

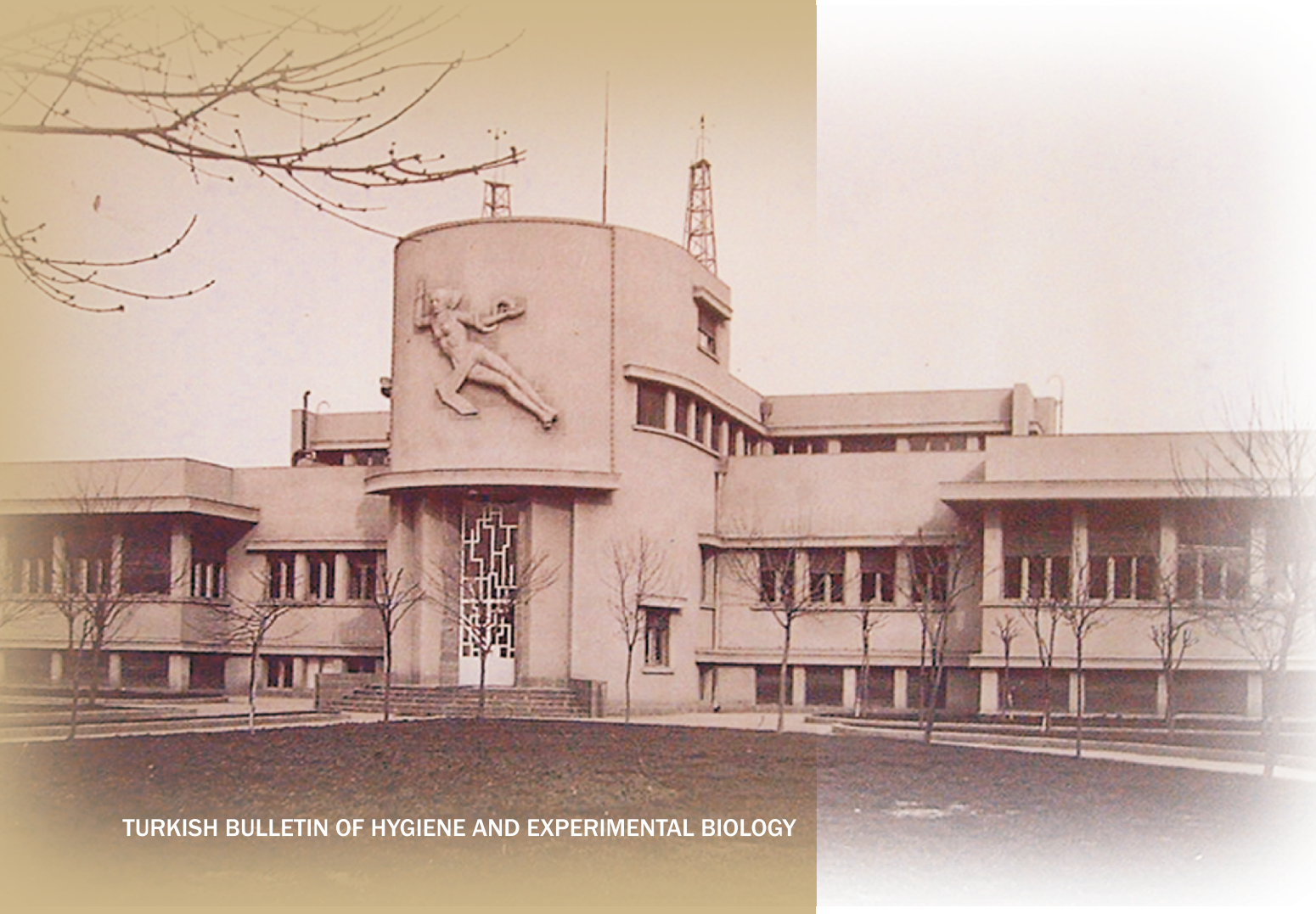


T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 70 ■ Sayı/Number 2 ■ Yıl/Year 2013





T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

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

ISSN 0377-9777 (Basılı / Printed)

ISSN 1308-2523 (Çevrimiçi / Online)

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 70 ■ Sayı/Number 2 ■ Yıl/Year 2013

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND
EXPERIMENTAL BIOLOGY

Turk Hij Den Biyol Derg



TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

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

Turan BUZGAN, Başkan (President)

İDARİ KURUL / ADMINISTRATIVE BOARD

Hasan IRMAK
Mehmet Ali TORUNOĞLU
Bekir KESKİNKILIÇ
Halil EKİNCİ
Zeki KORKUTATA

EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Yavuz UYAR

EDİTÖR YARDIMCILARI / DEPUTY EDITORS

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

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

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

TEKNİK KURUL / TECHNICAL BOARD

Aysel AKINCI
Ahmet Murad BAYRAM
Murat DUMAN
Zeynep KÖSEOĞLU
Selahattin TAŞOĞLU

TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

ANKARA-TÜRKİYE

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

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu / Public Health Institution of Turkey
Destek Hizmetleri / Supportive Services
Satınalma ve İdari İşler Daire Başkanlığı /
Purchasing and Administrative Affairs Department

Baskı ve Cilt / Press and Binding :

Kayıhan Ajans
Hoşdere Cad. No: 201/9 Çankaya-ANKARA
Tel: +90 312 442 72 72
e-posta: kayihanajans@gmail.com

Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

2013

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZMI, Sweden

Anna PAPA, Greece

Aziz SANCAR, USA

Cristina DOMINGO, Germany

Daniel MOTLHANKA, Botswana

Dwight D. BOWMAN, USA

Isme HUMOLLI, Kosovo

Isuf DEDUSHAJ, Kosovo

Iva CHRISTOVA, Bulgaria

Johan LINDH, Sweden

Kosta Y. MUMCUOĞLU, Israel

Manfred WEIDMANN, U.Kingdom

Paul HEYMAN, Belgium

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Cuba

Sıraç DİLBER, Sweden

Susana RODRIGUEZ-COUTO, Spain

Takashi AKAMATSU, Japan

Varalakshmi ELANGO, India

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Ahmet KART, Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADILOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Arsun ESMER, Ankara

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Ayhan FİLAZİ, Ankara

Aykut ÖZKUL, Ankara

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Çorum

Banu ÇAKIR, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Ankara

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Çağatay GÜLER, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ARSLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, Ankara

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Duygu TUNCER, Ankara

Dürdal US, Ankara

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fatih KÖKSAL, Adana

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

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

Gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallar aranır:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11- Makale yazımında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

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

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

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

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

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

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

Bulgular: Sadece elde edilen bulgular açık bir şekilde belirtilmelidir.

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

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

Kaynaklar: Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımı ile ilgili aşağıda örnekler verilmiştir. Daha detaylı bilgi için "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997; 277: 927-934) (<http://www.nejm.org/general/text/requirements/1.htm>) bakılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12- Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

13- Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

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

Manuscripts are sought according to the following rules:

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

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

- The title should be short and in capital.
- The short title should not exceed 40 characters.
- Occupational titles can be stated without the use of academic titles.
- If the article is written by multiple authors and the authors working in the same Department, than according to their institutional orders, numbers should be given after their surname (e.g., Duman1, Yılmaz2, Çetin1,).

e) Studies supported by a fund or organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.

f) Articles presented in a conference / symposia must be mentioned with the type of presentation in footnotes or in the acknowledgements.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Key words should be given under Turkish and English.

The number of keywords should be between 3-8 and the terminology of the Medical Subjects Headings (Index Medicus Medical Subject Headings-MeSH) should be used. These MeSH terms can be found at the following Internet address: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

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

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

Results: The findings should be stated clearly.

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

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

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

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

• Example of standard journal article: Demirci M, Celebrity M, Sahin U. A case of hydatid cyst diagnosed by kinyoun staining of lung bronco-alveolar fluid. *Türkiye 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 papers: Entrala E, Mascaro C. New structural findings in *Cryptosporidium parvum* oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October, 10-14, Izmir-Turkey. 1994.

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

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

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

b) In reviews, it is preferred to have not more than two authors. Author(s) must have done research and published articles previously on this subject; they should discuss their experience and use as reference in the review. Reviews should have Turkish and English titles, abstracts and key words.

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

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

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

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

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Public Health Institution of Turkey

Tel : +90 312 565 55 79

Fax : +90 312 565 54 55

e-mail : turkhijyen@thsk.gov.tr

TÜRK HİJYEN VE DENEYSSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

YAYIN İLKELERİ

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

YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

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

EDITORIAL POLICY

- The Turkish Journal of Hygiene and Experimental Biology, is a publication of the Public Health Institution of Turkey. The Journal is published every other three months and one volume consist of four numbers.
- The journal publishes microbiology, immunology, pharmacology, toxicology, parasitology, entomology, biochemistry, food safety, environmental health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology and genetics in the field of original research, case reports, reviews, and letters to the editor. Articles are published in Turkish and English.
- Articles which are not previously published in another journal or are not currently under evaluation elsewhere can be published in the journal.
- Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released when received at least two positive opinions from the Scientific Committee members. Those committees have the authority to make all corrections and abbreviations but not to change the content of the article.
- The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles.
- The authors should obey the ethics of research and publication.
- The copyright of the article published in the Bulletin of Experimental Hygiene belongs to the Journal. Copyright fee is not paid to the authors.

CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

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

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne
www.turkhijyen.org adresinden online olarak makale gönderilebilir.

Submissions can be made online at the address www.turkhijyen.org
to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi;

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

tarafından dizinlenmektedir.

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

İLETİŞİM

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. Nu: 55

Tel: 0312 565 55 79

e-posta: turkhijyen@thsk.gov.tr

www.turkhijyen.org

CORRESPONDENCE

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

Refik Saydam Yerleşkesi 06100 Sıhhiye/ANKARA

Faks: 0312 565 54 55

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

■ Araştırma Makalesi

1. Antalya ili gıda çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve MRSA oranlarının üç farklı yöntem kullanılarak incelenmesi

Nevgün SEPİN-ÖZEN, Şenay TUĞLU-ATAMAN, Derya SEYMAN, Hilal ALDAĞ, Mestan EMEK

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.83702

51 - 58



2. Adana Hıfzıssıhha Enstitüsüne Ocak 2007 ile Aralık 2011 arasında gönderilen boğma rakı çeşitlerindeki metanol miktarının incelenmesi

Zöhre Seray DÖNDERİCİ, Aytaç DÖNDERİCİ, Mustafa SAYAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.17363

59 - 64



3. *Francisella tularensis* antikorları ile *Brucella* çapraz reaksiyonlarının araştırılması

Selçuk KILIÇ, Bekir ÇELEBİ, Yasemin BAYRAM, Burak ÇİTİL

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.70893

65 - 70



■ Olgu Sunumu

4. İzole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit: olgu sunumu

Selim SAYIN, Erol ARSLAN, Şeref DEMİRBAŞ, Nazire Gökçe SOMAK, Gürhan TAŞKIN, Kenan SAĞLAM

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.87609

71 - 74



■ Derleme

5. İnsektisit zehirlenmeleri ve Türkiye'deki durumun değerlendirilmesi

Gülru ÖZKAYA, Ayçe ÇELİKER, Belma KOÇER-GİRAY

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.05935

75 - 102



6. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri

Seray KABARAN, Aylin AYZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.48039

103 - 112



7. İnsan toksokariyazı

Mehmet Burak SELEK, Orhan BAYLAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.04875

113 - 134



CONTENTS

Original Article

1. Investigation of nasal *Staphylococcus aureus* carriage and methicilin resistance rates with three different methods in food handlers working at Antalya

Nevgün SEPİN-ÖZEN, Şenay TUĞLU-ATAMAN, Derya SEYMAN, Hilal ALDAĞ, Mestan EMEK

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.83702

51 - 58



2. Determination of the amount of methanol in the variety of "bogma raki" sent to Adana Hygiene Institute between January 2007 and December 2011

Zöhre Seray DÖNDERİCİ, Aytaç DÖNDERİCİ, Mustafa SAYAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.17363

59 - 64



3. Investigation of cross-reactions with *Francisella tularensis* antibodies to *Brucella*

Selçuk KILIÇ, Bekir ÇELEBİ, Yasemin BAYRAM, Burak ÇİTİL

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.70893

65 - 70



Case Report

4. Isolated unilateral inguinal tuberculous lymphadenitis: case report

Selim SAYIN, Erol ARSLAN, Şeref DEMİRBAŞ, Nazire Gökçe SOMAK, Gürhan TAŞKIN, Kenan SAĞLAM

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.87609

71 - 74



Review

5. Evaluation of insecticide poisoning and the cases in Turkey

Gülru ÖZKAYA, Ayçe ÇELİKER, Belma KOÇER-GİRAY

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.05935

75 - 102



6. Effects of vitamins B12, folic acid, A, D, E and C on maternal and fetal health

Seray KABARAN, Aylin AYAZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.48039

103 - 112



7. Human Toxocariasis

Mehmet Burak SELEK, Orhan BAYLAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.04875

113 - 134



Antalya ili gıda çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve MRSA oranlarının üç farklı yöntem kullanılarak incelenmesi *

Investigation of nasal *Staphylococcus aureus* carriage and methicilin resistance rates with three different methods in food handlers working at Antalya

Nevgün SEPİN-ÖZEN¹, Şenay TUĞLU-ATAMAN¹, Derya SEYMAN², Hilal ALDAĞ¹, Mestan EMEK¹

ÖZET

Amaç: Tüm dünyada *Staphylococcus aureus*'un nazal taşıyıcılığı giderek artan oranda rapor edilmektedir. *S.aureus* enterotoksinleri yoluyla gıda kaynaklı zehirlenmelere neden olabilmektedir. *S.aureus*'un asemptomatik taşıyıcılığı özellikle gıda sektöründe çalışanlarda besin zehirlenmeleri ve duyarlı kişilere bakterinin geçişi açısından kaynak oluşturmaktadır. Stafilkokal besin zehirlenmesi her ne kadar kendini sınırlayan enfeksiyona yol açsa da bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Metisilin direncinin de zaman içinde artışı dikkate alındığında nazal taşıyıcıların belirlenmesi halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Giderek artan bir endişe de MRSA enfeksiyonlarının sağlıklı kişilerde sıkça görülmeye başlamasıdır. Bu çalışmada Antalya ili gıda sektörü çalışanlarında nazal taşıyıcılık ve metisiline direnç oranlarının sefoksitin, oksasilin disk difüzyon yöntemi ve BBL CHROMAGAR MRSA II besiyeri ile saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Eylül 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında Antalya Hıfzıssıhha Enstitüsü (ANHEM)'ne başvuran toplam 15.600 kişinin portör muayeneleri sırasında nazal sürüntü örnekleri alınarak geleneksel biyokimyasal tekniklerle *S.aureus* suşları tanımlanmıştır. Metisilin direnci Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI)

ABSTRACT

Objective: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is increasingly reporting from all over the world. *S.aureus* is known for causing food poisoning through the production of enterotoxins. Asymptomatic carriage of *S.aureus* especially in food handlers can be the source of food poisoning and transmission of this bacterium to other susceptible persons. Generally staphylococcal food poisoning is self-limiting process but can lead to serious infections on immunocompromised patients. According to the increase of methicilin resistance rates determining of nasal carriage becomes an important process on health care settings. A growing concern is the emergence of MRSA infections in patients with no apparent risk factors. In this study we aimed to determine nasal carriage of *S.aureus* and methicilin resistance rates with BBL CHROMAGAR MRSA II medium and oxacilin and cefoxitin disc diffusion test.

Methods: Between September 2009 and April 2010, 15.600 nasal cultures were taken from food handlers working at different region of Antalya during their routine carrier inspection process in Antalya Hıfzıssıhha Institute (ANHEM). *S.aureus* isolates were identified with traditional biochemical techniques. Methicilin resistance were determined with disc diffusion method using cefoxitin and oxacilin discs according

* Bu çalışma I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

¹ Antalya Halk Sağlığı Laboratuvarı, ANTALYA

² Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ANTALYA



İletişim / Corresponding Author : Nevgün SEPİN-ÖZEN

Antalya Halk Sağlığı Laboratuvarı, ANTALYA

Tel : +90 242 237 03 90

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

Geliş Tarihi / Received : 08.03.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 23.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.83702

Sepin-Özen N, Tuğlu-Ataman Ş, Seyman D, Aldağ H, Emek M. Antalya ili gıda çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve MRSA oranlarının üç farklı yöntem kullanılarak incelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 51-8.

önerileri doğrultusunda oksasilin ve sefoksitin diskleri kullanılarak belirlenmiş ve suşlar eş zamanlı olarak BBL CHROMAGAR MRSA II besiyerine ekilerek besiyerinin duyarlılığı ve özgüllüğü belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 526 (%3.37) kişinin burun kültüründen *S.aureus* izole edilmiştir. Nazal *S.aureus* üremesi saptanan toplam 526 kişinin 125 (%23,8)'ini kadın çalışan, 401 (%76,2)'ini erkek çalışan oluşturmaktadır. Bu suşlardan 28 tanesi (%5,3) MRSA (metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*) olarak tanımlanmıştır. BBL CHROMAGAR MRSA II besiyerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %85,72 ve %99 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Sağlıklı taşıyıcılar toplumda *S.aureus*'un yayılımında önemli rol oynarlar. Gıda sektörü çalışanlarında *S.aureus*'un nazal taşıyıcılık oranları yüksek seyretmektedir. Gıda çalışanlarının periyodik sağlık kontrollerinden geçirilerek taşıyıcılığın belirlenmesi, gıda üretim tüketim zincirindeki bulaş riskini azaltılması besin kaynaklı hastalıkların önlenmesinde en etkili yollardan biridir.

Anahtar Kelimeler: *S.aureus*, gıda çalışanları, burun taşıyıcılığı, metisilin direnci

to CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute) recommendations and also isolates were recultured on BBL CHROMAGAR MRSA II medium. The sensitivity and specificity of chromogenic medium was determined.

Results: A total of 526 (3,37%) *S.aureus* strains were isolated from 125 (23.8%) female and 401 (76.2%) male food handlers. 28 strains were detected as MRSA (5.3%). The sensitivity and specificity of BBL CHROMAGAR MRSA II medium was found 85.72% and 99% respectively.

Conclusion: Healthy carriers of *S.aureus* strains have an important role in the dissemination of this bacterium. Nasal carriage rate of *S.aureus* in food handlers remains high. Determination of nasal carriage rate in food handlers with regular periodic health examination which reduces the risk of transmission at food production-consumption chain is one of the most effective ways to prevent food-borne diseases

Key Words: *S.aureus*, food handlers, nasal carriage, methicilin resistance

GİRİŞ

Gıda kaynaklı hastalıklar toplumun her kesiminden ve her yaştaki bireyi etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Gıda kaynaklı enfeksiyonlar sporadik vaka olarak görülebileceği gibi kontamine gıda kaynaklı, birden fazla kişiyi etkileyen salgınlar şeklinde de görülebilir (1, 2). Yapılan araştırmalarda gıda kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık üçte birinin bakteriyel etkenler olduğu saptanmıştır.

Bakteriyel etkenlerden *Salmonella* sp. ilk sırada iken *Staphylococcus aureus*'un onu takip ettiği belirlenmiştir (2, 3). *S.aureus* en fazla burun ve boğaz boşluğundan, insan ve hayvan dışıklarından, ciltte apseleri yaralardan ve aknelere yoğun olarak izole edilir. Ön burun boşlukları, havalanmanın ve nemin fazla olmasından dolayı *S.aureus* yerleşimi için uygun bir bölgedir (1, 2). Stafilokok enfeksiyonlarının bilinen en önemli risk faktörlerinden biri nazal *S.aureus* taşıyıcılığıdır. Üreticiden tüketiciye uzanan tedarik dağıtım zincirinde özellikle gıda sektöründe çalışan taşıyıcılar hem kendileri hem de çevreleri için *S.aureus*'a

bağlı besin zehirlenmelerinin önemli kaynağıdır. Sağlıklı kişilerde stafilokokal besin zehirlenmesi her ne kadar kendini sınırlayan enfeksiyona yol açsa da hem bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmesi hem de epidemik bulaş açısından önem taşımaktadır.

Stafilokoklardaki direnç paternlerinde yıllar içinde değiştiği göz önüne alındığında gıda sektörü çalışanlarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığının belirlenmesi gıda kaynaklı enfeksiyonları önlemede etkili olmaktadır. Antalya İli Türkiye'nin en önemli turizm merkezlerinden biridir. Bu bölgede gıda sektöründe çalışanların çok olmasından dolayı portör tarama testleri yoğun olarak yapılmaktadır. Bu çalışmamızda Eylül 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında kurumumuza portör tarama testi için başvuran gıda sektörü çalışanlarında, *S.aureus* nazal taşıyıcılığı ve bu suşlarda metisiline direnç oranlarının sefoksitin, oksasilin disk difüzyon yöntemi ve BBL CHROMAGAR MRSA II besiyeri ile saptanması amaçlanmıştır.

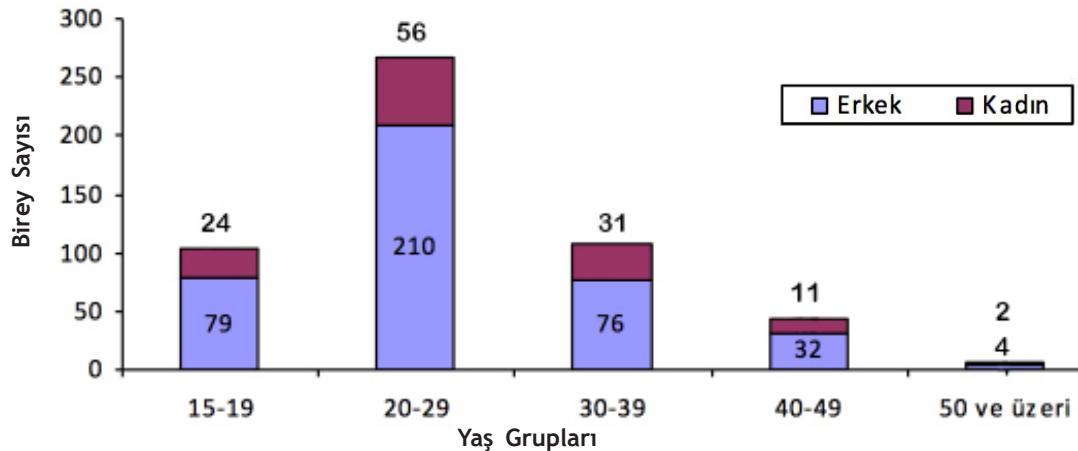
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Antalya ve civarında farklı gıda sektöründe çalışan ve Eylül 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında Antalya Hıfzıssıhha Enstitüsü (ANHEM)'ne portör muayenesi için başvuran toplam 15.600 kişiden alınan nazal sürüntü örnekleri incelenmiştir. Örnekler, steril serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril pamuklu eküvyonun her iki burun ön deliğine sokulup 3-5 kez çevrilmesi suretiyle alındıktan sonra, %5'lik koyun kanlı agar besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında şüpheli kolonilerden Gram boyama, katalaz, koagülaz (Staphylase test, Oxoid, UK) ve tüp koagülaz testleri uygulanmıştır. *S.aureus* olarak tanımlanan izolatların sefoksitin ve oksasilin duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Steril serum fizyolojik içinde üreyen kolonilerden 0.5 Mc Farland bulanıklık standardına uygun olarak süspansiyonlar hazırlanıp Müeller Hinton agar besiyerine ekim yapılmıştır. 1 µg oksasilin ve 30 µg sefoksitin (BD, USA) diskleri konularak 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra oksasilin için ≥ 13 mm zon çapı olanlar duyarlı, 11-12 mm olanlar az duyarlı, < 11 mm olanlar dirençli, sefoksitin için ≥ 22 mm zon çapı olanlar duyarlı, ≤ 21 mm olanlar dirençli olarak değerlendirilmiştir. Referans suş olarak ATCC 29213 kullanılmıştır. İzolatlar tanımlandıktan

sonra ayrıca BBL CHROMAGAR MRSA II (BD, USA) besiyerine pasajlanarak sonuçlar değerlendirilmeye alınmıştır. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için bağımsız gruplarda t testi, oransal farklılıkları karşılaştırmak için kıkare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 15600 kişiden nazal sürüntü örneği alınmış olup, 526 (%3,37) kişinin burun kültüründen *S.aureus* izole edilmiştir. Bu şuşlardan 28 tanesi (%5,3) MRSA (Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*) olarak tanımlanmıştır. Nazal *S.aureus* üremesi saptanan toplam 526 kişinin 125 (%23,8)'ini kadın çalışan, 401 (%76,2)'ini erkek çalışan oluşturmaktadır. Çalışanların yaş dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. Çalışanların yaşları 16 ile 63 yaş arasında olup genel yaş ortalaması $26,83 \pm 8,4$ olarak bulunmuştur. Erkeklerde yaş ortalaması $26,65 \pm 8,27$ kadınlarda $27,41 \pm 8,27$ dir. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Taşıyıcıların %50,8'i 20-29 yaş grubundadır (Grafik 1). Sefoksitin dirençli bulunan 28 suşun 25'i oksasiline dirençli 2'si az duyarlı, bir tane suş ise oksasilin duyarlı olarak saptanmıştır. Direnç oranları cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (1, kıkare = 0,37 $p > 0,05$). 30 yaş altı ve üzeri olarak yaş grupları kategorize edilip



Grafik 1. Burun kültüründen *S.aureus* izole edilen kişilerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı (n=525)

direnç oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Grafik 2, $kikare = 0,84$ $p > 0,05$). *S.aureus* olarak tanımlanan 526 örnek BBL CHROMAGAR MRSA II besiyerine ekim yapılarak değerlendirilmiş, sefoksitin dirençli 28 suşun 24 tanesi kromojenik besiyerinde koyu pembe mor renkli saptanmış, 4 tanesi ise renksiz olarak saptanarak, besiyerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %85,72 ve %99 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Burun kültüründen *S.aureus* izole edilen kişilerde cinsiyete göre metisilin direncinin dağılımı (ANHEM 2009-2010)

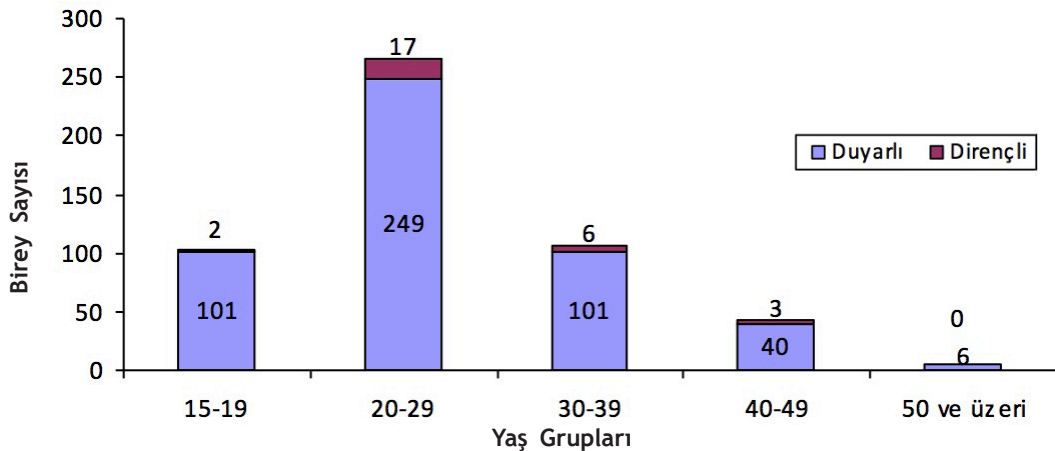
Direnç Durumu/ Cinsiyet	Dirençli		Duyarlı		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Erkek	20	5,0	381	95,0	401	100
Kadın	8	6,4	117	93,6	125	100
Toplam	28	5,3	498	94,7	526	100

TARTIŞMA

S.aureus, hem insanlarda hem de hayvanlarda kolonize olabilen, iyi huylu deri enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar çeşitli klinik tablolarla seyredabilen enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmadır (1,4).

Sağlıklı kişilerde *S.aureus*'un nazal taşıyıcılığı en yoğun çocukluk yaş döneminde olmakla birlikte genel popülasyonda %10-50 arasında değişmektedir ve taşıyıcılarda otoenfeksiyon sık görülür. Pürülan drenajı olan kişiler en önemli epidemik bulaş kaynağıdır (5, 6).

Gıda sektöründe çalışan kişilerin herhangi bir gıdanın hazırlanması, depolanması veya dağıtılması sırasında o gıdanın söz konusu mikroorganizmalarla bulaşma olasılığını arttırmakta, kontamine edilen gıdalar ise besin zehirlenmesine neden olmaktadır. Stafilokokal besin zehirlenmesi enterotoksinlerin alınmasıyla oluşan, genellikle kendini sınırlayan ve tedavisinde antibiyotik kullanılmayan bir hastalıktır (5-7). Amerika da *S.aureus*'a bağlı rapor edilmeden görülen besin zehirlenmelerinin yaklaşık 185 000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir ve kontamine besinlerle oluşmuş zehirlenmelerin yılda yaklaşık olarak %14-20'sini oluşturarak akut besin zehirlenmeleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (7). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, hastaneye besin zehirlenmesi nedeniyle başvuran 114 kişinin yediği kuru fasulyede *Clostridium perfringens*, salatadan ise *S.aureus* üremesi saptanmıştır (10). Ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede de *S.aureus*'a bağlı besin zehirlenmelerinin çoğunlukla kendini sınırlayan klinikle seyretmesi bazı vakaların sağlık merkezlerine ulaşmamasına neden olduğundan ve bildirilmediğinden gerçek istatistik veriler tam olarak bilinmemektedir.



Grafik 2. Burun kültüründen *S.aureus* izole edilen kişilerin yaş grupları ve metisilin direncine göre dağılımı (ANHEM 2009-2010, n=525)

Ülkemizden yapılan çalışmalarda gıda sektörü çalışanlarında Kütahya’da %7,1 (9), Erzurum’da %33, Şanlıurfa’da %23,1, Konya’da %15,3 oranında saptanırken çalışmamızda *S.aureus*’un nazal taşıyıcılık oranı %3,37 olarak saptanmıştır (10). Antalya bölgesinde otellerde çalışan gıda işçilerindeki *S.aureus*’un nazal taşıyıcılık oranı %10,2 olarak saptanmıştır (11). Nazal taşıyıcılık birçok çalışmayla uyumlu olarak ileri yaş grubundan çok genç erişkin döneminde ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Amerika’da gerçekleştirilen bir çalışmada huzurevinde yaşayan ve hospitalize edilen immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen *S.aureus*’a bağlı kan ve yara enfeksiyonlarının sebebinin huzurevini aralıklı olarak ziyaret eden asemptomatik taşıyıcı olduğu belirlenmiştir (9). Amerika’dan bildirilen bir okul salgınında ise *S.aureus* enterotoksin A ile kontamine olmuş jambonlardan yaklaşık yüz kişinin etkilendiği ve kontaminasyon kaynağının ise jambonları hazırlayan kişinin nazal *S.aureus* taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. Salgından sonra gıda denetçilerinin gıda çalışanlarına verdiği eğitim sonrasında bazı çalışanların gıda hazırlanması sırasında işlemleri yeterince bilmediği ve bunun besin kaynaklı enfeksiyonlarda büyük rol oynayabileceği düşünülmüştür (12).

MRSA’larla oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlanmakta mortalite ve morbidite artmaktadır. Stafilokoklarda metisilin direnci, *mecA* geni tarafından kodlanan penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a) proteininin üretimi sonucu ortaya çıkmaktadır. *mecA* geninin heterojen ekspresyonu nedeniyle, metisilin direncinin fenotipik olarak gösterilmesi halen bir sorun oluşturmaktadır (1, 5, 13). Sefoksitin veya oksasiline duyarlılığının disk difüzyon, sıvı mikrodilüsyon ya da oksasiline agar tarama testleri ile belirlenmesi, CLSI tarafından önerilen fenotipik yöntemlerdir (14). Sefoksitin ve oksasiline metisilin direncini saptamadaki performanslarının karşılaştırıldığı birçok çalışmada sefoksitin ve oksasiline duyarlılıkları ve özgüllükleri (% 90-100) birbirine yakın ve sefoksitin özellikle heterojen dirençli suşların saptanmasında *mecA* için daha iyi ve hızlı bir indükleyici olduğu düşünülmekte ve metisilin direncini belirlemede oksasiline alternatif olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (13-16). Metisilin direncinin saptanmasında kullanılmak

üzere çeşitli ticari kromojenik besiyerleride geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kromojenik besiyerlerinin konvansiyonel besiyerlerine göre etken patojenleri daha kısa sürede saptama ve karışık kültürlerden ayırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (13-16).

Çalışmamızda sefoksitin dirençli bulunan 28 suşun 25’i oksasiline dirençli 2’si az duyarlı, bir tane suş ise oksasiline duyarlı olarak saptanmıştır. *S.aureus* olarak tanımlanan 526 örnek BBL CHROMAGAR MRSA II besiyerine ekim yapılarak değerlendirilmiş, besiyerinin duyarlılık ve özgüllüğü birçok çalışmayla uyumlu olarak sırasıyla %85,72 ve %99 olarak bulunmuştur (17-20).

Sağlıklı yaşamın dinamiğinde beslenme en önemli faktörlerdendir. Bu nedenle gıda sektöründe çalışanlarda taşıyıcılığın belirlenmesi gıda kaynaklı enfeksiyonları önlemede etkili olmaktadır. Gıda sektöründe çalışan kişilere işe girişte ve çalışırken belli dönemlerde olmak üzere bazı tetkiklerin yapılma zorunluluğunu içeren genelge ve yönetmelikler vardır. Ülkemizde Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 126. Maddesine göre düzenlenen T.C Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, “Portör Muayenelerine Esas Laboratuvar Tetkikleri’ne İlişkin Genelge” (27.01.2005 / 1059) ile yılda en az bir kez burun ve boğaz sürüntüsünden *S.aureus* taşıyıcılığı yönünden sıhhi rapor almak zorunluluğu vardır.

MRSA enfeksiyonları son yıllara kadar hastane enfeksiyonu ile önemini sürdürürken; toplum kökenli MRSA’lar da gerek patojenesi, gerekse yol açtığı hastalıklar nedeniyle gittikçe önem kazanmış ve tüm dünyada bu konuda pek çok araştırma yayınlanmaya devam etmektedir. Stafilokoklarla ilgili endişe verici bir durum da toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarının hiç bir risk faktörü olmayan kişilerde sıklıkla görülmeye başlamasıdır. Toplum kökenli MRSA enfeksiyonları daha önce hikayesi olmayan çocuklarda kan dolaşımı enfeksiyonları şeklinde gösterilmiştir (21). Birçok ülkede toplum kökenli MRSA suşlarının etkiledikleri hastaların hastaneye yatmasıyla bu suşların hastane ortamına göç etmesi ile ilgili endişeler başlamıştır. Moran ve ark. Los Angeles bölgesi acil servislerine tedavi için başvuran deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu hastalardaki toplum kökenli MRSA olgularının oranı 2001’de %29’dan 2003 ve 2004’te

%64'e yükseldiğini bildirmiştir (22). Halk sağlığı anlamındaki en önemli endişe, bu suşları normal florasının bir parçası olarak taşıyan insanların genel popülasyondaki oranı arttıkça, klinik enfeksiyonların bu suşlardan birine atfedilmesi olasılığının da artmasıdır. Bu nedenle gıda taşıyıcılarındaki MRSA taşıyıcılığının belirlenmesi suşların yayılımını önleyerek, salgınların azaltılmasında etkili olmaktadır. 2008'de Arjantin'den bildirilen kuru fasulye salgınının incelenmesiyle hem sindirilmiş hem de hazır gıdalarda etken patojen olarak sadece *S.aureus* üremesi saptanmıştır. Salgın kaynağının gıdanın hazırlanmasında görevli bir gıda işçisindeki toksin üreten aynı suşun nazal taşıyıcılığı olarak belirlenmiştir. (23). Kuveyt'te 500 gıda çalışanının taşıyıcılık açısından tarandığı bir çalışmada *S.aureus* taşıyıcılık oranı %26,8 olarak bulunurken bunların %86.6'sının enterotoksin ürettiği saptanmıştır. Enterotoksijenik tek bir taşıyıcının bile salgını başlatabileceği, ekonomik ve sosyal aktivite açısından kayıplara yol açabileceği bildirilmiştir (24). 2008 yılında Japonya'da öğrenci festivali sırasında meydana

gelen 65 kişinin etkilendiği salgında ise yemeklerin hazırlanmasında çalışan 25 öğrenciden iki tanesinde enterotoksin üreten *S.aureus* saptanmış ve gıdalarla bulaş/bulaştığı gösterilmiştir (25).

Sonuç olarak, gıdaların üretim, dağıtım, tüketim zincirinde her halkada oluşabilecek zehirlenme, bozulma gibi olumsuzlukların çok önemli bir kısmı, gıda üretimiyle uğraşanların gıda güvenliği ve kalite güvence sistemlerindeki hijyen sorunlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca toplum sağlığı açısından gıda üretilen yerlerin hijyeninin yanı sıra çalışanlarında kişisel hijyen uygulamalarına da dikkat edilmesi gerekmektedir. Tarama testlerinin gıda sektörü çalışanlarında düzenli aralıklarla yapılması, taşıyıcıların belirlenerek bulaş riskinin azaltılması, gıda üretim ve hazırlama konusundaki eğitimlerle çalışanların bilinçlendirilmesi ve toplum bilincinin artırılması gıda kaynaklı enfeksiyonların önlenmesindeki en etkili yollardır.

KAYNAKLAR

1. Bannerman TL, Peacock SJ. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington. ASM Press, 2007: 390-411.
2. Erkmen O. Gıda Mikrobiyolojisi. Ankara: 2010.
3. Panisello PJ, Rooney R, Quanticka PC, Rosalind SS. Application of foodborne disease outbreak data in the development and maintenance of HACCP systems. Int J Food Microbiol, 2000; 59 (3): 221-34.
4. Jonge R, Verdier JE, Havelaar AH. Prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* amongst professional meat handlers in the Netherlands March-July. 2008. Euro Surveill, 2010; 15:46.

5. Gorwitz R. Understanding the Success of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Causing Epidemic Disease in the Community. *J Infect Dis*, 2008; 197: 179-82.
6. Soares MJS, Tokumaru-Miyazaki NH, Noletto ALS, Figueiredo AMS. Enterotoxin production by *Staphylococcus aureus* clones and detection of Brazilian epidemic MRSA clone (11I:B:A) among isolates from food handlers. *J Med Microbiol*, 1997; 46: 214-21.
7. Jones TF, Kellum ME, Porter SS, Bell M, Schaffner W. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*, 2002; 8(1): 82-4.
8. Dorman V, Aslan S, Ceylan A, Küçük SN, Günel A, Sarı H ve ark. Aynı fabrikadan yemek alan iki inşaat firması işçilerinde meydana gelen toplu besin zehirlenmesi. *Dicle Med J*, 2010; 37(3): 248-53.
9. Gülbandır A. Kütahya yöresinde burun mukozasındaki *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2009; 18:1-6.
10. Durak Y, Aladağ MO, Uysal A, Akın D. Konya ve Civarı Gıda Sektöründe Çalışan İşçilerin Boğaz ve Burun Kültürlerindeki *Staphylococcus aureus* Dağılımı. *Selçuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 2010; 24(4): 30-2.
11. Erdoğan H, Arslan H. Otel personelinin burun boğaz kültüründe *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması ve risk faktörlerinin İrdelenmesi. *Klinik Dergisi*, 2011; 24(2): 90-3.
12. Richards MS, Rittman M, Gilbert TT, Opal SM, Debuono BA, Neill RJ et al. Investigation of a Staphylococcal Food Poisoning Outbreak in a Centralized School Lunch Program. *Public Health Rep*, 1993; 108(6): 765-71.
13. Özel G, Aslan V, Erdem Gb, Çağatay M, Şencan İ, Mert A. Stafitokoklarda Metisilin Duyarlılığının Belirlenmesinde Oksasilin, Sefoksitin, Seftizoksim ve Moksalaktam Disk Difüzyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2011; 45(2): 258-65.
14. Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008.
15. Cauwelier B, Gordts B, Descheemaeker P. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 µg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004; 23: 389-92.
16. Zhu LX, Zhang ZW, Wang C, Yang HW, Zhang Q, Cheng J. Evaluation of the CLSI cefoxitin 30-microg disk-diffusion method for detecting methicillin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Infect*, 2006; 12(10): 1039-42.
17. Vaerenbergh KV, Cartuyvels R, Coppens G, Frans J, Abeele AMV, Beenhouwer HD. Performance of a New Chromogenic Medium, BBL CHROMagar MRSA II (BD), for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Screening Samples. *J Clin Microbiol*, 2010; 48(4): 1450-51.
18. Havill NL, Boyce JM. Evaluation of a New Selective Medium, BD BBL CHROMagar MRSA II, for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Stool Specimens. *J Clin Microbiol*, 2010; 48(6): 2228-30.
19. Pape J, Wadlin J, Nachamkin I. Use of BBL CHROMagar MRSA Medium for Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Directly from Blood Cultures. *J Clin Microbiol*, 2006; 44(7): 2575-76.
20. Wendt C, Havill NL, Chapin KC, Boyce JM, Dickenson R, Eigne U et al. Evaluation of a New Selective Medium, BD BBL CHROMagar MRSA II, for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Different Specimens. *J Clin Microbiol*, 2010; 48(6): 2223-27.
21. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 344-9.
22. Moran GJ, Amii RN, Abrahamian FM, Talan DA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community acquired skin infections. *Emerg Infect Dis*, 2005; 11: 928-30.

