

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**BİLDİRİMİ ZORUNLU BAZI BULAŞICI HASTALIKLARIN MEVSİMSEL
PREVALANSI VE KRONOBİYOLOJİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. Melis MERTTÜRK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

ANKARA
Şubat 2011



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmakoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 09/02/2011

**İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU**

**İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Prof. Dr. Ufuk ABBASOĞLU**

**İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Yrd.Doç.Dr M.Orhan ULUDAĞ**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller	vi
Tablolar	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Teşekkür	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Amipli Dizanteri	3
2.1.1. Amipli Dizanterinin Etiyolojisi	3
2.1.2. <i>Entamoeba histolytica</i> 'nın Yaşam Döngüsü ve Epidemiyoloji	4
2.1.3. Amipli Dizanterinin Patolojisi ve Patogenezi	5
2.1.4. Amipli Dizanterinin Kliniği ve Tanısı	6
2.2. Basilli Dizanteri	7
2.2.1. Basilli Dizanterinin Etiyolojisi	7
2.2.2. Basilli Dizanterinin Epidemiyolojisi	8
2.2.3. Basilli Dizanterinin Patogenezi	9
2.2.4. Basilli Dizanterinin Kliniği ve Tanısı	10
2.3. Akut Kanlı İshal	12
2.4. Bruselloz	15
2.4.1. Brusellozun Etiyolojisi	15
2.4.2. Brusellozun Patogenezi ve Konak İmmün Yanıt	16
2.4.3. Brusellozun Epidemiyolojisi	17
2.4.4. Brusellozun Kliniği ve Tanısı	18
2.5. Akut Viral Hepatitler	20
2.5.1. Akut Viral Hepatit A	20

2.5.1.1. Akut Viral Hepatit A'nın Etiyolojisi	20
2. 5.1.2. Akut Viral Hepatit A'nın Epidemiyolojisi	21
2. 5.1.3. Akut Viral Hepatit A'nın Patogenezi ve Konak İmmün Yanıtı	22
2. 5.1.4. Akut Viral Hepatit A'nın Kliniği ve Tanısı	23
2.5.2. Akut Viral Hepatit B	24
2. 5.2.1. Akut Viral Hepatit B'nin Etiyolojisi	24
2. 5.2.1.1. Hepatit B Virüsünün Serolojik ve Virolojik Göstergeleri	25
2. 5.2.2. Akut Viral Hepatit B'nin Epidemiyolojisi	26
2. 5.2.3. Akut Viral Hepatit B'nin Patogenezi ve Konak İmmün Yanıtı	27
2. 5.2.4. Akut Viral Hepatit B'nin Kliniği ve Tanısı	28
2.6. Kabakulak	30
2.6.1. Kabakulak Etiyolojisi ve Patogenezi	30
2.6.2. Kabakulak Epidemiyolojisi	31
2.6.3. Kabakulak Kliniği ve Tanısı	32
2.7. Kuduz Riskli Temas	33
2.7.1. Kuduz Riskli Temas'ın Etiyolojisi	33
2.7.2. Kuduz Riskli Temas'ın Epidemiyolojisi	34
2.7.3. Kuduz Riskli Temas'ın Kliniği ve Tanısı	35
2.8. Streptokokal Anjin	37
2.8.1. Streptokokal Anjin'in Etiyolojisi	37
2.8.2. Streptokokal Anjin'in Patogenezi	37
2.8.3. Streptokokal Anjin'in Epidemiyolojisi	38
2.8.4. Streptokokal Anjin'in Kliniği ve Tanısı	39
2.9. Kızıl	41
2.9.1. Kızıl'ın Etiyolojisi	41
2.9.2. Kızıl'ın Epidemiyolojisi	41
2.9.3. Kızıl'ın Kliniği ve Tanısı	42
2.10. Şarbon	43
2.10.1. Şarbon'un Bakteriyolojisi ve Patogenezi	43
2.10.2. Şarbon'un Epidemiyolojisi	44
2.10.3. Şarbon'un Kliniği ve Tanısı	45

