişkili olabileceği kaydedilmiştir (39).

### Fitoöstrojenler

PMS'nin fitoöstrojenlerle de ilişkisinin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (38,53). BKİ'leri 19-30 kg/m<sup>2</sup> arasında değişen PMS'li kadınlarda soya izoflavonları içeren izole soya proteini alımı ve PMS ilişkisini incelemek amacıyla yapılan çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada, katılımcılar iki menstrual siklus boyunca soya izoflavonları içeren izole soya proteini (68 mg) veya plasebo (süt proteini) tüketmişlerdir. Soya protein izolatu tüketenlerde hem genel olarak semptom görülme durumunda, hem de aşırı yeme isteği, şişkinlik gibi fiziksel rahatsızlıklarda önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Plasebo tüketiminden sonra önemli bir etki gözlenmezken, soya izoflavonu tüketiminden sonra özellikle bazı spesifik PMS semptomlarında (baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet gibi) ciddi azalmalar saptanmıştır. Şişme, kramplar gibi semptomlarda da izoflavon alımında plaseboya göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (53). Soya proteini, yağ ve diğer diyet bileşenlerinin PMS ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla, 19-34 yaşları arasındaki 189 Japon kadının katılımıyla gerçekleştirilen çalışmada ise, bireylerin besin tüketimi sorgulanmış, menstruasyon döneminde görülen semptomlar değerlendirilmiştir. Soya proteini ya da izoflavon alımı ile menstruasyon skorlarına dair önemli bir ilişki saptanmamıştır (38). Başka bir çalışmada ise iki menstrual siklus boyunca günde 90 mg soya izoflavonu kullanımının sırt ağrısı ile tatlı, tuzlu ve yağlı besinleri aşırı yeme isteği ve anksiyete gibi

premenstrual semptomlarda azalma sağladığı ve soya izoflavonlarının cinsiyet hormonlarını etkileyerek PMS semptomlarının kontrolünde yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (54).

## SONUÇ

Tüm dünyada PMS'nin kadınların günlük yaşamlarını olumsuz etkilediği ve iş hayatında verimi düşürüp, işe devamsızlıkla ilişkili olduğu, kişiler arası ilişkilerde problemlere yol açtığı rapor edilmektedir. Gerek ortaya çıkışı gerekse semptomların baskılanması veya şiddetlenmesi bazı besin ve besin öğeleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu besinlerden ön plana çıkanlar yetersiz süt tüketimi ile aşırı çay, kahve, kolalı veya alkollü içecekler, çikolata, şeker içeriği zengin atıştırmalık tüketimidir.

PMS'ye bağlı enerji ve karbonhidrat alımlarında bir artış olduğu, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum, çinko, demir mineralleri ile tiamin, riboflavin, B6, D vitaminlerinin ve fitoöstrojenlerin PMS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Premenstrual dönemde arzulanan basit şekerler ile yağ oranı yüksek besinlerin semptom şiddetini artırabildiği ve kompleks karbonhidrat tüketimi, yeterli kalsiyum, magnezyum, çinko, demir alımı ile toplam ve doymuş yağ tüketimi ile sodyum ve kafein alımının azaltılması ve yeterli süt tüketiminin olumlu sonuçlar sağlayabileceği bilinmelidir. PMS ile beslenme arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu sayede gerek PMS insidansını azaltmak gerekse semptom şiddetini hafifletmek için beslenme protokolleri geliştirmeye yardımcı olacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Rodin M. The social construction of premenstrual syndrome. *Soc Sci Med*, 1992; 35 (1):49-56.
2. Avila C. The effect of nutritional supplementation on premenstrual syndrome. PhD Thesis. Southern Cross University, 2009.
3. Frank R. The hormonal basis of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry*, 1931; 26:1053-7.
4. Eke AC, Akabuikwe JC, Maduekwe K. Predictors of premenstrual syndrome among Nigerian university students. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011; 112 (1): 63-4.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologists Frequently Asked Questions Gynecologic Problems. <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Premenstrual-Syndrome-PMS>. (2015). Erişim Tarihi: 22.01.2016.
6. Türkçapar AF, Türkçapar MH. Premenstruel Sendrom ve Premenstruel Disforik Bozuklukta Tanı ve Tedavi: Bir gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri*, 2011;14 (4): 241-53.
7. Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Kokubo K et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women - an analysis of medical care-seeking behavior from a survey-based study. *Int J Womens Health*, 2013; 6, 11-23.
8. Ashraf Direkvand-Moghadam, Sayehmiri K, Delpisheh A, Sattar K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Clin Diagn Res*, 2014; 8 (2): 106-9.
9. Adiguzel H, Taskin EO, Danaci AE. Manisa İlinde Premenstrüel Sendrom Belirti Örüntüsü ve Belirti Yaygınlığının Araştırılması. *Türk Psikiyatri Derg*, 2007; 18 (3):215-22.
10. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 116 (2):201-6.
11. İşgın K. Premenstrual Sendromda Beslenme Durumu ve Yeme Tutumunun Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
12. İşgın K, Ede G, Büyüktuncer Z. Premenstrual Sendromda Risk Faktörü Olarak Yaş ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg*, 2016; 44 (2): in press
13. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol*, 2004; 104 (4):845-59.
14. Pearlstein TB, Halbreich U, Bartzar ED, Brown CS, Endicott J, Frank E, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 (2):101-9.
15. Erbil N. Diet and eating changes in premenstrual syndrome. In: Martin CH, Caroline, Akker O, Martin C, Preedy VR, editors. *Handbook of diet and nutrition in the menstrual cycle, periconception and fertility*. 1st ed. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2014:109-20.
16. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *J Womens Health (Larchmt)*, 2009; 18 (6):895-9.
17. Salamat S, Ismail KMK, O'Brien S. Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecol Reprod Med*, 2008; 18 (2):29-32.
18. Wihlback AC, Sundstrom-Poroma I, Backstrom T. Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186 (3):388-401.
19. Giugliano D, Torella R. Prostaglandin E1 inhibits glucose-induced insulin secretion in man. *Prostaglandins Med*, 1978; 1 (2): 165-6.
20. Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Int J Psychiatry Med*, 1993;23 (1):1-27.
21. Sule ST, Umar HS, Madugu NH. Premenstrual symptoms and dysmenorrhoea among Muslim women in Zaria, Nigeria. *Ann Afr Med*, 2007; 6 (2), 68-72.