23. Brizzio AA, Tedeschi FA, Zalazar FE. Description of a staphylococcal alimentary poisoning outbreak in Las Rosas, Santa Fe Province, Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 2011; 43(1): 28-32.
24. Al Bustan MA, Udo EE, Chugh TD. Nasal carriage of enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus* among restaurant workers in Kuwait City. *Epidemiol Infect*, 1996; 116: 319-22.
25. Kitamoto M, Kito K, Niimi Y, Shoda S, Takamura A, Hiramatsu T et al. Food poisoning by *Staphylococcus aureus* at a university festival. *Jpn J Infect Dis*, 2009; 62: 242-3.

Adana Hıfzıssıhha Enstitüsüne Ocak 2007 ile Aralık 2011 arasında gönderilen boğma rakı çeşitlerindeki metanol miktarının incelenmesi

Determination of the amount of methanol in the variety of "boğma rakı" sent to Adana Hygiene Institute between January 2007 and December 2011

Zöhre Seray DÖNDERİCİ¹, Aytaç DÖNDERİCİ¹, Mustafa SAYAN¹

ÖZET

Amaç: Boğma rakı; hurma, incir, dut ve erik gibi meyvelerden yapılmış anasonsuz bir tür rakıdır. Özellikle Adana, Mersin, Gaziantep, Hatay ve Kahramanmaraş çevrelerinde kaçak olarak üretilmektedir. Bu çalışmada Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü Gıda Kimya Laboratuvarına gelen, boğma rakılarda metanol miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Metanol distile alkollü içkilerin ana uçucu bileşiklerinden biridir. Metanol miktarının kontrolü toksik etkisi sebebiyle çok önemlidir. Bu araştırma, boğma rakılardaki metanol düzeyi hakkında bir fikir vermesi yönü ile önemlidir.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada toplam 37 boğma rakı örneği incelenmiştir. Numunelerin hacimsel alkol ve metanol miktarları belirlenmiştir. Bu çalışmada örneklerin metanol miktarının belirlenmesinde, direk enjeksiyonla alev iyonlaşma dedektörlü gaz kromatografi cihazı kullanılarak Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists (AOAC) yöntemi ile çalışılmıştır. Analizlerde hacimsel alkol miktarlarının belirlenmesinde ise Türk Standardı (TS) metodu kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada boğma rakı örneklerinin hacimsel alkol miktarları %4-48 arasında, ortalama olarak %33.95; metanol miktarları ise 24 ile 365 g/hL arasında, ortalama olarak 144.36 g/hL olarak bulunmuştur. Elde edilen veriler Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler

ABSTRACT

Objective: Boğma rakı is a kind of rakı without aniseed and made from passionfruit, figs, mulberries and plum. They are produced illegally, especially in Adana, Mersin, Gaziantep, Hatay and Kahramanmaraş circles. The aim of this study was to measure the methanol content of samples sent to Food Chemistry Laboratory of Adana Hygiene Institute between January 2007 and December 2011. Methanol is one of the main volatile compounds of distilled spirits. The control of methanol content is very important, because of its toxicity. This research is important to give an idea about the methanol degree in 'Boğma rakı'.

Methods: This retrospective study examined a total of 37 'boğma rakı' examples. Quantities of alcohol by volume of the samples and determined the amounts of methanol. In this study, the content of methanol of the samples was determined by direct injection with a gas chromatography-flame ionization detector according to the Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists (AOAC). Determination amount of alcohol by volume, Turkish Standard (TS) method is used in the analysis.

Results: The study sample quantities of alcohol by volume was 4% and 48% with an average of 33.95%; quantities of methyl alcohol was between 24 and 365 g/hL with an average of 144.36 g/hL. The data obtained was evaluated according to the definition of rakı in the Turkish

¹ Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü, Gıda Kimya Laboratuvarı, ADANA



İletişim/Corresponding Author: Zöhre Seray DÖNDERİCİ

Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü, Gıda Kimya Laboratuvarı, ADANA

Tel : +90322 458 26 01

E-posta/ E-mail : zseray@myynet.com

Geliş Tarihi / Received : 08.02.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 19.07.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.17363

Dönderici ZS, Dönderici A, Sayan M. Adana Hıfzıssıhha Enstitüsüne Ocak 2007 ile Aralık 2011 arasında gönderilen boğma rakı çeşitlerindeki metanol miktarının incelenmesi. Türk Hij Den Biol Derg, 2013; 70(2): 59-64.

Tebliğindeki rakı tanımına göre değerlendirilmiştir. Alınan sonuçlara göre örneklerin çoğunda metanol miktarı yüksek bulunmuştur. Hacimsel alkol miktarları ise olması gerekenden düşük bulunmuştur.

Sonuç: Kanun dışı yollarla hazırlanan ve piyasaya sürülen, metanol içeren alkollü içecekler ülkemizde metanol zehirlenmelerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Alkollü içkilerde metanol miktarı önemli bir kriterdir. Metanolün insan sağlığı için önemi çok büyüktür. Bu nedenle yasal olmayan yollarla yapılan üretimlerin kaçak üretilen diğer içkilerin ve kolonyaların da takibi ve halkın bilinçlendirilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Metanol, rakı, boğma rakı, alkol derecesi

Food Codex Distilled Alcoholic Beverage Regulation. According to the results obtained, methanol was found in much higher amounts in most of the samples. Quantities of alcohol by volume were found to be low.

Conclusion: Alcoholic beverages containing methyl alcohol which are prepared and launched in illegal ways is an important part of methanol poisoning in our country. The amount of methanol is an important criterion for alcoholic beverages. Methanol has enormous importance for human health. Therefore, these illegal products must be monitored and the public should be informed. It would also be useful to follow up other illegal spirits and cologne.

Key Words: Methanol, rakı, boğma rakı, alcohol degree

GİRİŞ

Son yıllarda yaşanan olaylar dikkate alındığında damıtık alkollü içkilerin bileşimlerinin saptanması büyük önem taşımaktadır. Kaçak içki kullanımı sonucundaki olumsuzluklar özellikle metanol miktarının araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Geleneksel Türk içkisi olma özelliğini 1930'lu yıllardan beri koruyan rakı, yurdumuzda üretilen damıtık alkollü içkilerin en önemlisidir (1). 2004 yılında devlet tekelinin kalkması ve yeni üretici firmaların devreye girmesi ile üretilen ve piyasaya sunulan Türk rakılarının kalitesi ve Türk Gıda Kodeksi'ne uygunlukları konusu son derece büyük önem taşımaya başlamıştır. 2005 yılında, kullandığı sahte rakıdaki metanol miktarı nedeni ile 23 kişinin ölmesi ve onlarca kişinin hastanelik olması konuyu önemli hale getirmiştir (2).

Ağız yolu ile metanol alındığında organizmada hızla emilerek dokuların su içeriği ile orantılı olarak vücuda dağılır. Metanolün %5-10'u solunum yoluyla akciğerler ve böbrek yoluyla idrar ile değişmeden atılır. %90-95'i ise karaciğerde bulunan

bir protein olan alkol dehidrogenaz enziminin etkisi ile oksitlenerek önce formaldehite daha sonrada formik aside dönüşür (3). Metanol toksik etkisini metabolitleri olan formaldehit ve formik asit aracılığıyla göstermektedir. Metanol ağızdan alındıktan yaklaşık 40 dakika ile 72 saat içerisinde görme bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi belirtileri ortaya çıkmaktadır (4).

Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliğine göre Türk Rakısı şöyle tanımlanmaktadır: Yalnızca suma veya tarımsal kökenli etil alkolle karıştırılmış sumanın 5.000 litre veya daha küçük hacimli geleneksel bakır imbiklerde anason tohumu ile ikinci kez damıtılmasıyla Türkiye'de üretilen ve alkol oranı %45-50 arasında değişen distile alkollü bir içkidir. Üründeki toplam alkolün %65'i sumadır. Hazırlanmasında rafine beyaz şeker kullanılır ve şeker miktarı en fazla 10 g/l'dir. Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliğine göre rakıda metanol miktarı hacmen %100 alkolün hektolitresinde 150 gramdan fazla olmamalıdır. Hacmen etil alkol miktarı ise en az %40 olmalıdır (5).

Avrupa Birliği yüksek alkollü içkiler standardına göre ise metanol miktarları şaraptan elde edilen damıtık alkolde 200 g/hL mA'yı, üzüm cibresinden elde edilen damıtık alkolde ise 1000 g/hL mA'yı geçmemelidir (6).

Adana, Hatay ve İçel gibi illerimizde kaçak olarak, önemli miktarda damıtık alkollü içki üretilmekte ve bu içki boğma rakı olarak adlandırılmaktadır. Boğma rakı, genel olarak bir kez damıtma sonucu elde edilen meyve alkolüdür. Boğma rakı üretiminde üzüm dışında hurma, incir, dut veya erik gibi mevsim meyveleri de kullanılmaktadır. Üretimde kullanılan şekerli hammaddeler parçalanır ve bidonlar içerisinde fermantasyona bırakılır. Fermantasyon süresi 10-35 gün arasında değişmektedir. Mayşe her gün karıştırılır. Fermantasyon süresi sonunda mayşe sıkılmadan doğrudan damıtma kazanlarına aktarılır. İstenirse bu aşamada anason ilave edilebilir. Damıtmada bakır kazanlar kullanılır. Kazanın ağzı sıkıca kapatılır. Kazan ateşlenir ve damıtma işlemi başlar. Buhar bir boru ile dışarı alınır ve soğuk su içerisinde geçirilerek yoğunlaştırılır. Elde edilen ürün basit bir damıtma sonucu elde edildiği ve damıtma sırasında baş, orta ve son ürünler ayrılmadığından, çok miktarda fermantasyon yan ürünü içermektedir. Belirtilen yörelerde oldukça fazla tüketilen boğma rakı, elde edilmiş şekli sağlık açısından sakıncalı olabilecek bu yan ürünlerin (özellikle metanol vb.) miktarının çokluğuna bağlı olarak risklerinin de gündeme getirmektedir (7).

Ülkemiz dışında da rakı benzeri damıtık alkollü içkiler üretilmektedir. Şarap pres atıklarından elde edilen 'Tsipouro'(8), Yunanlıların en popüler damıtık alkollü içkisi 'Ouzo'(9), dutun fermantasyonuyla elde edilen 'Mouro' (10), kaumaria meyvesinden elde edilen 'Koumaro'(11), Portekiz'in geleneksel içkisi olan 'Arbutus'(12), İspanya'da üretilen 'Orujo' (13) ve İtalyan damıtık alkollü içkisi 'Grappa'(14) nın ticari üretimlerinin yanı sıra ev yapımı üretimleri de bulunmaktadır.

Boğma rakıların hepsinin içim özellikleri farklıdır. Karakteristik olarak belirli bir standardı yoktur. Üretim itibarıyla bölgeler arası da bazı farklılıklar

göstermektedir. Ayrıca yapan ustalara göre de farklı lezzetler ortaya çıkmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada araştırma materyali olarak Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında gelen boğma rakı tabir edilen toplam 37 numune kullanılmıştır. Analize alınan numuneler laboratuvara barkotlu geldiği için hammadde orjinleri bilinmemektedir. Numunelerin hacimsel alkol miktarları ve metanol miktarları araştırılmıştır. Elde edilen sonuçların Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliğindeki rakı tanımına uygunluğu değerlendirilmiştir.

Örneklerin hacimsel alkol miktarlarında, elde edilen damıtıkta, piknometre kullanılarak yoğunluk belirlenmiş ve sonuçlar alkol çizelgelerinde yoğunluğa karşılık gelen % hacim olarak verilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar metanol miktarı hesaplamasında da kullanılmıştır (15).

Metanol tayininde alev iyonlaşma (FID) dedektörlü Hewlett Packard 5.890 marka gaz kromatografi cihazına HP-INNOWax Polyethylene Glycol kolon takılarak analizler yapılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak yüksek saflıkta azot gazı kullanılmıştır. Yöntemde örnekler gaz kromatografisi cihazına direkt olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan önce rakıya internal standart olarak 2-bütanol ilave edilmiştir. Analizler en az üç kere çalışılmış ve ortalama sonuçlar alınmıştır (16).

BULGULAR

Çalışılan boğma rakı örneklerin tamamında hacimsel alkol miktarları ve metanol analizleri yapılmıştır. 37 örneğin 19'u hacmen alkol miktarı bakımından, Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliğindeki rakı kriterlerine uygun olmakla birlikte 18 örnek uymamaktadır. Yine aynı şekilde örneklerin 30 tanesi metanol miktarı bakımından Türk Gıda Kodeksindeki rakı kriterine uymakla beraber, yedi tanesi uymamaktadır. Elde edilen kimyasal bulgular Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Ocak 2007-Aralık 2011 yılları arasında çalışılan boğma rakı tabir edilen örneklerin hacmen alkol miktarları ve metanol miktarları

Örnek Numarası	Metanol Miktarı (g/hL)	Hacmen Alkol Mik.(%)	Örnek Numarası	Metanol Miktarı (g/hL)	Hacmen Alkol Mik.(%)
1	150	36**	20	54	42
2	201*	19**	21	192*	37**
3	147	44	22	213*	45
4	148	45	23	122	26**
5	86	4**	24	121	26**
6	159*	44	25	142	26**
7	191*	39**	26	122	26**
8	65	20**	27	76	40
9	310*	47	28	80	40
10	148	29**	29	289*	5**
11	325*	20**	30	110	40
12	365*	12**	31	51,4	35**
13	150	45	32	122	40
14	144	45	33	47,5	40
15	150	45	34	46,8	32**
16	150	45	35	35,5	4**
17	150	45	36	80	40
18	147	45	37	24	48
19	83	35**			

*: Türk Gıda Kodeksindeki metanol miktarını geçen örnekler.

** : Türk Gıda Kodeksindeki hacmen alkol miktarının altında kalan örnekler.

TARTIŞMA

Ülkemizde kaçak olarak evlerde üretilen, boğma tabir edilen rakıların hacmen alkol miktarları ve metanol içerikleri ile ilgili çok fazla çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmaların daha çok ticari olarak üretilen rakılara yönelik olduğu görülmüştür.

Çalışılan örneklerin hacimsel alkol miktarları Tablo 1’de verilmiştir. Örneklerin hacimsel alkol miktarları %4-48 arasında, ortalama %33,95 olarak bulunmuştur. Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliğine göre rakının hacmen etil alkol miktarı en az %40 olmalıdır. Örneklerin 19’unun hacmen alkol miktarı %40’ın üzerinde, 18’inin ise altındadır.

Bulur (7) çalışmasında Adana, Hatay ve İçel illerinde yasal olmayan yollardan üretilen, hammaddesi üzüm ve incir olan 50 farklı boğma rakı örneği kullanmıştır. Boğma rakıların etil alkol miktarlarını %15,5 ile %65,5 arasında (ortalama %43) bulmuştur. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Metanol, pektik maddelerden pektinin parçalanması sonucu oluşan ve fermantasyon ürünlerinde belli oranlarda bulunan doğal bir üründür. Pektik maddeler özellikle meyvelerin kabuk ve çekirdeklerinde yoğunlaşmışlardır. Fermantasyon ürünlerinde metanol miktarını etkileyen birincil faktör hammaddedir. Hammaddenin pektin miktarı, olgunluk ve sağlamlık

durumu ile işleme tekniği oluşan metanol miktarını etkiler. Aşırı olgun, sağlam olmayan veya hastalıklı üzümün fermantasyon ürünü metanol içeriği bakımından zengin olur (17).

Metanol distile içkilerdeki en önemli uçucu bileşik olmamasına rağmen toksik etkisi nedeniyle kontrol edilmesi gerekli olan bir üründür. Tüm yüksek alkollü damıtık içkilerin üretiminde damıtma işleminin, özellikle ikinci damıtmanın sağlıklı şekilde yapılması gerekmektedir. Yani baş, orta ve son ürünün bilinçli bir şekilde ayrılması sağlanmalıdır. Orta ürün yüksek alkollü içki üretiminde kullanılan, fermantasyon ürünlerini en az düzeyde içeren bölümdür. Aksi durumda metanol baş üründen orta ürüne geçmekte ve tehlike oluşturmaktadır (1). Türk Gıda Kodeksine göre rakıda metanol miktarı hacmen %100 alkolün hektolitresinde 150 gramdan fazla olmamalıdır. Çalıştığımız örneklerdeki metanol miktarları ise 24 ile 365 g/hL arasında ortalama olarak 144,36 g/hL olarak bulunmuştur. Örneklerin 30 tanesi metanol miktarı bakımından Türk Gıda Kodeksindeki rakı tanımına uymakla beraber, yedi tanesi uymamaktadır.

Bulur (7) çalışmasında kullandığı yasal olmayan yollardan üretilen boğma rakılarının metanol miktarlarını 48,44-458,08 g/hL mA (ortalama 176,80 g/hL mA) arasında bulmuştur. Elde edilen sonuçlara göre örneklerin çoğunun Türk Gıda Kodeksine uygun olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda ise metanol miktarları ise 24 ile 365 g/hL arasında ortalama olarak 144,36 g/hL olarak bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızın Bulur'un yaptığı çalışmada elde ettiği sonuçlar ile uyumlu bulunduğu gözlenmiştir.

Fidan ve ark.(1) TEKEL tarafından üretilen 22 adet ve halk arasında boğma olarak bilinen ve evlerde kaçak olarak üretilen sekiz adet (beşi Akdeniz, üçü Orta Anadolu Bölgesinden) rakı örneğinde metanol miktarlarını belirlemiştir. TEKEL üretimi rakılarda metanol miktarını Türk Gıda Kodeksi'ne uygun olarak 78,24-117,37 g/hLmA, boğma rakılarda ise 31,99-307,47 g/hL mA değerleri arasında saptamışlardır. Boğma rakılarda elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz metanol miktarı (24 ile 365 g/hL arasında) sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Anlı ve ark. (18) dört farklı ticari markaya ait 20 rakı örneğini ve beş ev yapımı ürünü metanol ve uçucu bileşikler bakımından incelemiştir. Sonuç olarak şişelenmiş örneklerin ev yapımı örneklere göre daha düşük metanol ve uçucu bileşiğe sahip olduklarını belirlemiştir. Bu farklılığa hijyenik olmayan ve kontrolsüz proses işlemlerinin neden olduğu kanısına varmışlardır.

Ticari markalara ait yapılan çalışmalarda, farklı veya aynı markalar arasında bile toplam uçucu madde açısından büyük farklılıklar olduğu için üretimde standardizasyona gidilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Gözen (19) yaptığı çalışmada işletmelerden ve piyasadan toplanan 36 adet rakı örneğinin (Yeni Rakı, Burgaz, Efe, Tekirdağ, Kulüp ve Altınbaş) metanol miktarlarını 17,14-109,92 g/hL mA arasında ortalama 55,68 g/hL mA olarak bulmuş ve rakıların metanol miktarları bakımından Türk Gıda Kodeksine uygun olarak üretildikleri ve sağlık açısından herhangi bir risk taşımadıklarını belirlemiştir. Rakılardaki alkol miktarının da % hacim olarak 44,80-50,20 arasında olduğunu bildirmiştir. Şahin ve Özçelik (20) toplam yedi rakı örneğinde (Altınbaş, Kulüp ve Yeni Rakı) yaptıkları çalışmada metanol miktarının 26,5-57,2 g/hL arasında değiştiğini ve bu miktarın sağlığa zararlı sınırların altında bulunduğunu bildirmişlerdir. Koca (21) yaptığı çalışmada dört farklı firmaya ait 11 Türk rakı markasının etil alkol miktarlarını % hacim olarak 42,5-48,7 arasında, metanol miktarlarını da 26,112-70,080 g/hL mA arasında bulmuştur.

Yaycı ve ark. (18) 1992-2001 yılları arasında, metanol zehirlenmesinden dolayı kayıtlara geçen ölüm vakalarının 271 olduğunu belirtmişlerdir. Bu ölümlerin 29 tanesinin sebebinin kolanya ve rakı tüketimi olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak metanolün insan sağlığı üzerindeki tehlikesinin büyüklüğü bilinmektedir. Alkollü içeceklerin pahalı olması nedeniyle bazı bölgelerde evlerde üretimi yapılmaktadır. Bu çalışmada kaçak olarak evlerde yapılan, boğma rakı tabir edilen rakıların içerdikleri metanol miktarları hakkında bilgi verilmiştir. Elde edilen verilere göre bu üründe de bir standardizasyona gidilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda bu kaçak üretimlerin takibinin sürekliliği gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Fidan I, Denli Y, Anlı RE. Türkiye’de üretilen rakılarda metanol miktarı üzerine bir araştırma. *Gıda*, 1996; 21(6):415-8.
2. Cabaroğlu T, Yılmaztekin M. Methanol and major volatile compounds of Turkish raki and effect of distillate source. *J Inst Brew*, 2011; 117(1): 98-105.
3. Belce A. Biyokimyacı Gözü İle. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. 2011.
4. Keklikoğlu, HD, Yoldaş TK, Çoruh Y. Methanol poisoning and putaminal hemorrhage: Case report. *J Neurol Sci Turk*, 2007; 24(4): 338-42.
5. Türk Gıda Kodeksi, Distile Alkollü İçkiler Tebliği, Tebliğ No: 2005: 11.
6. Anonymous. General Rules on the Definition, Description and Presentation of Spirit Drinks. Official Journal of the European Communities, Council Regulation (EEC) No: 1576/89, 2004.
7. Bulur A. Çukurova Bölgesinde üretilen boğma rakıların kimyasal bileşimleri üzerine bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
8. Apostolopoulou AA, Flouros AI, Demertzis PG, Akridademertzi K. Differences in concentration of principal volatile constituents in traditional Greek distillates. *Food Control*, 2005; 16: 157-64.
9. Kontominas MG. Volatile constituents of Greek Ouzo. *J Agric Food Chem*, 1986; 34, 847-9.
10. Soufleros EH, Mygdalia AS, Natskoulis P. Characterization and safety evaluation of the traditional Greek fruit distillate “Mouro” by flavor compounds and mineral analysis. *Food Chem*, 2004; 86: 625-36.
11. Soufleros EH, Mygdalia AS, Natskoulis P. Production process and characterization of the traditional Greek fruit distillate “koumaro” by aromatic and mineral composition. *J Food Comp Anal*, 2005; 18: 669-716.
12. Versini G, Seeber R, Dalla Serra A, Sferlazzo G, Carvalho B, Reniero F. Aroma compounds of arbutus distillate. In: Charalambus G, eds. *Food Flavors: Generation, Analysis and Process Influence*. Elsevier Science, 1995: 1779-90.
13. Cortes S, Gil ML, Fernandez E. Volatile composition of traditional and industrial Orujo spirits. *Food Control*, 2005; 16: 383-8.
14. Profumo A, Riolo C, Pesavento M, Francoli A. Evolution of the Italian distillate “Grappa” during aging in wood: A gas chromatographic and high performance liquid chromatographic study. *Am J Viticul*, 1998; 39(4): 273-8.
15. Türk Standartları Enstitüsü, TS 522. Şarap Analiz Metotları, 1976.
16. AOAC. 1990. Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 15th edition. Washington, DC, Association of Official Analytical Chemists.
17. Cabaroğlu T. Methanol contents of Turkish varietal wines and effect of processing. *Food Control*, 2004; 16(2): 177-81.
18. Anlı ER, Vural N, Gucer Y. Determination of the principal volatile compounds of Turkish raki. *J Inst Brew*, 2007; 113(3): 302-9.
19. Gözen O. Türk rakılarının bazı uçucu bileşikleri üzerine bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.
20. Şahin İ, Özçelik F. Damıtık alkollü içkilerimizin bileşimi, özellikle metanol miktarı üzerine bir araştırma. *Gıda*, 1982; 7(3): 121-9.
21. Koca, İ. Rakılarda atanol ve özellikle metanol olmak üzere uçucu bileşenlerin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007.
22. Yayıncı N, Ağrıtmış H, Turla A, Koç S. Fatalities due to methyl alcohol intoxication in Turkey: an 8-year study. *Foren Sci Inter*, 2003; 131(1): 36-41.

Francisella tularensis antikorları ile *Brucella* çapraz reaksiyonlarının araştırılması

Investigation of cross-reactions with *Francisella tularensis* antibodies to *Brucella*

Selçuk KILIÇ¹, Bekir ÇELEBİ¹, Yasemin BAYRAM², Burak ÇİTİL³

ÖZET

Amaç: *Francisella tularensis* antikorları ile *Brucella*, *Legionella*, *Yersinia* ve *Mycoplasma* türleri arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. *F.tularensis* liposakkarit yapısında bulunan *Brucella* O-polisakkaritindeki benzer antijenik yapılar serolojik testlerde çapraz reaksiyonlara neden olabilmektedir. Aglütinasyon testlerinde *F.tularensis* ve *Brucella abortus* arasındaki çapraz reaksiyonlar sonuçların yorumlanmasını güçleştirebilir.

Yöntem: *Brucella* ve *F.tularensis* arasındaki çapraz reaksiyonların sıklığı ve bu reaksiyonlardan sorumlu olan antikorlar mikroaglütinasyon, *Brucella* ELISA ve 2-merkaptöetanol mikroaglütinasyon testleri ile araştırılmıştır.

Bulgular: 260 tularemi pozitif örneğin 49 (%18.8)'unda *B.abortus* antijeniyle çapraz reaksiyonlar saptanırken, bruselloz pozitif 252 örneğin 23 (%9.1)'ünde *F.tularensis* antijeni ile çapraz reaksiyon gözlenmiştir. Otuzaltı tularemi (%73.5) pozitif serumda *Brucella* çapraz reaksiyon titreleri 1:20-1:80 iken, 13 örnekte (%26.5) ise $\geq 1:160$ titrelerde çapraz reaksiyon gözlenmiştir. 2-ME testi ile $< 1:160$ titrelerde *Brucella* aglütinini saptanan örneklerinde titreler $\leq 1:40$ titrelere düşmüştür. 23 *Brucella* pozitif örneğin 22 (%95.7) *Brucella* MA pozitif örnekte 1:20-1:80 titrelerde tularemi antijeni ile çapraz reaksiyon saptanmıştır. 2-ME testi ile 1:20-1:80 titrelerde *Brucella* aglütinini saptanan örneklerde titreler $\leq 1:40$ titrelere inmiştir.

ABSTRACT

Objective: Cross-reactions with *Francisella tularensis* antibodies to *Brucella*, *Legionella*, *Yersinia*, and *Mycoplasma* species have been described. *F.tularensis* LPS is able to induce serological cross-reactions indistinguishable from brucellosis due to a similar immunodominant epitope in the *Brucella* O-polysaccharide. In agglutination tests, cross-reaction occurred only between *F.tularensis* and *Brucella abortus*, cross reactivity with *Brucella* can confuse interpretation of the results.

Method: The aim of this study was to assess cross reactions and whether IgM or IgG antibodies are responsible for *Brucella* and *F.tularensis* cross-reactions, by the use of microagglutination, *Brucella* ELISA and 2-mercaptoethanol microagglutination test.

Results: Cross-reaction agglutinin titers to *B.abortus* antigen were found in 49 of 260 (18.8%) tularemia positive serum specimens, and cross-reaction titers to *F.tularensis* antigen were found in 23 of 252 (9.1%) *Brucella* positive serum specimens. While thirty six (73.5%) tularemia positive serum titers had *Brucella* cross reactivity at the titers of 1:20-1:80, cross-reaction with $\geq 1:160$ titers was found in 13 samples (26.5%). The cross-reaction titers to *B.abortus* antigen were reduced to equal or less 1:40 titers by 2-ME. Cross- reactivity at the titers of 1:20-1:80 was determined in 22 of 23 *Brucella* positive samples.

¹ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, ANKARA

² 100. Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji BD, VAN

³ Adıyaman Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ADIYAMAN



İletişim / Corresponding Author : Selçuk KILIÇ

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları D.B., ANKARA

Tel : +90 312 565 54 35

E-posta / E-mail : selcuk.kilic@thsk.gov.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.01.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.70893

Kılıç S, Çelebi B, Bayram Y, Çitil B. *Francisella tularensis* antikorları ile *Brucella* çapraz reaksiyonlarının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 65-70.

Sonuç: Her iki enfeksiyonda saptanan MA aglütinasyon titrelerin, 2-ME testi ile $\leq 1:40$ titrelere düşmesi çapraz reaksiyonların IgM antikorlarına bağlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tularemi, *Brucella*, Çapraz reaksiyon, Aglütinasyon, 2-Merkaptoetanol

Conclusion: The cross-reaction titers determined with MA test in both infections were reduced to 40 or less by 2-ME, suggesting that the titers are due to immunoglobulin M antibody.

Key Words: Tularemia, *Brucella*, Cross reaction, Agglutination, 2-Mercaptoethanol

GİRİŞ

Tularemi, *Francisella tularensis* etken olduğu dünya çapında bir dağılım gösteren ve farklı klinik belirtilerle seyreden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Son yıllarda ülkemizde tularemi olgularının artışı ve daha önce tanımlandığı Marmara Bölgesi'nin dışında birçok bölgede küçük epidemilere neden olması, bu enfeksiyonun giderek önem kazanmasına neden olmuştur (2).

Bruselloz; ülkemiz koyun ve sığır yetiştiriciliğini olumsuz yönde etkileyen ve insan sağlığı açısından da ciddi tehdit oluşturan zoonotik bir enfeksiyondur (3). Tularemi ve Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülmektedir (1). *Brucella* spp. ile *Francisella tularensis* arasında ortak antijenik yapılar nedeniyle serolojik testlerde çapraz reaksiyonların varlığı tularemi hastalığının ilk tanımlandığı yıllarda dikkat çekmiştir (4, 5). *F.tularensis*'in lipopolisakkarit (LPS) yapısı, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Shigella flexneri* türleri ile benzer tek tip O-antijeni içermektedir (6). S-tipi koloni oluşturan *Brucella* türlerinin (*B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis*) lipopolisakkaritlere bağlı O polisakkarit zincirindeki 4-amino, 4-6 dideoksimannoz (N-acil-D-perozamin) bölgesi bazı Gram negatif bakteriler ile ortak antijenik özellik göstermektedir. Bu antijenik bölgenin *F.tularensis*, *Escherichia coli* O157, *Escherichia hermanni*, *Salmonella* O:30, *Vibrio cholerae* O-1, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Stenotrophomonas maltophilia*'nın yüzey antijenleriyle benzerliği çapraz reaksiyonlardan sorumludur (6-8). Her iki enfeksiyonun farklı klinik tablolar ile seyretmesi nedeniyle çapraz reaksiyonlar laboratuvar tanısında önemli bir sorun olarak kabul edilmemektedir (9, 10). Ancak her iki enfeksiyonun ülkemizde kırsal bölgelerde görülmesi ve başlangıçta

grip benzeri sendrom (ateş, halsizlik, terleme, kas ve eklem ağrısı vb) şeklinde görülmeleri nedeniyle ayırıcı tanıda ve tularemi için aglütinasyon testindeki sınır değerlerin varlığında çapraz reaksiyonların araştırılması gereklidir (10-15).

F.tularensis ile *Brucella* türleri arasındaki çapraz reaksiyonların 1920'li yıllardan itibaren bilinmesine karşın literatürde bu konuyla ilgili tek çalışma bulunmaktadır (9). Behan ve Klein (1982), 128 tularemi pozitif örneğin 42'sinde ve 34 bruselloz pozitif örneğin sekizinde çapraz reaksiyonlar saptamışlar ve redükten test ile çapraz reaksiyon titrelerin $\leq 1:10$ titrelere inmesi nedeniyle çapraz reaksiyonların IgM'e bağlı olduğu öne sürmüşlerdir (9). Bu çalışmada; *Brucella* ve *F.tularensis* arasındaki çapraz reaksiyonların sıklığının saptanması ve çapraz reaksiyonlarda hangi antikor tipinin rol oynadığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Laboratuvarı'na *F.tularensis* ve *Brucella* antikorlarının araştırılması amacıyla gönderilmiş 512 serum örneği incelenmiştir. *F.tularensis* LPS'ine karşı gelişen aglütininler (IgM, IgG ve IgA) *F.tularensis* mikroaglütinasyon (MA) testi ile araştırılmıştır (16). *Brucella* antikorlarının saptanması amacıyla *Brucella* MA testi ile *Brucella* ELISA IgM ve IgG (Euroimmun AG, Almanya) yöntemleri kullanılmıştır (17).

Her iki etkene karşı gelişen antikorları saptamak amacıyla MA testi için U-tabanlı mikropleytlerde serum örneklerinin iki katlı seri dilüsyonları

(1:5-1:5120) hazırlanmıştır. Serum içermeyen son godeler ise antijen kontrol için kullanılmıştır. Godelerdeki serum dilüsyonlarının üzerine eşit miktarda boyalı antijenler eklenerek 1:10 ve 1:20480 serum dilüsyonları elde edilmiştir. Mikropleyitin üzeri kapakla kapatılarak 37°C'de nemli ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Aglutinasyon reaksiyonu çıplak gözle ve okuma aynasında değerlendirilmiştir. Antijen antikor kompleksinin godelerde “dantela veya şemsiye” tarzında çökmesi ve süpernatantın tümüyle berrak olması pozitif olarak değerlendirilirken, godenin merkezinde toplanmış boyalı dilüentin çevrelediği düzgün kenarlı düğme tarzında çökelti varlığı negatif olarak kabul edilmiştir.

F.tularensis ve *Brucella* spp. karşı gelişen IgG antikorların saptanması amacıyla 2-Merkaptoetanol (2-ME) testi mikropleyt yöntemiyle uygulanmıştır. 2-ME testinde örnek dilüenti olarak 0.1 M 2-ME içeren serum fizyolojik kullanılması dışında aynı MA test protokolü uygulanmıştır. İlk aşamada serum örnekleri 1:20 dilüsyonda çapraz reaksiyonların varlığı açısından taranmış ve pozitif bulunan örneklerde üst titreler araştırılmıştır. Çapraz reaksiyonda rol oynayan antikor tipini belirlemek için MA testinde $\geq 1:160$ titrelerde pozitif bulunan örneklerde 2-ME testi çalışılmıştır.

BULGULAR

F.tularensis MA ile $\geq 1:160$ titrelerde pozitif bulunmuş 260 örneğin 49 (%18.8)'unda *Brucella* antijeni ile $\geq 1:20$ titrelerde çapraz reaksiyon gözlenmiştir. *Brucella* MAT (MAT $\geq 1:160$ titre) ve ELISA IgM/IgG pozitif olan 252 örneğin 23 (%9.1)'ü *F.tularensis* antijeni ile $\geq 1:20$ titrelerde çapraz reaksiyon vermiştir. Otuzaltı tularemi (%73.5) pozitif serumda *Brucella* çapraz reaksiyon titreleri 1:20-1:80 iken, 22 (%95.7) *Brucella* MA pozitif örnekte 1:20-1:80 titrelerde tularemi antijeni ile çapraz reaksiyon saptanmıştır. $< 1:160$ titrelerde *Brucella* aglutinini saptanan örneklerde titreler 2-ME testi ile $\leq 1:40$ titrelere inmiştir (Tablo 1). Her iki MA testinde $\geq 1:160$ titrelerde pozitif bulunan örneklerin MA ve redükten test sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kırkdokuz tularemi pozitif serum örneğinin 13 (%26.5)'ünde *Brucella* ile $\geq 1:160$ titrelerde çapraz reaksiyon gözlenmiştir. Tularemi pozitif bir örnekte (Tul-136) *Brucella* aglutininin titresi *F.tularensis* MA titresinden (1:2560) daha yüksek bulunmuş ve *Brucella* 2-ME testi ile aglutininin titresi 1:5120'den 1:80'e düşmüştür. Tularemi pozitif iki örnekte (Tul-60 ve Tul-106) ise aynı titrede (1:5120 titre) tularemi ve *Brucella* aglutininleri saptanmış olup, *Brucella* aglutinin titreleri 2-ME testinde 1:10 ve 1:20 düzeylerine inmiştir. *Brucella* ile çapraz reaksiyon veren tularemi pozitif 10 örneğin 2-ME titreleri değerleri; iki örnekte 1:80, bir örnekte 1:40, bir örnekte 1:20, iki örnekte 1:10 ve dört örnekte ise $< 1:10$ olarak saptanmıştır. Yirmiüç *Brucella* pozitif örneğin birinde *F.tularensis* ile 1:160 titrede çapraz reaksiyon gözlenmiş ve 2-ME ile tularemi antikor titresi 1:20 düzeyine inmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

İnsanlarda tulareminin klinik tablosu lokalize hastalıktan fulminan, yaşamı tehdit eden pnömoni veya septisemiye kadar değişmektedir (11). Tularemi enfeksiyonunda hastalığın başlangıcındaki grip benzeri özgün olmayan veya diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzer yakınmaların varlığı klinik tanısını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle laboratuvar ile tanının desteklenmesi gereklidir. Tanının erken konulması daha ağır seyirli klinik formlardaki yüksek mortalite nedeniyle önemlidir (12).

F.tularensis ile temas sonucunda hümmoral ve hüresel immün yanıt gelişir. Hümmoral immün yanıt etkenle temasın iyi bir göstergesi olmasına rağmen, korunmada hüresel immünite önemlidir. *F.tularensis* LPS'e karşı gelişen antikorlar (IgM, IgG ve IgA) semptomların başlangıcından sonraki 6-10 gün içerisinde belirlemektedir. Olguların %89-95'inde temastan iki hafta sonra antikor yanıtı oluşurken, bazı vakalarda ise antikorlar üçüncü ve dördüncü haftalarda saptanabilir düzeylere ulaşmaktadır (5, 13, 18, 19). Bu nedenle, hastalığın erken dönemindeki tek bir pozitif aglutinasyon sonucunun tanısal değeri sınırlıdır ve akut enfeksiyon tanısında 7-14 gün arayla

Tablo 1. Tularemi ve bruselloz pozitif serum örneklerinde 1:160 titrenin altındaki saptanan çapraz reaksiyonlar

Enfeksiyon	Örnek Sayısı	Standard MAT titresi*		Çapraz reaksiyon titresi						2-ME titresi															
		<i>F.tularensis</i> <i>Brucella</i>		<i>F.tularensis</i> <i>Brucella</i>		<i>F.tularensis</i>						<i>Brucella</i>													
		20	40	80	<10	80	40	20	10	20	40	80	160	320	640	20	40	80	160	320	640				
Tularemi	2	10240		1	1										2	1	1								
	2	5120		1	3										2	1	1								
	3	2560		2	1							1	1	1	1	1	1	1							
	5	1280		4	1					1	1	1	1	1	1	1	1	4							
	7	640		5	1	1		2	4	1							1	6							
	8	320		6	1	1		2	5	1							4	4							
	7	160		5	2			4	3								2	3							
	Bruselloz	1	10240	1						1															1
1	5120	1						1																1	
2	2560	1	1					2															1	1	
3	1280	1	1					1	1														1	1	
7	640	4	1	2				5	1	1												4	1	1	1
4	320	3	1					2	1	1												1	2	1	
4	160	3	1					2	2													1	1		

* *Francisella tularensis* ve *Brucella* MA titreleri, resiprokal titre.

alınan çift serum örneğinde dört kat ve üzerinde titre artışının (serokonversiyon) gösterilmesi gerekir (11-15). Ancak antikor yanıtının ilk haftalarda gelişmemesi veya çok düşük düzeylerde olması, laboratuvar doğrulaması için ikinci serum örneğinin alınmasına ve dolayısıyla tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Klinik tablolar arasındaki farklılıklara rağmen, hastalığın erken dönemindeki düşük antikor titrelerinin çapraz reaksiyonlara mı yoksa doğal enfeksiyona bağlı olduğunun araştırılması gereklidir (9, 11, 12).

Ülkemizde endemik olarak görülen tularemi ve bruselloz enfeksiyonların aglütinasyon testlerindeki sınır değerlerin varlığında çapraz reaksiyonların araştırılması gereklidir. Bu çalışmada referans merkezde bildirim sisteminde var olan vaka tanımına göre laboratuvar kriterleri ile doğrulanmış kesin tularemi ve bruselloz olgularına ait örnekler çalışmaya alınmıştır. Tularemi kesin tanısı; uygun epidemiyolojik verilerin varlığında, klasik hastalık formlarından birini gösteren olgularda tularemi mikroaglütinasyon testi ile tek serum örneğinde *F. tularensis*'e karşı artmış serum antikor titresi ($\geq 1/160$ titre) ve/veya çift serum örneğinde antikor titrelerinin ≥ 4 kat artması veya klinik örnekten etkenin izolasyonu ile konulmuştur.

Bruselloz pozitif örnekler; uygun epidemiyolojik ve klinik belirti/bulguların varlığında, klinik örneklerden *Brucella spp*'in izole edilmiş ve/veya daha önce tedavi almamış olguda tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin $>1/160$ olması veya en az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde *Brucella* STA titresinin ≥ 4 kat artışın saptandığı olgulara ait örnekler arasından seçilmiştir (20).

Tularemi ön tanı olgularda MAT ile elde edilen düşük pozitif veya sınır değerlerdeki titrelerde çapraz reaksiyonlar araştırılmalıdır. Ancak bir olguda her iki etkene karşı eşit ve/veya daha yüksek titrelerde aglütininin varlığında olgunun öyküsü, klinik belirti ve bulgulara göre değerlendirilmelidir. Bruselloz ve tularemi enfeksiyonunda tedavi sonrasında spesifik aglütinasyonların uzun bir süre tanısız titrenin üzerinde kalması nedeniyle tek bir örnekte düşük titrelerdeki aglütinasyonların çapraz reaksiyona mı yoksa gerçek pozitifliği mi ait olduğunun değerlendirilmesinde sorunlar yaşanabilir. *F.tularensis* IgM ve IgG antikorları sıklıkla tüm hücre antijenin kullanıldığı aglütinasyon testleri ile saptanmaktadır. MA testi ile temel olarak IgM sınıfı, daha az oranda ise IgG ve IgA antikorları saptanmaktadır.

Tablo 2. Tularemi ve bruselloz pozitif serum örneklerinde 1:160 titrenin üzerinde saptanan çapraz reaksiyonlar.