2.11. Şark Çıbanı	47
2.11.1. Şark Çıbanı'nın Etiyolojisi ve Leishmania'ların Yaşam Döngüsü	47
2.11.2. Şark Çıbanı'nın Epidemiyolojisi	48
2.11.3. Şark Çıbanı'nın Patogenezi ve İmmünolojisi	49
2.11.4. Şark Çıbanı'nın Kliniği ve Tanısı	51
2.12. Tifo	52
2.12.1. Tifo'nun Etiyolojisi	52
2.12.2. Tifo'nun Patogenezi ve Konak İmmün Yanıtı	53
2.12.3. Tifo'nun Epidemiyolojisi	54
2.12.4. Tifo'nun Kliniği ve Tanısı	55
2.13. Kronobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar	56
2.13.1. Kronobiyolojik Tanımlar	56
2.13.2. Biyolojik Ritimler ve Biyolojik Saat Mekanizmaları	58
2.13.3. Mevsimsel Ritimler ve Enfeksiyon Hastalıkları	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. Bildirim Sisteminde Yer Alan Hastalıklar ve Bildirim Yolları	67
3.2. İstatistiksel Analiz	73
4. BULGULAR	74
4.1. Amipli Dizanteri	74
4.2. Basilli Dizanteri	77
4.3. Akut Kanlı İshal	79
4.4. Bruselloz	81
4.5. Hepatit A	83
4.6. Hepatit B	85
4.7. Kabakulak	87
4.8. Kuduz Riskli Temas	89
4.9. Streptokokal Anjin	91
4.10. Kızıl	93

4.11. Şarbon	95
4.12. Şark Çıbanı	97
4.13. Tifo	99
5. TARTIŞMA	101
6. SONUÇ	111
7. ÖZET	112
8. SUMMARY	114
9. KAYNAKLAR	116
10. ÖZGEÇMİŞ	155

ŞEKİLLER

Şekil 1: Akut hepatit B'nin klinik seyri ve serolojik profili	28
Şekil 2: Bildirim sisteminde yer alan bulaşıcı hastalıklar ve grupları	68
Şekil 3: Grup A bildirim zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı	69
Şekil 4: Grup B bildirim zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı	70
Şekil 5: Grup C bildirim zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı	71
Şekil 6: Grup D bildirim zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı	72
Şekil 7: Mevsimlere göre amipli dizanteri toplam vaka sayısı	75
Şekil 8: Mevsimlere göre amipli dizanterinin ortalama vaka sayıları	76
Şekil 9: Mevsimlere göre basilli dizanterinin toplam vaka sayısı	77
Şekil 10: Mevsimlere göre basilli dizanterinin ortalama vaka sayıları	78
Şekil 11: Mevsimlere göre akut kanlı ishalin toplam vaka sayısı	79
Şekil 12: Mevsimlere göre akut kanlı ishalin ortalama vaka sayıları	80
Şekil 13: Mevsimlere göre brusellozun toplam vaka sayısı	81
Şekil 14: Mevsimlere göre brusellozun ortalama vaka sayıları	82
Şekil 15: Mevsimlere göre hepatit A'nın toplam vaka sayısı	83
Şekil 16: Mevsimlere göre hepatit A'nın ortalama vaka sayıları	84
Şekil 17: Mevsimlere göre hepatit B'nin toplam vaka sayısı	85
Şekil 18: Mevsimlere göre hepatit B ortalama vaka sayıları	86
Şekil 19: Mevsimlere göre kabakulak toplam vaka sayısı	87
Şekil 20: Mevsimlere göre kabakulağın ortalama vaka sayıları	88

Şekil 21: Mevsimlere göre kuduz riskli temasın (şüpheli ısırık) toplam vaka sayısı	89
Şekil 22: Mevsimlere göre kuduz riskli temasın ortalama vaka sayıları	90
Şekil 23: Mevsimlere göre streptokokal anjinin toplam vaka sayısı	91
Şekil 24: Mevsimlere göre streptokokal anjinin ortalama vaka sayıları	92
Şekil 25: Mevsimlere göre kızılın toplam vaka sayısı	93
Şekil 26: Mevsimlere göre kızılın ortalama vaka sayıları	94
Şekil 27: Mevsimlere göre şarbonun toplam vaka sayısı	95
Şekil 28: Mevsimlere göre şarbonun ortalama vaka sayıları	96
Şekil 29: Mevsimlere şark çıbanının toplam vaka sayısı	97
Şekil 30: Mevsimlere göre şark çıbanının ortalama vaka sayıları	98
Şekil 31: Mevsimlere göre tifonun toplam vaka sayısı	99
Şekil 32: Mevsimlere göre tifonun ortalama vaka sayıları	100