22. Vichnin M., Freeman EW, Lin H, Hillman J, Bui S. Premenstrual syndrome (PMS) in adolescents: severity and impairment. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2006;19 (6):397-402.
23. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65 (10):1314-22.
24. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, 1998; 155(9):1234-40.
25. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 2010; 19 (11): 195.
26. Bianco V, Cestari AM, Casati D, Cipriani S, Radici G, Valente I. Premenstrual syndrome and beyond: lifestyle, nutrition, and personal facts. *Minerva Ginecol*, 2014; 66 (4):365-75.
27. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med*, 1999;8 (2):122-8.
28. Hormes JM, Rozin P. Perimenstrual chocolate craving. What happens after menopause? *Appetite*, 2009;53 (2):256-9.
29. Zellner DA, Garriga-Trillo A, Centeno S, Wadsworth E. Chocolate craving and the menstrual cycle. *Appetite*, 2004;42 (1):119-21.
30. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich AJ, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med*, 2005;165 (11):1246-52.
31. Cross GB, Marley J, Miles H, Willson K. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr*, 2001; 85 (4): 475-82.
32. Cheikh Ismail LI, Al-Hourani H, Lightowler HJ, Aldhaheeri AS, Henry CJ. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates. *Ann Nutr Metab*, 2009; 54 (2):124-8.
33. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav*, 2008; 54 (1), 185-93.
34. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe, Kohri T et. al. Dietary glycemic index is associated with decreased premenstrual symptoms in young Japanese women. *Nutrition*, 2008; 24 (6): 554-61.
35. Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health*, 2011; 8:2.
36. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem*, 1996; 66 (4):1582-91.
37. Sohrabi N, Kashanian M, Ghafoori SS, Malakouti SK. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome: "a pilot trial". *Complement Ther Med*, 2013;21(3):141-6.
38. Nagata C, Hirokawa K, Shimizu N, Shimizu H. Soy, fat and other dietary factors in relation to premenstrual symptoms in Japanese women. *Bjog*, 2004; 111 (6): 594-9.
39. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*, 2013; 177 (10):1118-27.
40. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, Johnson SR, Chasan-Taber L, Ronnenberg Ag, et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*, 2011;93 (5): 1080-6.

41. Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarins SE, Micka AE, Ronnenberg AG. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010;121 (1-2):434-7.
42. Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2016;21(2):159-64.
43. London RS, Sundaram GS, Murphy L, Goldstein PJ. Evaluation and treatment of breast symptoms in patients with the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 1983; 28 (8):503-8.
44. London RS, Sundaram GS, Murphy L, Goldstein PJ. The effect of alpha-tocopherol on premenstrual symptomatology: a double-blind study. *J Am Coll Nutr*, 1983;2 (2):115-22.
45. London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of Alpha-Tocopherol in the treatment of the Premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 1987; 32(6):400-4
46. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium. *J Am Coll Nutr*, 2000;19 (2): 220-7.
47. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeysekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium Supplementation Alleviates Premenstrual Symptoms of Fluid Retention. *J Women's Health*, April 2009, 7(9): 1157-1165. doi:10.1089/jwh.1998.7.1157.
48. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med*, 1983 Jul;28(7):446-64.
49. Kia S, Amani R, Cheraghian B. The Association between the Risk of Premenstrual Syndrome and Vitamin D, Calcium, and Magnesium Status among University Students: A Case Control Study. *Health Promot Perspect*, 2015; 5(3):225-30.
50. Sunar F, Baltaci AK, Ergene N, Mogulkoc R. Zinc deficiency and supplementation in ovariectomized rats: their effect on serum estrogen and progesterone levels and their relation to calcium and phosphorus. *Pak J Pharm Sci*, 2009; 22 (2):150-4.
51. Halbreich U, Petty F, Yonkers K, Kramer GL, Rush AJ, Bibi KW. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 1996; 153(5):718-20.
52. British Dietetic Association Food Fact Sheet Premenstrual Syndrome. <https://www.bda.uk.com/foodfacts/pms>. Erişim tarihi: 10.12.2016.
53. Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr*, 2005;93 (5):731-9.
54. Lee SY, Bae YJ, Lee SY, Choi MK, Choe SH, Sung CJ. The effect of soy isoflavone on sex hormone status and premenstrual syndrome in female college students. *Korean J Nutr*, 2005; 38(3): 203-10.



## TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

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

Makale Türü/Article Type:

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

Makale Başlığı/Article Entitled : .....

Sayın Editör,

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

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

Dear Editor,

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

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

(...1) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...2) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...3) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...4) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

(...5) ..... İmza/Signature : .....

Yazışma Adresi/Corresponding Address : .....

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

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

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

TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

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

Tel/Phone : +90 312 565 55 79

Faks/Fax : +90 312 565 55 91

e-posta/e-mail : thsk.thdbd@saglik.gov.tr