Örnek	Örnek No	Standard MAT titresi*		Çapraz Reaksiyon titresi		2-ME titresi	
		<i>F.tularensis</i>	<i>Brucella</i>	<i>F.tularensis</i>	<i>Brucella</i>	<i>F.tularensis</i>	<i>Brucella</i>
Tularemi	Tul-13	160			160	80	80
	Tul-17	320			320	40	<10
	Tul-32	640			640	160	<10
	Tul-56	1280			160	320	10
	Tul-60	5120			5120	640	20
	Tul-64	2560			160	160	10
	Tul-84	2560			320	640	80
	Tul-104	2560			160	640	<10
	Tul-106	5120			5120	1280	10
	Tul-114	1280			160	160	<10
	Tul-115	2560			160	320	40
	Tul-119	2560			640	640	20
	Tul-136	2560			5120	20	80
Bruselloz	Bru-90		320	160		20	40

* *Francisella tularensis* ve *Brucella* MA titreleri, resiprokal titre.

F.tularensis'e karşı gelişen spesifik antikorlar 8-10 yıl gibi uzun süre düşük titrelerde pozitif olarak saptanabilir (12, 13, 18, 19). Her iki etkene karşı aglütininlerin saptandığı durumlarda hangisinin çapraz reaksiyon hangisinin gerçek pozitiflik olduğunun gösterilmesi amacıyla konvelesan dönem örneğinde antikor titre artışının araştırılması gereklidir. Akut ve konvelesan örneklerdeki titre artışının saptanması hangi enfeksiyonun aktif olduğunu gösterilmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

Diğer yandan *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* O157, *Salmonella* O:30 gibi diğer bakterilere bağlı

gelişebilecek çapraz reaksiyonların araştırılmaması bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, tularemi enfeksiyonu esnasında *Brucella* türleri ile çapraz reaksiyonların daha fazla geliştiğini göstermiştir. Redüktan test sonuçları *F.tularensis* ve *Brucella* arasındaki çapraz reaksiyon titrelerinin özellikle IgM'e bağlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak; çapraz reaksiyonların çoğunlukla 1:10-1:80 titrelerde olması nedeniyle özellikle tularemi ön tanıli olgularda <1:160 titrelerdeki MA test sonuçlarının varlığında mutlaka *Brucella* yönünden çapraz reaksiyonların araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kılıç S. A General Overview of *Francisella tularensis* and the Epidemiology of *Tularaemia* in Turkey. *Flora*, 2010; 15(2): 37-58.
2. Kılıç S, Yeşilyurt M. Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. *Klimik Dergisi*, 2011; 24(1): 2-10.
3. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye'de Bruselloz: Genel Bakış. *Klimik Dergisi*, 2011; 19(3): 87-97.
4. Francis E, Evans AC. Agglutination, cross agglutination, and agglutin absorption in tularemia. *Public Health Rep*, 1926; 41: 1273-95.
5. Ransmeier JC, Ewing CL. The agglutination reaction in tularemia. *J Infect Dis*, 1941;69: 193-205.
6. Sjoested A. Genus I. *Francisella*. In: George MG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol 2, 2005: 200-9.
7. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J Med Microbiol*, 1997; 46(2): 101-3.
8. Stanfield CA, Taylor PW, Morgan HR. Some important antigenic relationships in the serological diagnosis of brucellosis. *Am J Clin Pathol*, 1952; 22: 211-7.
9. Behan KA, Klein GC. Reduction of *Brucella* species and *Francisella tularensis* cross-reacting agglutinins by dithiothreitol. *J Clin Microbiol*, 1982; 16(4): 756-7.
10. Saslaw S, Carlisle HN. Studies with tularemia vaccines in volunteers. IV. *Brucella agglutinins* in vaccinated and non-vaccinated volunteers challenged with *Pasteurella tularensis*. *Am J Med Sci*, 1961; 242: 166-72.
11. Hornick RB. Tularemia. In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans- Epidemiology and Control*. New York. Plenum Medical Book Company, 1998: 823-37.
12. WHO guidelines on *Tularaemia*. Geneva: WHO Press, 2007.
13. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol*, 1985; 22(6): 973-9.
14. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. *Francisella* and *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington. American Society for Microbiology Press, 2007: 815-34.
15. Tarnvik A, Berglund L. *Tularaemia*. *Eur Respir J*. 2003; 21: 361-73.
16. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Şencan I et al. İç Anadolu Bölgesinde *Francisella tularensis* alt tür *halorctica*'ya bağlı su kaynaklı bir Tularemi salgını. *Mikrobiyol Bul*, 2011; 45 (2): 234-47.
17. Marrodan T, Nenova-Poliakova R, Rubio M, Ariza J, Clavijo E, Smits HL, Diaz R. Evaluation of three methods to measure anti-*Brucella* IgM antibodies and interference of IgA in the interpretation of mercaptan-based tests. *J Med Microbiol*, 2001; 50: 663-6.
18. Ericsson M, Sandstrom G, Sjoestedt A, Tarnvik A. Persistence of cell-mediated immunity and decline of humoral immunity to the intracellular bacterium *Francisella tularensis* 25 years after natural infection. *J Infect Dis*, 1994; 170: 110-4.
19. Kirimanjeswara GS, Olmos S, Bakshi CS, Metzger DW. Humoral and cell-mediated immunity to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunol Rev*, 2008; 225: 244-55.
20. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi. Standart tanı, sürveyans ve laboratuvar rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2004, Ankara.

İzole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit: olgu sunumu

Isolated unilateral inguinal tuberculous lymphadenitis: case report

Selim SAYIN¹, Erol ARSLAN¹, Şeref DEMİRBAŞ¹, Nazire Gökçe SOMAK¹, Gürhan TAŞKIN¹, Kenan SAĞLAM¹

ÖZET

Tüberküloz, dünyada ve ülkemizde halen önemini kaybetmeyen ciddi bir hastalıktır. En sık akciğere yerleşmesine rağmen, akciğer dışı yerleşim de gösterebilir. İnguinal tüberküloz lenfadeniti çok nadir akciğer dışı yerleşim gösteren tüberküloz lenfadenit şeklidir. Bu olgu sunumunda, 25 yaşında erkek hastaya eksizyonel biopsi yapılarak, histopatoloji yardımıyla tanı koyup tedavi ettiğimiz, izole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadeni olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz lenfadenit, İnguinal lenfadenit, Ekstra pulmoner tüberküloz

ABSTRACT

Tuberculosis is still an important disease all over the world. Despite lungs being the most frequently affected organ from tuberculosis, other sites of infection are also reported. Inguinal tuberculosis lymphadenitis is an extremely rare form of extrapulmonary tuberculous lymphadenitis. In this case, a 25 years old male with isolated unilateral tuberculous lymphadenitis and its treatment is presented. The diagnosis was made with histological examination following excisional biopsy.

Key Words: Tuberculous lymphadenitis, inguinal lymphadenitis, extrapulmonary tuberculosis

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Selim SAYIN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

Tel : +90 312 304 40 15

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

Geliş Tarihi / Received : 27.08.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 24.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.87609

Sayın S, Arslan E, Demirbaş Ş, Somak NG, Taşkın G, Sağlam K. İzole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit: olgu sunumu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 71-4.

GİRİŞ

Tüberküloz ülkemizde ve dünyada halen önemini devam ettiren ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ülkelerde özellikle son yıllarda ortaya çıkan ve artış gösteren HIV enfeksiyonu ve dirençli vakaların görülmesi nedeniyle tüberkülozun önemi bir kez daha artmıştır (1).

Tüberküloz basili en sık akciğere yerleşmesine rağmen diğer doku ve organlara da yerleşerek hastalık oluşturabilir. Akciğer dışı organ ve dokuların tutulumu olarak bilinen akciğer dışı tüberküloz (AD-TB) daha çok çocuk yaşlarda geçirilen birincil enfeksiyonun yavaş bir ilerleyişiyle yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi, hızlı ilerleyerek akut bir ya da neden olabilir. AD-TB'nin en sık formlarından biri de tüberküloz lenfadenittir (2). İnguinal lenfadenit en az tutulum bölgesi olup, tek taraflı inguinal lenfadenit ise sadece bir kaç vaka ile sınırlıdır (3, 4). Burada izole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit tanısı alan olgu sunulacaktır.

OLGU

25 yaşında erkek hasta, iki ay önce başlayan sol inguinal bölgede ağrılı şişlik yakınmasından dolayı 10 gün önce beta-laktam antibiyotik kullanmış fakat yakınmalarının geçmemesi üzerine polikliniğimize başvurmuştur. Hasta seksüel olarak aktif değildi ve sistem sorgulamasında ateş, öksürük, terleme, kilo kaybı, dizüri, hematüri ve travma öyküsü mevcut değildi. Fizik muayenesinde ateş: 36.8 °C, nabız: 88 vuru/dakika ve arteriel kan basıncı: 120/70 mmHg idi. Sol inguinal bölgesinde ağrılı, mobil, yaklaşık 3X1 cm çaplı fikse lenf nodu mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 16.3 g/dl, Lökosit: 9700/mm³ (%73 nötrofil, %22 lenfosit, %5 monosit), eritrosit sedimentasyon hızı 6mm/saat idi. Rutin biyokimyasal ve tam idrar tetkiki normal olarak gözlenmiştir. Lenfadenopati açısından HBsAg, Anti-HCV, AntiHIV1-2, *Brucella*, Toksoplazma, kızmıkçık, sitomegalovirüs ve Herpes grubu tetkikleri yapıldı ve etken saptanmadı. Yapılan inguinal

ultrasonografisinde büyüklüğü yaklaşık 42X14 mm boyutunda, multiple, kanlanmaları belirgin artmış, çevresi ödematöz görünümde, kortikal hipertrofisi belirgin lenf nodları saptandı. PPD testi pozitif tespit edilen hastanın inguinal lenf noduna eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojisinde nekrotizan granülatöz lenfadenit mevcuttu ve Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamada aside dirençli basil izlendi. Aktif akciğer tüberkülozu açısından çekilen akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Hasta ülkemiz için endemik sayılabilecek bir bölge olan Güneydoğu Anadolu bölgesinde doğmuş ve göç ederek Akdeniz bölgesinde yaşamaya başlamıştı. Hastaya tüberküloz lenfadenit tanısıyla iki ay boyunca izoniazid (İNAH), rifampisin (RİF), etambutol (EMB), pirazinamid içeren dördümlü antitüberküloz tedavisi verildi. Sonraki dört ay boyunca İNAH ve RİF içeren ikili tedavi alan hastanın yakınmalarında tamamen düzelme olması üzerine tedavisi sonlandırıldı.

TARTIŞMA

AD-TB'nin önemli bir grubunu oluşturan tüberküloz lenfadenitler, primer hastalığın lenfohematojen yolla yayılan ve latent kalan tüberküloz basiline, konak direncinin düşmesi ya da duyarlılığının artması sonucu hayatın herhangi bir devresinde reaktif olması ya da basilin direkt yayılımı sonrası gelişir (2). AD-TB sıklığı ve tutulum yerleri ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemiz için tüberküloz vakalarının yaklaşık %70'inin akciğer, %30'unun ise AD-TB olduğu bildirilmiştir. AD-TB tutulum yeri, sıklık sırasına göre plevra, ekstratorasik lenfadenit, intratorasik lenfadenit ve diğer bölgeler olarak saptanmıştır (3).

Madagaskar'da yapılan bir çalışmada en sık akciğer dışı tüberküloz tutulumunun plevra olduğu vurgulanırken, Almanya'da yapılan bir çalışmada en sık genitoüriner tüberkülozun görüldüğü belirtilmektedir (5, 6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 3942 AD-TB olgusunun incelendiği

bir çalışmada tutulum yerlerinin lenf bezi (%30), plevra (%23), genitoüriner (%11) olduğu bildirilmektedir (3).

Gelişmiş ülkelerde AD-TB'nin yaklaşık %30'unu tüberküloz lenfadenit oluşturmaktadır, ülkemizde de durum benzer şekildedir (3). Periferal tüberküloz lenfadenit sıklıkla göçmenlerde ya da endemik bölgeye yolculuk öyküsü olanlarda görülmektedir. İzole inguinal tüberküloz lenfadenit nadir bir durumdur. Birçok çalışmada en sık tutulum bölgesi anterior ve posterior servikal zincir, supraklavikular lenf bezleri olarak belirtilmiştir (7). Mediastinal ve hiler lenf bezi tutulumu primer tüberküloz vakalarında daha sıktır (8). İzole tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit ise sadece birkaç vaka ile sınırlıdır (3, 4, 9). Hastamızın endemik sayılabilecek bir bölgede doğması ve mevsimlik işçi olarak göç etmesi literatür ile benzerlik gösterirken tek taraflı inguinal tutulumun olması ile sınırlı sayıdaki vakalar arasına girebilir.

Vakamızda tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit patogenezi net açıklanamamıştır. En kabul edilebilir açıklama klinik bulgu vermeyen primer akciğer tüberküloz odağından hematojen yayılımı sonrası dominant enfeksiyonun lokal reaktivasyonu olarak değerlendirilebilir. Hastamızda akciğer tüberkülozu açısından yapılan akciğer grafisinde ve toraks tomografisinde tutulum saptanmamıştır. Üç gün üst üste sabah alınan balgam örneklerinde EZN boyama ile aside dirençli basil görülmemiştir. Alınan balgam örnekleri BACTEC-MGCIT960 sıvı kültür sisteminde kültüre edilmiş ancak üreme saptanmamıştır. Genital muayenesinde herhangi bir patoloji bulunmamıştır. Şüpheli cinsel ilişki öyküsünün olmaması, Türkiye için endemik bir bölge olan Güneydoğu Anadolu Bölgesinde doğması ve yoğun iç göç alan Akdeniz Bölgesinin bir ilinde yaşaması primer akciğer enfeksiyonu geçirebileceğini düşündürmektedir.

Tüberküloz lenfadenitte kesin tanı lenf bezi materyalinde tüberküloz basilinin saptanması ve histopatolojik incelemede nekrotizan granülatöz inflamasyonun gösterilmesi ile konulmaktadır (10). Yayımda tüberküloz basilinin gösterilmesi veya bakterinin kültürde üretilmesi zordur. Kültür pozitifliği çeşitli çalışmalarda %10-60 arasında bildirilmektedir (11). Vakamızda yapılan eksizyonel biyopsi materyalinde direk bakıda bakteri varlığı tespit edilmiştir. Lenfadenitin tek taraflı olması ve ön tanıda tüberküloz lenfadenitin öncelikli olarak düşünülmemesi nedeniyle biyopsi materyali kültüre alınmamıştır. Kültür duyarlılığı direkt boyama duyarlılığından yüksek olduğu için tanıda mikroskopik inceleme ile kültürün birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak kültürden sonuç almak uzun bir süre gerektirdiğinden mikroskopik inceleme duyarlılığı düşük olmasına rağmen en sık kullanılan yöntemdir (12-14). Hastamıza yapılan PPD testinin pozitif olarak değerlendirilmesi tanıda yardımcı bir testtir. Fakat PPD negatifliğinde aktif tüberküloz vakalarının %20 'sinde negatiflik tespit edilebilir (3).

Tüberküloz lenfadenitli olgularda akciğer tutulumu %5-70 arasındadır (15). Ayrıca gelişmiş ülkelerde AD-TB ve HIV pozitifliği arasında ciddi bir birliktelik olmasına rağmen ülkemizde ve bizim olgumuzda böyle bir birliktelik saptanmamıştır (16, 17). Hastamızın tek taraflı inguinal tüberküloz lenfadenit olması, sınırlı sayıda bildirilen benzer olgular arasına girmesiyle önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak immün yetmezlik, primer akciğer tüberkülozu ve şüpheli cinsel ilişki öyküsü olmaksızın tek taraflı inguinal lenfadenopati olgularında tüberküloz lenfadenit akılda tutulmalıdır. Tüberküloz lenfadenit olgularında mikrobiyolojik tanının zor olması ve her merkezde uygun tanı yöntemlerinin yapılamamasından dolayı özellikle inguinal bölgede saptanan lenfadenopatilerde eksizyonel biyopsiye sıcak bakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Global Tuberculosis Control 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
2. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Özköken Çalık S ve ark. Evaluation of 694 tuberculous lymphadenitis cases reported from Turkey between 1997-2009 period by pooled analysis method. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(3): 385-93.
3. Loukeris D, Zormpala A, Chatzikonstantinou K, Androulaki A, Sipsas NV. Primary unilateral tuberculous inguinal lymphadenitis. *Eur J Intern Med*, 2005; 16(7): 531-3.
4. Güler E, Güler S, Uçmak H, Dağlı CE, Davutoğlu M. An Unusual Presentation of Extrapulmonary Tuberculosis in an Adolescent: Isolated Unilateral Inguinal Lymphadenitis. *Turk J Med Sci*, 2007; 37(6): 387-9.
5. Rasolofo Razanamparany V, Ménard D, Aurégan G, Gicquel B, Chanteau S. Extrapulmonary and pulmonary tuberculosis in antananarivo (madagascar): high clustering rate in female patients. *J Clin Microbiol*, 2002; 40(11): 3964-9.
6. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol*, 2001; 11(1): 93-8.
7. Sayın I, Bişkin S, Cakabay TT, Yazıcı ZM, Meriç A, Kayhan FT. Tuberculous Lymphadenitis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*, 2010; 20(4): 184-90.
8. Chang CS, Lee PY, Perng RP. Clinical role of bronchoscopy in adults with intrathoracic tuberculous lymphadenopathy. *Chest*, 1988; 93(2): 314-7.
9. Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ, Bhalla M. Isolated inguinal tuberculous lymphadenitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16(3): 297-8.
10. Karagöz T, Şenol T, Belçi TT. Tüberküloz Lenfadenit. *Toraks Derg*, 2001; 2(1): 74-80.
11. Bayazit YA, Bayazit N, Namiduru M. Mycobacterial cervical lymphadenitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2004; 66(5): 275-80.
12. Parrish NM, Carroll KC. Role of the clinical mycobacteriology laboratory in diagnosis and management of tuberculosis in low-prevalence settings. *J Clin Microbiol*, 2011; 49(3): 772-6.
13. Aslan G. Tüberküloz tanısında yeni yaklaşımlar. I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. 12-16 Kasım, Antalya. 2011; 84-91.
14. Özbey N, Akçalı A, Tatman-Okur M. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezi 2009-2011 yılı tüberküloz laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Turk Hij Biyol Derg*, 2012; 69(3): 149-54.
15. Hopewell PC. Overview of clinical tuberculosis. In: Bloom BR, eds. *Tuberculosis: Pathogenesis, protection and control*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994; 25-46.
16. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patient with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)*, 1991; 70 (6): 384-97.
17. Özbay B, Uzun K. Extrapulmonary tuberculosis in high prevalence of tuberculosis and low prevalence of HIV. *Clin Chest Med*, 2002; 23(2): 351-4.

İnsektisit zehirlenmeleri ve Türkiye'deki durumun değerlendirilmesi

Evaluation of insecticide poisoning and the cases in Turkey

Gülrü ÖZKAYA¹, Ayçe ÇELİKER¹, Belma KOÇER-GİRAY²

ÖZET

İnsektisitler, hem tarımsal üretimin artırılmasında hem de ev ve toplum sağlığında çok önemli bir yere sahiptir. Ancak üretim, ambalajlama ya da kullanımları sırasında gerekli özenin gösterilmemesi ya da intihar gibi suistimale bağlı olarak, kazai, kasti veya mesleki temas nedeniyle ciddi zehirlenmelere hatta bazen ölümlere yol açabilmektedirler. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de insektisitlerle zehirlenme olgularına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu çalışmanın ilk bölümünde ülkemizde pazarlanmakta olan insektisit grupları olan organofosfatlar, organoklorlular, piretrinler ve piretroidler, amitraz ve diğer insektisitlerin (avermektinler, dietil-m-toluamid (DEET) ve neonicotinik asit türevleri) genel özellikleri, toksik etkileri, zehirlenme tanı ve tedavi yaklaşımları konusundaki bilgiler sunulmuştur. İkinci bölümde ise Türkiye'de pestisit / insektisit zehirlenmelerinin epidemiyolojisi ve tedavi yaklaşımları konusunda ilaç ve zehir bilgi merkezleri, adli tıp enstitüleri, üniversitelerin adli tıp ana bilim dalları, üniversite hastaneleri, devlet hastaneleri veya sağlık merkezleri tarafından bildirilmiş olan çalışma örnekleri değerlendirilerek Türkiye genelini kapsayan tablonun oluşturulmasına katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Bu raporların değerlendirilmesinde en sıklıkla olguların organofosfatlı bileşiklere maruziyet sonucunda geliştiği, özellikle intiharlarda olmak üzere kadınların daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde rastlanılmamakla

ABSTRACT

Insecticides have a great importance in the increase of agricultural productivity and maintaining of public health. However, they can cause serious poisoning cases and even deaths at times due to accidental, intentional or occupational exposures. Thus insecticide poisoning cases are encountered frequently in Turkey as well as throughout the world. The first part of this review focused on the toxicological profiles of various insecticide groups (organophosphates, organochlorine insecticides, pyrethrines, pyrethroids, amitraz and other insecticides (avermectines, diethyl-m-toluamid (DEET) and neonicotinik acid derivatives), and diagnosis and treatment of poisoning with those insecticides marketed in Turkey. In the second part, the studies on insecticide poisonings which were conducted in Drug and Poison Centers, Institutes of Forensic Science, Departments of Forensic Medicine, University and State Hospitals and Medical Centers in Turkey were evaluated with the aim of contributing the whole picture of the situation in Turkey. In review of these reports it was found that the most frequently occurred cases resulted from exposures with organophosphate compounds, and females were more vulnerable than males. It is noteworthy that there are numerous reports in Turkey regarding poisoning cases with amitraz, which was used mostly as a veterinary drug, especially in children despite no cases in the developed

¹ Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İlaç ve Zehir Bilgi Birimi, ANKARA

² Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Belma KOÇER-GİRAY

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tel : +90 312 305 21 78

E-posta / E-mail : belmagiray@yahoo.fr

Geliş Tarihi / Received : 14.03.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 24.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.05935

Özkaya G, Çeliker A, Koçer-Giray B. İnsektisit zehirlenmeleri ve Türkiye'deki durumun değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 75-102.

birlikte, Türkiye’de esas olarak veterinerlikte kullanılan bir ilaç olmasına karşın, insektisit olarak da bazı ürünleri bulunan amitrazla, özellikle çocukluk çağında zehirlenme olgularına ait çok sayıda kayıt bulunması dikkat çekicidir. Diğer taraftan, yasaklanmış organoklorlu bileşiklerle zehirlenme olgularına rastlanmış olması da toplumsal ve düzenleyici kuruluşlar düzeyinde önlem ve denetimlerin yetersizliğini düşündürmektedir. Çalışmanın son bölümünde, ülkemizde insektisitlerin tarımsal üretim, saklama ya da istemli veya diğer şekillerde tüketimleri ile ilgili olarak ortaya çıkan sonuçlar ve bu ürünlerin doğru ve güvenli üretimi ve tüketimine yönelik olarak ve zehirlenmelere karşı alınması gereken önlemlere ilişkin öneriler sıralanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsektisit, organofosfatlı insektisitler, organoklorlu insektisitler, piretroidler, insektisit zehirlenmeleri

countries. On the other hand, poisoning cases with banned organochlorine insecticides have been thought to be caused by the insufficiency of necessary measures and controls that have not been taken by regulatory authorities and manufacturers. The conclusions on consumption of insecticides in agricultural production, storing, and intentional or other modes, and recommendations on the correct and safe production and use of insecticides, along with the protective measures to be taken against poisonings with these compounds, were listed in the last part of the review.

Key Words: Insecticides, organophosphates, organochlorine insecticides, pyrethroids, poisoning of insecticides

GİRİŞ

Pestisitler, zararlı organizmaları engellemek, zararlarını azaltmak veya kontrol altına almak amacıyla kullanılan bileşiklerdir. Bu grup bileşikler içinde yer alan ve böceklere karşı kullanılan insektisitler, küresel anlamda daha çok, tarımsal üretimi artırmak amacıyla kullanılan ürünler olarak bilindikleri için birçok yerde “tarım ilacı” olarak da adlandırılmaktadırlar. Diğer taraftan, evde ve diğer pek çok alanda kullanımları söz konusudur. Yaygın kullanım alanları ile paralel olarak, kullanım sırasında koruyucu giysi ve maske kullanmamak gibi dikkatsizlikler, ambalajlama ve saklama yanlışlıkları ve bilinçsiz tüketim gibi nedenler ve intihar amaçlı alıma bağlı olarak toplumda insektisit zehirlenmeleri ile karşılaşmaktadır. Bu derlemede, insektisitler sınıflandırılarak genel özellikleri, toksik etkileri, zehirlenme tanı ve tedavi yaklaşımları ile birlikte Türkiye’de karşılaşılan insektisit zehirlenmeleri konusunda bilgi aktarılacaktır.

1. İnsektisitlerin Sınıflandırılması, Toksik Etkileri, Zehirlenme Tanı ve Tedavileri

İnsektisitler kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre farklı gruplar altında sınıflandırılırlar.

1.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Organofosfatlı insektisitler ve karbamatlar bu grupta yer almaktadır. Organofosfatlı insektisitler, ilk kez 1937 yılında Alman kimyacı Schrader ve ekibi tarafından sentezlenmiş ve ardından bu bileşiklerin bazıları (sarin, tabun, soman) potansiyel sinir gazı olarak 2. Dünya Savaşı sırasında geliştirilmiştir. Karbamat esterleri de ilk olarak 1930’larda sentezlenmiş ve fungusit olarak kullanılmıştır. İnsektisit aktivitesi ve düşük memeli toksisitesine sahip olmaları nedeniyle daha sonraları yeni karbamat esterleri geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde kullanımda olan 200 farklı organofosfatlı insektisit ve 25 kadar karbamat grubu insektisit bulunmaktadır. Organofosfatlı insektisitler, fosforik asit veya

fosforotiyoik asit esterleri; karbamatlı insektisitler ise karbamik asit esterleridir. Her iki grup insektisit ana toksisite mekanizması asetilkolinesteraz enzim inhibisyonudur. Yan zincirlerindeki yapısal farklılıklardan dolayı toksikokinetik ve toksikodinamik özellikleri farklılık gösterir (1, 2)

1.1.1. Toksikokinetik

Organofosfatlı insektisitler, dermal, solunum, gastrointestinal, konjonktiva gibi farklı yollardan organizmaya girerek absorbe edilir ve etki gösterir. Solunum yoluyla temasta absorpsiyon hızlı olduğundan belirtiler hemen başlar, dermal temas sonrasında absorpsiyon daha yavaştır ancak temas süresi, insektisit formülasyonu ve maddenin lipofilitesi gibi etkenlere bağlı olarak toksisite şiddeti değişebilir. Oral alımlar çoğunlukla çocuklarda kazara, erişkinlerde ise intihar amaçlı olarak karımıza çıkmaktadır. Dağılımları vücuda giriş yoluna göre değişir, fakat lipofilik yapıları nedeniyle yağda depolanma eğilimindedir (2-4).

Organofosfatlı insektisitler veya aktif metabolitleri, asetilkolinesteraz enziminin aktif bölgesinde yer alan serinin hidroksil grubuna fosfat radikalleriyle kovalent olarak bağlanır, bir diğer ifade ile enzimi fosforile eder. Bu fosforilasyon sırasında enzimin asetilkolin bağlanan esteratik noktasına dialkylfosfat grubu transfer olur. Fosfor ile hidroksil grubu arasında oluşan kovalent bağ, su varlığında yavaş bir şekilde hidroliz olur. Kovalent bağın hidroliziyle enzim yeniden aktivite gösterebilir (reaktivasyon). Enzimin kendiliğinden reaktivasyon hızı insektisit yan zincir yapısına göre değişir. Oksijene kıyasla sülfür varlığında reaktivasyon hızı artar. Geniş alkil grupları varlığında ise sinir gazlarında olduğu gibi reaktivasyon yavaştır veya yoktur (5). Bu durumda enzim sadece yeniden sentezle aktivite gösterebilir. Nükleofilik yapıdaki oksimler (pralidoksim, obidoksim) oluşan bu kovalent bağı kırarak enzimin reaktive olmasını sağlayan bileşiklerdir. Ancak enzimin kendiliğinden

reaktivasyonu olmaz veya müdahale gecikirse zaman içinde transfer edilen dialkylfosfat grubundan bir alkil grubu ayrılır ve geride monoalkylfosfat kalır. Sonuç, kovalent bağın güçlenmesidir. Bu olaya “eskime” adı verilmektedir. Eskime durumunun oluşması halinde oksimlerin uygulanması ile enzim üzerinde etki sağlanmaz (2, 5).

Karbamatlı insektisitlerde de enzimin “karbamilasyonu” söz konusudur. Karbamilasyon sonrasında enzimin reaktive olma süresi kısadır. Bu nedenle karbamat grubu insektisitler ile gözlenen akut zehirlenmelerde gelişen kolinerjik sendrom kısa sürer.

Organofosfatlı insektisitler için bir diğer önemli konu karaciğerdeki aktivasyonlarıdır. Fosfotiyotlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofilik yapıdadır ve yağda daha çok depolanır. Fosfotiyotlar, karaciğerdeki sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla oksidatif desülfürasyona uğramak suretiyle daha aktif olan fosfat formuna metabolize edilir. Sonuçta fosfotiyotlara maruziyette toksik semptomların başlaması gecikir. Ancak yağda büyük oranda depolanmaları nedeniyle eliminasyon da yavaş olur hatta günlerce sürebilir (2, 6).

Organofosfatlı insektisitlerin metabolizasyonları, yukarıda bahsedildiği gibi aktivasyonla sonuçlanabildiği gibi detoksifikasyon şeklinde de olmaktadır. Detoksifikasyonları, A-esteraz olarak bilinen paraoksonaz enzimi aracılığıyla gerçekleşen hidroliz reaksiyonlarını ve B-esterazlar olarak bilinen asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve karboksilesteraz enzimleri aracılığıyla gerçekleşen bağlanma reaksiyonlarını kapsar (3, 7).

Asetilkolinesteraz inhibitörleri, metabolitleri halinde böbreklerden atılır (3, 8).

1.1.2. Toksik Etkiler

Her iki grup insektisit de kolinesteraz enzimi inhibisyonu yaparak otonomik sinir sistemindeki tüm ganglionlarda, beyindeki pek çok sinapta,

nöromuskuler kavşakta, sempatik sinir sistemindeki bazı postganglionik sinir uçlarında ve adrenal medullada asetilkolin birikimine neden olur. Asetilkolinin birikmesiyle muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı stimüle edilir ve terleme, salivasyonda artış, bronkokonstrüksiyon, miyozis, gastrointestinal motilitede artma, diyare, titreme ile karakterize bir tablo gözlenir (2). Nikotinik reseptörlerin stimülasyona bağlı olarak, daha ziyade kas fasikülasyonları, güçsüzlük ve parali izlenir. Parali zi solunum kaslarını etkileyebilir ve akut zehirlenmeye bağlı olarak görülen en yaygın ölüm nedeni bu şekilde gelişen solunum depresyonudur. Beyinde aşırı nikotinik ve muskarinik reseptör stimülasyonu sonucunda bazı santral sinir sistemi etkileri de gözlenebilir. Bu etkiler arasında ajitasyon, mental depresyon, koma ve nöbet sayılabilir (9).

Bazı hastalarda akut organofosfatlı insektisit zehirlenmelerinde alımdan sonraki 1-4 gün içinde 'ara sendrom' olarak bilinen bir sendrom gelişebilir. İlk kez 1987 yılında tanımlanmış olan bu sendromda, birkaç gün boyunca kraniyal, solunum ve proksimal uzuv kaslarında parali zi gelişir. Bu durumdaki hasta genelde bilinen tedavilere cevapsızdır ve sadece solunum desteği yapılabilir (4, 10).

Bazı organofosfatlı insektisitlerle gözlenen zehirlenmelerde gecikmiş bir etki olarak polinöropati görülebilir. Organofosfatların indüklediği gecikmiş polinöropati olarak adlandırılan bu tablo alımdan sonraki 7-21 gün içinde gelişir ve simetrik periferik kaslarda güçsüzlük, farklı derecelerde his kaybıyla karakterizedir. Bu etkinin sinir dokusunda bulunan nöropati target esteraz enziminin fosforilasyonu sonucu geliştiği bilinmektedir ancak kesin mekanizma henüz aydınlatılmamıştır (9, 10).

Organofosfatlı insektisitlerle zehirlenmelerde görülebilecek diğer etkiler aritmi, hipotansiyon, hipertansiyon, ekstrapiramidal etkiler, hiperamilazemi, akut pankreatit olarak sıralanabilir.

Ayrıca, hayvan çalışmaları bu insektisitlerin teratojenik olduğunu göstermektedir (4, 10).

1.1.3. Tanı

Tanıda klinik tablo ve laboratuvar bulguları kullanılır. Özellikle miyozis, salivasyonda artma, terleme gibi kolinerjik belirtiler dikkati ilk çekebilecek bulgulardır. Ancak kolinerjik belirtilere sadece bu insektisitlerle zehirlenmenin neden olmadığı, pek çok durumda bu tür bulgulara rastlanabileceği unutulmamalıdır.

Çoğu organofosfatlı insektisit belgin bir kokusu vardır ve hekim tarafından gerek hastanın nefesinin, gerek mide sıvısının veya giysilerin kokusundan anlaşılabilir.

Plazma psödokolinesteraz veya eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesi ölçülebilir. Her iki bulgu da klinik tabloyla birlikte değerlendirilerek tanı ve tedavinin şekillendirilmesinde yardımcı olur. Ayrıca, kandaki insektisit düzeyi de ölçülebilir, ancak zor ve pahalı bir yöntemdir. Bunun yerine idrarda metabolit tayini yapılabilir (4, 10).

1.1.4. Tedavi

Tedavide öncelikle hastanın hava yolu, solunumu ve dolaşımı desteklenmelidir. Temas etme şekline göre absorpsiyonun önlenmesine yönelik girişimler yapılabilir. Oral temasta aktif kömür veya gastrik lavaj uygulanabilir, dermal temasta temas eden giysilerin derhal çıkartılıp cildin temizlenmesi gereklidir. Absorpsiyonun önlenmesinden sonraki tedavi aşaması hastanın solunumunun oksijenle desteklenmesi, monitorizasyon ve antidot uygulamasıdır. Solunum fonksiyonları takip edilir ve oksijen uygulanır, gerekirse hasta entübe edilir. Monitorizasyonda kardiyak fonksiyonlar, plazma ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri takip edilir. Ayrıca muskarinik (bronkospazm, bronkore, salivasyon, miyozis, ürinyasyon vb), nikotinik (kaslarda güçsüzlük veya fasikülasyonlar, solunum yetmezliği gibi) ve

santral sinir sistemi (nöbet, koma vb) klinik belirtileri takip edilir. Antidot uygulamasında öncelikle muskarinik antagonist olarak atropin verilir. Atropinin dozu erişkin için 1-3 mg iv, çocuk için 0,02mg/kg iv'dir. Eğer 3-5 dakika içinde yeterli cevap gözlenmezse doz iki katına çıkartılır ve beş dakikada bir tekrarlanır. Hastanın durumunun değerlendirilmesiyle birlikte sekresyonlar kuruyana kadar atropinazyona devam edilir. Muskarinik antagonist olarak kullanılan diğer maddeler glikopirolat ve hyosindir. Her iki maddenin de santral sinir sistemine geçişleri atropin gibi değildir, ancak bu nedenle yan etkileri atropin kadar şiddetli gözlenmez. Diğer antidotal tedavi ajanı olan oksimler, organofosfatlı insektisitlerin inhibe ettiği asetilkolinesterazı reaktif ederler. Bu amaçla en yaygın kullanılan madde pralidoksimdir, ayrıca obidoksim ve trimedoksim de vardır (4, 8, 11, 12). Son yıllarda tedavide oksimlerin etkin kullanımına ilişkin farklı pek çok görüş bulunmaktadır. Bazı randomize klinik çalışma sonuçlarına göre tedavide oksimlerin kullanımının hastanın durumunda herhangi bir iyileşmeye neden olmadığı hatta yan etkilerinin daha fazla olduğu öne sürülmüştür (13, 14). Ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün hala yürürlükte olan kılavuzuna göre oksimler antidot olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir meta analiz sonucunda ise tedavide oksim kullanımının etkili olduğu, ancak tedavideki başarıyı doz, tedavi süresi, maruz kalınan organofosfatın cinsi, maruziyetten tedavinin başlamasına kadar geçen süre gibi pek çok faktörün etkilediği bildirilmiştir. Bilindiği üzere enzimin eskimesi durumunda oksimler etkisizdir ve enzimin eskime süresi de organofosfatlı insektisite bağlı alkil gruplarına göre (dimetilse yarı ömür üç saat, dietilse yarı ömür 33 saat) değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği pralidoksim dozu başlangıçta iv bolus 30mg/kg, devamında infüzyonla 8mg/kg/saattir (11, 14, 15).

Tedavide kullanılan bir diğer ajan da diazepamdır. Asetilkolinesteraz inhibitörleriyle zehirlenmede sıklıkla nöbet gelişimi gözlenmektedir ve bunun

tedavisinde en uygun benzodiazepin olarak diazepam kullanılmaktadır (12, 16). Karbamatlı insektisitlerle zehirlenme tedavisi de aynıdır, sadece oksimlerin kullanımıyla ilgili çelişkiler vardır. Karbamile enzimin spontan olarak 24 saat içinde reaktif olduğu bilinmekle birlikte, oksimlerin kullanımıyla yoğun bakım tedavi süresinin kısaldığı ve karbamatlı insektisitlerle zehirlenmelerde de oksim kullanılması gerektiği bildirilmektedir (11).

1.1.4.1. Tedavide yeni yaklaşımlar

Sodyum bikarbonatla alkalinizasyonun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, oksimlere alternatif olarak kullanıldığını ve etkili olduğunu gösteren hem insan hem de . hayvan çalışmaları vardır (12). Magnezyum sülfatın motor sinirlerden asetilkolin salımını inhibe ederek organofosfatlı insektisitlerin etkisini antagonize ettiğini belirten ve tedavide yardımcı olabileceğine işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (17). Diğer taraftan, taze donmuş plazmanın organofosfatlı insektisitlerle zehirlenen hastaların tedavisinde atropin veya oksimlere ek olarak kullanımıyla bütirikolinesteraz düzeyinde artma ve ara sendrom gelişme riskinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (18). Ayrıca, bakteriyel fosfotriesteraz veya hidrolazların deneysel olarak organofosfatları hidrolizleme kapasitesinin araştırıldığı bir çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır (19).

1.2. Organoklorlu Insektisitler

Organoklorlu insektisit grubuna ait bileşiklerden ilk kez 1847 yılında DDT sentezlenmiştir, ancak bu bileşiğin insektisit olarak kullanımı 1940'lara dayanmaktadır (20). Bu yıllarda pek çok yeni organoklorlu insektisit geliştirilmesi ve yaygın kullanımlarının ardından, 1960'larda tarıma ve insan sağlığına etkileri anlaşılmaya başlanmıştır. Bu grup insektisitler, yapılarında klor bulunduran aromatik veya alifatik bileşiklerdir ve kimyasal yapılarına göre üç sınıfa ayrılır: Diklorodifeniletanlar (DDT, DDD,

dikofol, pertan, metoksiklor, metloklar), siklodienler (aldrin, dieldrin, heptaklor, klordan, endosülfan) ve klorlu benzenler sikloheksanlar (heksaklorobenzen, heksoklorosikloheksan, lindan) . Düşük uçuculuk, kimyasal stabilite ve yağda çözünme özelliklerinden dolayı çevrede ve vücutta kalıcılıkları ile besin zincirine katılma oranları yüksektir. Aynı zamanda, enzim indükleyici ve östrojenik özellikleri de vardır. Bu zararlı etkilerin fark edilmesinin ardından, pek çok ülkede yasaklanmaya başlanmıştır. 1972 yılında ABD’de, Türkiye’de 2009 yılında tamamen yasaklanmışlardır. Bununla birlikte, hem kolay üretilibilmeleri ve ucuz olmaları hem de çevrede uzun süre kalabilmeleri nedeniyle günümüzde yasaklanmış olmalarına rağmen hala kullanılmaları, gerek insan gerekse çevre sağlığı açısından tehdit olmaya devam etmektedir (1, 11, 21, 22).

1.2.1. Toksikokinetik

Organoklorlu insektisitler çeşitli derecelerde oral, inhalasyon veya dermal temas sonunda absorbe olur. Dermal absorpsiyon, DT ve benzeri organoklorlu bileşikler için düşükken, lindan ve çoğu siklodiende fazladır. Uçuculukları az olmasına rağmen formülasyona bağlı olarak inhalasyon yoluyla temasa bağlı zehirlenmeler de görülmektedir. Absorpsiyonlarının ardından çoğu organoklorlu insektisit adipoz dokuda depolanır ve buradan farklı hızlarda metabolize olur. Hızlı metabolize olanlara göre yavaş metabolize olanlar yağda daha çok birikme eğilimi gösterirler. Metabolizasyonları; deklorinasyon, oksidasyon ve takiben konjugasyonla olur. Atılımları, safra kanalıyla veya metabolitleri şeklinde idrar ile olur. Atılım ve eliminasyonları kimyasal özelliklerine göre oldukça değişiklik gösterir ve dakikalarla ifade edilen eliminasyon yarı ömründen yıllara kadar değişen bir aralıkta dağılır (8, 11, 21).