TABLÖLAR

Tablo 1: Akut kanlı ishalin nedenleri ve ayırıcı tanısı	14
Tablo 2: Dünya genelinde HAV enfeksiyonunun endemisitesi	22
Tablo 3: Hepatit B Virüsünün Serolojik ve Virolojik Göstergeleri	25
Tablo 4: Kuduzun evreleri ve klinik bulgular	36
Tablo 5: Biyolojik ritimlerin spektrumu	57
Tablo 6: Mevsimsellik gösteren bazı bulaşıcı hastalıklar ve mevsimselliğe neden olan mekanizmalar	65
Tablo 7: Seçilen hastalıklar, ICD-10 kodları ve değerlendirilmeye alınan yıllar	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

ICD	:	International Classification of Diseases
Gal/GalNAc	:	Galaktoz <i>N</i> -asetilgalaktozamin Lektini
IgA	:	İmmünoglobulin A
IgG	:	İmmünoglobulin G
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
HÜS	:	Hemolitik Üremik Sendrom
IL	:	İnterlökin
PMN	:	Polimorfnükleer Nötrofil
LPS	:	Lipopolisakkarit
EHEC	:	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
T_H 1	:	Yardımcı T hücreleri (T helper hücreleri)
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör- α
TNF-γ	:	Tümör nekrozis faktör- γ
S-LPS	:	Smooth-Lipopolysaccharide
IgM	:	İmmünoglobulin M
CDC	:	The Centers for Disease Control and Prevention
SAT	:	Serum Aglütinasyon Testi
HAV	:	Hepatit A virüs
HBV	:	Hepatit B virüs
HCV	:	Hepatit C virüs
HDV	:	Hepatit D virüs
HEV	:	Hepatit E virüs
RIA	:	Radio Immunoassay
EIA	:	Enzyme Immunoassay

HBsAg	:	Hepatit B yüzey antijeni (Hepatitis B surface antigen)
HBcAg	:	Hepatit B çekirdek antijeni (Hepatitis B core antigen)
HBeAg	:	Hepatit B “early” antijeni
CTLs	:	Sitotoksik T-lenfositleri
ALT	:	Alanin aminotransferaz
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
BOS	:	Beyin-omurilik sıvısı
CF	:	Compleman fixation
DFA	:	Direct Fluorescent Antibody
RFFIT	:	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
AGBHS	:	A grubu beta hemolitik streptokoklar
RADTs	:	Rapid Antigen Detection Tests
OIA	:	Optik immunassay
ASO	:	Anti Streptolizin-O
PA	:	Protective Antigen
EF	:	Edema Factor (Ödem Faktör)
LF	:	Lethal Factor (Letal Faktör)
RES	:	Retiküloendotelyal sistem
IFN-γ	:	Gamma interferon
NK	:	Natural killer
T_C 1	:	Sitotoksik T hücreleri
IL-12	:	İnterlökin-12
IL-4	:	İnterlökin-4
T_H 2	:	T helper 2
IL-10	:	İnterlökin-10
NNN	:	Novy-MacNeal-Nicolle
ADH	:	Antidiüretik hormon
SKN	:	Suprakiazmatik nükleus

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemim boyunca, meslekî bilgi ve birikimlerinin yanı sıra her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı olan ana bilim dalı başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Nurettin Abacioğlu'na,

Yetişmemde emekleri olan, her daim rahatlıkla görüşlerine danışabildiğim Prof. Dr. Fatma Akar, Prof. Dr. Mustafa Ark, Doç. Dr. Nilüfer Turan ve Yrd. Doç. Dr. Orhan Uludağ'a,

Özellikle tez dönemim boyunca bitmeyen sabrı ile benden yardımlarını ve emeğini esirgemeyen, aynı zamanda manevi desteğiyle de moral kaynağı olan Öğr. Gör. Dr. Bilgen Başgut'a,