1.2.2. Toksik Etkiler

Organoklorlu insektisitler santral sinir sistemi üzerine etkili bileşiklerdir. Santral sinir sisteminde stimülasyon yaparak parestezi, sersemlik, baygınlık, baş ağrısı, koma ve konvülsiyona neden olur. Etki mekanizmaları insektisit yapısına göre değişebilmektedir. DDT, sinir membranında sodyum-potasyum kanallarının geçirgenliğini değiştirir ve voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş kapanmasına neden olarak aşırı sinir stimülasyonu yapar. Ayrıca, nöronal ATPazı inhibe etmek suretiyle sinir repolarizasyonunu yapar ve kalmodulini bağlayarak kalsiyum düzeylerini etkiler. Siklodien ve lindan maruziyetinde ise sinapslardan nörotransmitter salımı etkilenir. Bu bileşikler GABA’yı antagonize ederek postsinaptik membranda depolarizasyona ve aşırı uyarılmaya neden olur (1, 11, 23).

Bugrup insektisitlerle akut zehirlenmeler meydana gelebileceği gibi özellikle yağda depolanmaları ve uzun süre bu şekilde kalıp yavaş olarak vücuda salınmaları nedeniyle kronik zehirlenmeler de meydana gelmektedir. Diğer taraftan, yüksek lipofilik özellikleri ve yağ dokusunda birikmelerine bağlı olarak hem besin zincirine katılabilir hem de anne sütü aracılığıyla anneden bebeğe geçebilir. Bu sayede akut bir temas olmasa dahi kişilerin uzun dönem de kronik olarak bazı belirtiler gösterme riskleri vardır. DDT ve benzer yapıdaki organoklorlu insektisitlere bağlı akut belirtiler arasında parestezi, ataksi, yürüme bozukluğu, sersemlik, bulantı, kusma, bitkinlik, letarji, periferik titreme sayılabilir. Siklodienler ve lindan için akut belirtiler ise sersemlik, baş ağrısı, bulantı, kusma, hiperrefleksi, myoklonik hareketler, konvülsiyonlardır. Kronik belirtiler, DDT ve benzerleri için kilo kaybı, iştahsızlık, titreme, anemi, kaslarda güçsüzlük, EEG değişiklikleri, anksiyete şeklindedir; siklodienler ve lindan için ise kronik belirtiler arasında baş ağrısı, sersemlik, uykusuzluk, anksiyete, bilinç kaybı, cilt döküntüleri, spermatogenezde bozulma,

görme bozuklukları, hafıza kaybı sıralanabilir (1, 11, 21, 24).

Organoklorlu insektisitlerin östrojenik etkilerinin de bulunması gelişimsel ve üremeye ilgili toksik etkilerinin de gözlenmesine neden olmaktadır. Gebelik döneminde maruz kalınması halinde plasentayı geçerek bebekte gelişim geriliğine veya düşüklere yol açtığı bildirilmektedir (24-26). Ayrıca, klordekon ve DDT'nin sperm sayısında ve kalitesinde düşmeye neden olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (24, 26, 27). Bu grup insektisitlerin kanser yapıcı etkileri üzerine pek çok araştırma yapılmıştır, ancak insanda kanser yaptıklarına dair kesin bir ilişki bulunmamaktadır (11, 22, 27). Özellikle östrojenik etkilerinden dolayı, DDT ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi vurgulayan çok fazla sayıda çalışma göze çarpmakta ve IARC tarafından yapılan sınıflamada grup 2B'de yer almaktadır (24, 27, 28).

1.2.3. Tanı

Organoklorlu insektisit zehirlenmelerinde kullanılan özgül bir laboratuvar testi yoktur. Kan organoklor düzeyine bakılabilir, ancak akut zehirlenmeler için bu iyi bir klinik gösterge değildir. Özellikle yağda biriktikleri için, kronik temas sonrasında doku biyopsisi ile alınan doku örnekleri veya serumdaki organoklorlu insektisit düzeyleri gaz kromatografisi yöntemi kullanılarak tayin edilebilir (8, 11, 26).

Klinik tablonun izlenmesi ile birlikte bazı testlerin (tam kan sayımı, beyin tomografisi, EEG) yapılması da hastanın durumunun değerlendirilmesi için gerekli olabilir (11, 26).

1.2.4. Tedavi

Akut bir temas varsa öncelikle dekontaminasyon yapılır. Aktif kömür ve gastrik lavaj uygulanabilir. Organoklorlu insektisitler için antidotal bir tedavi yoktur. Hastanın santral sinir sistemi belirtilerini gidermeye yönelik destekleyici tedaviler yapılır.

Konvülsiyonlar için diazepam veya fenobarbital kullanılır. Kolestiramin, lindanı adsorbe eder, ayrıca klordan ve keponun da atılımını hızlandırıcı etkisi nedeniyle bu insektisitlerle gözlenen zehirlenmelerde de kullanılabilir. (8, 11).

Bu grup insektisitlerin lipofilik yapıları ve dokuda birikme eğilimleri nedeniyle zehirlenmelerde hemodiyaliz, hemoperfüzyon gibi eliminasyon yöntemlerinin etkisiz olduğu bildirilmektedir (8, 26).

1.3. Piretrinler ve Piretroidler

Bu grup insektisitlerin bulunuşu, piretrum adlı oleoresinin krizantem bitkisinden (*Chrysanthemum cinerariifolium*) eldesiyle başlamıştır. Önceleri bitkiden elde edilen piretrinler (sinerin, sinerolon, yasmolin, piretrin, piretrolon) insektisit olarak kullanılmıştır. Daha sonraları pek çok sentetik türevleri geliştirilmiş ve piretroidler olarak kullanımları yaygınlaşmıştır. İlk sentezlenen piretroid olan alletrin de dahil olduğu Tip I piretroidler daha çok siklopropan karboksilik asit esterleridir. Tip I piretroidler arasında bioalletrin, fenotrin, permetrin, piretrin, sismetrin ve tetrametrin sayılabilir. Bunlara siyano grup eklenmesi ile insektisidal özellikleri geliştirilen Tip II piretroidler elde edilmiştir, bu grubun en bilinen örneği sipermetrindir. Diğer Tip II piretroidler ise deltametrin, fenvalerat ve siyaletindir (11, 29, 30). Piretroidlerin metabolizmasını yavaşlatmak ve sinerjistik etki amacıyla bazı müstahzarlara piperonil butoksit de eklenmektedir.

Piretrinler ve piretroidler etkilerini sodyum kanallarının geçirgenliği üzerinden gösterir ve bu etkiye böcekler memelilere göre çok daha fazla duyarlıdır. Düşük memeli toksisitesinin diğer nedenleri de, memelilerde bu insektisitlerin metabolizmasının hızlı olması ve dermal absorpsiyonlarının az olmasıdır. Bunlardan dolayı, bu grup insektisitlere bağlı zehirlenme olguları hem daha azdır, hem de şiddeti daha hafiftir (1, 29).

1.3.1. Toksikokinetik

Piretroidler ile oral, inhalasyon ve dermal yoldan temasla zehirlenme söz konusu olabilir. Piretrinlerin oral ve dermal absorpsiyonları düşükken, piretroidler bu yollardan daha fazla absorbe olur. Sprey şeklindeki ürünlere temas sonucu solunum yoluyla zehirlenme de olabilmektedir. Oral yolla alımda absorpsiyon hızlıdır ve karaciğerde de hızla metabolize olur. Metabolizasyonları oksidasyon ve hidrolizle gerçekleşir. Ester hidroliziyle asit ve alkollerine dönüşürler ve ardından hızla oksidasyona uğrarlar. İnaktif metabolitleri halinde çoğunlukla idrarla atılırlar (1, 8, 11, 29).

1.3.2. Toksik Etkiler

Piretrinler ve piretroidler voltaj bağımlı sodyum kanallarının özelliklerini değiştirerek kanalın fazla açık kalmasını sağlarlar. Bu sayede santral sinir sisteminde aşırı uyarılma olur. Sodyum kanallarının açık kalma süresine etkileri Tip I ve Tip II piretroidlerde farklıdır, sonuçta gözlenen etkiler de Tip I etkiler ve Tip II etkiler şeklinde sınıflanır. Tip I piretroidlere maruziyette titremeye karakterize bir tablo gözlenirken, Tip II piretroidlerle içerdikleri siyano grubuna bağlı olarak daha ağır bir tablo gözlenir (Tablo 1). Tip II piretroidler sodyum kanallarına ek

Tablo 1. Piretroidler ile Gözlenen Tip I Ve Tip II Zehirlenme Belirtileri

Tip I zehirlenme	Tip II zehirlenme
Aşırı titreme	Bol sulu salivasyon
Belirgin refleks hipereksitabilite	Titreme
Sempatik aktivasyon	Sempatik aktivasyon
Parestezi (dermal temas)	Kas tonusunda artma
Hipertermi	Orta derecede refleks hipereksitabilite
	Nöbet
	Parestezi
	Pulmoner ödem
	Koma

olarak beyindeki GABA çıkışlı klorür kanallarının da geçirgenliğini değiştirir ve böylelikle sinirler, kaslar ve salgı bezleri etkilenir (1, 29).

Piretrin ve piretroidlere bağlı olarak özellikle dermal temasta alerjik reaksiyonlar gözlenmektedir. Tablo basit dermatitten ciddi solunum yetmezliğine kadar değişir (8, 11).

Doğrudan insektisitlere bağlı olmasa da formüllerde kullanılan organik çözücülere bağlı olarak aspirasyon pnömonisi de gözlenmektedir.

1.3.3. Tanı ve Tedavi

Bu grup insektisitlerle zehirlenmede ayırıcı bir tanı şekli yoktur. Belirtiler çoğu zaman organofosfatlı insektisit zehirlenmesiyle karıştırılabilmektedir. Ancak plazmada insektisit düzeyi veya idrarda metabolitlere bakılması yol gösterici olabilir.

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Spesifik bir antidot yoktur. Formüllerin çoğunda organik çözücü kullanıldığı için gastrik lavaj yapılması uygun değildir. Yüksek miktar oral alımlarda aktif kömür uygulaması yapılabilir. Nöbetler için benzodiazepinler, alerji için antihistaminikler, parestezi için E vitamini kullanılabilir (1, 8, 11, 29).

1.4. Amitraz

Yukarıda anlatılan insektisit gruplarına kıyasla çok ciddi bir zehirlenme tablosu görülmemekle birlikte, Türkiye’de zehirlenme vakalarının çok olması nedeniyle bu derleme kapsamında amitraz ile ilgili bilgilere de yer verilmiştir.

Amitraz, ilk kez 1974 yılında pazara sunulmuş olan formamidin türevi bir insektisittir. Genellikle ksilen gibi bir organik çözücü içinde formüle edilir ve buna bağlı olarak çözücüye bağlı riskler de taşımaktadır. Toksik etkisini daha çok $\alpha 2$ adreno reseptörler üzerindeki agonist etkiyle gösterir. Ayrıca monoamin oksidaz enzimini ve prostaglandin E2 sentezini de inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Klinikteki etkiler daha çok α -adreno reseptör üzerindeki agonistik etkisi

ile ilişkilidir ve aynı etkilere sahip klonidine benzer (11, 31-33).

1.4.1. Toksikokinetik

Amitraz hem oral hem de dermal yoldan kolayca absorbe olur. Kinetik çalışmalar daha çok hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlardır. Aktif metaboliti olan N-(2,4-dimethifenil)-N-metilformamidine hızlıca metabolize olur, daha sonra diğer metabolitlerine konjuge olarak idrarla atılır (8).

1.4.2. Toksik Etkiler

Amitraz, $\alpha 2$ -adrenerejik reseptör agonisti olduğu için klinik etkileri bu mekanizma üzerinden gerçekleşir. Amitraz zehirlenmelerinde santral sinir sistemi depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, miyozis, hipotermi ve kusma gözlenmektedir. Ayrıca çoğu müstahzarda bulunan ksilene bağlı olarak da yine santral sinir sistemi depresyonu, ataksi, motor koordinasyonda bozulma ve aspirasyon pnömonisi görülebilir (11, 31, 34, 35).

1.4.3. Tanı ve Tedavi

Amitraz zehirlenmesinde kullanılan özel bir teşhis yöntemi yoktur. Hayvan çalışmalarında plazmada amitraz düzeyine bakılmıştır, ancak zehirlenme durumunda bu düzeyin klinik olarak kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hastanın klinik durumu organofosfatlı insektisitlerle zehirlenme tablosuna benzerlikler gösterebildiği için asetilkolinesteraz düzeyine bakılması olası bir karışıklığı önlemek için kullanılabilir. Ayrıca, kan şekeri, vücut ısısı, solunum fonksiyonları takip edilmelidir (8, 11, 31, 35).

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Amitraz için özgül antidot bulunmamaktadır. Bildirilen zehirlenme vakaları göz önüne alındığında mortalite oranı düşüktür ve hastaların çoğu destekleyici tedaviye cevap vermektedir (35).

Formülde bulunan ksilen (veya başka bir organik çözücü) nedeniyle gastrik lavaj yapılması uygun

değildir. Fazla miktar oral alımlarda aktif kömür uygulanabilir. Hipotansiyon ve bradikardi için atropin, konvülsiyon için benzodiazepinler verilebilir. Teoride antidot olarak $\alpha 2$ reseptör antagonistlerinin kullanımı düşünülmüş ve bu amaçla yohimbin ve prazosin gibi ilaçlar bazı hayvan çalışmalarında denenmiştir. Yohimbinle başarılı sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte, insanlarda bu maddelerin tedavi amaçlı kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır (8).

1.5. Diğer İnsektisitler

Bu grupta avermektinler, dietil-m-toluamid (DEET) ve son yıllarda kullanımları yaygınlaşan neonikotinik asit türevlerinden bahsedilecektir.

Avermektinler (avermektin, ivermektin, abamektin) ilk kez 1975 yılında *Streptomyces avermitilis*'ten avermektinin izole edilmesiyle keşfedilmiş ve sonra sentetik türevleri sentezlenerek kullanımları yaygınlaşmıştır. GABA salımını stimüle ederek etki gösterirler. Bu sayede glutamata duyarlı klorür kanallarının geçirgenliği değişir, hücre içi klorür iyonu artar, hedef organizmada paralizi ve ölüm gözlenir. Avermektinlerle oluşan zehirlenmelerde hipotansiyon, santral sinir sistemi depresyonu, gastrit, aspirasyon pnömonisi (çözücüye bağlı), koma, solunum yetmezliği, metabolik asidoz, polinöropati ve myoklonus bildirilmiş etkilerdir (1, 11, 36-39). Tedavide kullanılan özgül bir antidot yoktur, destekleyici tedavi yapılmaktadır. GABA stimülasyonu sebebiyle benzodiazepinler kullanılmamalıdır (11, 37).

DEET, 1957 yılından beri kullanılmaktadır. Sivrisinek kovucu olarak deriye uygulanan sprey şeklindeki formları iki aylıktan itibaren bebeklerde de uygulanabilmektedir. Önceleri toksisitesi düşük kabul edilip yaygın ve yüksek doz kullanılmış, fakat letal vaka bildirimlerinden sonra günde birden fazla uygulama yapılmaması ve çok fazla miktarlarda sürülmemesi şeklinde uyarılar eklenmiştir (8, 11, 40). DEET oral, inhalasyon, dermal ve göz yoluyla

absorbe olabilmektedir. Sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla oksidasyon ve dealkilasyona uğrayarak metabolitlerine dönüşür. Zehirlenme durumunda kusma, karın ağrısı, hipotansiyon, nöbet, toksik ensefalopati, koma görülebilmektedir. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Nöbet için benzodiazepinler verilebilir.

Neonikotinoidler, nikotinden türetilmiş yeni bileşikler anılan bir terimdir ve bu grupta imidakloprid, asetamiprid, klotianidin ve tiokloprid bulunmaktadır. Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin agonisti olarak etki gösterir ve bu reseptörlerin böcekte ve memelide farklı tipleri olmasından dolayı memeli toksisitesi düşük kabul edilen maddelerdir. Ancak yine de bazı zehirlenme vakaları bildirilmiştir. Oral temas, dermal ve inhalasyon yolu ile temasa oranla daha fazla toksik etkinin oluşması ile sonuçlanır. Oral alımı takiben kusma, diyare, sekresyon artışı, sersemlik, oryantasyon bozukluğu, siyanoz gelişebilir. Zehirlenme tablosu organofosfatlı insektisitlerle karıştırılabilmektedir, ancak atropin ve oksimlerin etkisi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir (11, 41-43).

2. Türkiye’de Farklı Bilgi Kaynaklarında İnsektisit Zehirlenmeleri Epidemiyolojisi

Yakın zamana kadar bir tarım ülkesi olarak bilinen Türkiye’de kırsal kesimde yaşayan nüfusun oranı giderek azalmaktadır. Kırsal nüfus oranının toplam nüfusa oranı 1990’da %48,7 iken 2010’da %29,0’a düşmüş olması da bunun bir kanıtıdır (44). Buna karşın, ülkemizde pestisit tüketimi oranında çok büyük bir artış söz konusu olmakla birlikte bu artışın gelişmiş ülkelerdekinden düşük olduğu bildirilmektedir (45). Ülkemizde hektar başına kullanılan pestisit miktarı 0,5 kg iken, Fransa ve Almanya’ da 9, Yunanistan’ da 12, ABD, Japonya ve İtalya’da 15, Belçika’da 21, Hollanda’da 35 kat fazla pestisit tüketilmektedir. Buna karşılık, bu gelişmiş ülkelerdeki pestisit zehirlenmelerinin oranı Türkiye’dekenden düşüktür

(46-49). Özellikle intihar girişimlerinde pestisit kullanım oranının tüm dünyada ortalama %30 olduğu bildirilmektedir. Bölgelere göre dağılım yapıldığında ise kullanım oranlarının Avrupa’da %3,7, Kuzey ve Güney Amerika’da %4,9 Batı Pasifik’te %56’ya yaklaştığı belirlenmiştir (50). Aynı çalışmada Avrupa ülkelerinin küresel pestisit satışlarının %29’undan, buna karşılık pestisitle intiharların %2’sinden sorumlu oldukları rapor edilmiş; Asya ülkelerinin ise dünyada satılan pestisitlerin %25’ini kullanırken, pestisitler ile tüm dünyada gözlenen intiharların %91’inden sorumlu oldukları bildirilmiştir. Bu oranlar, gelişmiş ülkelerde kaza veya intihar amaçlı pestisit maruziyetinin giderek azalmasına karşılık, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde halen yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Türkiye’de pestisitlerle ilgili kapsamlı ve standart bir toksikovijilans çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu derlemede farklı birimler tarafından yapılan çalışma ve değerlendirmeler olabildiğince standardize edilerek karşılaştırmalı bilgiler şeklinde sunulmaya çalışılmıştır. Mevcut çalışmaların bazılarında “pestisit” terimi Birleşmiş Milletler Gıda ve Ziraat Organizasyonu (Food and Agriculture Organisation of the United Nations-FAO)’nun (51) tanımına uygun olarak kullanılırken (52-62) bazı çalışmalarda “pestisit - İnsektisit” şeklinde bir terim kullanılmış (63-67), bazılarında “pestisit” veya “İnsektisit” teriminin “rodentisit” ile birlikte zikredildiği (68, 69), bazısında “tarım ilacı” teriminin kullanıldığı (70-72), bazısında ise sadece “insektisit” teriminin kullanıldığı (73-83) kaydedilmiştir. Bu nedenle, sunulan derlemede araştırmacıların kullandıkları terimler olduğu gibi alınmış, ayrıca, çalışmaların yürütüldüğü birimler, karşılaştırmalı bir değerlendirmeye olanak vermesi amacıyla sınıflandırılmaya çalışılmıştır: İlaç ve/veya Zehir Bilgi merkezlerinde yürütülen çalışmalar; Adalet Bakanlığı’nın ve/veya üniversitelerin adli tıp şubeleri/bölgeleri tarafından yapılan otopsiye veya

ölüm kayıtlarının retrospektif değerlendirilmeleri ile ilgili çalışmalar; üniversite hastanelerinin acil servis / yoğun bakım / çocuk hastalıkları / iç hastalıkları bölümlerinde yürütülen çalışmalar; devlet hastanelerinin acil servis / yoğun bakım / çocuk hastalıkları / iç hastalıkları kliniklerinde yürütülen çalışmalar şeklinde tablolarda özetlenmiştir.

2.1. İlaç ve/veya Zehir Bilgi Merkezlerinde Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi

Ülkemizdeki ilaç ve/veya zehir bilgi merkezleri tarafından yürütülüp yayımlanmış olan çalışmalar

taranmış, bu çalışmalarda yer alan demografik ve temel bilgiler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Birimi (HİZBİB)’nde yapılan çalışmada, birime yapılan başvurulardan 1993-2002 yılları arasındaki dokuz yıllık dilimde pestisitlerle meydana gelen zehirlenmeler incelenmiştir. Bu verilere göre tüm zehirlenmelerin içinde pestisitlerle meydana gelen olgular %10,3’lük oranla ilaç zehirlenmelerinden sonra ikinci sırada yer almakta, pestisit gruplarının dağılımında organofosfatlar %25,5 ile ilk sırada bulunmaktadır. Olguların görülme sıklığı yaz mevsiminde artmaktadır (%39,2) ve

Tablo 2. İlaç ve/veya Zehir Bilgi Merkezlerinde Yapılan Çalışmalara Örnekler

Pestisit zehirlenmesiyle ilgili bilgiler	Zehir Bilgi Merkezleri			
	Dokuz Eylül İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, tüm yaşlar, 1993-2001 (52)	Dokuz Eylül İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, tüm yaşlar, 2007 (68)	Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Birimi, tüm yaşlar, 1993-2002 (84)	UZEM, tüm yaşlar, 2008 (70)
Toplam zehirlenme sorusu	25.572	2.566	3.693	77.988
Pestisit zehirlenmelerinin tümüne oranı (%)	%8,8	(Rodentisit+herbisit dahil) %4,4 (4. Sıra)	%10,3	Tarım ilaçları: %8,3 (2. Sırada), Hayvan sağlığı ilaçları: %0,7 (7. Sırada)
Temel pestisit sınıfı (%)	İnsektisit %80,3 [OP: %47,6, piretroid %9,1]		OP %25,5	Tarım ilaçları: İnsektisit %47,7 [OP: %21,0, piretroid: %18,5] Hayvan sağlığı: [Amitraz . %29,2]
Baskın cinsiyet (%), Kadın / Erkek oranı	Kadın 50,7 Kadın/Erkek: 1,2/1,0	Kadın 48,3 Kadın/ Erkek: 1,04/1,0	Kadın: 54,2	Tarım ilaçları: Erkek 47,9 Kadın / Erkek: 0,98/1,0 Hayvan sağlığı: Kadın 56,2 Kadın /Erkek: 1,3/1,0
Baskın yaş grubu (%)	0-6 yaş %28,2 19-29 yaş %23,2	≥ 19 yaş %58,5	< 17 yaş: %50,0	Tarım ilaçları: 20-29 yaş %15,5, 2 yaş %11,6 Hayvan sağlığı: 20-29 yaş %15,2 15-19 yaş %12,4
Baskın zehirlenme tipi (%)	Kaza %39,9		Kaza %66,1	Tarım ilaçları: Kaza 61,8 Hayvan sağlığı: Kaza 60,5
Pestistlerle mortalite oranı (%)	%0,4	% 0,0	%0,6	

kadın olguların (%54,2) çoğunlukta olduğu görülmektedir. Etkene temasta kazara alımlar %66,1 ile öne çıkmış, tüm pestisit zehirlenme olgularındaki mortalite oranı %0,6 bulunmuştur (84).

Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi Merkezinde (DEÜ-İZBM) 1993-2001 yılında yapılan ve sadece pestisit zehirlenmelerinin analiz edildiği bir çalışmada, soruların %94,3'ünün hastane ve kliniklerden geldiği, ilaçlamaların yoğun olduğu yaz mevsiminin dikkati çektiği (%38,9), temasın %80,9'unun oral yolla olduğu, intihar girişimlerinin 19-29 yaş grubunda yoğunlaştığı (%39,8) görülmektedir. Merkeze başvuruların yarıya yakınının temastan sonraki bir saat içinde yapıldığı ve pestisit zehirlenmeleriyle ilgili olarak en çok (%35,9) saat 19.00-23.00 arasında baş vurulduğu bilgileri de bulunmaktadır (52). Araştırmacılar, mortalite oranlarında gözlenen azalmayı, daha toksik maddelerin (paration, malation) yerine daha yeni ve daha az toksik organofosfatlı ürünlerin (diklorvos) kullanımı ve üretiminin artmasına bağlamaktadır.

Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)'nin 2008 raporunda, hem "tarım ilaçları"yla hem de "hayvan sağlığı" ürünleriyle zehirlenmelerin analizleri ayrı yapılmış ve intihar girişimleri için aynı oran ile (%27,7) 20-29 yaşların en riskli grubu oluşturduğu bulunmuştur (70). Her iki değerlendirmede de, intiharların kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiş, kazalarda tarım ilaçlarıyla erkeklerin, hayvan sağlığı ürünleriyle kadınların daha fazla oranda zehirlendikleri belirlenmiştir (sırasıyla, %50,4 ve %52,3). Tarımda ve hayvancılıkla uğraşanlarda gözlenen "insektisitlere mesleki temasa bağlı zehirlenme" oranları (sırasıyla %1,9 ve %2,05), önemli bir sağlık ve eğitim sorununun varlığına dikkat çekmekte, ilaçlama sırasında koruma önlemlerinin yeterince uygulanmadığını düşündürmektedir. Hayvan sağlığı ürünlerine maruz kalan erkeklerde mesleki zehirlenme oranı %90,2'dir. Özellikle çalışma çağındaki erkeklerin etkilendiği gözlenmektedir (tarım ilaçlarıyla 20-50 yaş arası).

Hayvan sağlığı ürünü olarak en sık (%29,2) amitraz ile başvuru olmuş iken, Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi (DEÜ-İZBM)'ne amitraz ile zehirlenme başvurularının oranı %4,9'dur. Bu farklılığın nedeni, DEÜ-İZBM'nin yoğunlukla İzmir ve çevresine hizmet vermesi ve bu bölgede amitraz kullanımının Türkiye ortalamasından düşük olması olabilir.

Türkiye'deki üç zehir bilgi merkezine ait verileri yabancı merkezlerin verileriyle de karşılaştırabilmek amacıyla bazı analizler derleme kapsamına alınmıştır. Polonya Ulusal Zehir Bilgi Merkezi'nin 1970- 2000 arası verilerinin analizini kapsayan 2007 tarihli çalışmaya göre, genel sıralamada 10'ar yıllık tüm dilimlerde ilaçlar ilk sırayı almıştır (85). Pestisitlerle zehirlenme oranı tüm yıllarda 6. sırada kalmış olmasına karşın, 1980'den başlayarak her 10 yılda azalmanın sürdüğü gözlenmiştir (sırasıyla %3,7, %2,7, 1,1). Pestisit sınıflarının değerlendirilmesinde tüm yıllarda organofosfat içeren ürünler baskın olmuşsa da kullanım oranları 1980'den 2000'e dek neredeyse yarı yarıya azalmış, yerini piretroidlere bırakmıştır. Pestisitlerle mortalite oranları diğer etkenlerle zehirlenmelerle karşılaştırılmış ve 1980'de %20,1 ile ilk sırada iken, 1990 ve 2000'de Amanita phalloides zehirlenmelerinden sonra 2. sıraya düştüğü belirlenmiştir (pestisitlerle mortalite oranları sırasıyla %10,7, ve %5,2).

İngiltere'de TOXBASE üzerinden bir toksikovijilans çalışması olarak, 2004-2007 arasında çocuklarda pestisit zehirlenmeleri araştırılmış, baskın yaş grubu olarak ≤ 2 yaş grubunun %60,5'i oluşturduğu, baskın temas yolunun %69,1 ile oral yol olduğu, olguların %80'inin hiçbir semptom sergilemediği bildirilmiştir (86). Pestisitlerin dağılımı yapıldığında, ilk sırayı %35 ile insektisitler almış, bunların içinde de, %53,4'ünü piretroidler, %12,9'unu karbamatlar ve %4,5'ini organofosfatlı bileşikler oluşturmuştur. Hiçbir hastaya mekanik ventilasyon gerekmemiş, %0,1'ine gastrik lavaj, %0,7'sine de aktif

karbon uygulanmış, tümü şifa ile taburcu edilmiştir.

Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri'nin 2009 yılı raporunda da tüm zehirlenme soruları arasında pestisitler %3,9 ile 10. sıradadır (48). Zehirlenme olgularında artış hızı en yüksek 25 bileşik arasında pestisitler bulunmamakta, pediatrik zehirlenme olgularında ilk 25 bileşiğin sıralandığı listede 8. sırada, erişkin zehirlenmelerine ait ilk 25 madde listesinde ise 5. sırada yer almaktadır. Buna karşılık, pediatrik fatalitelerde ilk 25'e giren zehirlenme

bileşikleri arasında pestisitler (aynı oranla hidrokarbonlar ve duman / buhar ile birlikte) %9,7 ile 2. sırada gelmektedir.

2.2. Post Mortem Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesine İlişkin Örnekler

Bu kapsamda Adalet Bakanlığı'nın ve/veya üniversitelerin adli tıp şubeleri/bölgümleri tarafından yapılan otopsiler veya ölüm kayıtlarının retrospektif değerlendirilmeleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Demografik ve zehirlenmelerle ilgili temel bilgiler Tablo 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3. Post Mortem zehirlenme olgularının değerlendirilmesine ilişkin örnekler

Pestisit zehirlenmesi ile ilgili bilgiler	Referanslar							
	İzmir Adli Tıp, 1996-2000 (73)	Adli Tıp Enst. 1997-2001 (74)	Uludağ Üniv. 2003 (75)	Adli Tıp Bursa, 1996-2003 (76)	Türkiye Adli Tıp Konseyi, 1996-2005 (77)	Hacettepe Üniv., 1996-2005 (78)	Trabzon Adli Tıp, 1998-2008 (79)	Adana Adli Toksikoloji Lab., 2006-2008 (53)
Otopsi sayısı	4.251		555	4.242	878 (intihar)	5.909 (ölüm)	4.492	4.199 (pestisit analizi)
Fatal zehirlenme oranı (%)	7,8	N=3,99	1,6	9,8		15,9 (intihar)	6,3	
Zehirlenme olguları içinde pestisitlerin oranı (%), sırası	İnsektisit 43,0 (1. sıra)	Pestisit 21,1	İnsektisit 0,5 (19. Sıra)	İnsektisit 24,6 (2. Sıra)	İnsektisit 31,3 (2. Sıra)	İnsektisit 10,1 (3. Sıra)	İnsektisit 17,0 (2. sıra)	Pestisit 1,7
Pestisit dağılımı (%)	OP : 78,0	İnsektisit 89,0 [OP :63,0 OC:12,0]		OP: 91,1 OC: 6,9			Karba- mat: 63,2 OP:22,5 OC:14,3	Endosül- fan: 47,2, Diklorvos: 16,7
Zehirlenmelerde baskın cinsiyet		Kadın 55,0		Erkek 72,5	Erkek 80,0	Kadın 12,5		Erkek 58,3
Zehirlenmelerde baskın yaş grubu (%)		10-29 (50,0)		20-29 (27,4)		≥ 60 (47,6)	36,6 ± 22,8 (Ort ± SD)	38,8± 20,6 (Ort ± SD)
Baskın zehirlenme nedeni (%)	İntihar (100,0)	İntihar (75,0)		İntihar (80,4)			İntihar (61,2)	İntihar (51,4)
Pestisitle temasın en sık olduğu mevsim/ay (%)		Yaz		Yaz (~ %40,0)			Haziran (~ %10,0)	

Adli tıp çalışmalarında ölüm nedenleri arasında pestisitler dışındaki kimyasal maddelerin başında karbon monoksitin geldiği ortaya çıkmaktadır (76, 79). Buna karşılık, Ege Bölgesindeki ölümcül zehirlenmelerin araştırıldığı bir çalışmada %43,0 gibi çok yüksek bir oranla pestisitler ilk sırayı almıştır (73).

Pestisitlerin dağılımının yapıldığı beş çalışma incelendiğinde, organofosfatlı insektisitler üç çalışmada ilk sırayı almış (73, 74, 76), ikisinde ise 2. sırada kalmıştır (53, 79). Bunlardan biri olan Çukurova Bölgesi'nde pestisit zehirlenmelerinin incelendiği üç yıllık bir analizde olguların yarıya yakını organoklorlu insektisit grubundan bir bileşik olan endosülfana temasa bağlıdır (53).

Akut pestisit zehirlenmesine bağlı ölümlerin incelendiği yedi ili kapsayan bir diğer çalışmada bölgesel dağılım da araştırılmış ve %49,5 ile Akdeniz Bölgesinin, %41,2 ile Ege Bölgesinin ve %5,3 ile Marmara Bölgesinin sıralandığı gözlenmiştir (74). Araştırmacılar, bölgesel pestisit zehirlenmelerinin azalmış olmasını, Marmara Bölgesinde endüstrileşme ve kentleşmenin artıp tarımsal üretimin azalmış olmasına bağlamıştır. Yine bu çalışmada, zehirlenmelerin en sıklıkla (%73.0) evde gerçekleştiği belirlenmiştir.

Güney Marmara'da ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin araştırıldığı bir diğer çalışmada (76), insektisitle birlikte alkol kullanılan olguların oranı da incelenmiş ve %11,8 bulunmuştur.

2.3. Üniversite Hastanelerinde Pestisit Zehirlenmelerine İlişkin Çalışma Örneklerinin Değerlendirilmesi

Türkiye'nin farklı bölgelerinde bulunan üniversite hastanelerinde gözlenen zehirlenme olgularına ilişkin makaleler değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda demografik ve zehirlenmelerle ilgili temel bilgiler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Toplam 39 çalışmanın 22'si her türden zehirlenme etkeniyle gelişen olguları kapsamış olup, tümünün

zehirlenme etkenlerinin sıralamasında %32,7-95,4 arasındaki oranlarla insan sağlığı ile ilgili ilaçlar ilk sırayı almıştır (54-61, 63-65, 67, 71, 80, 81, 83, 87-92).

Çalışmaların dokuzunda pestisitlerin dağılımı yapılmış, bunlardan sadece Karadeniz Teknik Üniversitesinde yürütülen çalışmada (67), tüm pestisit olgularının büyük bir çoğunluğunu amitraz zehirlenmelerinin oluşturduğu, diğerlerinde organofosfatlı türevlerin öne çıktığı belirlenmiştir. Onbeş çalışma ise sadece antikolinesteraz veya endosülfan ya da amitraz ile oluşan intoksikasyon olgularını kapsamaktadır (34, 35, 93-105). Çalışmaların yedisinde antidot olarak pralidoksim kullanıldığı bildirilmiş (62, 64, 65, 90, 106) olmasına karşın, sadece dördünde kolinesteraz düzeyinin izlendiğine ilişkin bilgiye rastlanmıştır (93, 94, 97, 106). Erişkinlerde pestisit zehirlenmesiyle ilgili olarak yürütülen çalışmalardan, intiharlarda cinsiyet dağılımı yapılmış ve kadınların belirgin şekilde baskın olduğu dikkati çekmiştir (60, 106). Dicle Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada olguların tarım işçilerinde özellikle yoğun olduğuna dikkat çekilmiş, etkilenenlerin çoğunun 15-45 yaş arası erkekler olduğu bildirilmiştir (95). Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise Karadeniz bölgesinde tarımsal iş gücünde kadınların oranının yüksek olması nedeniyle mesleki temasa bağlı zehirlenmelerin toplam olgu sayısına önemli bir katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (106).

Özellikle çiftçilerde olmak üzere, pestisitlere mesleki (genellikle dermal ve/veya inhalasyonla) temasa bağlı zehirlenmelerin önlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisi, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada üzerinde hassasiyetle durulan bir sorundur. Mesleki temasa bağlı zehirlenme oranlarının metodoloji farklılığı nedeniyle %10-50 arasında değişmesi nedeniyle küresel bir hesaplama yapılması zorlaşmaktadır (107, 108). Mesleki temasa ilgili olarak Yunanistan'da tütün üreticileri arasında yürütülen bir çalışmada pestisit kullanımı ve güvenlik

uygulamaları araştırılmış, maske, eldiven, tulum giyinme oranları oldukça düşük bulunmuş; işçilerin bunları kullanmama gerekçesi olarak rahatsız olma, pahalı bulma vb. bildirilmiştir (109). İşçilerin bu söz konusu önlemlerin gerekliliğine ilişkin teorik bilgileri olmasına karşın uygulama oranlarının düşük bulunması denetimlerin önemini vurgulamaktadır. Ülkemizdeki durumun gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesinde sorunların benzer olabileceği dikkate alınmalıdır. Çiftçiler dışında, hayvancılıkla uğraşanlar, pestisit üretim yerleri, hayvanların satıldığı ve bakıldığı yerlerde çalışanların da riskli grupta oldukları akıld tutulmalıdır.

Gelişmiş ülkelerde pestisitlerle zehirlenme oranları, ülkemizdekilere oranla çok azalmıştır. Bu duruma verilebilecek bir örnek çalışma, 1998 yılında Helsinki Üniversitesinde yapılmış olan ve tüm Finlandiya hastanelerinde 15 yaş üzeri erişkinleri kapsayan çalışmadır. Bu çalışmada pestisit zehirlenmesi oranının %0,0 olduğu bildirilmiş, buna karşılık ilk sıradaki zehirlenme etkeninin “alkollü karışımlar” (%67) olduğu belirtilmiştir (46). Benzer şekilde İspanya’da 14 üniversite hastanesine başvuran tüm yaşlardaki zehirlenme olgularının analizini kapsayan, 2003 yılında yapılmış bir diğer çalışmada da yine ilk sırada %64 ile alkollü karışımların bulunduğu bildirilmiş, “tarım ürünleri” nin %1,7 ile 5. sırada yer aldığı rapor edilmiştir (47).

Dicle Üniversitesinde yürütülen çalışmada (95), organofosfatlı insektisitlerle görülen zehirlenmeler araştırılmış, olguların 2/3’ünün ilkökul mezunu olduğu, %58,3’ünün ekonomik düzeylerinin “düşük” olduğu belirtilmiştir. Van’da Yüzüncü Yıl Üniversitesinde yapılan (96) ve Adana Çukurova ve Antakya Mustafa Kemal Üniversitelerinde ortak yürütülen çalışmada da (97) aynı parametreler irdelenmiştir. İki çalışma da eğitim düzeyi baskın şekilde “ilkökul mezunu”dur (sırasıyla %51,8 ve %87,3). Ekonomik düzey Dicle Üniversitesi sonucuna benzer şekilde “düşük” olarak belirlenmiştir (sırasıyla %78,8 ve %57,1). Aynı çalışmalarda, zehirlenme nedeni intihar olan

olgularda cinsiyet de araştırılmış, kadınların baskın olduğu (sırasıyla %70,8, %75,4 ve %86,0) belirlenmiştir (95-97). Yüzüncü Yıl Üniversitesinde araştırılan ilginç bir parametre de intiharlarda ve kazalarda işsizlerin oranıdır (sırasıyla %89,3 ve %69,0). Bu sonuçlar şartırtıcı olmamakla birlikte, olayın sosyal boyutunun büyüklüğü konusunda düşündürücüdür (96).

Ülkemizde organoklorlu insektisitler ile zehirlenmelere ilişkin literatür incelendiğinde, yasaklanmış maddeler olmakla birlikte hala bazı olgu raporlarına rastlanmaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servisi tarafından bildirilen “kaza ile DDT alımı”na bağlı bir olgu raporu da bunlardan biridir (110). Söz konusu raporda, un yerine DDT içeren toz ile kızartılan balık yiyerek zehirlenen baba oğuldan söz edilmektedir. Etken madde analizinin yapılması sonucunda DDT alımı tanısı konulmuştur. Her iki hastada da konvülsiyon ve metabolik asidoz gelişmiş, mekanik ventilasyon ve diazepam uygulamasından sonra baba şifa ile taburcu olmuş ancak çocuğun rabdomiyoliz tanısıyla hastanede 10 gün kalması gerekmiş, daha sonra sorunsuz taburcu edilebilmiştir.

Organoklorlu insektisitler grubundan yakın zamana kadar ülkemizde en yaygın şekilde kullanılmış olan madde endosülfandır. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı 30 Temmuz 2007’de endosülfanın ithalatı ve kullanımı yasaklamıştır (100). Bununla birlikte, 2009 yılı çalışmalarında da endosülfan ile zehirlenen olgular bulunmaktadır (100, 101). Bunun nedeni, yeni üretimi, ithalatı ve satışı yasaklanmış olsa da piyasadaki ürünlerin son kullanma tarihine kadar satışına izin verilmiş olması olabilir. Dolayısıyla, uzun yıllar önce yasaklanmış da olsa pestisitlerle zehirlenme riski tümüyle yok edilememekte, yurt dışından getirme, depolanan, saklanan ürünlerin kullanımı vb. gerekçelerle temas olasılığı sürdürülmektedir. Örneğin Erciyes Üniversitesinden bildirilen bir başka rapor da bir cenaze yemeği sonrasında toplu zehirlenme olgusuna ilişkindir (100).

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi

Üniversite, yılı, çalışılan yaş grubu	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Genel zehirlenme oranı	Pestisitile olgu oranı	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Pestisit tedavisi	Bildirilen parametreler	
												Baskın erkek / kız oranı:	Ort. yaş
Adnan Menderes, ≥ 15 yaş, 2000-03, (88)	32.891	0.5	Tarım ilacı (4. Sıra) AS: 7.1, YB: 20.8	OP			OP ile 0.064						
Atatürk, ≤ 9 yaş, 1998-2000 (103)				Amitraz n=21	Erkek / Kız oranı: 1.63 / 1.0	Ort. 3.5 ± 1.9	0.0			Sersemlik bilinç kayıbı miyozis kusma hiperglisemi bradikardi hepatic enzim artışı hipotermi	Gastrik lavaj, aktif C, atropin mekanik ventilas.		
Cumhuriyet tüm yaşlar, 1997-2004 (105)				Amitraz n=45	Ort. 30.4 ± 17.1	0.0			Kaza 66.7	Bilinç kaybı bulantı- kusma bradikardi miyozis hiperg- lisemi hipotermi hepatik enzim artışı	Atropin mekanik ventilas.		
Çukurova, > 14 yaş, 1997-2006 (91)	4.569	1.6	OP (2. Sıra) 23.9							Bulantı, kusma			
Çukurova, > 14 yaş, 1997-2002 (89)	2.229	1.4	Pestisit (2. Sıra) 19.0					Mayıs, Haziran					
Çukurova, ≥ 15 yaş, 2004 (60)	20.817	2.4	Pestisitler (2. Sıra) 18.9					Yaz 37.6	Intihar 80.6				

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi (devam)

Üniversite, yıl, çalışan yaş grubu	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Bildirilen parametreler										
		Genel zehirlenme oranı	Pestisitile olgu oranı	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Pestisit tedavisi	
Çukurova, ≤ 14 yaş, 1997-2001 (83)	48.072	1.0	İnsektisit- Tanım ilaçları (3. Sıra) 10.3	OP 36.0, Kar- bamat 18.0, Amitraz 10.0, DDT 4.0	Baskın yaş grubu (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Pestisit tedavisi
Çukurova + Mustafa Kemal, ≥ 14 yaş, 2004-06 (97)					OP+ Karba- mat N=63	Kadın: 68.3 Kadın / Erkek 2.2 / 1.0	Orta- lama 28.5 ± 14.1 21-30 yaş: 30.2	6.3		İntihar 84.1	Bilinç değişikliği 84.1, solunum arrest 60,0, hiper salivasyon 50,0	ChE izlemi, mekanik ventil, atropin, PAM
Dicle, tüm yaşlar, 1998 (95)					OP+ Karba- mat N=24	Kadın: 79.2 Kadın / Erkek: 3.8/1.0	Orta- lama 24.0 ± 11.0 11-20 yaş: 54.2			İntihar 79.2	Kusma bilinç kaybı taşikardi	Atropin PAM
Dicle, ≤ 6 yaş, 1997-99 (102)					Amitraz N= 11	Erkek 63.6	Ortala- ma 4.1	0.0		Kaza 100.0	Sersemlik bilinç kaybı kusma hiper- glisemi miyozis bra- dikardi hipotermi	Gastrik la- vaj, aktif C, atropin
Dicle, erişkin, 2000 (58)		170	Pestisit (2. sıra) %34.7	OP % 57.0				Pestisit % 1.7			Kusma taşikardi	Özgül tedavi atropin
Dicle, > 15 yaş, 2006-09 (101)				Endo- sülfan n= 27	Kadın %62.9	Orta- lama 26.6 ± 13.6	18.5			İntihar	Bulantı- kusma, bilinç kaybı konvül- siyon	Mekanik ventil

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi (devam)

Üniversite, yıl, çalışan yaş grubu	Bildirilen parametreler										Pestisit tedavisi
	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Genel zehirlenme oranı	Pestisitlerle olgu oranı	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	
Ege, tüm yaşlar, 2001 (34)				Amitraz n= 10	Erişkin: Kadın 80.0, Çocuk: Erkek 80.0	Erişkin: Ortala- ma 25.8, Çocuk: Ortala- ma 7.8	0.0		Erişkin İntihar 80.0, Çocuk Kaza 80.0	Bilinç bozukluğu: Miyozis: Bradi- kardi: Hiperглиsemi Hepatik enzim artışı Hipotermi	Mekanik ventil
Eriçyes, tüm yaşlar, 1979-89 (93)				OP+ Karba- mat n=269	Çocuk: Kız: 56.2 Erişkin: Kadın: 74.0	Çocuk: 1-6 yaş 38.3 Erişkin: 17-25 yaş 10.8	Çocuk 8.0, eriş- kin 0.0		İntihar 45.2	Miyozis bilinç kaybı, letarji dispne hiper salivasyon taşikardi	ChE izlemi
Eriçyes , ≥ 16 yaş, 1995-2004 (35)				Amitraz n= 23	Kadın 61.0	Orta- lama 38.6 ± 19.8	4.3		Kaza 47.8	Hepatik enzim artışı hiperглиsemi mi- yozis kusma bilinç bozukluğu sersemlik bradikardi	
Eriçyes, tüm yaşlar, 2009, (100)				Endo- sulfan n= 41	Erkek 53.7	Orta- lama 27.9 ± 16.0	Endosül- fan 7.3		Kaza 100.0	Anksiyete bulantı kusma konvülsiyon	Gastrik la- vaj, Aktif C diazepam mekanik ventil,
Gazi, Erişkin, 1997-98 (63)	32.571	0.7	Pestisitler (5. Sıra) 0.9								
Gaziantep, ≥ 16yaş, 2000-2001 (57)	25.605	0.7	Pestisitler AS 6.2, YB 20.8				YB'de : 2.8 (%60*1 OP)				

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi (devam)

Üniversite, yılı, çalışılan yaş grubu	Bildirilen parametreler										
	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Genel zehirlenme oranı	Pestisit/le olgu oranı	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Pestisit tedavisi
Hacettepe, ≤ 17 yaş, 1975-84 (54)	1.229	Tüm olguların % 1.6'sı	İntiharda pestisit 3.9			Pestisit/le intihar 13-17 (100.0)	Tüm olgu- lar 1.3 Pestisit : 50.0		İntihar 100.0		
Hacettepe, < 18 yaş, 1995-2000 (56)		0.36	(5. sıra) 5.0								
Hacettepe, < 17 yaş, 1995-2000 (87)	180882	0.34	Insekti- sitler (5. Sıra) 5.0				Tüm olgular 0.4				
İstanbul, tüm yaşlar, 1988 (71)	22.597	7.3	Tanın ilacı (7. sıra) 1.5		Kadın 83.3 Kadın / Erkek 5/1				? (Taburcu: 88.9)		
İstanbul, çocuk, 1998 (63)		0.9 (n= 5.077)	Insektisit- pestisit (3. Sıra) 8.5								
Karadeniz Teknik, ≤ 13 yaş, 1993-2000 (108)			Amitraz n=43	Erkek 56.0	Orta- lama 51.0 ± 32.0 ay			Kaza 67.0	Biliñ bozuklu- ğu hiperlgisemi miyozis, bradikardi hipotermi	Gastrik lavaj aktif C atropin	
Karadeniz Teknik, ≤ 17 yaş, 2002-06 (67)	13.350	2.9	Pestisit ve insek- tisitler (4. sıra) 4.9			1-4 yaş 89.5					

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi (devam)

Üniversite, yıl, çalışılan yaş grubu	Bildirilen parametreler											Pestisit tedavisi
	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Genel zehirlenme oranı	Pestisitile olgu oranı	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Baskın ile	
Karaelmas, tüm yaşlar, 2003-06 (92)	4166	7.1	OP (4. Sıra) 5.8			Baskın yaş grubu (%)	Tüm ol- gular 2.7 (OP: 12.5)	OP ile Ekim 23.5				
Mersin, tüm yaşlar, 2002-04 (90)	20.108	1.0	OP'li in- sektisitler (5. Sıra) 5.6		Kadın / Erkek: 0.8	26-35 yaş 27.3	Tüm ol- gular 2.6 (OP: 18.2)					PAM
Ondokuz Ma- yıs, ≥ 17 yaş, 1999-2001 (94)				OP+ Karba- mat N=32	Kadın / Erkek: 0.8	Ortalama 34.7 ± 3.2	OP+ Karbamat 15.6		İntihar 59.4			CHE izlemi, mekanik ventil
Ondokuz Ma- yıs, tüm yaşlar, 2004 (106)	Adli olgu 3.057	23.8	Pestisit 8.3	OP 41.6, kar- bamat 20.0, abamek- tin 5.0, OC 1.7	Kadın 58.3	Ortalama 21.9 ± 17.6, 10-19 yaş (30.0)	Pestisit: 1.7	Yaz Ağustos	Bulantı kusma Kaza 60.0			Gastrik lavaj aktif C PAM atropin
Ondokuz Ma- yıs, ≥ 16 yaş, 2002-05 (59)	48.468	1.7	(3. Sıra) 12.1				1.9 (Pes- tisitler: 40.0)					
Ondokuz Ma- yıs, tüm yaşlar, 2005 (99)				Endosül- fan n= 23	Erkek 78.3	Ortala- ma 29.7 18-44 yaş 65.2	0.0		Kaza 100.0	Bulantı- kusma kon- vülsiyon		diazepam
Osmangazi, < 18 yaş, 1999-2001 (64)	17.482	1.8	İnsek- tisit ve pestisitler (3. Sıra) 11.5	OP 40.5		13 ay-4 yaş 46.0	Tüm olgu- lar 0.6	İlkbahar 17.0, yaz 14.3				PAM 32.4

Tablo 4. Üniversite hastanelerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin örneklerin değerlendirilmesi (devam)

Üniversite, yıl, çalışılan yaş grubu	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Bildirilen parametreler									
		Genel zehirlenme orani	Pestisit olgu orani	Pestisit dağılımı (%)	Baskın cinsiyet (%)	Baskın yaş grubu (%)	Mortalite (%)	Baskın mevsim / ay (%)	Baskın temas türü (%)	Baskın semptomlar	Pestisit tedavisi
Seiçuk, ≤ 5 yaş, 1994-2001 (104)				Amitraz n= 14	Erkek / Kız 1.33 / 1.0	0.0			Serselik bradi- kardi bilinç kaybı hiperglisemi miyozis hipotermi hepatik enzim artışı	Gastrik la- vaj , aktif C , atropin mekanik ventil	
Süleyman Demirel, tüm yaşlar, 2007-08 (62)	Adli olgu 2.700	17.9	Pestisit 10.6	OP 49.0, kar- bamat 15.7, piretro- id 5.9, OC 2.0	Kadın 58.8	Ortala- ma 22.6 ± 18.5	Pestisit: 3.9	Yaz 46.0	Bulantı, kusma miyozis	Gatrik lavaj aktif C PAM at- ropin	
Trakya, ≤ 16 yaş, 1998-2003 (65)	15.211	1.6	insektisit ve pes- tisitler (4. sıra) 4.8		20-30 yaş (35.3)					PAM	
Uludağ, ≥ 14 yaş, 1996-2001 (80)	115868	1.6	insek- tisitler (8. sıra) 3.3	OP 72.9, OC 6.8, Karba- mat 1.7			Insekti- sit: 8.5				
Uludağ, > 14 yaş, 1996-2005 (81)	191.526	1.8	Tarım ilaçları (4. Sıra) 4.1		Kadın 54.2		Tüm ol- gular 2.5 (pestisit: 18.6)				
Uludağ, erişkin, 2002-03 (61)	21.934	2.0	Pestisitler (2. Sıra) 10.7				Tüm olgular 1.2				
Yüzüncü Yıl, ≥ 15 yaş, 1999-2001 (96)		1.6	OP+ Kar- bamat 15.1		Kadın 67.1	15-24 yaş 76.8	4.7	Intihar 65.9		Atropin	

Akarisit ve insektisit olarak hem hayvanlarda hem de bazı bitkilerde yaygın şekilde kullanılmakta olan bir diğer pestisit amitrazdır. Yurt dışında, özellikle gelişmiş ülkelerde bu madde ile insanda zehirlenmeye ilişkin olgular son derece sınırlı iken, ülkemizde sıklıkla rastlanmaktadır (34, 35, 49, 102-105, 111). Bu derlemede, yedi farklı üniversiteden bildirilen ve ondan fazla sayıda olguyu kapsayan raporlar değerlendirilmiş, hiç birinde amitraz zehirlenmesi tanısının etken madde analiziyle doğrulandığına ilişkin bilgi bulunmadığı, temas öykülerine göre tanı konulduğu belirlenmiştir. Çalışmaların tümünde temas yolu oral olup, biri (34) dışında tümünde kaza ile alım baskındır. Dermal temasla en büyük zehirlenme serisi olarak sunulan çalışma, amitrazın insanda pedikülozis ve skabies tedavisi amacıyla yanlış kullanımının,

bu olguları kaçınılmaz hale getirdiğini göstermiştir (111). Toplam yedi çalışmanın ikisinde çocuk hastalarda hepatik enzimlerde yükselme olmamış, bir çalışmada da erişkinlerde hipotermi bildirilmemiştir (34, 111). Avşaroğulları ve ark. dışındaki serilerde olgular fatal sonuçlanmamıştır.

2.4. Devlet Hastanelerinde / Sağlık Merkezlerinde Pestisit Zehirlenmelerine İlişkin Çalışma Örneklerinin Değerlendirilmesi

Devlet Hastaneleri / Sağlık Merkezlerinde gözlenen zehirlenme olgularına ilişkin sonuçların yer aldığı makaleler de incelenmiş ve bu çalışmalara ait demografik veriler ile zehirlenmelerle ilgili temel bilgiler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Devlet hastanelerinde /sağlık merkezlerinde pestisit zehirlenmelerine ilişkin çalışma örneklerinin değerlendirilmesi

Hastane/ Merkez, yıl, çalışılan yaş grubu	Acil Servise/ Bölüme başvuru sayısı	Genel zehirlenme oranı	Pestisitlerle zehirlenme oranı	Pestisitlerle baskın cinsiyet (%)	Pestisitlerle baskın yaş grubu (%)	Pestisitlerle mortalite (%)	Pestisitlerle baskın mevsim / ay (%)
Atatürk H, ≥ 16 yaş, 2009 (98)			OP+ Karbamat N=13	Erkek 53.9	Ortalama 26.0 ± 13.9	0.0	
Bakırköy Kadın ve Çocuk H, ≤ 19 yaş, 2005 (82)	114.890	0.2	İnsektisitler (6. Sıra) 1.5			0.0	
Kırıkkale Doğum ve Çocuk H, ≤ 6 yaş, 2003 (66)		N=103	Pestisit (3. Sıra) 16.5	Erkek 18.0 Kız 15.1	2-3 yaş 28.0 (insektisitler 2. Sırada)		
Sami Ulus H, ≤ 14 yaş, 2000-04 (72)		1.4	Tarımsal- endüstriyel (2. Sıra) 28.7 (grup içinde pestisit oranı: 3.4)	Tarımsal- endüstriyel Erkek 55.9	-	-	Tarımsal- endüstriyel: Yaz 51.4
Vakıf Gureba Hast. >12 yaş (69)	104.073	0.8	Böcek-fa- re zehiri (6. Sıra) 1.1				

Genel olarak zehirlenmelerle ilgili olan çalışmalarda pestisitlere ilişkin özgül bilgi oldukça az iken, bunların çoğunda ilaç zehirlenmelerinin ilk sırayı aldığı gözlenmiştir (66, 69, 72, 82). Kontamine simide bağlı toplu zehirlenme olayını analiz eden bir çalışmada ise sadece antikolinesteraz bileşiklerle zehirlenmeler değerlendirilmiş, kolinesteraz düzeyinin izlendiği, PAM + atropin uygulandığı bildirilmiştir (98). “Kırkkale’de çocuklarda zehirlenmeler” başlıklı araştırmada konuya farklı bir yönden yaklaşımış “toksik maddeye temas nedenleri” sıralamasında “çocukların ulaşabileceği yerde kiltsiz dolaplarda saklama” oranları karşılaştırılmış, %68 ile insektisitlerin ilk sırada olduğu belirtilmiştir (66).

SONUÇLAR

Başta ülkemiz olmak üzere, gelişmekte olan ülkelerde, insektisitlerin ön sırada yer aldığı pestisitlerle zehirlenmelerin endüstrileşmiş ülkelere göre çok daha yüksek olduğu açıktır. İki binli yıllarda giderek azalma eğilimi gözlenirse de sorun tıbbi, sosyal ve ekonomik olarak devam etmektedir. Türkiye’de pestisit / insektisit zehirlenmelerinin epidemiyolojisi ve tedavi yaklaşımları konusunda ilaç ve zehir bilgi merkezleri, Adli Tıp Enstitüleri ve üniversitelerin Adli Tıp Ana Bilim Dalları, üniversite hastaneleri ve devlet hastaneleri veya sağlık merkezleri tarafından bildirilmiş olan çalışma örnekleri bu derleme kapsamında değerlendirilmiş ve en sıklıkla rastlanılan olguların organofosfatlı bileşiklere maruziyet sonucunda geliştiği, özellikle intiharlarda olmak üzere kadınların daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan yasaklanmış organoklorlu bileşiklerle zehirlenme olgularına rastlanmış olması da toplumsal ve düzenleyici kuruluşlar seviyesinde önlem ve denetimlerin yetersizliğini düşündürmektedir.

Insektisitlerle gözlenen zehirlenmelerin temel nedenleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- o Gelişmekte olan ülkelerde regülasyonların ve üretim- ithalat- tüketimi izleyen surveyans sistemlerinin yetersizliği,
- o Tarımda, toplum sağlığında, hayvan sağlığında bu ürünleri bilinçli kullanmak üzere eğitilmiş işgücü ve koruyucu ekipman yetersizliği,
- o Evlerde ve küçük işletmelerde bu bileşiklerin doğru kullanımı, zehirlenmelere karşı önlemler, ilk yardım vb. konularda toplumsal eğitim eksikliği,
- o Doğru ve güncel bilgiye ulaşım yetersizliği,
- o Bu bileşiklerin üretimi, dağıtımı, depolanması ile ilgili kişi ve ortamlar için gerekli bakım, donanım, izlem yetersizliği (53),
- o Özellikle Güney Doğu Anadolu, Akdeniz Bölgesi gibi göç veren, göç alan bölgelerde sosyo ekonomik düzeyin çok düşük olması ve buna eşlik edebilen psikolojik sorunların varlığı (79); İntihar oranının, eğitimsizliğe bağlı olarak pestisitleri yanlış kullanma ve korunmasız uygulama oranının yüksekliği (89),
- o Genellikle kasıtlı veya kaza ile temasa bağlı olarak görülmekle birlikte, mesleki temasın varlığı (108),
- o İntihar olgularında prognozu ağırlaştırıcı bir etki olarak sağlık kuruluşlarına geç başvuru.

Öneriler

- Başta böcekler olmak üzere tüm zararlıların kontrolünde alternatif biyolojik ve biyoteknik yöntemler geliştirilerek tercih edilmelidir.
- Düzenleyici kuruluşlar, yasa dışı pestisit ticaretini önlemek üzere önlemler almalı, yasaklanmış maddelerin takibi ve denetimi çok sıkı yapılmalı ve bu maddelere ilişkin toplumsal duyarlılık artırılmalıdır.

- İnsan ve çevre üzerinde en az düzeyde toksik etkiye sahip ve ruhsatlı ürünler kullanılmalı, ilaçlama süresi olabildiğince kısa tutulmalıdır.
- Ürünler için çocukların açamadığı kapak-ambalaj üretimi konusunda üretici-ithalatçılarla işbirliği yapılmalı, ambalajların etiketleri dikkati çekici ve kolay okunabilir özellikte olmalıdır.
- Zehir danışma merkezlerinin sayısı artırılmalı, var olanlar daha işlevsel hale getirilmelidir
- Geriye ve ileriye yönelik çok merkezli çalışmalar yapılmalı, standardize edilmiş verilerin araştırıldığı toksikovijilans çalışmalarını yürütülmelidir. Bölgesel değişkenlerin zaman içindeki değişimi de göz önüne alınarak, epidemiyolojik veriler belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.
- Toplumsal eğitim için kitle iletişim araçlarından da yararlanılmalıdır. Yoğurt, sarımsak, süt

vb. geleneksel “antidotlar”ın kullanımı, tıbbi tedaviyi geciktirebilir, bu nedenle toplumsal eğitim sırasında bu konu üzerinde de durulmalıdır

- Pestisitler çocukların ve riskli kişilerin kolay erişemeyeceği yerlerde, ağzı sıkı kapalı ve orijinal kaplarında saklanmalıdır.
- Zehirlenme olgularının çoğunun üniversite vb. tersiyer hastanelere getirilmesi ilk tedavi için çok değerli olan bir zamanın kaybına yol açmaktadır. Bu hastaların buldukları yerdeki birinci basamak sağlık merkezlerinde yeterli tedaviyi alabilmesi sağlanmalıdır.
- Zehirlenme tedavisinde kullanılan temel antidotlara kolay ulaşılabilmesi, diğer taraftan aktif karbon gibi özgül olmayan ve ucuz tedavi seçeneklerinin uygun zamanlarda olmak koşuluyla kullanımı teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klaassen CD. Doull's Toxicology, The basic science of poisons. New York: McGraw-Hill, 2001; 763-810.
2. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit, 2002; 24:144-9.
3. Karalliedde LD, Edwards P, Marrs TC. Variables influencing the toxic response to organophosphates in humans. Food Chem Toxicol, 2003; 41:1-13.
4. Güven M. Organik fosfor zehirlenmeleri. Yoğun Bakım Dergisi, 2004; 4(2):113-21.
5. Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. Toxicol Lett, 1998; 28:509-13.
6. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. Clin Chim Acta, 2006; 366:1-13.
7. Demirdöğen B. Organophosphate pesticide poisonings and the role of serum paraoxonase 1 (PON1) enzyme in organophosphate metabolism. Turk Hij Den Biyol Derg, 2010; 67: 97-112.
8. Klasco RK. POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado: vol. 148 expires, 2011; 6.
9. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. Semin Neurol, 2004; 24: 197-204.
10. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. Occup Med (Lond), 2004; 54:69-75.

11. Shannon MW, Borron SW, Burns M. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisonings and Drug Overdose. Saunders; Elsevier, 2007.
12. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 2008; 16; 371: 597-607.
13. Bairy KL, Vidyasagar S, Sharma A, Sammad V. Controversies in the management of organophosphate pesticide poisoning. *Indian J Pharmacol*, 2007; 39: 71-4.
14. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM*, 2002; 95: 275-83.
15. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 2: CD005085.
16. Leibson T, Lifshitz M. Organophosphate and carbamate poisoning: review of the current literature and summary of clinical and laboratory experience in southern Israel. *Isr Med Assoc J*, 2008; 10: 767-70.
17. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*, 2004; 23: 565-9.
18. Guven M, Sungur M, Eser B, Sari I, Altuntas F. The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004; 42: 617-23.
19. Raushel FM. Bacterial detoxification of organophosphate nerve agents. *Curr Opin Microbiol*, 2002; 5: 288-95.
20. Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect*, 2002; 110:125-8.
21. Dağlıoğlu N. İnsan cilt altı yağ dokusunda organoklorlu pestisitlerin kalıntı düzeylerinin tesbiti. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
22. Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*, 2007; 120: 642-9.
23. Evangelista de Duffard AM, Duffard R. Behavioral toxicology, risk assessment, and chlorinated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*, 1996; 104(2): 353-60.
24. Crinnion WJ. Chlorinated pesticides: threats to health and importance of detection. *Altern Med Rev*, 2009; 14: 347-59.
25. Weselak M, Arbuckle TE, Foster W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2007; 10: 41-80.
26. Ellenhorn MJ, Barceloux, DG. Medical Toxicology, Diagnosis and treatment of human poisoning. Michigan University: Elsevier, 1988; 1067-81.
27. Rogan WJ, Chen A. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet*, 2005; 366: 763-73.
28. Beard J. DDT and human health. *Sci Total Environ*, 2006; 355: 78-89.
29. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev*, 2005; 24: 93-106.
30. Proudfoot AT. Poisoning due to pyrethrins. *Toxicol Rev*, 2005; 24: 107-13.
31. Yılmaz HL, Yıldızdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child*, 2003; 88: 130-4.
32. Caksen H, Odabas D, Arslan S, Akgun C, Atas B, Akbayram S, Tuncer O. Report of eight children with amitraz intoxication. *Hum Exp Toxicol*, 2003; 22: 95-7.
33. Aydin K, Per H, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Narin N, Aslan D. Amitraz poisoning in children. *Eur J Pediatr*, 2002; 161: 349-50.
34. Ulukaya S, Demirag K, Moral AR. Acute amitraz intoxication in human. *Intensive Care Med*, 2001; 27: 930-3.
35. Avsarogullari L, İkizceli I, Sungur M, Sozuer E, Akdur O, Yuçei M. Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings, and management. *Clin Toxicol (Phila)*, 2006; 44: 19-23.
36. Sung YF, Huang CT, Fan CK, Lin CH, Lin SP. Avermectin intoxication with coma, myoclonus, and polyneuropathy. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009; 47: 686-8.
37. Yen TH, Lin JL. Acute poisoning with emamectin benzoate. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004; 42: 657-61.
38. Soyuncu S, Oktay C, Berk Y, Eken C. Abamectin intoxication with coma and hypotension. *Clin Toxicol (Phila)*, 2007; 45: 299-300.

39. Chung K, Yang CC, Wu ML, Deng JF, Tsai WJ. Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med*, 1999; 34: 51-7.
40. Flake ZA, Hinojosa JR, Brown M, Crawford P. Clinical inquiries. Is DEET safe for children? *J Fam Pract*, 2005; 54: 468-9.
41. Adanır T. İmidakloprid intoksikasyonu. *Türk Anest Rean Der*, 2007; 35: 443-6.
42. Karatas AD. Severe central nervous system depression in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med*, 2009; 27(9): 5-7.
43. Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, Roberts MS, Palangasinghe C, Zawahir S, et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One*, 2009; 4: 5127.
44. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. RSHMB, Ankara, 2010.
45. Kimya Sanayii Özel İhtisas Komisyonu, Tarım ilaçları çalışma grubu raporu. Ankara: DPT, 2006.
46. Lapatto-Reiniluoto O, Kivisto KT, Pohjola-Sintonen S, Luomanmaki K, Neuvonen PJ. A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol*, 1998; 17: 307-11.
47. Burillo-Putze G, Munne P, Duenas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, Alonso J. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med*, 2003; 10: 101-4.
48. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010; 48: 979-1178.
49. Proudfoot AT. Poisoning with amitraz. *Toxicol Rev*, 2003; 22: 71-4.
50. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health*, 2007; 7: 357.
51. FAO. International code of conduct on the distribution and use of pesticides. Rome, Italy, 2002.
52. Kalkan S, Erdogan A, Aygoren O, Capar S, Tuncok Y. Pesticide poisonings reported to the drug and poison information center in Izmir, Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2003; 45: 50-2.
53. Daglioglu N, Akcan R, Gulmen MK, Yener F, Efeoglu P. Pesticide intoxications in Cukurova, Turkey: three years analysis. *Hum Exp Toxicol*, 2011; 30: 1892-5.
54. Hincal F, Hincal AA, Sarikayalar F, Cevik N, Kinik E. Self poisoning in children: a ten year survey. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1987; 25: 109-20.
55. Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, 1999; 18: 614-8.
56. Andıran N, Sarıkayalar, F. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde son altı yılda izlenen akut zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2001; 22: 396-408.
57. Goksu S, Yildirim C, Kocoglu H, Tutak A, Oner U. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002; 40: 833-7.
58. Guloglu C, Kara IH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, 2005; 24: 49-54.
59. Baydin A, Yardan T, Aygun D, Doganay Z, Nargis C, Incealtin O. Retrospective evaluation of emergency service patients with poisoning: a 3-year study. *Adv Ther*, 2005; 22: 650-8.
60. Akbaba M, Nazlican E, Demirhindi H, Sutoluk Z, Gokel Y. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Adana, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, 2007; 26: 401-6.
61. Demircan A, Kahveci F, Engindeniz Z, Kiyıcı M, Girgin NK, Ercan I, Tekçe H, et al. Analysis of acute adult poisoning cases among patients admitted to the emergency department in Bursa, Turkey. *FABAD J Pharm Sci*, 2007; 32: 7-14.
62. Tomruk Ö, Öğüt S, Çetin N. Assessment of the pesticide poisoning admitted to emergency medicine. *JAEM*, 2009; 8: 33-7.
63. Aji DY. Türkiye'de çocuk zehirlenmeleri. *Türk Pediatri Arşivi*, 1998; 33: 154-8.
64. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003; 46:103-13.
65. Öner N, İnan M, Vatansever Ü, Turan Ç, Çeltik C, Küçükuşurluoğlu Y, Duran R, Karasalihoğlu S. Trakya bölgesinde çocuklarda görülen zehirlenmeler. *Türk Pediatri Arşivi*, 2004; 39: 25-30.
66. Erkal S, Safak S. An evaluation of the poisoning accidents encountered in children aged 0-6 years in Kirikkale. *Turk J Pediatr*, 2006; 48: 294-300.

67. Mutlu M, Cansu A, Karakas T, Kalyoncu M, Erduran E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning. *Hum Exp Toxicol*, 2010; 29: 131-6.
68. Yıldıztepe E, Hocaoğlu Aksay N, Demir Ö, Arıncı A, Oransay K, Evcim S, Kalkan Ş, et al. Analysis of the year 2007 data of Dokuz Eylül University Drug and Poison Information Center, Turkey. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2010; 30: 1622-30.
69. Uyanıkoğlu A, Zeybek E, Cordan İ, Avcı S, Tükek T. İntoksikasyon vakalarının değerlendirilmesi. *Nobel Med*, 2007; 3: 18-22.
70. Özcan N, İkinciöğulları, D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009; 66.
71. Kıvanç Ş, Mert K, Sabuncu H, Güven Ö, Eroğlu L. Akut zehirlenmelerle ilgili bir araştırma. *Sendrom*, 1991; 3: 32-3.
72. Genç G, Saraç A, Ertan, Ü. Çocuk hastanesi acil servisine başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Nobel Med*, 2007; 3: 18-22.
73. Duman ES, AA, Pembe O, Fatih S. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2003; 45: 106-8.
74. Yaycı N, Baser L, İnanıcı MA, Cantürk G, Çolak B, Karapırlı M. Acute pesticide poisoning related deaths in Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2004; 46: 342-44.
75. Osman E, Çetin Seçkin R. Bursa ili Nilüfer ilçesinde 2003 yılında meydana gelen ölümlerin incelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2006; 5: 254-66.
76. Fedakar R, Türkmen, N. Fatal poisonings in the South Marmara region of Turkey, 1996-2003. *Eur J Gen Med*, 2008; 5: 1-8.
77. Demirci S, Dogan KH, Erkol Z, Deniz I. A series of complex suicide. *Am J Forensic Med Pathol*, 2009; 30: 152-4.
78. Balseven Odabaşı A, Türkmen, N, Fedakar R, Tümer AR. The characteristics of suicidal cases regarding the gender. *Türk J Med Sci*, 2009; 39: 917-22.
79. Birincioglu I, Karadeniz H, Teke HY. Fatal poisonings in Trabzon (Turkey). *J Forensic Sci*, 2011; 56: 660-3.
80. Akkose S, Bulut M, Armagan E, Cebicci H, Fedakar R. Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludağ University Hospital, Marmara Region, Turkey. *Clin Toxicol (Phila)*, 2005; 43: 105-9.
81. Akkose-Aydın S, Köksal Ö, Fedakar R, Emircan Ş, Durmuş O. 1996-2004 yılları arasındaki erişkin zehirlenme olguları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006; 32: 25-7.
82. Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, Kesikminare M, Tombulca N, Aydoğan G, Aldemir H. Çocuk acil kliniği 2005 yılı akut zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Marmara Med J*, 2007; 20: 12-20.
83. Yılmaz HL, Derme T, Yıldızdaş D, Alhan E. Çukurova bölgesindeki çocukluk çağı zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Nobel Med*, 2009; 5: 35-44.
84. Çeliker A, Özkaya G, Nemutlu N, Hıncal F. A ten year analysis of pesticide poisoning cases of hacettepe drug and poison information center. 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology; October 30- November 2, Antalya-Turkey, 2003.
85. Kotwica M, Czerczak S. Acute poisonings registered since 1970: trends and characteristics. Analysis of the files collected in the National Poison Information Centre, Lodz, Poland. *Int J Occup Med Environ Health*, 2007; 20: 38-43.
86. Adams RD, Lupton D, Good AM, Bateman DN. UK childhood exposures to pesticides 2004-2007: a TOXBASE toxicovigilance study. *Arch Dis Child*, 2009; 94: 417-20.
87. Andiran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Türk J Pediatr*, 2004; 46:147-52.
88. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN, Gürel, A. Adnan Menderes Üniversitesinde izlenen zehirlenme olguları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 5: 37-40.
89. Satar S, Seydaoglu G. Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. *Adv Ther*, 2005; 22: 137-47.
90. Mert E, Bilgin NG. Demographical, aetiological and clinical characteristics of poisonings in Mersin, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, 2006; 25: 217-23.
91. Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yılmaz M, Gökeli Y. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratislav Lek Listy*, 2009; 110: 404-11.
92. Ayoğlu FN, Ayoğlu H, Kaptan YM, Özkoçak Turan I. A retrospective analysis of cases with acute poisoning in Zonguldak, Turkey. *J Turk Anaesth Int Care*, 2009; 37(4): 240-8.

93. Ozturk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S, Guven K, Arslan D. Anticholinesterase poisoning in Turkey-clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol*, 1990; 9(5): 273-9.
94. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, Sunter T. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002; 40(7): 903-10.
95. Kara IH, Guloglu C, Karabulut A, Orak M. Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the Emergency Department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. *Environ Res*, 2002; 88(2): 82-8.
96. Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol*, 2003; 22(7): 349-53.
97. Ozer C, Kuvandik G, Gokel Y, Duru M, Helvacı MR. Clinical presentation and laboratory findings of organic phosphorus poisoning. *Adv Ther*, 2007; 24(6): 1321-9.
98. Kavalci C, Durukan P, Ozer M, Cevik Y, Kavalci G. Organophosphate poisoning due to a wheat bagel. *Intern Med*, 2009; 48(2): 85-8.
99. Karatas AD, Aygun D, Baydin A. Characteristics of endosulfan poisoning: a study of 23 cases. *Singapore Med J*, 2006; 47(12): 1030-2.
100. Durukan P, Ozdemir C, Coskun R, Ikizceli I, Esmoğlu A, Kurtoglu S, Guven M. Experiences with endosulfan mass poisoning in rural areas. *Eur J Emerg Med*, 2009; 16(1): 53-6.
101. Orak M, Üstündağ M, Özhasenekler A, Altuncı YA, Güloğlu C, Tamam Y. Factors affecting mortality in endosulfan ingestion with suicidal intent. *JAEM*, 2010: 158-60.
102. Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, 2000; 19(8): 431-3.
103. Ertekin V, Alp H, Selimoğlu MA, Karacan M. Amitraz poisoning in children: retrospective analysis of 21 cases. *J Int Med Res*, 2002; 30(2): 203-5.
104. Atabek ME, Aydın K, Erkul I. Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21(1): 13-6.
105. Demirel Y, Yılmaz A, Gursoy S, Kaygusuz K, Mimaroglu C. Acute amitraz intoxication: retrospective analysis of 45 cases. *Hum Exp Toxicol*, 2006; 25(10): 613-7.
106. Sataloğlu N, Aydın, B., Turla, A. Pestisit zehirlenmeleri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2007; 6(3): 169-74.
107. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ*, 2008; 86(3): 205-9.
108. Litchfield MH. Estimates of acute pesticide poisoning in agricultural workers in less developed countries. *Toxicological reviews*, 2005; 24(4): 271-8.
109. Damalas CA, Georgiou EB, Theodorou MG. Pesticide use and safety practices among Greek tobacco farmers: a survey. *Int J Environ Health Res*, 2006; 16(5): 339-48.
110. Ozucelik DN, Karcioğlu O, Topacoglu H, Fowler JR. Toxicity following unintentional DDT ingestion. *J Toxic Clin Toxicol*, 2004; 42(3): 299-303.
111. Kalyoncu M, Dilber E, Okten A. Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patients. *Hum Experimental Toxicol*, 2002; 21(5): 269-72.

Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri

Effects of vitamins B12, folic acid, A, D, E and C on maternal and fetal health

Seray KABARAN¹, Aylin AYAZ²

ÖZET

Gebelik döneminde yeterli dengeli beslenme ve uygun ağırlık kazanımı gebeliğe bağlı kısa ve uzun süreli komplikasyonlardan korunmak açısından önemlidir. Gebelik süresince enerji ve besin ögesi ihtiyacı artmaktadır. Gebelik süresince besin öğelerinin yeterli alımı hem annenin hem de gelişmekte olan fetüsün sağlığı üzerinde önemli etkiler sahiptir. Gebelik döneminde vitamin eksiklikleri veya aşırı alımları maternal ve fetal sağlık sorunları riskinin artmasına neden olabilmektedir. Maternal dönemde folik asit, vitamin B12, A vitamini, D vitamini veya antioksidan vitaminlerin (E ve C vitamini) eksiklikleri fetal büyüme ve gelişme sorunlarına ayrıca preeklampsi veya gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak maternal dönemde bu vitaminlerin yetersiz alımı bebeğin sağlığında da kalıcı sorunların oluşum riskini arttırmaktadır. Maternal dönem vitamin yetersizliklerinin çocuklarda bilişsel gelişimi de olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir. Günümüzde gebelik döneminde nöral tüp defekti riskini engelleyen folik asit dışındaki vitaminlerin genel bir besin desteği yapılmamakla birlikte, son yıllarda gebelik dönemi vitamin desteği ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Folik asidin B12 vitamini ile birlikte homosistein düzeylerinin azaltılması yönündeki etkilerinin fetal büyüme yetersizliği ve düşük doğum ağırlığı riskinden koruyucu olabileceği de belirtilmektedir. Ayrıca D vitamininin kemik gelişim

ABSTRACT

Adequate and balanced nutrition together with appropriate weight gain during pregnancy is important for being protected from short and long term complications. During pregnancy energy and nutrition requirements increase. Sufficient intake of nutrients has important effects on both the mother's and the developing fetus's health. Deficient or excessive intakes of important vitamins can increase the risk of maternal and fetal health problems. Folic acid, vitamin B12, vitamin A, vitamin D, or antioxidant vitamins (vitamin E and C) deficiencies can cause fetal growth and developmental disorders in addition to pregnancy complications such as preeclampsia and gestational diabetes. Moreover, insufficient intake of these vitamins during maternal period increases the risk of permanent health problems for the baby. Additionally, it is stated that vitamin deficiencies during the maternal period can have negative effects even on cognitive development of the children. Nowadays, only folic acid supplementation is applied to prevent the risk of neural tube defect, and recently studies are being conducted on vitamin supplementations in the maternal stage. It is stated that the effects of folic acid together with vitamin B12 on lowering the homocysteine levels can protect against the risks of insufficient fetal growth and low birth weight. Additionally, it is reported that vitamin D

¹ Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

² Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Seray KABARAN

Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

Tel : +90 392 630 30 08

E-posta / E-mail : seray.kabaran@emu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.07.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 23.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.48039

Kabaran S, Ayaz A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 103-12.

sorunları, diyabet, preeklampsi, inflamasyon ve enfeksiyon riskinden koruyabileceği bildirilmektedir. E ve C vitaminleri (antioksidan vitaminler) ile yürütülen çalışmalar ise preeklampsi riskinin engellenmesi üzerindeki etkilerine dayanmaktadır. Tüm etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu vitaminlerin maternal dönemdeki kesin etkilerinin ve mekanizmalarının belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece gebeliğin ilerleyen dönemlerinde vitaminlerin besin desteği olarak verilmesi yönünde farklı uygulamalar yapılabilecektir. Günümüzde gebelik öncesi dönemden itibaren yeterli ve dengeli beslenmenin izlenmesi vitamin yetersizliklerinin erken dönemde belirlenmesini sağlayarak gebelik süresince ortaya çıkabilecek sorunların riskini azaltabilir. Bu derlemede vitamin B12, folik asit, A, D, E ve C'nin anne ve fetüsün sağlığı üzerindeki fizyolojik görevleri ve beslenme ile alım düzeylerine bağlı olarak anne ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, fetüs, vitaminler, sağlık sorunları

can be protective against bone development problems, diabetes, preeclampsia, inflammation, and infection. Studies carried on vitamins E and C (antioxidant vitamins) were focused on their effects on preventing the risk of preeclampsia. Therefore, further studies are needed to determine the exact effects and mechanisms of vitamins during the maternal period. Future research in this area may lead to successful vitamin supplementation practices during pregnancies in the future. Nowadays, following a sufficient and balance diet starting at pre-gestational period leads to early determination of vitamin deficiencies and can decrease the risk of problems that may arise during pregnancy. This review was aimed to evaluate the physiological functions and effects of vitamins B12, folic acid, A, D, E, and C on the mother's and the fetus's health.

Key Words: Pregnancy, fetus, vitamins, health problems

GİRİŞ

Yeterli ve dengeli beslenme ile vücuda gerekli olan enerji ve besin öğeleri alınmaktadır. Besin ögesi ihtiyacının arttığı büyüme ve gelişme, gebelik ve emzilik dönemi gibi özel dönemlerde özellikle demir, iyot, folik asit, D vitamini ve B12 vitamini gibi önemli mikro besin öğelerinin eksikliklerinin ortaya çıkma riski de artmaktadır (1). Gebelik döneminde maternal obezite, aşırı enerji alımı ve aşırı ağırlık kazanımı ile gestasyonel diyabet, preeklampsi, makrozomi gibi sağlık sorunları ortaya çıkabileceği gibi (2), vitamin ve mineral eksiklikleri sonucunda da malformasyonlar, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmaktadır (1).

Mikro besin öğeleri biyolojik fonksiyonları, enzim aktivitesi, sinyal üretimi, transkripsiyon yolu ve oksidatif stres üzerindeki görevleri ile maternal ve fetal metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır. Bazı besin öğelerinin besin desteği olarak verilmesi ile gebeliğe bağlı sağlık sorunları riskinin azaldığı

belirlenmiştir (1). Yine de maternal dönemde kompleks vitamin ve mineral desteğinin sağlık sorunlarının azaltılmasındaki etkisi tartışmalı bir konu olup, bu dönemde sadece folik asit ve demir desteği önerilmektedir (3).