Her zaman görüşlerine başvurduğum, yardım ve destekleriyle hep yanımda olan arkadaşlarım Arş. Gör. Aysun Özdemir, Arş. Gör. Sevtap Han, Uzm. Biol. Ayla Cihan, Ecz. Khatere Fettahpour ve Ecz. Aslı Alkan'a,

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'ndan Dr. Vedat Buyurgan'a,

Tüm öğrenim hayatım boyunca en az benim kadar emek verdiklerine inandığım, şartsız ve karşılıksız bir şekilde bir ailenin verebileceği en fazla sevgi, saygı ve emeği veren, varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim babam Hilmi Merttürk ve annem Nurcan Merttürk'e,

Yurt içi yüksek lisans burs programından yararlandığım
TÜBİTAK'a

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ecz. Melis MERTTÜRK

1. GİRİŞ

Canlılarda çoğu süreç ve fonksiyonlar, belli bir ritim göstermektedir. Biyolojik ritim, endojen bir kaynağın kendi kendini idame ettiren osilasyonudur ve periyot, faz ve genlik (amplitüd) gibi özellikler ile karakterizedir. Canlı organizmalarda bu biyolojik ritimleri ve biyolojik saat mekanizmalarını inceleyen bilim dalı ise, kronobiyojji olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik ritimler geniş bir spektruma sahiptirler ve yüksek, orta ve düşük frekanslı olarak kendilerini gösterirler¹. Yüksek frekanslılara, nöroendokrin sistemin bazı sekresyonlarının pulsatil olarak saliverilmesi¹; orta frekanslılara, kan basıncının sirkadiyan değişimi; düşük frekanslılara da, menstrual siklusu da içeren sirkamensual ritim ve mevsimsel afektif bozukluğun sirkannual ritim göstermesi örnek verilebilir².

Mevsimsel değişimler insanları ve doğal sistemleri etkileyen dış varyasyonların en sık karşılaşılan ve en güçlü kaynağını temsil eden sıklık ve büyük ölçüde öngörülebilir değişimlerdir. Bu değişimler özellikle konak organizmayı, patojenleri ve vektörleri etkileyebildiğinden; çoğu bulaşıcı hastalığın insidansı mevsimsel bir ritim göstermekte ve her yıl aynı zamanlarda ortaya çıkan salgınlar meydana gelebilmektedir³⁻⁷. Bu açıdan, populasyon değişimlerinin veya ekolojik dengedeki değişikliklerin şekillenmesinde mevsimselliğin rolünün incelenmesi için en iyi örneklerden biri bulaşıcı hastalıklardır. Bulaşıcı hastalığın mevsimsel bir ritim göstermesi, çevresel değişikliklerden (sıcaklık, yağış ve nem oranı, fotoperiyot etkisi gibi) ve biyolojik sistemlerdeki [i) patojene ait faktörlerdeki; ii) vektör ve insan olmayan konağa ait faktörlerdeki; iii) insan konakların davranışı, fizyolojisi ve bağışıklık sistemindeki] değişikliklerden biriyle veya birkaçının kombinasyonuyla açıklanmaktadır³⁻⁶.

Bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığı, ülkelerin gelişmişliğinin en önemli göstergelerinden biri olarak sayılmaktadır. Türkiye, kalabalık nüfusu, ekonomik ve sosyal yapısı ve coğrafi konumu dolayısıyla bulaşıcı hastalıklar bakımından her zaman risk taşımaktadır. Geçtiğimiz yüzyılın özellikle son çeyreğinde dünyada ve buna paralel olarak ülkemizde bulaşıcı hastalıkların bir kısmının ortadan kalktığı ya da görülme sıklığının son derece azaldığı, bunun yanı sıra, yeni enfeksiyon etkenlerinin sağlık gündeminin baş sıralarına taşındığı bilinmektedir. Bu süreçte gelişen teknoloji ile birlikte hastalıkların tanısında kaydedilen ilerlemelerin de büyük rolü vardır. Öte yandan, bir ülkede ortaya çıkan bulaşıcı hastalık sorunu hızla diğer ülkelerin de sorunu olmaktadır. Hem ülkemiz hem de dünya için, bulaşıcı hastalıkların kontrol altına alınmasında en az tedavi kadar koruyucu yaklaşımların da rolünün büyük olduğu bilinmektedir. Bulaşıcı hastalıkların önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye sebep olduğu ve gerek tedavi giderleri gerekse iş gücü kaybı nedeniyle ülke ekonomisini olumsuz yönde etkilediği göz önüne alındığında, bu hastalıkların mevsimsellik gibi dinamiklerinin ve epidemiyolojilerinin incelendiği çalışmalar oldukça önem taşımaktadır.