Gebelik döneminde bazı vitaminlerin önemi, gebelik dönemindeki yetersizliklerine bağlı olarak yaşanabilecek sağlık sorunları ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılması amacı ile bu derleme yazıda folik asit, B12, A, D, E ve C vitaminleri tartışılmıştır.

Folik Asit ve Vitamin B12 Eksikliğinin Homosistein Düzeyinde Artışı ile Gebelik Döneminde Görülen Sağlık Sorunları

Hiperhomosisteinemi genetik metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmi, folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 eksiklikleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu vitaminlerin yetersiz alımı veya metabolizmalarındaki

sorunları, homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (4, 5). Gebelik döneminde yüksek homosistein düzeyi plasenta abrupsiyonu, plasenta enfarktüsü ile sonuçlanmakta ve düşük riskinin artmasına neden olmaktadır (6). Ayrıca yüksek homosistein düzeylerinin preeklampsi patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (7). Bunlara ek olarak homosistein düzeylerindeki yükselmenin intrauterin büyüme yetersizliği (IUGR) ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. IUGR ise prenatal dönem mortalite ve morbidite riskinin artmasından sorumlu olmaktadır (8). Maternal yetersiz beslenme ve yetersiz vitamin B12 ve folat alımı sonucu homosistein düzeylerinin yükselmesinin de IUGR'ye neden olabilecek bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (9). Bu nedenle gebelik döneminde folik asit ve vitamin B12 alımı önem taşımaktadır (8).

Üçüncü trimester döneminde olan 180 gebe kadın ile yürütülen bir çalışmada, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında IUGR olanlarda kan homosistein düzeyi (sırasıyla; $7,42 \pm 2,93$, $11,14 \pm 4,05$ $\mu\text{mol/L}$) daha yüksek, folik asit (sırasıyla; $15,20 \pm 3,41$, $10,24 \pm 3,91$ ng/mL) ve vitamin B12 düzeyleri (sırasıyla; $171,96 \pm 25,75$, $146,99 \pm 43,51$ pg/mL) ise daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle IUGR belirlenen ve homosistein düzeyi yüksek olan gebeliklerde folik asit ve vitamin B12 tedavisinin fetal ağırlığın iyileştirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (8). Yapılan bir çalışmada kan homosistein düzeyinin $\leq 5,8$ $\mu\text{mol/L}$, kan folat düzeyinin ise $\geq 25,9$ nmol/L olması referans değer olarak belirlenmiştir. Toplam 5.805 kadın ile yürütülen bu çalışmada gebeliğin erken döneminde homosistein düzeyinin yükselmesi ve folat düzeyinin düşmesi düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuş, B12 vitamini ile herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (10). Yapılan farklı bir çalışmada da serum folat ve vitamin B12 düzeyleri ile bebek doğum ağırlığı arasında düşük pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir (11). Folatın nükleik asit sentezindeki rolü ile doğum ağırlığının ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12). Farklı olarak yürütülen diğer bir çalışmada ise miadında, prematür I (25-30 hafta)

ve prematür II (31-36 hafta) doğum yapan annelerinin kan homosistein ve vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamış, prematür I ve prematür II gruplarında kan homosistein ve folik asit düzeyleri arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (13).

Folik Asit ve Vitamin B12 Düzeylerinin Nöral Tüp Defekti Üzerindeki Etkileri

Folik asit, amino asitlerin ve nükleik asitlerin metabolizmasında tek karbon ünitelerinin taşınmasında görevli olan koenzim tetrahidrofolatın (THF) prekürsörüdür. Folatın yetersiz alımı, DNA biyosentezinin azalması, hücre bölünmesinin azalması, anemi, lökopeni ve trombositopeni ile sonuçlanmaktadır (4). Gebelikte folat ihtiyacı fetüsün büyümesi, rahmin genişlemesi, plasentanın gelişimi ve maternal kırmızı kan hücre hacminin artışı için gereklidir (14). Folik asidin düşük riski, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme yetersizliğinden koruyabileceği belirtilmekte olup özellikle fetüsü nöral tüp defekti riskinden (NTD) koruduğu kesin olarak bilinmektedir (15, 16).

Gebelik süresince folat ihtiyacı %50 artarak $600\mu\text{g/gün}$ 'e ulaşmaktadır (Tablo 1) (17). Folattan zengin besinler tüketilse de gebelik süresince artan gereksinimin karşılanması mümkün değildir. Bu nedenle NTD riskinden korunabilmek için gebe kalmayı planlayan tüm kadınlara $400\mu\text{g/gün}$ folik asit

Tablo 1. Türkiye'ye özgü beslenme rehberi'ne göre 19-30 yaş arası kadınlar ve gebe kadınlarda bazı vitaminlerin günlük önerilen güvenilir alım düzeyleri (17)

	Kadınlar	Gebe Kadınlar
A vitamini (mcg)	700	770
D vitamini (mcg)	10	10
E vitamini (mg)	15	15
B12 vitamini (mcg)	2.4	2.6
Folat (mcg)	400	600
C vitamini (mg)	90	90

desteği önerilmektedir (15, 18). Gebelik süresince optimal folat seviyelerine nöral tüpün kapandığı 23-27. haftalara kadar ihtiyaç duyulmaktadır (4, 18). Daly ve ark., (19) kırmızı kan hücresi folat düzeyinin ≥ 906 nmol/L olması ile NTD riskinin maksimum düzeyde azaldığını belirlemişlerdir. Günümüzde önerilen 400 $\mu\text{g/gün}$ folik asit desteğinin (4) ise dört haftada kırmızı kan hücresi folat düzeyini 906 nmol/L'ye çıkarmada yetersiz kaldığı, kırmızı kan hücresi folat düzeylerinin 8-12 haftada optimal seviyelere ulaşabildiği belirlenmiştir. Bu nedenle folik asit alımına gebelik öncesi dönemden itibaren başlanması ve gebeliğin ilk trimesteri boyunca devam edilmesi gereklidir (18, 20). Folik asidin önemine rağmen Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadınların %29'unun gebeliğin hiç bir döneminde folik asit desteği almadığı saptanmış ve doğurganlık çağındaki kadınların bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (21).

Dünyada yaklaşık 50 ülkede unlar folik asit ile zenginleştirilmektedir. Folik asit zenginleştirilmesi ile NTD riski Amerika'da yaklaşık %26, Kanada'da %46 azalmıştır. Yüksek doz folik asit alımının yol açabileceği potansiyel risk faktörleri nedeni ile folik asit zenginleştirilmesi tartışmalı bir konudur (18). Ayrıca Tıp Enstitüsü (IOM) yetişkinler için günlük maksimum 1 mg folik asit alımını önermektedir (22).

Vitamin B12 ise insanlarda metionin sentaz ve metilmalonil-CoA mutaz enzimlerinin kofaktörü olup bu enzimlerdeki genetik varyasyonlar nedeni ile NTD'ye neden olabileceği düşünülmektedir (23). B12 eksikliği sonucu metionin düzeyi azalmakta, homosistein düzeyi yükselmektedir. Metionin düzeyinin düşmesi lipid, nükleik asit ve protein sentezinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca B12 eksikliği DNA sentezinde gerekli olan nükleotidlerin azalmasına neden olabilmektedir (4). Gebelik döneminde vitamin B12 ihtiyacı 2,6 $\mu\text{g/gün}$ olup (Tablo 1), dokuz çalışmanın meta-analizi sonucunda düşük maternal vitamin B12 düzeyinin de NTD için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (24). Türkiye'de

yapılan çalışmalarda da NTD olan çocukların annelerinde kan vitamin B12 düzeylerinin sağlıklı çocuğu olan annelerin kan vitamin B12 düzeylerine göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (25, 26). Gebelik döneminde vitamin B12 düzeyinin <250 ng/L altında olmasının NTD riskini artırması nedeni ile gebe kalmadan önce 300 ng/L kan vitamin B12 düzeyinin sağlanması önerilmektedir (25). Bu nedenlerle gebelik öncesi dönemde folik asit gibi vitamin B12 desteğinin de yapılması önerilebilir (24).

Folik Asidin Astım Riski Üzerindeki Etkisi

Metilasyonun artması, gen ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bu da fetal dönemde folik asit desteğinin metil donörü olarak metilasyona duyarlı DNA bağlayıcı protein sentezini azaltarak epigenetik değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. İmmun sistem gelişimi ve farklılaşması da epigenetik düzenlenme ile ilgilidir. Bu nedenle folat, fetal dönemde gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeni ile alerjik fenotiplerin oluşmasında etkili olabilir. Farelerde fetal dönemde folata bağlı DNA değişikliklerinin T helper tip 2 sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek, inflamatuvar cevapları değiştirdiği ve alerjik sorunların riskinin arttığı belirlenmiştir (27, 28).

Toplam 32.077 çocuk ve anneleri ile yürütülen çalışmada, gebeliğin ilk trimester döneminde folat desteği, 18 aylık çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve hırıltılı solunum riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Maternal beslenme ile alınan metil donörlerinin epigenetik etkilerinin solunum sistemi sağlığı üzerinde etkilerinin bulunabileceği belirtilmiştir (29). Farklı bir çalışmada ise gebeliğin geç (30-34.haftalarda) döneminde folik asit desteği 3-5 yaş çocuklarda astım riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (30). Gebeliğin ilk trimester döneminde folik asit alımı ve miktarı ile altı yaş çocuklarda astım riski arasında ise herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (31).

Vitamin E ve Vitamin C'nin Oksidatif Stres ile Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkileri

Gebeliğin son trimester dönemi ve doğuma yakın dönemde sistemik oksidatif, metabolik ve inflamatuvar stresin artması ile preeklampsi riski de artmaktadır. Preeklampsi gebeliğe bağlı önemli bir komplikasyon olup hem maternal hem de fetal sorunlarla ilişkilidir. Preeklampsi maternal ölümlere, preterm doğuma, yenidoğan mortalite ve morbiditesinin artmasına neden olabilmektedir (32). Ayrıca preeklampsi durumunda hasar gören plasentanın fonksiyonel kapasitenin azalması fetal büyüme yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir (14).

Anormal plasental oluşum ve anormal plasental geçirgenlik nedenleri ile artan inflamatuvar stres ve endotel disfonksiyon preeklampsiye neden olmaktadır (32). Sistemik oksidatif stres ve inflamatuvar durum sonucu pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımı artmakta, serbest radikal sentezi, süperoksit türleri ve lipid peroksidasyonu yükselmektedir (33). Maternal beslenme ile ilgili faktörler de preeklampsinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (34). Oksidatif stres ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda preeklampsi belirtilerinin gebeliğin erken döneminde antioksidan desteği ile azaltılabileceği düşünülmektedir (32). Preeklampsi durumunda plasental trofoblast hücrelerinde NADPH oksidazın serbest radikal oluşumuna önemli etkisi bulunmaktadır (33). Antioksidan olan vitamin E, NADPH oksidaz aktivasyonunu, inflamatuvar cevabı ve lipid peroksidasyonunu engellemektedir (35). Çok düşük plazma C vitamini konsantrasyonu da preeklampsi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (36). Gebelik döneminde beslenme ile günlük 90 mg C vitamini ile 15 mg E vitamini alımı önerilmektedir (Tablo 1). Yine de yüksek doz vitamin C (1000 mg) ve E (400 IU) desteğinin preeklampsi riskinin azaltılmasında kesin etkili olabileceğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (36).

Yüksek preeklampsi riski taşıyan 283 kadın ile yürütülen bir çalışmada, gebeliğin 16-22. haftalarında vitamin E (400 IU/gün) ve C desteği (1000 mg/gün)

yapılan grup plasebo grubu ile karşılaştırıldığında; plasebo grubunun %17'sinde, vitamin desteği alan grubun %8'inde pre-eklampsi ortaya çıkmıştır (35). Farklı bir çalışmada ise gebeliğin 9-16. haftalarında yapılan vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) desteğinin preeklampsi riskini azaltmadığı belirlenmiştir (37). Gebeliğin 14-22. haftalarında vitamin E (400 IU/gün) ve C (1000 mg/gün) desteğinin preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel yaşa göre küçük doğum (SGA), perinatal ölüm riskini anlamlı yönde etkilemediği belirlenmiştir (38). Preeklampsi riski düşük olan gebe kadınlara gebeliğin 13-20. haftaları arasında günde 100 IU E vitamini verilmesinin de preeklampsi riski üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir (39). Toplam 19.810 kadının değerlendirildiği dokuz randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, vitamin E ve C desteğinin pre-eklampsi riskini etkilemediği belirlenmiştir (40).

Pre-ekleptik gebelerde intrasölüler NADPH aktivitesinin düzenlenmesi için gerekli olan hücrel glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Azalan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eritrositlerde redoks düzenlenmesini bozmakta ve antioksidan vitaminlerin oksidatif stres riskinden korumasını engellemektedir. Böylece antioksidanların preeklampsi riskinden koruyucu etki gösteremediği belirtilmektedir (41).

A Vitamininin Gebeliğe Bağlı Sağlık Sorunları Üzerindeki Etkisi

Vitamin A retinoid metabolizmasında ve görsel fonksiyonlarda, embriyonik gelişimle ilgili hücrel farklılaşmada, akciğer olgunlaşmasında ve immun sistem gelişiminde temel rol oynamaktadır. Ayrıca karotenoidlerin antioksidan özellikleri de bulunmaktadır (4).

Fetal/neonatal retinol bağlayıcı protein sentezi karaciğer depolarını sağlamak için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle maternal yeterli vitamin A alımı normal fetal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesinde önem taşımaktadır. Günde 0,8 mg A vitamini alımı fetal yetersizliği engellemektedir (4). Gebelik süresince

vitamin A eksikliğinin preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük neonatal karaciğer vitamin A deposu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yenidoğanlarda düşük vitamin A düzeyi bronkopulmoner displazi ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olan bir faktör olarak görülmektedir (42).

Yüksek doz vitamin A/retinoid desteği ise teratojenik etkiye sahip olup yenidoğanda merkezi sinir sistemi, renal sistem ve kalp damar sistemlerinde anormalliklerin oluşum riskini arttırmaktadır (43). Gebelik süresince 770 µg/gün A vitamini alımı önemli olup (Tablo 1), 3000 µg/gün üzerinde A vitamini alımı önerilmemektedir (4). Vitamin A'nın hem yetersiz hem de aşırı alımı fetal büyüme ve gelişmede sorunlara neden olabilmekte, bu nedenle gebelikte vitamin A kaynaklarının yeterli ve güvenilir olması gerekmektedir.

D Vitamininin Gebeliğe Bağlı Sağlık Sorunları Üzerindeki Etkisi

Gebelik döneminde beslenme ile günlük 10 µg D vitamini alımı önerilmekte olup (Tablo 1), D vitamini ultraviyole (UV) ışınları tarafından derinin epidermis tabakasında sentezlenmektedir. D vitamini ince barsak, karaciğer, paratiroid hormon ve böbreklerde bulunmakta bu nedenle kemik sağlığı, immun sistem, pankreas üzerinde etkisi bulunmaktadır. D vitamini preeklampsi riskinin azalmasını, kalsiyum malabsorpsiyonunun engellenmesini, kemik kaybının azalmasını sağlamaktadır (44). Vitamin D ve gebelik sonuçları ile ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde, D vitamini eksikliğinin pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, sezeryan ile doğum ve enfeksiyon hastalıkları riskinin artması ile ilgili olabileceği (44-46), fakat bu etkilerin kesinleşebilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma yürütülmesi gerektiği belirlenmiştir (44, 46).

D Vitamininin Gestasyonel Diyabet Riski Üzerindeki Etkisi

Vitamin D'nin pankreastaki β-hücreler üzerindeki etkisi ile insülin salınımını arttırdığı ve insülin

direncini engellediği belirtilmektedir (44). Yapılan bir çalışmada gebeliğin 16. haftasında gestasyonel diyabetli kadınlarda plazma 25 (OH) D vitamini düzeyinin sağlıklı gebe kadınlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğinin gebeliğin erken döneminde gestasyonel diyabet riskinin artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (47). Yedi gözlemsel çalışmanın meta analizi ile gestasyonel diyabetli kadınlarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin düşük olduğu ve vitamin D eksikliğinin gestasyonel diyabet insidansını arttırdığı saptanmıştır (48). Son yıllarda yürütülen bir çalışmada gebelik döneminde düşük plazma 25 (OH) D vitamini düzeyinin çocuklarda tip 1 diyabet riskinin artmasından sorumlu olabileceği belirlenmiştir (49).

D vitamini direk veya indirekt olarak pankreatik β-hücre fonksiyonlarını ve salınımını düzenleyebilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-(OH) D vitamini β-hücre vitamin D reseptörlerine bağlanmakta ve ekstraselüler ve intraselüler β-hücre kalsiyum havuzunun dengesini sağlamaktadır. İntraselüler kalsiyum havuzunun dengesi de dokuların insülin duyarlılığının artmasını sağlamaktadır. Ayrıca D vitamini, insülin reseptör sentezi ekspresyonu ile insülin duyarlılığını arttırabilmekte; insülinin glukoz transportuna duyarlılığını arttırmaktadır (50, 51). Diğer bir olası etki ise D vitamininin UV ışınları ile aktif olması ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile ilişkilendirilmektedir. Gebe kadınlarda açık havada düzenli fiziksel aktivite alışkanlıklarına bağlı olarak insülin direnci ve gestasyonel diyabet gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir (52).

D vitamininin Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkisi

D vitamini ve preeklampsi riski arasında da ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (53, 54). D vitamininin yer aldığı biyolojik ve moleküler yollar arasında olan plasental disfonksiyon veya yetersizlik, anormal anjiogenez, sistemik inflamasyon, hipertansiyon nedenleri ile pre-eklampsi riskinin artabileceği belirtilmektedir (55, 56).

Preeklampsi gelişen 55 ve preeklampsi gelişmeyen 219 gebe kadın ile yürütülen çalışmada, preeklampsi durumunda 25(OH) D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle gebeliğin erken döneminde D vitamini desteğinin preeklampsi riskinin engellenmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (53). Farklı bir çalışmada ise, 697 gebe kadın değerlendirilmiş ve gebeliğin 24-26. haftalarında 25 (OH) D vitamini düzeyi <50 nmol/L olanlarda preeklampsi riskinin arttığı belirlenmiştir (54). Yapılan diğer bir çalışmada ise gebeliğin ilk iki trimesterindeki maternal serum kalsiyum ve 25 (OH) D vitamini düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (57) .

D vitamininin İnflamasyon ve Enfeksiyon Riski Üzerindeki Etkisi

D vitamini anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal özellikleri ile hücre proliferasyonunu engellemekte ve hücre farklılaşmasını uyarmakta böylece sistemik inflamasyon ile ilgili hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilmektedir (58, 59). Vitamin D'nin immün sistem ve akciğer büyüme ve gelişimi üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır (60). D vitamini immün sistem üzerindeki görevleri ile sitokin salınımını azaltmakta, uyarılabilen immunitiyi engellemekte, kalıtsal immunitiyi uyarmakta, düzenleyici T hücre salınımını arttırmaktadır (59). Böylece solunum yolu enfeksiyonlarının azalması, çocukluk dönemi akciğer fonksiyonlarının gelişimi, allerjenlere karşı immün sistem toleransı ile çocuklarda solunum yolu inflamasyonu ve hassasiyeti azalmaktadır (60). Gebelikte düşük maternal D vitamini alımı ile üç yaş çocuklarda hırıltılı solunum riskinin arttığı belirlenmiştir (61). Bu nedenlerle D vitamini solunum yolu hastalıkları için bir risk faktörü olarak düşünülebilir.

D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

D vitamini kalsiyum metabolizması ve kemik dengesinin korunmasında temel rol oynamaktadır.

D vitamini kalsiyum geri emilimini artırmakta ve kalsiyum atımını azaltmaktadır (4). Gebelik döneminde D vitamini yetersizliği yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörüdür (62). Bu nedenle maternal vitamin D eksikliği neonatal hipokalsemi, kemik yoğunluğunun azalması ve rikets riskinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (46). Türkiye'de maternal D vitamini yetersizliği sık görüldüğünden erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi durumundan D vitamini yetersizliğinin sorumlu olduğu belirtilmektedir (63).

Vücutta vitamin D'nin yeterli olması serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin 75 nmol/L olması olarak belirlenmiştir (64). UV ışınları deri pigmentleri tarafından emilmektedir bu nedenle koyu tenli bireylerde, kapalı giyinenlerde ve güneş ışınlarından yetersiz yararlanan kişilerde güneş ışınlarının vitamin D3 (1,25 (OH) 2D) üretimi yetersiz olmakta ve D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir. Ayrıca beslenme ile yetersiz vitamin D alımı da düşük vitamin D konsantrasyonlarına neden olmaktadır (65). Türkiye'de yürütülen bir çalışmada 3. trimester dönemde düşük maternal 25 (OH) D3 düzeyinin beslenme ile yetersiz D vitamini alımı ve kapalı giyinme olduğu belirtilmektedir (66). Vitamin D'nin yetersizliği ile ilgili sorunlar gibi aşırı alımlarının neden olabileceği sağlık sorunlarının belirlenmesine yönelik araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır (14).

SONUÇ

Maternal dönemde annenin sağlığının korunması, fetal büyüme ve gelişiminin sürdürülebilmesi için besin ögesi ihtiyacı artmaktadır. Vitaminler fonksiyonel ve metabolik görevleri nedeni ile gebelik süresince hem annenin hem de fetüsün sağlığı için önemlidir. Ciddi vitamin yetersizlikleri maternal komplikasyonların riskini arttırabilmekte, fetal büyüme ve gelişme bozukluklarına neden olabilmekte ve kalıcı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir.

Gebelik öncesi dönemden itibaren ağırlık kontrolü ile birlikte diyetisyen tarafından yeterli ve dengeli beslenmenin izlenmesi gebelik süresince ortaya

çıkabilecek sorunların riskini azaltabilir. Düzenli olarak besin alımının takibi yetersizliklerin erken

dönemde belirlenmesini sağlayabilir. Böylece vitamin yetersizliklerine bağlı sağlık sorunları engellenebilir.

KAYNAKLAR

1. McArdle HJ, Ashworth CJ. Micronutrients in fetal growth and development. *Br Med Bull*, 1999; 55: 499-510.
2. Kabaran S, Samur G. Maternal Obezite ve Gebelik. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2010; 38 (1-2): 45-52.
3. Roberfroid D, Huybregts L, Lanou H, Habicht JP, Henry MC, Meda N, et al. Prenatal Micronutrient Supplements Cumulatively Increase Fetal Growth. *J Nutr*, 2012; 142: 548-54.
4. Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. *Handbook of vitamins*. 4th ed. New York: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2007, 2-403.
5. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet*, 2009; 18: 113-29.
6. El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 467-72.
7. Kale A, Kale E, Akdeniz N, Erdemoğlu M, Yalınkaya A, Yayla M. Preeklampitik gebelerde folik asit, vitamin B12, vitamin B6 ve homosistein düzeylerinin araştırılması. *Perinatoloji Dergisi*, 2006; 14 (1): 31-6.
8. Gadhok AK, Sinha M, Khunteta R, Vardey SK, Upadhyaya C, Sharma TK, Jha M. Serum homocysteine level and its association with folic acid and vitamin B12 in the third trimester of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Lab*, 2011; 57 (11-12): 933-8.
9. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012; 13(2): 1-7.
10. Bergen NE, Jaddoe VWV, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: The generation R study. *BJOG*, 2012; 119 (6): 739-51.
11. Dorum BA, Şilfeler İ, Dorum S, Şilfeler DB, Canbak Y, Kurnaz H. Anne vitamin B12 ve folat düzeylerinin bebek doğum ağırlığı üzerine etkisi. *J Kartal TR*, 2009; 20 (3): 121-9.
12. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep*, 2004; 119: 170-3.
13. Dülger H, Reşber H, Şekeroğlu MR, Yılmaz C, Özcan S. Prematür bebeklerin annelerinde homosistein düzeylerinin araştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2008; 6 (1): 7-12.
14. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, Lapillonne A, Pietrzik K, Poston L, et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr*, 2011; 30: 689-701.
15. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71: 1295-300.
16. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Def Res (Part A)*, 2004; 70: 853-61.
17. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Türkiye'ye özgü beslenme rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, 2004: 57-60.
18. McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *Br J Nutr*, 2008; 99: 48-54.
19. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implication for prevention. *JAMA*, 1995; 274: 1698-702.
20. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*, 2006; 84: 156-61.

21. Çakmak P, Minareci Y, Yuvaç O, Var T, Güngör T, Mollamahmutoğlu L. Gebelik öncesi dönem ve gebelikte folik asit kullanımı. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2006; 3 (3): 157-61.
22. Institute of Medicine. Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intake; Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academy Press, 1998.
23. Suarez L, Hendricks K, Felkner M, Gunter E. Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defect in a Texas-Mexico Border Population. *Ann Epidemiol*, 2003; 13: 81-8.
24. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012; 25 (4): 389-94.
25. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*, 2009; 123 (3): 917-23.
26. Karaca NE, Karaca E, Onay H, Gunduz C, Egemen A, Ozkinay F. Nöral tüp defektlerinde annelerde MTHFR gen polimorfizmleri ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 2012; 51 (1): 37-42.
27. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest*, 2008; 118 (10): 3462-69.
28. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*, 2007; 27: 363-88.
29. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child*, 2009; 94: 180-4.
30. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*, 2009; 170: 1486-93.
31. Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, Bracken MB. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 206: 1-7.
32. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 499-506.
33. Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia; rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*, 2004; 44: 374-80.
34. Perkins AV. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol*, 2006; 46: 77-83.
35. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 354: 810-6.
36. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1145-54.
37. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1282-91.
38. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*, 2009; 116 (6): 780-8.
39. Özçelik B, Başbuğ M, Sarıkaya M, Serin İS, Tayyar M, Kendirci M. Low dose vitamin E supplementation is not effective in the prevention of preeclampsia in low risk women according to historical risk factors. *Gynecol Obstet Reprod Med*, 2004; 10: 167-71.
40. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 204(6): 503. e1-12.
41. Afzhal-Ahmed I, Mann CE, Shennan AH, Poston L, Naftalin RJ. Pre-eclampsia inactivates glucose-6-phosphatase dehydrogenase and impairs the redox status of erythrocytes and fetal endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 2007; 42: 1781-90.

42. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr*, 2007; 46: 1-20.
43. Duerbeck NB, Dowling DD. Vitamin A: Too Much of a Good Thing? *Obstet Gynecol Surv*, 2012; 67: 122-8.
44. Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012; 24: 57-64.
45. Kurtoğlu S, Korkmaz L, Memur Ş. D vitamininin intrauterin etkileri. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 2012; 8(2): 18-23.
46. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*, 2010; 74: 71-5.
47. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008; 3 (11): e3753 1-6.
48. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 2012; 23 (5): 465-9.
49. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*, 2012; 61 (1): 175-8.
50. Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008; 4: 182-3.
51. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*, 2009; 22: 82-92.
52. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79: 820-5.
53. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 3517-22.
54. Wei S, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia *BJOG*, 2012; 119 (7): 832-9.
55. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*, 2006; 75: 816-22.
56. Saffery R, Ellis J, Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability. *Med Hypotheses*, 2009; 73: 1023-8.
57. Perçin Z, Kurtoğlu E. The association of maternal serum calcium and 25-hydroxyvitamin D concentration in each trimester of pregnancy with preeclampsia. *J Exp Clin Med*, 2011; 28: 145-9.
58. Brannon PM. Symposium 3: Vitamin D and immune function: from pregnancy to adolescence: Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: Beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc*, 2012; 71 (2): 205-12.
59. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008; 9: 485-90.
60. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012; 12: 179-85.
61. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85: 788-95.
62. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011; 54: 87-98.
63. Orbak Z, Hatun Ş, Özkan B, Döneray H, Çizmecioglu F, Toprak D. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48: 8-13.
64. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*, 2005; 135: 317-22.
65. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*, 2007; 137: 447-52.
66. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci*, 2002; 32: 237-241.

İnsan toksokariyazı

Human Toxocariasis

Mehmet Burak SELEK¹, Orhan BAYLAN¹

ÖZET

İnsan toksokariyazı, köpek nematodu *Toxocara canis* ve kedi nematodu *T.cati* larvalarının sindirim yoluyla alınmasıyla oluşan parazitik bir enfeksiyondur. Enfekte köpek ve kedilerin dışkılarıyla dış ortama atılan *Toxocara* yumurtaları içinde embriyon gelişerek enfektif hale gelirler. İnsanlar, özellikle çocuklar, embriyonlu *Toxocara* yumurtalarını sindirim yoluyla alarak enfekte olabilirler. İnce bağırsakta yumurtadan çıkan larvalar, ince bağırsak duvarına penetre olup kan dolaşımına geçerek vücudun diğer bölgelerine göç eder. Göç eden larvalar, doku ve organlara zarar verebilmesine ve özellikle beyin tutulumunda ciddi morbidite oluşturabilmesine rağmen hastalık genellikle iyi huylu, asemptomatik ve kendini sınırlayan bir seyir izlemektedir. Visseral larva migrans (VLM) (önemli organlara larval migrasyonun neden olduğu sistemik bir hastalık) ve oküler larva migrans (OLM) (göz ve optik sinirlerde sınırlı bir hastalık), toksokariyazın iki temel klinik sudur. Ayrıca son zamanlarda biri çoğunlukla çocuklarda (gizli toksokariyaz), diğeri daha çok yetişkinlerde (yaygın toksokariyaz) görülen daha hafif klinik seyirli iki sendrom daha tanımlanmıştır. Tanı, genellikle klinik belirti / bulgular, hastanın epidemiyolojik temeli ve immünojenik yöntemlerin (ELISA veya Western-blot) kullanımı ile konmaktadır. Öte yandan kesin tanının

ABSTRACT

Human toxocariasis is an parasitic infection caused by the ingestion of larvae of dog nematode *Toxocara canis* and less frequently of cat nematode *T.cati*. *Toxocara* eggs, shed to environment by infected dogs' and cats' droppings, become infective by embryonation. Humans, particularly children, can be infected by accidentally ingesting embryonated *Toxocara* eggs. Larvae hatch in the small intestine, penetrate the intestinal wall and migrate to other parts of body via the bloodstream. It is generally a benign, asymptomatic, and self-limiting disease, although migrating larvae can cause damage to tissues and organs, especially brain involvement can cause severe morbidity. The two main clinical presentations of toxocariasis are visceral larva migrans (VLM) (a systemic disease caused by larval migration through major organs) and ocular larva migrans (OLM) (a disease limited to the eyes and optic nerves). There are also two less-severe syndromes which have recently been described, one mainly in children (covert toxocariasis) and the other mainly in adults (common toxocariasis). Diagnosis is usually made by clinical signs/symptoms, epidemiological background of the patient and the use of immunological methods (ELISA or western-blot). On the other hand definitive diagnosis is much more challenging, since

¹ GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL



İletişim / Corresponding Author : Mehmet Burak SELEK

GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

Tel : +90 505 351 97 93

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

Geliş Tarihi / Received : 19.12.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.04875

Selek MB, Baylan O. İnsan toksokariyazı. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 113-34.

konması, larvaların biyopsi veya otopside gösterilmesini gerektirdiğinden oldukça güçtür. Çoğu toksokariyaz olgusu, herhangi bir tedavi gerektirmeden iyileşir. VLM, birincil olarak albendazol veya mebendazol gibi antihelmintik ilaçlarla tedavi edilmektedir. OLM tedavisi ise daha zordur ve genellikle steroidler gibi gözde ilerleyici hasar oluşumunu önleyen işlemleri kapsamaktadır. Ayrıca şiddetli olguların tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve kriyoretinopeksi kullanılabilir. *T.canis* enfeksiyonunun eradikasyonu, parazitin yaşam döngüsünün karmaşıklığı sebebiyle zor olduğu için her zaman toksokariyazdan korunma tercih edilir. *Toxocara* yumurtaları, dış ortamda uygun koşullar altında aylarca, hatta yıllarca hayatta kalmasını sağlayan güçlü bir koruyucu tabakaya sahiptir. Bu derlemede, halen önemini koruyan ve romatolojik, dermatolojik ve respiratuvar hastalıklara neden olduğundan şüphelenilen insan toksokariyazı hakkında güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Toksokariyaz, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, visceral larva migrans, oküler larva migrans

it requires the demonstration of larvae via biopsy or autopsy. Most cases of toxocariasis clear up without any treatment. VLM is primarily treated with antihelmintic drugs, such as; albendazole or mebendazole. Treatment of OLM is more difficult and usually consists of measures to prevent progressive damage to the eye like steroids. Laser photocoagulation and cryoretinopexy may also be used to treat severe cases. Since eradicating *T.canis* infection is difficult due to the complexity of its life cycle, prevention of toxocariasis is always preferred. *Toxocara* eggs have a strong protective layer which makes the eggs able to survive in the environment for months or even years under the right conditions. In this review, current information about human toxocariasis, a continuing and important problem suspected to cause rheumatologic, dermatologic and respiratory system diseases, is presented.

Key Words: Toxocariasis, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, visceral larva migrans, ocular larva migrans

GİRİŞ

Toxocara cinsi parazitler; helmintlerin, Nematodea şubesine bağlı Secernentea sınıfının, Ascaridida takımında bulunan Ascaridoidea ailesi içinde yer alıp toksokariyaz adı verilen enfeksiyona neden olmaktadır (1, 2). İnsanlarda toksokariyaz, başlıca iki *Toxocara* türü tarafından oluşturulur. Bunlar, köpeklerin nematodu *T.canis* ve kedilerin nematodu *T.cati*'dir. Yapılan çalışmalarda insan olgularında en sık saptanan etkenin *T.canis* olduğu, *T.cati*'nin ise nadiren görüldüğü bildirilmektedir (1-5). Ancak *Toxocara* türlerinin insan olgularında sıklığı konusu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Macuhova ve ark.nın bir çalışmasında (6), *T.cati* ile kontamine çocuk kum havuzlarından alınan yumurtaların inokule edilmesiyle farelerde enfeksiyon oluşturulmuş; farelerin çeşitli dokularından alınan larvaların polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle incelenmesinde bunların bir kısmının *T.canis* larvaları

olduğu ortaya konmuştur. Bu durum bize moleküler yöntemlerle dahi *T.canis* veya *T.cati* ayrımının her zaman net olarak ortaya konamayabileceğini göstermektedir. Ayrıca son zamanlarda evcil kedilerde ve diğer kedigillerde birkaç *Toxocara* türü daha tanımlanmıştır. Bunlardan *T.malayasiensis* evcil kedileri, *T.lyncus* ise vaşakları enfekte etmektedir. Yeni tanımlanan bu türlerin insanlarda hastalık oluşturup oluşturmadıkları henüz kesin olarak bilinmemektedir (1, 7, 8).

TARİHÇE

Toxocara canis, ilk defa 1782 yılında Werner tarafından tarif edilmiş ve *Lumbricus canis* olarak adlandırılmıştır (9). 1802 yılında Rudolphi tarafından *Ascaris marginata* olarak adlandırılan bu parazit; 1911 yılında Railliet tarafından *Belascaris marginata* olarak tanımlanmıştır (10).

Perlingiero ve Gyorgy (11), 1947 yılında ateş, hepatomegali, hepatik granülatöz lezyonlar, kronik hipereozinofili, hiperglobulinemi ve pulmoner değişikliklerle seyreden çocukluk yaş grubundaki hastalarını yeni bir sendrom olarak sunmuşlardır. Mercer ve ark. (12), 1950 yılında karaciğer biyopsi kesitlerinde gördükleri tipik lezyonlara dayanarak bu hastalığın patolojik ve klinik yönlerini araştırmışlar; ancak lezyonlara neden olan bu parazitin *A.lumbricoides* larvaları olduğunu düşünerek Nematodea sınıfında yer alabileceğini açıklamışlardır. Wilder (13), 1950 yılında bir çocuğun gözündeki retinal granülomda larvaların bulunduğunu gözlemlemiş ve bunların yeni bir türe ait nematod larvaları olduğunu açıklamıştır.

Behrer (14), 1951 yılında *Ascaris* enfestasyonu ile ilişkili olduğunu düşündüğü eozinofili karaciğer granülomu ve hipereozinofilisi bulunan bir olgu tanımlamıştır. Beaver (15), 1952 yılında hipereozinofilisi ve uzun dönemli çoklu sistem tutulumu olan benzer üç çocuk hasta bildirmiş ve bu hastalarda VLM'nin birçok klinik bulgusunu tanımlamış; biyopsiyle alınan histopatolojik kesitlerde saptadığı etiyolojik ajanı, *Toxocara* olarak sınıflandırmıştır. Ayrıca bu hastalığın, iç organlar larva migransı olarak adlandırılabilirliğini önermiştir.

Avustralya'da 1940 ve 1950'li yıllarda *Ascarid* nematodları üzerine araştırmalar yapan Sprent (9), *T.canis*'in köpekteki evrimini, konaklarını ve prenatal enfeksiyonunu tanımlamıştır. Smith ve Beaver (16), 1953 yılında *Toxocara* larvalarının insanlarda bir yıldan fazla canlı kalabileceklerini belirtmişlerdir. Milburne ve ark. (17), 1953 yılında; Gault ve Webb (18) ise 1957 yılında karaciğerde *Toxocara* larvalarının varlığını bildirmişler ve bu sendromun isminin larval granülatöz olmasını önermişlerdir. Ashton (19), 1960 yılında retinal granülatöz seyreden dört olgu bildirmiştir. Moore (20), 1962 yılında bir çocuğun beyinde *T.canis* larvalarını göstermiştir. Beaver (21), 1969 yılında insanlarda enfeksiyonun embriyonlanmış enfektif yumurtaların sindirim yoluyla alınmasıyla geliştiğini açıklamıştır.

PARAZİTİN MORFOLOJİSİ

Yumurta

Oval yapıdaki yumurtalar, *Ascaris* türlerinin yumurtaları ile yaklaşık aynı büyüklükte (74-80 µm.) ve koyu kahverengindedir. *Toxocara* yumurtalarının yüzeylerinde tanıda belirleyici rol oynayan küçük çukurluklar bulunur (22, 23).

Larva

Embriyonlu yumurtadan çıkan larva, yaklaşık 290-350 µm. uzunluğunda, 14-20 µm. çapındadır. Bu larvalar, histopatolojik kesitlerde yanlarında alası, çift boşaltım kanalı ve kirli benzeri bağırsağa sahip olmasıyla tanınır. *T.cati* ve *T.canis* larvaları, aynı boyda ve çaptadır. Aynı ortamlarda bulunabilen *A.lumbricoides* larvası ise daha uzun (550-650 µm) ve daha geniştir (24-26 µm). Dışkı ile atılan yumurtadan gelişen larvanın yaklaşık 12 günde ilk gömleğini, son konak olan kedi veya köpek akciğerinde ikinci gömleğini, sindirim sistemine döndükten sonra da üçüncü ve dördüncü gömleklerini değiştirdiği bildirilmiştir (22, 24). Ayrıca bazı araştırmacılara göre larvanın yumurta içinde iki gömlek değiştirdiği ve enfektif forma bundan sonra ulaştığı bildirilmiştir. Son zamanlarda L2'den ziyade L3 taşıyan yumurtanın enfektif olduğu iddia edilmektedir (25, 26).

Birinci evre larvada vücut duvarı, sinir sistemi, salgısal kanallar ve sindirim sisteminin geliştiği, ikinci evrede sadece salgısal kanallarda minör değişikliklerin olduğu, üçüncü evrede sindirim sisteminin iyice belirginleşmeye ve seksüel farklılıkların gelişmeye başladığı, dördüncü evrede ise dudak yapıları ve cinsiyetin tamamen geliştiği saptanmıştır (22, 24).

Erişkin

Erişkin *Toxocara* türlerinin ayırımında, servikal kanatlar ve erkeklerdeki perianal papillalar yardımcı olmaktadır. Erişkin *T.canis* erkeğinin uzunluğu, 4-10 cm. arasında değişmektedir. Kuyruk kısmında ala ve gubernakulum bulunmamaktadır. Arka uçta parmak şeklinde bir oluşuma ve kanatsız iki spiküle sahiptir. Erişkin *T.canis* erkeği, bunlara ek olarak yaklaşık

20 preanal papillaya sahiptir. Erişkin *T.canis* dişisi ise 6-18 cm. uzunluğundadır. Çift üreme organına sahiptir. Enfekte köpeğin bağırsaklarında yaklaşık bir ile birkaç yüz arasında değişen erişkin *T.canis* paraziti bulunabilmekte ve dışkısı ile her gün binlerce yumurta çevreye atılabilmektedir (22, 24, 27, 28).

Toxocara cati'nin servikal alası, *T.canis*'den daha geniştir; öne doğru incelmekte, arka uca doğru ise yuvarlaklaşmaktadır. Alanın bu özelliği parazitin ön ucuna armuda benzer bir görünüm vermektedir. Yemek borusunun son kısmındaki ventrikülün boyu, eninden fazladır. Erişkin *T.cati* erkeği, 6 cm.; dişisi ise 12 cm. uzunluğa kadar ulaşabilmektedir. Erkeğin arka ucu çukurlaşmış bir görünüme sahiptir (22, 24, 27, 28).

Erişkin *Toxocara* paraziti, Ascaridoidea ailesinde yer alan *Ascaris lumbricoides*'den morfolojik olarak daha küçük olması, yan taraflarında iki kanadının bulunması ve yemek borusunun arka kısmında bir genişlemeye sahip olması ile ayrılmaktadır (1, 2, 4).

YAŞAM DÖNGÜSÜ

Kedi ve köpeklerdeki yaşam döngüsü

Enfeksiyon, dış ortamda uygun şartlarda beklemiş ve içinde embriyon gelişmiş enfektif *Toxocara* yumurtalarının kedi ve köpekler tarafından sindirim yoluyla alınması ile başlar. Embriyonlu yumurtanın kedi ve köpeğin ince bağırsağında açılmasıyla açığa çıkan larvalar, bağırsak mukozasına penetre olur. Buradan dolaşım yoluyla öncelikle karaciğere, daha sonra kalp, akciğerler ve diğer organlara göç ederler. Trakeal göçte larvalar, akciğerlerden bronşlar yoluyla trakeaya oradan farenkse ulaştıktan sonra ikinci defa yutularak bağırsak boşluğuna geçer. Larvalar, yaklaşık üç haftalık bir sürede köpek ve kedilerin ince bağırsaklarındaki gelişimlerini tamamlayarak erişkin parazit haline gelir. İnce bağırsaklardaki erişkin dişi ve erkeğin çiftleşmesiyle embriyonsuz yumurtalar oluşur. Erişkin dişi, günde yaklaşık 200.000 kadar embriyonsuz yumurta bırakır. Enfekte köpek

dışkısının bir gramında 10.000-15.000 yumurta olduğu bildirilmiştir (1, 2, 4, 22-24, 29-31).

Erişkin parazitlerin hayvanlarda ortalama dört ay yaşadıkları ve çoğunlukla altı aydan önce konaktan atıldıkları bildirilmektedir (5). Yumurta, kedi ve köpek dışkısı ile dışarı atıldığında enfektif değildir. Embriyon gelişimi, 3-4 haftalık bir sürede uygun ısı (15-35 °C), nem (%85) ve oksijen varlığında toprakta gerçekleşir. Yumurtalar, güneş ışığından korunursa toprakta aylarca canlı kalabilmektedirler. Ayrıca yağmur suları ile farklı bölgelere taşınabildikleri de bildirilmiştir (1, 23, 32).

***Toxocara canis*'in yaşam döngüsü:** Beş haftalıktan daha küçük yavru köpeklerde *T.canis* larvaları ile enfekte gebe köpeklerde transplental yol ile yavru köpeğe geçmesiyle prenatal toksokariyaz meydana gelmektedir. Transplental geçiş, en erken 42. gebelik gününde olur. Larva (L2), transplental olarak yavru köpek karaciğerine ulaşır ve doğuma kadar karaciğerde barınır. Larva, doğumdan sonra akciğerlere geçerken L3 formuna döner. Sonrasında L3 larva, farinks ve mideden geçerek bağırsaklara ulaşır. Burada L4 formuna dönüşür. Yavru köpekler, dördüncü haftadan itibaren dışkılarıyla embriyonsuz yumurtaları dış ortama atmaya başlarlar. Diğer bir yol ise transmammariyan geçiştir. Memeye gelen L2 larva, meme bezinde L3 formuna dönüşür. Yavru köpek L3 formunu süt ile alır. Beş haftadan büyük yavru köpeklerle yetişkin köpekler enfektif yumurtayı direk gastrointestinal sistem yoluyla alırlar. Trakeal göç, sistemik göçle aynı olacak şekilde L3 formunda gözlenir. Ayrıca paratenik konakların yenmesiyle, bu konakların dokularında bulunan L2 formdaki larvayı gastrointestinal yol ile alırlar (2, 33).

***Toxocara cati*'nin yaşam döngüsü:** Fare gibi paratenik konaklar, *T.cati*'nin yaşam döngüsünde kedilerin farelere olan avlanma içgüdüsünden dolayı çok daha belirgin rol oynarlar. Prenatal geçiş görülmez. Transmammariyan geçiş, yavrulara ana bulaş yoludur. Ayrıca *T. canis*'ten farklı olarak trakeal göç, L2 formunda gerçekleşir. Paratenik konakların

yenmesiyle, bu konakların dokularında bulunan L2 formundaki *T.cati* larvalarının gastrointestinal yol ile alımı görülmektedir (33). Bunların dışında, kedi ve köpekler paraziti enfekte hayvanların dışkı veya kusmuklarıyla çevreye atılan geç evre larva veya olgunlaşmamış erişkinleri oral yolla alabilirler (2, 33, 34).

İnsan ve diğer canlılarda yaşam döngüsü

Enfektif (embriyonlanmış) *Toxocara* yumurtaları, insanlar veya diğer canlılar tarafından oral yolla alındığında hastalık başlar. Embriyonlu yumurtalar, bu canlıların ince bağırsaklarında açılır ve serbest kalan larvalar, bağırsak mukozasına penetre olur. Daha sonra mukozadan portal dolaşıma geçer ve öncelikle karaciğere, oradan vasküler yapılar aracılığıyla diğer doku ve organlara gidebilir. Ancak bu larvalar, kedi ve köpeklerde olduğu gibi tekrar bağırsağa dönüp olgunlaşmamaktadır. Larvalar, sadece yerleştiği dokuda ve değişime uğramadan kalır (1, 4, 22, 26, 35, 36). Parazitin yaşam döngüsünün bu şekilde tamamlanamadığı konaklara, paratenik konak denir. Toksokariyaz açısından paratenik konaklar, insanın yanısıra fare, toprak solucanı, kene, tavuk, koyun, domuz ve kuşlardır (22). Parazitin yaşam döngüsü, paratenik konakların köpek veya kediler tarafından yenmesiyle tamamlanmış olur (1, 22, 36).

KLİNİK BULGULAR

Toksokariyaz hastalarında çok farklı belirti ve bulguların gözlenebilmesine karşın çoğu asemptomatiktir (22, 23, 37). Parazitin konağa verdiği zararın derecesi ve beraberinde oluşturduğu klinik belirti ve bulgular, hastalığın etkilediği organa, enfeksiyonun şiddetine ve süresine göre değişkenlik gösterir. Klinik seyri etkileyen faktörler, yaş ve bağışık durum gibi konağa ait faktörler ile dokulara göç eden larvaların sayısıdır (1, 22, 23, 37-39).

Toksokariyazın klinik görünüşleri, etkilediği organa göre iki ana sendrom içinde sınıflandırılmaktadır. Bunlar; organ hastalıklarını içine alan visseral larva migrans (VLM) ile konağın

göz tutulumuyla sınırlı patolojik etkilerin ve görme kaybı, şaşılık, üveit, endoftalmit, retinal granülom gibi daha organa özgül belirti ve bulguların görüldüğü oküler larva migrans (OLM) sendromlarıdır. Ayrıca son zamanlarda daha çok çocuklarda görülen gizli toksokariyaz ve genellikle yetişkinlerde izlenen yaygın toksokariyaz olarak adlandırılan özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulgularına sahip klinik sendromlardan da bahsedilmektedir (1, 2, 4, 29-31, 40, 41).

Visseral Larva Migrans (VLM)

VLM, kesin konağı insan olmayan larvalarla gelişen, daha sık olarak çocuklarda görülen, ateş, kilo kaybı, büyüme geriliği, astım benzeri bulgular, gastrointestinal sistem şikayetleri, epilepsi benzeri, hipereozinofili ve hipergamaglobulinemi gibi sistemik ve özgül olmayan çok çeşitli klinik belirti, bulgu ve laboratuvar verileri ile seyreden bir sendromdur (1, 21-24, 28, 32, 34, 42, 43). VLM, eş anlamda kullanılmakta ise de toksokariyazı da kapsayan genel bir tanımlamadır. VLM sunu, en sık *Toxocara* türlerinin larvaları oluşturmakla birlikte, diğer birçok zoonotik helmint larvası da bu ya neden olabilmektedir (21, 22, 44).

Sistemik dolaşımda seyrederken larvaların çapları büyür ve larvalar damar yüzeyini delerek etraf dokulara göç edebilirler. Dokulara göç sırasında bile çapları büyümeye devam eder. Larvaların en sık yerleştikleri organ karaciğer olmasına rağmen vücuttaki tüm organları etkileyebilmektedirler (4, 27, 32, 34, 35, 45). Larvalar, beyine veya kalp kasına göç ederse ölüme neden olabilirler (28, 46).

Oküler Larva Migrans (OLM)

Toxocara larvalarının göze ulaşarak yerleşmesi sonucu granülomlar meydana gelmekte, göz içi basınç artmakta, görme bozuklukları, ağrı ve fotofobi oluşmaktadır (2, 37, 47). Oluşan lokalize veya periferik granülomlar, retinayı sürükleyerek çarpıklık, heteropi veya makulada ayrılmaya neden olabilir (1, 48, 49). Göze damar yoluyla tek bir larvanın bile ulaşması, *Toxocara* endoftalmitinin oluşumu için yeterlidir (37). Ayrıca üveit, papillit, keratit, optik nörit ve vitroz

apse gelişebilmektedir (2, 37, 47).

Görme keskinliğinin bozulma derecesi, özgül bölge tutulumuna bağlıdır (1, 44, 50). Eğer lezyonlar merkezde oluşursa görme azalır, hatta kaybolur. İleri olgular, körlükle sonuçlanabilir. Bu durumda retinanın çıkarılması bile gerekebilir (44). OLM'de oluşan lezyonlar, göz tümörlerinden biri olan retinoblastomadan ve diğer koroiditlerden ayrılmalıdır (37, 44, 48).

Gizli Toksokariyaz

Gizli toksokariyaz, VLM ve OLM kategorilerine girmeyen, fakat her ikisine de benzeyen, muğlak, karmaşık ve özgül olmayan klinik belirti ve bulgularla kendini gösteren ve daha çok çocuklarda izlenen toksokariyaz sendromudur. Özgül olmayan klinik belirti ve bulgular arasında ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, kas ve eklem ağrıları, anoreksi, bulantı, kusma, letarji, uyku ve davranış bozuklukları, farenjit, nefes darlığı, öksürük, pnömoni, lenfadenopati, hepatomegali, yorgunluk, allerjik deri döküntüleri, kronik kaşıntı sayılabilir. Hipereozinofili ve IgE yüksekliği, mutlak olması gereken laboratuvar bulguları değildir (4, 30, 51-53).

Yaygın Toksokariyaz

Genellikle yetişkin bireylerde güçsüzlük, nefes almada zorluk, karın ağrısı gibi özgül olmayan klinik belirtilerle birlikte hipereozinofili ve IgE seviyesi artışı gibi laboratuvar bulgularının görüldüğü toksokariyaz sendromudur (30).

EPİDEMİYOLOJİ

Toksokariyaz, hijyenik koşulların kötü olduğu, başboş kedi ve köpeklerin bol bulunduğu, parazit yumurtalarının embriyonlanması için uygun ısı, nem ve toprak koşullarına sahip sıcak ve ılıman bölgelerde sık görülen bir enfeksiyondur (2, 22, 24, 28, 29, 54).

Ülkemizde insanlarda toksokariyazın insidans ve seroprevalansı, yeterli çalışma olmaması nedeniyle henüz tam olarak bilinmemektedir (47, 55-58). Yapılmış az sayıda ulusal çalışma, genellikle çeşitli

yakınmaları olan çoğunluğunu çocukların oluşturduğu popülasyonlarda *T.canis* IgG-ELISA testi kullanılarak yapılan seroepidemiolojik araştırmalar ya da park ve bahçelerden alınan toprak numunelerinde *Toxocara* yumurtalarının araştırılması şeklindedir. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, seçilen popülasyona bağlı olarak farklılık göstermektedir (27, 47, 56-58). Ülkemizde başboş kedi ve köpek sayısının çokluğu ve veteriner hekim kontrolünden geçmiş kedi ve köpek sayısının azlığı düşünüldüğünde toksokariyazın yaygın olması beklenmektedir (47, 55).

Epidemiolojik çalışmalarda yaşanan sorunlar

İnsan toksokariyazı ile ilgili epidemiolojik çalışmalarda önemli sorunlar yaşanmaktadır. Bunun en önde gelen nedeni, çoğu epidemiolojik çalışmanın serolojik verilere dayanmasıdır. Bu da etkenle karşılaşma ve hastalık oluşumu arasındaki ilişkinin anlaşılmasında sıkıntı oluşturmaktadır. Diğer sorun, kullanılan serolojik testlerin standardizasyon eksikliğidir. Bu sebeple çalışmaların karşılaştırılması zorlaşmaktadır. Üçüncü sorun ise çalışmaların belirli bir popülasyondan elde edilen verilere dayanmasıdır. Makro ve mikroepidemiolojik ölçekteki farklı popülasyon gruplarında yapılan çalışmalarda saptanan seroprevalans değişikliklerinin bir başka sebebi, insanların parazite maruz kalma seviyesindeki farklılıklar olabilir. Seroepidemiolojik çalışmalardaki bir diğer sorun, oküler toksokariyaza ait epidemiolojik verilerin hemen hemen hiç dikkate alınmamasıdır. Tüm bu sorunlar, hastalığın halk sağlığı açısından önemini anlaşılmasını zorlaştırır (27, 42, 59, 60).

İnsanlara bulaş yolları

İnsanlara bulaş, genellikle embriyonlu *Toxocara* yumurtaları ile kontamine olmuş toprakla temas, enfekte evcil kedi ve köpek besleme veya kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerin tüketilmesiyle olmaktadır (1, 4, 61-64). Paratenik konakların çığ ya da az pişmiş etlerinin yenilmesi sonucunda larvaların sindirim yoluyla alınması ile de bulaş olabileceği

bildirilmiştir (1, 22, 36). Kontamine toprak ile temas, enfekte kedi ve köpeklerle doğrudan temasa göre kontaminasyon açısından daha riskli bir durumdur. Bunun nedeni, *Toxocara* yumurtalarının embriyonlu hale gelebilmeleri için öncelikle uygun ısı ve nemdeki toprakta belirli bir zaman geçirmesi gerekliliğidir (1, 4).

Risk faktörlerine göre *Toxocara* seropozitifliği

a) Cinsiyet

Toxocara seropozitifliği, genellikle erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (45, 58, 59, 65-68). Chiodo ve ark. (65), 2006 yılında Arjantin’de bir kasabada, gönüllülerde yaptıkları çalışmada seropozitifliği %23 olarak bulmuşlar; bu oranın erkeklerde %26, kadınlarda ise %20,3 olarak değiştiğini belirtmişlerdir. Stensvold ve ark. (67), Danimarka’da 2009 yılında semptomatik ve asemptomatik bireylerde seropozitifliği, erkeklerde %5,1, kadınlarda %2,1, toplamda %2,4 olarak bulmuşlardır. Zwolinski ve ark. (69), Polonya’da 2000 yılında 151 toksokariyaz şüpheli hastada seropozitifliği %40,1 oranında tespit etmişler; bu oranın erkeklerde %44,2, kadınlarda ise %36,5 olarak değiştiğini ifade etmişlerdir. Won ve ark. (68), 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde altı yaş ve üstünde olan 20.395 sağlıklı bireyde yaptıkları altı yılı kapsayan çalışmada seropozitifliği %13,9 oranında (erkeklerde %15,6, kadınlarda %12,4) saptamışlardır. Roldan ve ark. (45), 2009 yılında Brezilya’da bir kasabada yaptıkları çalışmada *Toxocara* seropozitifliğini rastgele seçilmiş asemptomatik bireylerde (%23,4), solunum yolu şikayetleri olan bireylerde %46,9, karaciğer ile ilgili şikayetleri olan bireylerde %31,3, cilt ile ilgili şikayetleri olan bireylerde %18,26, sindirim şikayetleri olan bireylerde %41,7 oranında saptamışlar; saptadıkları seropozitif bireylerin %71,3’ünün erkek, %28,7’sinin kadın olduğunu belirtmişlerdir. Romano ve ark. (66), 2010 yılında Malezya’da 188 rastgele seçilmiş bireyde seropozitifliği %4,8 olarak bulmuşlar; bu oranın erkeklerde %9,5, kadınlarda %1 oranında olduğunu belirtmişlerdir.

Toxocara seroprevalans oranını bayanlarda daha yüksek bulan az sayıda araştırma da mevcuttur (70, 71). Havasiova ve ark. (70), Slovakya’da 1993 yılında 908 sağlıklı kan donöründe seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulmuşlardır. Stefancikova ve ark. (71), yine Slovakya’da 1993 yılında yaptıkları beş yıllık çalışmada toksokariyaz şüphesi olan bireylerde *Toxocara* seroprevalansını %17,72 oranında bulmuşlar; bu oranın 15 yaş altı grupta erkeklerde %20,73, kızlarda %14,69; 15 yaş üstü grupta ise erkeklerde %12,08, kadınlarda %20,61 olarak değiştiğini belirtmişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Yazar ve ark. (58), 2010 yılında hastanelerinin farklı servislerinden laboratuvara başvuran 112 bireyde genel seropozitifliği %21,4 oranında saptamışlar; bu oranın erkeklerde %27,8, kadınlarda ise %13,7 olduğunu belirtmişlerdir. Kaplan ve ark. (72), 2008 yılında şizofreni tanısı almış 98 hastada *Toxocara* seropozitifliğini erkeklerde %51, kadınlarda %40,4 oranında tespit etmişlerdir.

b) Yaş grupları

Çalışmalarda genellikle ileri ve çocukluk yaş gruplarında saptanan *Toxocara* seropozitiflik oranı, diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Seropozitifliğin ileri yaşlarda yüksek görülmesinin nedenleri arasında yaşam süresinin artmasıyla etkene maruz kalma olasılığındaki artış ve yaşla birlikte sanitasyon kurallarına uyumun azalması; çocuklarda yüksek görülmesinin nedenleri arasında ise çocukların parklarda kontamine toprakla oynamaları, ellerini sık yıkamamaları ve toprak yeme alışkanlıkları sayılabilir (43, 69, 73, 74). Şehir içindeki ve banliyolardaki oyun parkları, insanların evcil hayvanlarını buralarda dolaştırmalarından dolayı dış ortam koşullarına oldukça dirençli olan enfektif yumurtalar ile yüksek oranda kontamine (34, 66, 67, 75). Günlük el yıkama alışkanlığı sık olan bireylerde seropozitiflik düşük bulunmuştur. Bu durum, enfektif yumurtalarla kontamine ellerden kaynaklanan enfeksiyon ediniminin, günlük el yıkama alışkanlığı

sık olan bireylerde düşük olmasına bağlanabilir (43, 65, 68, 76). Çocukların toprak yemesi sonucu embriyonlanmış *Toxocara* yumurtaları, topraktan doğrudan gastrointestinal sisteme alınmaktadır (43, 77, 78). Roldan ve ark. (45), toprak yeme hikayesi olan çocuklarda seropozitifliği %80, olmayanlarda %20 olarak tespit etmişlerdir.

Ehrhard ve ark. (79), tüm dünyadaki toksokariyaz olgularının yarısından fazlasının üç yaşından küçük, beşte birinin erişkin ve %60 kadarının erkek olduğunu bildirmişlerdir. Stensvold ve ark. (67), 2009 yılında, Danimarka'da 3.247 bireyde yaş gruplarında en yüksek seropozitifliği 0-9 yaş grubunda (%6,7), en düşük seropozitifliği ise 20-29 yaş grubunda (%1,6) saptamışlardır. Zwolinski ve ark. (69), 2000 yılında Polonya'da toksokariyaz şüpheli 151 hastada yaş gruplarına göre seropozitifliği 15 yaş altı çocuklarda %47, 16-30 yaş arası bireylerde %21,2, 31-45 yaş arası bireylerde %37,5, 46 yaş ve üstü bireylerde ise %47,8 olarak saptamışlardır. Rubinsky-Elefant ve ark. (75), 2008 yılında Brezilya'da bir köyde 403 rastgele seçilmiş bireyde seropozitifliği %26,8 oranında bulmuşlar; yaş gruplarına göre en yüksek seropozitifliğin 1-14 yaş grubunda (%36,6), en düşük seropozitifliğin ise 15-30 yaş grubunda (%22,5) olduğunu tespit etmişlerdir. Romano ve ark. (66), 2010 yılında Malezya'da 188 rastgele seçilmiş bireyde yaptıkları çalışmada, 12 yaşından küçük çocuklarda seropozitifliği %6,3, 13 yaşından büyük bireylerde ise %1,2 olarak saptamışlardır. Ramdan ve ark. (80), 2000 yılında Arjantin'de 156 rastgele hastada *Toxocara* seroprevalansını %39 oranında bulmuşlar; yaş gruplarına göre oranın 15 yaş altında %46,9 iken 15 yaş üstünde %30,6 olduğunu belirtmişlerdir.

Thompson ve ark. (78), 1986 yılında Karayipler'de yaptıkları çalışmada çocuklarda seroprevalansı %83 olarak bulmuşlardır. Fan ve ark. (76), 2004 yılında Tayvan'da yaşları 7-12 arasında değişen 329 sağlıklı çocukta seropozitifliği %76,6; Muradian ve ark. (81), 2005 yılında Brezilya'da yaşları 1-15 arasında değişen 338 sağlıklı çocukta %26,9; Tinoco-Gracia ve ark.

(82), 2008 yılında Meksika'da 288 sağlıklı çocukta %10,6; Liao ve ark. (83), 2010 yılında Güney Afrika'da yaşları 3-12 arasında değişen 92 çocukta %44,6 ve Santarem ve ark. (84), 2011 yılında Brezilya'da 252 çocukta %11,1 oranında saptamışlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Oğuztürk ve ark. (57), 2002 yılında ilköğretim okuluna devam eden 186 sağlıklı çocukta *Toxocara* seroprevalansını %32,3 oranında bildirmişlerdir. Yazar ve ark. (58), yaş gruplarında en yüksek seropozitifliği 11-20 yaş grubunda (%30) bulurken en düşük pozitifliği 44 yaş ve üzeri grupta (%12) tespit etmişlerdir. Kaplan ve ark. (85), 2005 yılında "American College of Rheumatology" (ACR) kriterlerine göre romatoid artrit (RA) tanısı almış 45 hastada yaş gruplarına göre seropozitifliği, 25-34 yaş aralığında %42,8, 35-44 yaş aralığında %55,5, 45-54 yaş aralığında %10, 55-64 yaş aralığında %44,4, 65 ve üzeri yaş grubunda ise %30 oranında saptamışlardır. Farklı bir araştırmada Kaplan ve ark. (72), 2008 yılında şizofreni tanısı almış hastalarda *Toxocara* seropozitifliğini 20-29 yaş grubunda %6,8, 30-39 yaş grubunda %39,5, 40-49 yaş grubunda %57,1, 50-59 yaş grubunda %46,7, 60 yaş ve üzeri grupta ise %80 oranında tespit etmişlerdir.

c) Yaşam bölgesi

Toxocara seropozitifliği açısından; kırsal ve fakir bir bölgede yaşamak, orta veya ileri gelir seviyesine sahip gelişmiş bir bölgede yaşamaya kıyasla daha yüksek oranlardadır. Bunun nedenleri arasında; kırsal bölgede veya şehirlerin banliyolarında yaşayanların şehirlerde yaşayanlara göre evcil hayvanlarla olan yakın temasın ve birlikte yaşamın daha fazla olması, toprak ve hayvancılıkla uğraşın daha yaygın olması, yaşadıkları bölgelerde muhtemelen alt yapı koşullarının yetersiz olması, muhtemelen eğitim seviyelerinin daha düşük olması, kişisel sanitasyon kurallarını sıklıkla göz ardı etmeleri ve sahihsiz başıboş kedi ve köpeklerin bu bölgelerde daha fazla olması sayılabilir (1, 43, 47, 61-64, 68-70, 75, 77, 84-92).

Conde Garcia ve ark. (86), 1989 yılında İspanya'nın kırsal ve kentsel bölgelerinde yaşayan çocuklarda *Toxocara* seroprevalansını sırasıyla %8,5 ve %4,6 oranında bulduklarını bildirmişlerdir. Havasiova ve ark. (70), 1993 yılında Slovakya'da kırsal bölgede yaşayanlarda seropozitifliği %17,09, kentsel bölgede yaşayanlarda %11,8 oranında bulmuşlardır. Zwolinski ve ark. (69), 2000 yılında Polonya'da kırsal bölgede yaşayanlarda *Toxocara* seropozitifliğini %56,1, küçük şehirlerde yaşayan bireylerde %30,9, kentlerde yaşayan bireylerde ise %13 oranında tespit etmişlerdir. Won ve ark. (68), *Toxocara* seropozitifliğini yerleşim yerine göre değerlendirdiklerinde nüfusu bir milyondan az olan şehirlerde yaşayan bireylerde %12,4, bir milyondan fazla olan şehirlerde yaşayan bireylerde %15; gelir düzeyine göre değerlendirdiklerinde yoksulluk sınırının altında gelire sahip olan bireylerde %22,9, yoksulluk sınırında veya üzerinde gelire sahip olan bireylerde %12,3 oranında bulmuşlardır. Aynı çalışmada ABD'de doğanlarda seropozitiflik %12,7, ABD dışında doğanlarda %25,5 oranında saptanmıştır. Chiodo ve ark. (65), sanitasyon koşulları iyi olan bireylerde seropozitifliği %26,1, orta seviyede olan bireylerde %27,6 olarak bulmuşlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Büyükbaba ve ark. (47), 1996 yılında İstanbul'da *Toxocara* seropozitifliğini kırsal bölgelerde yaşayan çocuklarda %47,2, kentsel bölgelerde yaşayan çocuklarda %11,9 oranında saptamışlardır. Doğan ve ark. (87), 2007 yılında Türkiye'nin kuzeybatısında (Eskişehir, Bilecik, Kütahya, Afyon illerinde) kırsal (n=430) ve kentsel (n=141) bölgelerde yaşayan bireylerde yaptıkları çalışmada seroprevalansı tüm çalışma grubunda %12,9, kırsal alanda yaşayanlarda %16,97, kentte yaşayanlarda %0,71 oranında saptadıklarını bildirmişlerdir. Kaplan ve ark. (85), RA'lı 45 hastanın kırsal bölgede yaşayanlarında %62,5, kentsel bölgede yaşayanlarında %29,7 oranında *Toxocara* seropozitifliği tespit etmişlerdir.

ç) Gelir düzeyi

Rubinsky-Elefant ve ark. (75), düşük gelir düzeyine

sahip bireylerde seropozitifliği %32,6 oranında saptamışlar iken en yüksek gelir düzeyine sahip grupta ise %11,3 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir. Gelir seviyesine göre *Toxocara* seropozitifliği irdelendiğinde düşük gelir düzeyine sahip hastalarda %35,2 ve orta gelir düzeyine sahip hastalarda %36,3 oranında tespit edilmiş iken yüksek gelir düzeyine sahip hastalarda seropozitiflik saptanmamıştır (85).

d) Evcil hayvan besleme

Toxocara seropozitifliği, evcil kedi ve köpek besleme hikayesi olan bireylerde, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (43, 59, 68, 76-78, 84, 85, 87). Özellikle köpek evleri ve pet-shoplar, *Toxocara* yetişkinleri için barınak oluşturmaktadır. Bu yerlerde yaşam döngüleri, köpek yavrularının enfekte anneden transplasental yolla genç larvaları almalarıyla devam etmektedir. Bu yüzden evde köpek yavrusu beslemek, enfeksiyonun bulaşmasında önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (1, 3). Chiodo ve ark. (65), evinde köpek besleyen bireylerde seropozitifliği %23 oranında tespit etmişler iken beslemeyenlerde seropozitiflik bulamamışlardır. Rubinsky-Elefant ve ark. (75), evde köpek besleyenlerde seropozitifliği %28,5, beslemeyenlerde ise %20,2 oranında bulmuşlardır. Roldan ve ark. (45), evinde kedi veya köpek besleyenlerde seropozitifliği %93,9, beslemeyenlerde ise %6,1 oranında saptamışlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, köpeklerde *T.canis* kolonizasyon oranlarının %14-50 arasında değiştiği ve *T. canis*'in köpeklerde en yaygın görülen nematodlardan biri olduğu gösterilmiştir (47, 93). Doğan ve ark. (87), evinde köpek besleyenlerde seropozitiflik oranını %12,3, beslemeyenlerde ise %4,6 olarak bildirmişlerdir. Kaplan ve ark. (85), 45 RA hastası arasında *Toxocara* seropozitifliğini evcil hayvan besleyenlerde %50, beslemeyenlerde %30,3 oranında bulmuşlardır.

e) Toprak yeme alışkanlığı

Toxocara seropozitifliği, toprak yeme alışkanlığı olan kimselerde, bu alışkanlığı olmayanlara göre

daha yüksek bulunmuştur (2, 28, 43, 68, 73, 78, 84, 85, 87, 94-96). Roldan ve ark. (45), 2009 yılında Brezilya'da bir kasabada, rastgele seçilmiş bireylerde *Toxocara* seropozitifliğini %53,1, toprak yeme hikayesi olanlarda %80, olmayanlarda ise %20 olarak tespit etmişlerdir. Schantz ve ark. (97), 1979 yılında ABD'de yaptıkları 17 oküler toksokariyaz hastası ve retinoblastom içeren diğer oküler hastalığı bulunan 15 kontrol grubundan oluşan çalışmada pika hikayesi olan grupta seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

f) Eğitim düzeyi

Won ve ark. (68), *Toxocara* seropozitifliğini okula gitmemiş veya ilköğretim mezunlarında %21,6, liseyi tamamlayamamış bireylerde %21,8, lise mezunlarında %14,1, yüksekokul mezunlarında ise %9 oranında bulmuşlar; eğitim düzeyinin veya eğitim süresinin artmasıyla seropozitifliğin azaldığını bildirmişlerdir. Rubinsky-Elefant ve ark. (75), hiç eğitim almamışlarda seropozitifliği %33,7, 1-4 yıl arası eğitim görenlerde %28,2, 5-8 yıl arası eğitim görenlerde %24,1, sekiz yıl ve üzerinde eğitim görenlerde ise %17,6 oranında saptamışlar aynı şekilde eğitim süresinin artmasıyla seropozitifliğin azaldığını bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılmış bir araştırmada Kaplan ve ark. (85), RA'lı 45 hastanın hiç okula gitmemiş olanlarında *Toxocara* seropozitifliğini %34,7, ilköğretim mezunlarında %38,4 ve lise mezunlarında %33,3 oranında bulmuşlar, üniversite mezunlarında ise seropozitiflik saptamamışlardır.

g) Meslek grubu

Veteriner hekim, çiftçi, pet-shop çalışanı gibi bu enfeksiyon açısından riskli mesleklerde çalışan bireylerde toksokariyazın ciddi bir şekilde düşünülmesi gerektiği, ancak klinik ve laboratuvar tanının zor konduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (2, 22, 24, 28, 34, 42, 43, 73, 94-96). Won ve ark. (68), çiftçilik ve tarım gibi toprakla temas gerektiren işleri yapan bireylerde seropozitifliği %25,5, diğer işlerle uğraşanlarda %13,5 oranında saptamışlardır.

Farklı bir araştırmada Kaplan ve ark. (72), 2008 yılında şizofreni tanısı almış 98 hastada *Toxocara* seropozitifliğini mesleği çiftçi olanlarda %46,2 oranında, diğer meslek gruplarında ise %25 oranında saptamışlardır.

Sağlıklı bireylerde ve kan donörlerinde *Toxocara* seropozitifliği

Stensvold ve ark. (67), 2009 yılında Danimarka'da 3.247 sağlıklı bireyde %2,4; Nicoletti ve ark. (98) 2008 yılında İtalya'da 201 sağlıklı bireyde %6,6; Park ve ark. (99) 2002 yılında Güney Kore'de 314 sağlıklı bireyde %5,1; Montalvo ve ark. (100) 1994 yılında Küba'da 156 sağlıklı çocukta %5,2; Genchi ve ark. (101) 1990 yılında İtalya'da 2.112 sağlıklı bireyde %3,98 oranlarında *Toxocara* seroprevalansı saptamışlardır.

Havasiova ve ark. (70), 1993 yılında Slovakya'da sağlıklı kan donörlerinde *Toxocara* seropozitifliğini %13,65 oranında bulmuşlar; bu oranın şüpheli hastalarda %27,4'e yükseldiğini tespit etmişlerdir. Sturchler ve ark. (102) ve Jacquier ve ark. (95) sağlıklı İsviçreli kan donörlerinde yaptıkları çalışmalarda *Toxocara* seroprevalansını sırasıyla %5 ve %4 oranlarında saptamışlardır.

Hastalıklarda *Toxocara* seropozitifliği

a) Solunum yolu hastalıkları

Toxocara larvaları, akciğerlere yerleşiminde akut bronşiolit, astım veya pnömoni benzeri ya neden olabilmektedir (27). Astımlı hastalarda, astımı bulunmayan hastalara nazaran *Toxocara* antikorlarının daha fazla bulunması, toksokariyazın astıma neden olabileceğini düşündürmüştür (27, 89, 91, 103). Fernando ve ark. (89) Sri Lanka'da 100 astım hastası ve 96 astım hastalığı olmayan iki grupta yaptıkları çalışmada *Toxocara* seropozitifliğini sırasıyla %29 ve %10,4 oranında bulmuşlardır. *Toxocara* seroprevalansını Sharghi ve ark. (91), 2001 yılında ABD'de yaşları 2-15 arasında değişen 95 astım

hastası çocukta %29,3; Chan ve ark. (103) 2001 yılında Malezya'da 66 astımlı çocukta %21,2 oranlarında bulmuşlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kuştimur ve ark. (56), 2007 yılında 124 astımlı hastada *Toxocara* seroprevalansını %9,7; Kuk ve ark. (104) 2006 yılında 53 yetişkin astımlı hastada %13,2 oranda bulmuşlardır.

b) Nöropsikiyatrik hastalıklar

Yapılan fare deneylerinde enfeksiyonun 7-12. günlerinde beyin sapı ve beyincikte larva saptanmıştır. Larvalar buradan omuriliğe ve çevre dokulara göç etmiştir (35). Larvaların beyne göçü, ciddi nörolojik bozukluklara neden olabilmektedir. Eozinoflik granülomlarla birlikte beyin infarktları da görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu, nöropsikiyatrik semptomlara veya ensefalopatiye yol açabilmektedir. Tüm toksokariyaz hastaların %15-20'sinde merkezi sinir sistem bulguları görülebilir. Özellikle ataksi, koma, hemiparazi, Guillian-Barre sendromu gibi belirtiler izlenebilir. Tek bir larvanın bile beyindeki epileptik alanlara göçü sonrası epilepsi görülebileceğinden nedeni bilinmeyen epilepsi olgularında akla VLM de gelmelidir (1, 44).

Nicoletti ve ark. (98) 2008 yılında İtalya'da 232 epilepsi hastasında %16,4 ($p<0.05$), 201 sağlıklı bireyde (kontrol grubu) %6,6; Kaplan ve ark. (105) 2004 yılında 96 mental retarde hastada %18,8 ($p<0.05$), 85 sağlıklı çocukta %7,7 oranında *Toxocara* seropozitifliği saptamışlardır. Kaplan ve ark. (72), 2008 yılında şizofreni tanısı almış 98 hastada *Toxocara* seropozitifliğini %45,9, kontrol grubunda %2 oranında bulmuşlardır.

c) Romatolojik hastalıklar

Toksokariyazın eozinoflik artritin bir formuyla dolaylı olarak bir ilişkisinin bulunduğu ortaya konmuştur (106). Ayrıca indirek immünolojik mekanizmaların (parazit lezyondan farklı bir yerde gösterilmiş) sebep olduğu özellikle Reiter sendromu olmak üzere bazı inflamatuvar mono, oligo veya poliartropati olgularında *T.canis* suçlanmaktadır.

Parazitik romatizmal artropati kliniği, büyük olasılıkla genetik zemin, özellikle HLA-B27 histokompatibilite antijenlerinin varlığı ile ilişkilidir. Parazitin muhtemelen immünolojik mekanizmaları tetiklediği sanılmaktadır. Her zaman görülmemekle birlikte sinoviyal hipereozinofili varlığı, bu hastalığı akla getirmelidir. Sinoviyal sıvı sterilidir ve herhangi bir larva içermemektedir. Parazitik romatoid artritte, artiküler deformasyon veya destrüksiyon olmamaktadır. Parazitik romatizmal hastalığın tanısı, kesin ve hızlı tedavi edilebilir inflamatuvar romatizmal hastalık olması nedeniyle önemlidir. Reaktif parazitik romatolojik hastalıklarda antiparazitik tedavinin, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların aksine etkili olduğu gösterilmiştir (107).

Kaplan ve ark. (85), 45 RA hastasında ve 48 sağlıklı gönüllü kontrol grubunda *Toxocara* seropozitifliğini araştırmışlar; hasta grubunda %35,6, kontrol grubunda %8.3 oranında seropozitiflik saptamışlardır.

ç) Deri hastalıklarında *Toxocara* seropozitifliği

VLM olgularında kutanöz reaksiyonlar görülmesine rağmen derinin larva ve/veya larval antijenler için bir yerleşim yeri olduğu büyük ölçüde gözden kaçmaktadır. Toksokariyazda deri lezyonlarıyla ilgili sistematik, popülasyon tabanlı araştırmalar henüz yapılmamıştır (42). Toksokariyazda cilt bulguları, iki ana başlık altında toplanabilir. Birincisi esas klinik manifestasyonları oluşturan kronik kaşıntı, kronik ürtiker ve ekzema türleridir. Daha nadir görülen cilt manifestasyonları ise hipodermi, vaskülit, eozinoflik follikülit, Reiter sendromu ve Wells sendromudur (108).

Bazı hipotezlere göre toksokariyazda görülen kaşıntının sebebi, diğer kaşıntı sendromlarında da görülen hipereozinofilidir. Bu sendromlarda kaşıntı ve cilt bulgularının ortaya çıkması, eozinofillerin etkisiyle kutanöz kemotaktik faktörlerin salınımı ile açıklanmıştır. Diğer bir hipotez ise larval ekskretuar sekretuar antijenlerin proteinaz aktivitesiyle histamin salınımını tetiklemesi olabileceği bildirilmiştir (108).

Humbert ve ark. (109), *Toxocara* antikor pozitifliğini kronik prurigosu olan 21 hastada %38,1, kronik kaşıntı şikayeti olan 52 hastada %15,4, kronik ürtiker tanısı almış 51 hastada %19,5, ekzeması olan 72 hastada %18,6 oranında bulmuşlar; *Toxocara* antikor pozitifliği ile kronik prurigo ve kronik ürtiker hastalıkları arasında istatistik anlamlılık olduğunu tespit etmişlerdir. Wolfrom ve ark. (110), 1996 yılında 33 kronik ürtikerli hastada yaptıkları çalışmada *Toxocara* antikor pozitifliğini (%65), kontrol grubuna (%21) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Geserich ve ark. (111), 2006 yılında hipereozinofilisi ve kaşıntılı cilt bulguları bulunan bir hastada antihelmintik tedaviyle eozinofilisinde azalmayla birlikte klinik remisyon görülen toksokariyaza bağlı bir eozinoflik follikülit olgusu bildirmişlerdir. Demirci ve ark. (112), 2003 yılında yaptıkları çalışmada kronik ürtikerli hastalarda *Toxocara* antikor pozitifliğini, kontrol grubu sağlıklı bireylerden yüksek bulmuşlardır.

d) Oftalmolojik hastalarda *Toxocara* seropozitifliği

Göz tutulumu, daha sık dört yaşından büyük çocuklarda ve nadir olarak da erişkinlerde gözlenir (55). OLM, genellikle VLM'nin hafif geçirilen enfeksiyonundan sonra görülmektedir. Ancak epidemiyolojik araştırmalar, oküler hastalıkların sistemik tutulum olmadan da ortaya çıkma eğiliminde olabileceğini ortaya koymuştur (2, 22, 47). Logar ve ark. (113), 2005 yılında Slovanya'da yaşları 3-80 arasında değişen oküler toksokariyaz şüpheli 239 hastanın %28'inde, Kwon ve ark. (114) Güney Kore'de 2011 yılında oküler toksokariyaz şüpheli 92 hastanın %35,8'inde, Zhou ve ark. (115) Çin'de 2009-2011 yılları arasında üveit tanısı alan 1236 hastanın %2,83'ünde *Toxocara* seropozitifliği saptamışlardır.

Hipereozinofil bulgusuna göre *Toxocara* seropozitifliği

Helmint enfeksiyonları ile hipereozinofilisi

arasında uzun yıllardır bilinen bir ilişki mevcuttur. Toksokariyazlı hastalarda kanda veya dokularda sıklıkla hipereozinofil meydana gelmektedir. Ancak eozinofil sayısı normal bile olsa toksokariyaz tanısından uzaklaşmamak gereklidir (65, 74, 116). Girdwood ve ark. (117), 1978 yılında İskoçya'da yaptıkları çalışmada, hepatomegali ve açıklanamayan hipereozinofilisi olan hastaların %16'sında, oküler lezyonu olan hastaların %15'inde, bahar nezlesi, astım veya ekzeması olan olguların %14'ünde *Toxocara* seropozitifliği saptamışlardır. Ljungstrom ve ark. (90), İsveç'te 1989 yılında sağlıklı bireyler ile hipereozinofilisi, oküler, pulmoner, hepatik veya nörolojik bozuklukları olan hasta gruplarında *Toxocara* seroprevalansını sırasıyla %7 ve %25 oranında saptamışlardır. Fenoy ve ark. (88), 1997 yılında İspanya'da hipereozinofilisi, splenomegali, tekrarlayan ağrı, astım gibi klinik semptomları olan seçilmiş hasta gruplarında yaptıkları çalışmada, 30 erişkin hastada %23, 32.218 çocuk hastada %33, yaşı bilinmeyen 45 hastada %18 oranında *Toxocara* seropozitifliği saptandığını bildirmişlerdir. Choi ve ark. (118), 2003 yılında hipereozinofilisi bulunan 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, *Toxocara* seropozitifliğini %93 oranında saptamışlardır. Sviben ve ark. (119), 2009 yılında Hırvatistan'da yaşları 3-18 arasında değişen hipereozinofilisi bulunan asemptomatik 142 çocukta *Toxocara* seroprevalansını %32,1 oranında tespit etmişlerdir. Maraghi ve ark. (120), 2011 yılında İran'da hipereozinofilisi olan 100 hastada yaptıkları çalışmada *Toxocara* seroprevalansını %19 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Chiodo ve ark. (65), hipereozinofilisi olan bireylerde seropozitifliği %86,9, hipereozinofilisi olmayan bireylerde %37,6 oranında tespit etmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Karadam ve ark. (116), 2008 yılında hipereozinofilisi olan hasta grubunda yaptıkları çalışmada *Toxocara* seroprevalansını hipereozinoflik grupta %32,6, eozinoflik olmayan grupta %20,3 oranında saptamışlardır. Benzer şekilde Demirci ve ark. (74), 2002 yılında hipereozinofilisi olan grupta *Toxocara*

seropozitifliğini %29,1, eozinofilisi olmayan grupta %19,4 oranında bulmuşlardır.

PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

VLM'de oluşan patoloji, larvaların konakta oluşturduğu mekanik zararlar ve oluşan immünopatolojik reaksiyonlarla ilişkilidir. Larvaların dokularda ölümleri, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır. Enflamasyon, konakta eozinofilik granülomlarla kendini gösterir. Baskın olan hücre tipi, erken dönemde nötrofil ve eozinofiller iken ileri dönemde makrofajlardır. Etkilenen dokularda, çoklu eozinofilik apseler ve allerjik tip eozinofilik granülomlar meydana gelmektedir (1, 22, 23, 37-39, 121). Konakta inflamatuvar yanıt, VLM'de larvaların organ boyunca tekrarlayan göçleri sonucu oluşurken OLM'de ise konak daha önceden duyarlı hale gelmeden oluşabilmektedir (1).

Parazit sayısı az ise bağışık uyarı ve dolayısıyla antikor oluşumu düşük olmakta; böylece larva, serbest olarak göç edebilmektedir. Şiddetli bir enfeksiyonda ise bağışık yanıt güçlü olduğundan larva, karaciğer, akciğer veya diğer organlara hapsedilmektedir (22, 27, 121).

Toxocara larvaları, vücutta hem sıvısal hem de hücresele bağışık sistemi uyarır. Hastalık sırasında önceleri IgM seviyesi artarken sonraki dönemde IgG seviyesi artar. Bununla birlikte diğer tüm parazitler hastalıklarda olduğu gibi total IgE antikor düzeyi ve periferik eozinofil düzeyinde artış olur (22, 27, 51, 121).

Larvaya karşı oluşan konak yanıtında önce nötrofil daha sonra makrofajların baskın olduğu fagositoz olayı başlar. Dokuya göç eden larvaya karşı kompleman ve eozinofiller saldırıya geçerler. Parazite bağlanan antikorlar komplemanı klasik yolla aktive ederken, parazitin kendisi komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Bu olaylar sırasında konağa ait epitel hücreleri çevresinde kollagen kapsül oluşur. Th2 hücrelerinin ürettiği IL-4, antikorları uyarır. Olaya karışan IL-5 ise eozinofil proliferasyonuna katkıda bulunur.

Eozinofiller, parazitler ile savaşırken bazofiller de bunlara yardımcı olur. Bazofiller, eozinofiliopoetik ve eozinofil kemotaktik faktörler salgırlar. İnterferon- γ , IgG ve makrofajları uyararak bağışık yanıtın daha etkili olmasını sağlar (22, 27, 121).

Eozinofiller, parazit ile karşılaştığında granül içeriğini çıkartarak doğrudan paraziti öldürür. Parazitin çevresinde degranüle olmuş eozinofiller ve eozinofil granül proteinleri gözlenir. Parazit yüzeyine bağlanan eozinofilik katyonik proteinler, parazite karşı güçlü toksik etkileri ile potansiyel helmint öldürücüleridir. Diğer yandan eozinofilik oksidatif metabolizma ürünleri, helmintotoksik aktivite gösterir. Eozinofilik peroksidaz ise paraziti öldüren hipohaloz asit oluşumuna sebep olmaktadır (22, 27, 121).

Konak immünitesinden kaçabilmesi için parazitin etkili savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Larvalar, vücutta aylar ile birkaç yıla kadar değişen zamanlarda canlı kalarak girdikleri dokularda hasara neden olmaktadır. Ökaryotik bir parazitin herhangi bir memelide bu kadar süre canlı kalabilmesi, nadir görülen bir durumdur. Çok sınırlı parazit türü uzun dönem hayatta kalabilmektedir. Bunlar arasında yetişkin dönemdeki *Schistosoma*'lar (10 ile 25 yıl), *Trichinella spiralis*'in birinci dönem larvaları (10 ile 30 yıl), bazı yetişkin filaryal nematodlar (10 ile 15 yıl) ve birçok *Taenia* türünün genç larvaları (5 ile 10 yıl) sayılabilir. *Toxocara* da dahil olmak üzere sözkonusu parazitler benzersiz kaçış mekanizmalarını konağın bağışıklık sisteminden kurtulmak için kazanmışlardır (1, 2, 4, 22, 24, 29-31).

TANI

Tekrarlayan hipereozinofili, lökositoz, hipergamaglobulinemi, total IgE düzeyi yüksekliği, artmış isohemaglütinin titresi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ve akciğer grafisinde infiltrasyon, bu hastalıkta görülebilen non-spesifik laboratuvar bulgularıdır. Nedeni bilinmeyen ateş ve

hipereozinofilisi olan her pediatrik hastada VLM'den şüphelenmek gerekir. Hepatomegali ve multisistem hastalık geçmişi ile toprak yeme öyküsü olan hastalara VLM tanısı koyma ihtimali daha yüksektir. Benzer şekilde tek taraflı görme kaybı ve strabismusu olan her çocukta, OLM'den şüphelenmek gerekmektedir (1, 21, 32-35, 42, 51, 65, 74, 116, 121).

Toxocara enfeksiyonunun kesin tanısının biyopsi ile konulabileceği, buna karşılık enfekte dokuların histolojik olarak değerlendirilmesinde *Toxocara* larvalarının bulunması ve tanınmasının çok zor olması nedeniyle biyopsinin pratik olmadığı kabul edilmektedir. İnsanlarda *Toxocara* larvaları erişkin formuna ulaşamadığından insan dışkısında *Toxocara* yumurtalarının araştırılması anlamsızdır. OLM'nin kesin histopatolojik tanısı ise ancak gözün çıkarılmasından sonra konulabilmektedir. Bu nedenle, *Toxocara* enfeksiyonlarının tanısı için cilt testleri ve serolojik testler önerilmiş ve bu testler geliştirilmeye çalışılmıştır (21, 27, 30, 42).

Toxocara antijenlerine karşı antikor yanıtı, dört gün ile dört hafta içerisinde ölçülebilir düzeye gelmekte ve yıllarca serumda kalabilmektedir. Serolojik testlerin önemli dezavantajı, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Fasciola* ve filaryal nematodlar gibi birçok paraziter enfeksiyonda çapraz reaksiyonun görülebmesidir (96). Glickman ve ark. (122) 1978 yılında ve Özcel ve ark. (123) 1979 yılında yaptıkları çalışmalarda, VLM'nin serolojik tanısında *T.canis* ve *A.lumbricoides* erişkinlerinin antijen olarak kullandığı önceki serolojik testlerde çapraz reaksiyonların fazla görüldüğünü ve testlerin yeterli duyarlılıkta olmadıklarını bildirmişlerdir. Bu yüzden serolojik testlerde kullanılan antijenin niteliği çok önemlidir. Yapılan araştırmalar erişkin *Toxocara* antijenlerine göre larvalarının kültür ortamında biriken çıkartı ve salgı antijenlerinin daha hassas antijenik yapıya sahip maddeler olduğunu, bu ürünlerden hazırlanan ELISA deneylerinde daha özgül ve duyarlı sonuçlar alındığını, bu testlerde çapraz reaksiyonların çok daha az izlendiğini göstermiştir.

Bu antijenlerin, en yoğun olarak enfektif larvaların yemek borularından ve oral mukozalarından salındığı tespit edilmiştir. Larvaların bağırsak mukozaları ise böyle bir özelliğe sahip değildir. Söz konusu antijenler kolay elde edilir; ayrıca absorpsiyon ve erime basamağına gereksinim duymaz. Bu nedenlerle kullanılan diğer *T.canis* antijenlerine oranla daha avantajlıdır. Günümüzde toksokariyazın serolojik tanısında en fazla *T.canis* ekskretuar sekretuar (TES) antijenlerinin kullandığı enzim işaretli immunosorbent testi (ELISA) ve Western blotting (WB) yöntemleri tercih edilmektedir. Birçok araştırmacı, TES antijenlerinin kullandığı ELISA ve WB yöntemlerinin, insanlarda *Toxocara* enfeksiyonlarının serolojik tanısında oldukça duyarlı ve özgül olduğunu bildirmiştir (21-23, 34, 37, 56, 95, 96, 122-124). Ancak asemptomatik bireylerde ve kronik hastalarda da bu testlerin pozitif sonuç vermesi, akut enfeksiyon geçiren hastaların ayırımı engellemektedir (21, 37, 123). WB ve ELISA yöntemleri karşılaştırıldığında, her iki yöntemin birbirleriyle uyumlu olduğu, WB yönteminin diğer helmint hastalıklarıyla enfekte insan serumlarında çapraz reaksiyona bağlı problemleri nispeten eleyebildiği saptanmıştır (8).

Antijen olarak erişkin ekstraktları kullanılarak yapılan hemagglütinasyon, bentonit flokülasyon, kompleman fiksasyon, in vitro larval presipitasyon, agar presipitasyon ve indirekt floresans antikor testi (IFAT) gibi serolojik testlerin, duyarlılık ve diğer ascarid parazitler ile çapraz reaksiyon vermeleri nedeniyle özgüllükleri düşük bulunmuş ve tanı için bu testlerin yeterli olmadığı saptanmıştır (36, 37, 44, 47, 50, 59, 64, 93, 121, 125).

OLM tanısında, rutin göz muayeneleri önemlidir. Larva, nadiren gözün ön çemberinin mikroskopik olarak incelenmesi sırasında gözlenebilir. Tanı için serumda ve göz sıvısında antikor varlığı araştırılabilir. Ancak oküler enfeksiyonlarda serum antikor düzeylerinin düşük veya negatif olabileceği; eğer hastadan intraokuler sıvı alınarak test yapılırsa testin pozitif çıkabileceği bildirilmektedir (30, 42).

AYIRICI TANI

Toksokariyazın; aynı klinik belirtiler gösteren ve benzer şekilde invazyon yapan diğer parazitik hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Bunlar arasında askariyaz, fasioliyaz, strongiloidiyaz, ankilostomiyaz, filariyaz ve şistozomiyaz bulunur. Kronik eozinofilik lösemi, Hodgkin hastalığı, ailesel hipereozinofili ve ilaçlara bağlı hipereozinofili gibi yüksek eozinofili görülebilen hastalıklardan da ayırıcı tanısının yapılması önerilmektedir (126).

TEDAVİ

Toksokariyazda ortaya çıkan semptomlar, larva göçlerine bağlı olduğundan uygulanacak tedavi doğrudan larvaya yönelik olmalıdır. Günümüzde *T.canis* larvalarının insanlarda oluşturduğu enfeksiyonların tedavisine yönelik halen etkili bir ilaca gereksinim duyulmaktadır. Henüz toksokariyaz için kanıtlanmış kesin bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Zaten hastaların çoğu kendiliğinden iyileştiğinden bu hastalıkta destek tedavisi daha ön plandadır (2, 22, 24, 127-129).

Toksokariyazın ilaç tedavisinde, diğer benzimidazol türevleri ile benzer etkinlik göstermekle birlikte en sık albendazol kullanılmaktadır (128, 129). Beş gün süreyle günde iki kere yetişkinlerde 400 mg, çocuklarda 10 mg/kg dozunda yapılan albendazol tedavisinin, antihelmintik ilaç olan tiabendazole nazaran daha etkili olduğu bildirilmektedir (2, 22, 24, 127, 128, 130). Tiabendazol tedavisi ile yapılan fare çalışmalarında, farelerde larva sayısının azaldığı, larvaların dokulara göç etmelerinin önlendiği tespit edilmiş; ancak bu ilacın etkili olabilmesi için kullanım süresinin uzun olması gerektiği saptanmıştır. Toksokariyazlı hastalarda tiabendazol, günde 1-2 sefer, oral yolla 1500 mg/gün (25-50 mg/kg/gün) dozunda, 10-14 gün boyunca kullanılabilir (27, 127, 131). Yaygın olarak kullanılan diğer benzimidazol türevi mebendazolü 14-21 gün süreyle 1 g/gün (20 mg/

kg/gün) dozda kullanan toksokariyazlı bazı hastalarda klinik bozuklukları düzelttiği, eozinofil sayısı ve özgül anti-*Toxocara* IgE seviyelerini düşürdüğü bildirilmiş olmasına rağmen gastrointestinal sistemden düşük oranda emilmesi, bu ilacın ikincil tedavi seçenekleri arasında sayılmasını gerekli kılmıştır (2, 22, 24, 27, 127, 130).

Albendazolün biyoyararlanımını arttırmaya yönelik mikrokapsül formları geliştirilmeye çalışılmış ve farelerde oluşturulan deneysel toksokariyaz modellerinde albendazole göre taşıyıcı olarak kitosan kullanılan albendazol-kitosan mikropartiküllerinin daha etkili olduğu saptanmıştır (129).

İvermektin insanlarda çeşitli helmintik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmakla birlikte toksokariyaz tedavisindeki etkinliği, kontrollü çalışmalar ile araştırılmadığından tam olarak bilinmemektedir (129). Toksokariyazlı farelerde öldürücülüğü kanıtlamış diğer bir ilaç dietilkarbamazindir. Günde üç doza bölünerek, 2 mg/kg dozunda, 30 gün süre ile verilebilir. İnsanlarda semptomları geriletir. Eozinofil ve antikor seviyelerini düşürür. Toksokariyaza ek olarak askariyaz varsa bu ilacın kullanılmaması önerilir. Çünkü erişkin askarisin bağırsaklardan göçünün başlamasına ve bağırsakta yırtılmaya neden olabilir (60, 126). Toksokariyazın şiddetli allerjik manifestasyonlarını semptomatik kortikosteroid tedavisi baskılamakla birlikte (49, 50) kortikosteroidlerin akciğer ve kalp tutulumu olan kötü seyirli hastaların tedavisindeki yeri tartışmalıdır (2, 22, 24, 127).

OLM tedavisi daha zordur ve antihelmintik kemoterapi yanısıra genellikle steroidler gibi gözde ilerleyici hasar oluşumunu önleyen tedaviler uygulanır. Ayrıca şiddetli olguların tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve/veya cerrahi olarak vitrektomi ve kriyoretinopeksi uygulanabilmektedir (49, 50).

PROGNOZ

Toksokariyazda meydana gelen enfeksiyon

genellikle az sayıda larva ile oluşur ve buna bağlı olarak da prognozun iyi olduğu düşünülür. Semptom ortaya çıkan hastalarda bile hastalığın genellikle iyi huylu olduğu ve sekel bırakmadan iyileştiği belirtilmektedir. Ancak larvanın göz, beyin veya kalp gibi yaşamsal organlara göçünün ciddi komplikasyonlara ve hatta ölümlere neden olabileceği, bazı çocuklarda görme kaybı, epilepsi ve geçici hemiparezi görülebileceği bildirilmiştir (44).

Toxocara parazitine karşı insanlarda humoral ve hücrel bağışık yanıt meydana gelmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde oral enfeksiyondan 4-7 gün sonra antikor yanıtı saptanmıştır. Antikor oluşumunun enfeksiyon başlangıcından 3-4 hafta sonra görülebildiği ve enfeksiyonun yaklaşık ikinci ayında zirve yaptığı bildirilmiştir. Alınan larva sayısı, antikor yanıtının süresini ve miktarını etkilemektedir. Yeterli sayıya ulaşan duyarlılaşmış T-lenfositlerinin konakta eozinofilik granülom oluşturduğu, hücrel bağışık yanıtın larvayı öldürememesi nedeniyle larvaların uzun yıllar canlı kalabileceği belirtilmiştir. T ve B lenfositlerin re-enfeksiyonu önleyebildiğine ilişkin kanıt bulunamamıştır (48).

KORUNMA

Toksokariyazdan basit, fakat oldukça etkili önlemlerle kolaylıkla korunulabileceği, çevrenin *Toxocara* yumurtaları ile kirlenmesinin ve çocukların bu yumurtaları almalarının önlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Kedi ve köpeklerin düzenli bir şekilde *Toxocara* ve diğer parazitler açısından kontrol ve antiparaziter ilaçlar ile tedavi edilmeleri, başıboş hayvanların kontrol altına alınması, toprak yeme alışkanlığının önlenmesi önerilmektedir (24, 44). Köpek veya kedi bağırsaklarından erişkin parazitlerin atılmasında kullanılan antihelmintikler sayesinde toksokariyaz ile etkili mücadelede edilebilir (132).

Toprağın güneş etkisiyle kurumasının ve yağmur sularının yumurtaları toprağın alt katmanlarına doğru sürüklenmesinin toprağın kendi kendini temizlemesi için temel faktörlerden olduğu, toprak üstünde bırakılan dışkının kısa süre içinde toprak solucanları tarafından toprağın daha alt katmanlarına doğru taşındığı belirtilmektedir. Ancak araştırmacılara göre toprak solucanları, sıklıkla zoonotik enfeksiyonlar için rezervuar olan birçok küçük memelinin ana yiyecek kaynaklarıdır. Toprağın bileşimi ile pozitif örnekler arasında doğrudan bir ilişki saptanamamış, sakı topraklarının iyi bir enfeksiyon kaynağı olmadığı bildirilmiştir (55, 133).

KAYNAKLAR

1. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. Clin Microbiol Rev 2003; 16(2): 265-72.
2. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları. 5. Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1995; 15: 682-860.
3. Marmor M, Glickman L, Shofer F, Faich LA, Rosenberg C, Cornblatt B, et al. *Toxocara canis* infection of children: epidemiologic and neuropsychologic findings. Am J Public Health 1987; 77(5): 554-9.
4. Overgaauw PA. Aspects of *Toxocara* epidemiology: human toxocarosis. Crit Rev Microbiol 1997; 23(3): 215-31.

5. Sprent JFA, Barrett MG. Large roundworms of dogs and cats: differentiation of *Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*. Aust Vet J, 1964; 40(4): 166-71.
6. Macuhova K, Akao N, Fujinami Y, Kumagai T, Ohta N. Contamination, distribution and pathogenicity of *Toxocara canis* and *T.cati* eggs from sandpits in Tokyo, Japan. J Helminthol, 2012;1-6.
7. Gibbons LM, Jacobs DE, Sani RA. *Toxocara malaysiensis* n. sp. (Nematoda: Ascaridoidea) from the domestic cat (*Felis catus* Linnaeus, 1758). J Parasitol, 2001; 87(3): 660-5.
8. Magnaval JF, Fabre R, Maurieres P, Charlet JP, de Larrard B. Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. Parasitol Res, 1991; 77(8): 697-702.
9. Sprent J. Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. Parasitology, 1958; 48(1-2): 184-209.
10. Walton AC. A revision of the nematodes of the Leidy collections. Proceedings of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia, 1927; 79: 49-163.
11. Perlingiero J, Gyorgy P. Chronic eosinophilia; report of a case with necrosis of the liver, pulmonary infiltrations, anemia and ascaris infestation. Am J Dis Child, 1947; 73(1): 34-43.
12. Mercer R, Lund H, Bloomfield R, Caldwell F. Larval ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations. Am J Dis Child, 1950; 80(1): 46-58.
13. Wilder H. Nematode endophthalmitis. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1950; 55: 99-109.
14. Behrer M. Hypereosinophilia with eosinophilic granuloma of the liver associated with ascaris infestation. J Pediatr, 1951; 38(5): 635-40.
15. Beaver P, Snyder C, Carrera G, Dent J, Lafferty J. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of three cases. Pediatrics, 1952; 9(1): 7-19.
16. Smith MH, Beaver PC. Persistence and distribution of *Toxocara larvae* in the tissues of children and mice. Pediatrics, 1953; 12(5): 491-7.
17. Milburn C, Ernst K. Eosinophilia-hepatomegaly syndrome of infants and young children; report of a case due to invasion of liver by nematode larvae. Pediatrics, 1953; 11(4): 358-67.
18. Gault E, Webb J. Tropical eosinophilia; hepatic lesions related to presence of nematode larvae. Lancet, 1957; 273(6993): 471-2.
19. Ashton N. Larval granulomatosis of the retina due to *Toxocara*. Br J Ophthalmol, 1960; 44:129-48.
20. Moore M. Human *Toxocara canis* encephalitis with lead encephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol, 1962; 21: 201-18.
21. Beaver PC. The nature of visceral larva migrans. J Parasitol 1969;55(1):3-12.
22. Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. Epidemiol Rev, 1981;3(1):230-50.
23. Korkmaz M. Visseral larva migrans: ikinci evre *Toxocara canis* larvalarının in vitro kültürü. Eksretuar/sekreteruar antijeninin elde edilmesi ve ELISA yöntemi ile tanısı. Uzmanlık Tezi. Ege Üniv Tıp Fak, 1984.
24. Markell EK, John DT, Krotoski WA. The intestinal nematodes. The blood and tissue nematodes. Markell and Voge's Medical Parasitology. 8th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999; 345-6.
25. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. Veterinary Parasitology. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing, 2007.
26. Brunaska M, Dubinsky P, Reiterova K. *Toxocara canis*: ultrastructural aspects of larval moulting in the maturing eggs. Int J Parasitol, 1995; 25(6): 683-90.
27. Arıkan MS. Toxocariasis hastalarında eozinofilik katyonik protein düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, 2007.
28. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji. 1. Baskı. Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık, 1998; 128-9.
29. Korkmaz M. Toxocariosis. In: Özcel MA, eds. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22. İzmir, 2007; 649-60.
30. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. Korean J Parasitol, 2001; 39(1): 1-11.
31. Taylor MRH, Holland CV. Toxocariasis. Gillespie S, Pearson RD, eds. In: Principles and Practice of Clinical Parasitology. England. John Wiley and Sons Ltd, 2001.

32. Falcone FH, Tetteh KK, Hunt P, Blaxter ML, Loukas A, Maizels RM. The new subfamily of cathepsin-Z-like protease genes includes Tc-Cpz-1, a cysteine protease gene expressed in *Toxocara canis* adults and infective stage larvae. *Exp Parasitol*, 2000; 94(3): 201-7.
33. Johnstone C. *Toxocara canis* and *Toxocara cati*. In: Parasites and Parasitic Diseases of Domestic Animals. University of Pennsylvania, (Online book). 1998. (http://cal.vet.upenn.edu/projects/merial/ascaris/asc_05a.html) (http://cal.vet.upenn.edu/projects/merial/ascaris/asc_06a.html)
34. Güngör Ç, Çiftçi E, Aral Akarsu G. Nedeni bilinmeyen karın ağrısı şikayeti olan çocuklarda *Toxocara* antikorü prevalansı. *Türkiye Parazit Derg*, 1999;23(1): 24-7.
35. Burren CH. The distribution of *Toxocara larvae* in the central nervous system of the mouse. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1971; 65(4): 450-3.
36. Nagakura K, Tachibana H, Kaneda Y, Kato Y. Toxocariasis possibly caused by ingesting raw chicken. *J Infect Dis*, 1989; 160(4): 735-6.
37. Schantz PM. *Toxocara* larva migrans now. *Am J Trop Med Hyg*, 1989; 41(3 Suppl):21-34.
38. Kuziemski K, Jassem E, Mierzejewska E, Goljan J, Slominski JM. Lung manifestation of visceral larva migration syndrome due to *Toxocara canis* infection. *Pneumonol Alergol Pol*, 1999; 67(11-12): 554-7.
39. Sabrosa NA, de Souza EC. Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001;12(6):450-4.
40. Aydenizöz-Ozkayhan M, Yağci BB, Erat S. The investigation of *Toxocara canis* eggs in coats of different dog breeds as a potential transmission route in human toxocariasis. *Vet Parasitol*, 2008; 152(1-2): 94-100.
41. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol*, 2001; 75(4): 299-305.
42. Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz P, Maizels R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol*, 2009; 25(4): 182-8.
43. Selek MB. Asemptomatik ve semptomatik bireylerde toksokariyaz. *Uzmanlık Tezi. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi*, 2012.
44. Nash TE. Visceral larva migrans and other unusual helminth infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone Inc, 1995: 2553-7.
45. Roldan WH, Espinoza YA, Huapaya PE, Huiza AF, Sevilla CR, Jimenez S. Frequency of human toxocariasis in a rural population from Cajamarca, Peru determined by DOT-ELISA test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2009; 51(2): 67-71.
46. Enko K, Tada T, Ohgo KO, Nagase S, Nakamura K, Ohta K, et al. Fulminant eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused By *Toxocara canis* infection. *Circ J*, 2009; 73(7): 1344-8.
47. Büyükbaba Ö, Özkan E, Büğet E. Toxocariasis canis ve çocuklardaki seroprevalansının ELISA ile araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 1996; 10(1): 7-11.
48. Craft JC. Visceral larva migrans. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989; 825-9.
49. Small KW, McCuen BW, de Juan E Jr, Machemer R. Surgical management of retinal traction caused by toxocariasis. *Am J Ophthalmol*, 1989; 108(1): 10-4.
50. Dinning WJ, Gillespie SH, Cooling RJ, Maizels RM. Toxocariasis: a practical approach to management of ocular disease. *Eye(Lond)*, 1988; 2(5): 580-2.
51. Glickman LT, Magnaval JF, Domanski LM, Shofer FS, Lauria SS, Gottstein B, et al. Visceral larva migrans in French adults: a new disease syndrome?. *Am J Epidemiol*, 1987; 125(6): 1019-34.
52. Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Girdwood RW, Smith H. Clinical features of covert toxocariasis. *Scand J Infect Dis*, 1987; 19(6): 693-6.
53. Bass JL, Mehta KA, Glickman LT, Eppes BM. Clinically inapparent *Toxocara* infection in children. *N Engl J Med*, 1983; 308(12): 723-4.
54. Mizgajka H. The role of some environmental factors in the contamination of soil with *Toxocara* spp. and other geohelminth eggs. *Parasitol Int*, 1997; 46(1): 67-72.
55. Kaplan M, Gödekmerdan A, Kalkan A, Erensoy A, Özden M. Elazığ yöresinde *Toxocara canis* seroprevalansı (ön çalışma). *Fırat Üniv Sağlık Bilim Derg*, 1999; 13(1): 51-4.

56. Kustimur S, Dogruman Al F, Oguzulgen K, Bakir H, Maral I, Turktaş H, et al. *Toxocara* seroprevalence in adults with bronchial asthma. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007; 101(3): 270-4.
57. Oğuztürk H, Saygı G. *Toxocara canis* larvaları ile oluşan enfeksiyonun ilköğretim okulu öğrencilerinde araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2002; 26(4): 409-14.
58. Yazar S, Yaman O, Cetinkaya U, Hamamci B, Sahin I. Investigation of anti-*Toxocara canis* IgG antibodies in patients presenting at the Erciyes University Medical Faculty, Department of Parasitology. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2010; 34(1): 24-6.
59. Caucanas JP, Magnaval JF, Pascal JP. Prevalence of Toxocaral disease. *Lancet*, 1988; 1(8593): 1049.
60. Good B, Holland CV, Taylor MR, Larragy J, Moriarty P, O'Regan M. Ocular toxocariasis in schoolchildren. *Clin Infect Dis*, 2004; 39(2): 173-8.
61. Castillo D, Paredes C, Zanartu C, Castillo G, Mercado R, Munoz V, et al. Environmental contamination with *Toxocara* sp. eggs in public squares and parks from Santiago, Chile, 1999. *Bol Chil Parasitol*, 2000; 55(3-4): 86-91.
62. Giacometti A, Cirioni O, Fortuna M, Osimani P, Antonicelli L, Del Prete MS, et al. Environmental and serological evidence for the presence of toxocariasis in the urban area of Ancona, Italy. *Eur J Epidemiol*, 2000; 16(11): 1023-6.
63. Mizgajska H. Eggs of *Toxocara* spp. in the environment and their public health implications. *J Helminthol*, 2001; 75(2): 147-51.
64. Oge S, Oge H. Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in the soil of public parks in Ankara, Turkey. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 2000; 107(2): 72-5.
65. Chiodo P, Basualdo J, Ciarmela L, Pezzani B, Apezteguia M, Minvielle M. Related factors to human toxocariasis in a rural community of Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(4):397-400.
66. Romano N, Nor Azah MO, Rahmah N, Yal L, Rohela M. Seroprevalence of toxocariasis among orang asli (indigenous people) in Malaysia using two immunoassays. *Trop Biomed*, 2010; 27(3): 585-94.
67. Stensvold CR, Skov J, Moller LN, Jensen PM, Kapel CM, Petersen E, et al. Seroprevalence of human toxocariasis in Denmark. *Clin Vaccine Immunol*, 2009; 16(9): 1372-3.
68. Won KY, Kruszon-Moran D, Schantz PM, Jones JL. National seroprevalence and risk factors for zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am J Trop Med Hyg*, 2008; 79(4): 552-7.
69. Zwolinski J. The risk factors of *Toxocara canis* infestation in population of patients from the Lublin region. *Wiad Parazytol*, 2000; 46(4): 63-73.
70. Havasiova K, Dubinsky P, Stefancikova A. A seroepidemiological study of human *Toxocara* infection in the Slovak Republic. *J Helminthol*, 1993; 67(4): 291-6.
71. Stefancikova A, Havasiova K, Dubinsky P. Serodiagnosis of larval toxocariasis in Slovakia. *Bratisl Lek Listy*, 1993; 94(2): 99-102.
72. Kaplan M, Kalkan A, Kuk S, Demirdag K, Ozden M, Kilic SS. *Toxocara* seroprevalence in schizophrenic patients in Turkey. *Yonsei Med J*, 2008; 49(2): 224-9.
73. Alonso JM, Bojanich MV, Chamorro M, Gorodner JO. *Toxocara* seroprevalence in children from a subtropical city in Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2000; 42(4): 235-7.
74. Demirci M, Korkmaz M, Sakru N, Kaya S, Kuman A. Diagnostic importance of serological methods and eosinophilia in tissue parasites. *J Health Popul Nutr*, 2002; 20(4): 352-5.
75. Rubinsky-Elefant G, da Silva-Nunes M, Malafronte RS, Muniz PT, Ferreira MU. Human toxocariasis in rural brazilian amazonia: seroprevalence, risk factors, and spatial distribution *Am J Trop Med Hyg*, 2008; 79(1): 93-8.
76. Fan CK, Hung CC, Du WY, Liao CW, Su KE. Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among mountain aboriginal schoolchildren living in contaminated districts in eastern Taiwan. *Trop Med Int Health*, 2004; 9(12): 1312-8.
77. Herrmann N, Glickman LT, Schantz PM, Weston MG, Domanski LM. Seroprevalence of zoonotic toxocariasis in the United States: 1971-1973. *Am J Epidemiol*, 1985; 122(5): 890-6.
78. Thompson DE, Bundy DA, Cooper ES, Schantz PM. Epidemiological characteristics of *Toxocara canis* zoonotic infection of children in a Caribbean community. *Bull World Health Organ*, 1986; 64(2): 283-90.
79. Ehrhard T, Kernbaum S. *Toxocara canis* et toxocarose humaine. *Bull Inst Pasteur*, 1979; 77: 225-87.

80. Ramdan NE, Archelli SM, Fonrouge RD, del V Guardis M, Linzitto OR. Human toxocarosis. Its seroprevalence in the city of La Plata. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2000; 95(3): 281-5.
81. Muradian V, Gennari SM, Glickman LT, Pinheiro SR. Epidemiological aspects of visceral larva migrans in children living at Sao Remo Community, Sao Paulo (SP). *Brazil Vet Parasitol*, 2005; 134(1-2): 93-7.
82. Tinoco-Gracia L, Barreras-Serrano A, Lopez-Valencia G, Tamayo-Sosa AR, Quiroz-Romero H, Melgarejo T. Seroprevalence of larva migrans of *Toxocara canis* and evaluation of associated risk factors among children in a Mexico-United States Border Region. *Intern J Appl Res Vet Med*, 2008; 6(2): 130-6.
83. Liao CW, Sukati H, D'Lamini P, Chou CM, Liu YH, Huang YC, et al. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among children in Swaziland, Southern Africa. *Ann Trop Med Parasitol*, 2010; 104(1): 73-80.
84. Santarem VA, Leli FN, Rubinsky-Elefant G, Giuffrida R. Protective and risk factors for toxocarosis in children from two different social classes of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2011; 53(2): 66-72.
85. Kaplan M, Kamanlı A, Kalkan A, Kuk S, Gülkesen A, Ardiçoğlu Ö, et al. Toxocarosis seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2005; 29(4): 251-4.
86. Conde Garcia L, Muro Alvarez A, Simon Martin F. Epidemiological studies on toxocarosis and visceral larva migrans in a zone of western Spain. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989; 83(6): 615-20.
87. Doğan N, Dinleyici EC, Bor O, Töz SO, Ozbel Y. Seroepidemiological survey for *Toxocara canis* infection in the northwestern part of Turkey. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2007; 31(4): 288-91.
88. Fenoy S, Cuellar C, Guillen JL. Serological evidence of toxocarosis in patients from Spain with a clinical suspicion of visceral larva migrans. *J Helminthol*, 1997; 71(1): 9-12.
89. Fernando D, Wickramasinghe P, Kapilananda G, Dewasurendra RL, Amarasooriya M, Dayaratne A. *Toxocara* seropositivity in Sri Lankan children with asthma. *Pediatr Int*, 2009; 51(2): 241-5.
90. Ljungstrom I, Van Knapen F. An epidemiological and serological study of *Toxocara* infection in Sweden. *Scand J Infect Dis*, 1989; 21(1): 87-93.
91. Sharghi N, Schantz PM, Caramico L, Ballas K, Teague BA, Hotez PJ. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case-control study. *Clin Infect Dis*, 2001; 32(7): 111-6.
92. Turrientes MC, Perez de Ayala A, Norman F, Navarro M, Perez-Molina JA, Rodriguez-Ferrer M, et al. Visceral larva migrans in immigrants from Latin America. *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(7): 1263-5.
93. Kuman HA, Altıntaş N. Ege Bölgesinde serolojik olarak saptanan toxocarosis olguları. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 1984; 7(2): 113-9.
94. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Visceral larva migrans. In: Febiger L, eds. *Clinical Parasitology*. 9th Ed. Philadelphia, 1984; 320-2.
95. Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Immunodiagnosis of toxocarosis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol*, 1991; 29(9): 1831-5.
96. Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, Aoki T. Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocarosis. *J Clin Microbiol*, 2000; 38(4): 1409-13.
97. Schantz PM, Meyer D, Glickman LT. Clinical, serologic, and epidemiologic characteristics of ocular toxocarosis. *Am J Trop Med Hyg*, 1979; 28(1): 24-8.
98. Nicoletti A, Sofia V, Mantella A, Vitale G, Contrafatto D, Sorbello V, et al. Epilepsy and toxocarosis: a case-control study in Italy. *Epilepsia*, 2008; 49(4): 594-9.
99. Park HY, Lee SU, Huh S, Kong Y, Magnaval JF. A seroepidemiological survey for toxocarosis in apparently healthy residents in Gangwon-do, Korea. *Korean J Parasitol*, 2002; 40(3): 113-7.
100. Montalvo AM, Espino AM, Escalante G, Finlay CM. Study of the seroprevalence of toxocarosis in an infantile population in the City of Havana. *Rev Cubana Med Trop*, 1994; 46(3): 156-8.
101. Genchi C, Di Sacco B, Gatti S, Sangalli G, Scaglia M. Epidemiology of human toxocarosis in northern Italy. *Parassitologia*, 1990; 32(3): 313-9.
102. Sturchler D, Bruppacher R, Speiser F. Epidemiological aspects of toxocarosis in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr*, 1986; 116(33): 1088-93.

103. Chan PW, Anuar AK, Fong MY, Debruyne JA, Ibrahim J. *Toxocara* seroprevalence and childhood asthma among Malaysian children. *Pediatr Int*, 2001; 43(4): 350-3.
104. Kuk S, Özel E, Oğuztürk H, Kırkıl G, Kaplan M. Seroprevalence of *Toxocara* antibodies in patients with adult asthma. *South Med J*, 2006; 99(7): 719-22.
105. Kaplan M, Kalkan A, Hosoglu S, Kuk S, Ozden M, Demirdag K, et al. The frequency of *Toxocara* infection in mental retarded children. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004; 99(2): 121-5.
106. Rayes AA, Lambertucci JR. Human toxocariasis as a possible cause of eosinophilic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40(1): 109-10.
107. Holland CV, Smith HV. *Toxocara*: The enigmatic parasite. Cambridge: CABI Publishing, 2006.
108. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(6): 1031-42.
109. Humbert P, Niezborala M, Salembier R, Aubin F, Piarroux R, Buchet S, et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. *Dermatology*, 2000; 201(3): 230-4.
110. Wolfrom E, Chene G, Lejoly-Boisseau H, Beylot C, Geniaux M, Taieb A. Chronic urticaria and *Toxocara canis* infection: a case control study. *Ann Dermatol Venereol*, 1996; 123(4): 240-6.
111. Gesierich A, Herzog S, Grunewald SM, Tappe D, Brocker EB, Schon MP. Eosinophilic folliculitis in a Caucasian patient: association with toxocariasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20(10): 1317-21.
112. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol*, 2003; 30(11): 777-81.
113. Logar J, Soba B, Kraut A, Stirn-Kranjc B. Seroprevalence of *Toxocara* antibodies among patients suspected of ocular toxocariasis in Slovenia. *Korean J Parasitol*, 2004; 42(3): 137-40.
114. Kwon SI, Lee JP, Park SP, Lee EK, Huh S, Park IW. Ocular toxocariasis in Korea. *Jpn J Ophthalmol*, 2011; 55(2): 143-7.
115. Zhou M, Chang Q, Gonzales JA, Chen Q, Zhang Y, Huang X, et al. Clinical characteristics of ocular toxocariasis in Eastern China. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012; 250(9): 1373-8.
116. Karadam SY, Ertug S, Ertabaklar H, Okyay P. The comparison of IgG antibodies specific to *Toxocara* spp. among eosinophilic and non-eosinophilic groups. *New Microbiol*, 2008; 31(1): 113-6.
117. Girdwood RW, Smith HV, Bruce RG, Quinn R. Human *Toxocara* infection in west of Scotland. *Lancet*, 1978; 1(8077): 1318.
118. Choi JH, Suh YJ, Jung JW, Song HJ, Suh CH, Huh S, et al. Clinical significance of serum ECP and sero-prevalence of human toxocariasis in patients with eosinophilia. *J Asthma Allergy Clin Immunol*, 2003; 23(1): 26-32.
119. Sviben M, Cavlek TV, Missoni EM, Galinovic GM. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among asymptomatic children with eosinophilia in Croatia. *J Helminthol*, 2009; 83(4): 369-71.
120. Maraghi S, Rafiei A, Hajihosseini R, Sadjjadi SM. Seroprevalence of toxocariasis in hypereosinophilic individuals in Ahwaz, South-Western Iran. *J Helminthol*, 2012; 86(2): 241-4.
121. Lambertucci JR, Rayes A, Serufo JC, Teixeira DM, Gerspacher-Lara R, Nascimento E, et al. Visceral larva migrans and tropical pyomyelitis: a case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1998; 40(6): 383-5.
122. Glickman L, Schantz P, Dombroske R, Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *Am J Trop Med Hyg*, 1978; 27(3): 492-8.
123. Özcel MA, Altıntaş N. İç organ larva göçü hastalığının serolojik yöntemlerle araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 1987; 11(2): 88-95.
124. Ayçiçek H, Tanyüksel M. *Toxocara canis* yumurtalarıyla enfekte farelerde *Toxocara canis* larval ve erişkin antijenleri kullanılarak toxocariasis ELISA ve IFA teknikleri ile serolojik tanı. 11. Ulusal Parazitoloji Kongresi Poster Bildirisi. Eylül, 6-10, Sivas-Türkiye, 1999.
125. Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol*, 1993; 46(6): 551-4.

126. Sobota K, Kotuliakova M, Sobotova O, Krcmery V. Our experiences in the clinic and treatment of larval toxocarosis. *Helminthologia*, 1988; 25(1-2): 61-7.
127. Gillespie SH. Human toxocariasis. *J App Bacteriol*, 1987; 63(6): 473-9.
128. Stürchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989; 83(5): 473-8.
129. Korkmaz M. Helminlere karşı kullanılan yeni ilaçlar. *ANKEM Derg*, 2012; 26(Ek 2): 121-6.
130. Hotez PJ. *Toxocara canis*. In: Burg FD, Wald ER, Ingelfinger JR, and Polin PA, eds. *Gellis and Kaganis current pediatric therapy*. 15th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Pubs, 1995: 683-4.
131. Beaver PC. Zoonoses, with particular reference to parasites of veterinary importance. In: Soulsby E JL, eds. *Biology of Parasites*. New York. Academic Press Inc, 1966: 215-8.
132. Fernando SD, Wickramasinghe VP, Kapilananda GM, Devasurendra RL, Amarasooriya JD, Dayaratne HG. Epidemiological aspects and risk factors of toxocariasis in a pediatric population in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2007; 38(6): 983-90.
133. Ruiz de Ybanez MR, Garijo M, Goyena M, Alonso FD. Improved methods for recovering eggs of *Toxocara canis* from soil. *J Helminthol*, 2000; 74(4): 349-53.

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE



TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

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

Makale Türü/Article Type:

(...)Araştırma/Research (..)Derleme/Review (..)Olgu Sunumu/Case Report (..)Editöre Mektup/Letter to Editor
Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

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

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

Dear Editor,

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

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

(...)1) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

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

(...)2) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

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

(...)3) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

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

(...)4) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

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

(...)5) İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

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

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

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

TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU / PUBLIC HEALTH INSTITUTION OF TURKEY

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

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

Tel/Phone : +90 312 565 55 79

Faks/Fax : +90 312 565 54 55

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