Bu çalışmada da, Türkiye’de bildirim zorunlu olan bulaşıcı hastalıklardan yüksek insidansa sahip 13 hastalığın (akut kanlı ishal, amipli dizanteri, basilli dizanteri, brusella, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kızıl, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, şarbon, şark çıbanı ve tifo) mevsimsel bir ritim gösterip göstermediğinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgular, uzun vadede bulaşıcı hastalık risklerini öngörmede ve bu hastalıkların kontrolü için yeni stratejilerin ve koruyucu müdahalelerin geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amipli Dizanteri (*Acute amoebic dysentery*; ICD-10 kodu: A06.0)

Amipli dizanteri, bir protozoon paraziti olan *Entamoeba histolytica*'nın neden olduğu amebiyazın klinik bir formudur ve kanlı ve/veya parlak mukuslu diyare ile seyreden rektokolit tablosudur^{8,9}.

Amebiyaz, başlıca intestinal ve ekstraintestinal olmak üzere iki farklı hastalık tablosu oluşturur. İntestinal hastalık tablosunda asemptomatik enfeksiyon, semptomatik noninvazif enfeksiyon, akut rektokolit (dizanteri), kronik nondizanterik kolit, perforasyonlu fulminant kolit, toksik megakolon, ameboma ve perianal ülserasyonlar yer alır. Ekstraintestinal hastalık tablosunda ise karaciğer, akciğer, beyin apseleri ile genitoüriner hastalık vardır⁸.

2.1.1. Etiyoloji

E. histolytica, dünya genelinde amipli dizanteriye (amebik kolit) ve diğer invazif amebiyaz hastalık tablolarına yol açan patojenik bir protozoon türüdür¹⁰. *E. histolytica*'dan biyokimyasal ve genetik açıdan farklı, ancak morfolojik olarak birbirlerinin aynı iki *Entamoeba* türü daha vardır: *E. dispar* ve *E. moshkovskii*. *E. dispar* patojenik değildir ve bir barsak komensalidir. Asemptomatik amebiyaz vakalarının %90'ından sorumludur. *E. dispar* ise, daha çok serbest yaşayan bir amiptir^{8,10-13}.

2.1.2. *Entamoeba histolytica*'nın Yaşam Döngüsü ve Epidemiyoloji

Hastalık, dışkı ile kontamine gıda, su ve ellerde bulunan *E. histolytica* canlı kistlerinin ağız yoluyla organizmaya girmesiyle başlar^{8,11,14}. Gıda kaynaklı maruziyet genellikle, kist döken kişilerin hazırladığı gıdalarla ya da feçesle kontamine toprak, gübre veya suyla yetişen yiyeceklerle daha sık gerçekleşmektedir¹¹. Daha az görülmekle birlikte, enfeksiyon kişiden kişiye temasla (oral-anal yol) da geçebilmektedir^{11,14,15}.

E. histolytica'nın, kist ve trofozoit olmak üzere iki yaşam evresi vardır. Kist, parazitin infektif ve hareketsiz formudur. Trofozoitler ise, kalın barsağın intestinal mukozasında kolonize olan parazitin hareketli ve patojenik formlarıdır. Ağız yoluyla organizmaya giren *E. histolytica* kistleri, mideyi geçerek ince barsakta çatlarlar ve trofozoitler açığa çıkar. Kalın barsağa göç eden trofozoitler burada ikiye bölünerek çoğalırlar. Daha sonra bu trofozoitler, dört çekirdekli olgun kistlere dönüşür ve dışkıyla atılırlar^{8,9,16,17}. Kistler nemli ortamlarda haftalarca canlı kalabilirler^{8,11,16,17}. Bazı hastalarda, trofozoitler ya intestinal mukozayı invaze edip semptomatik kolite sebep olurlar ya da kan dolaşımıyla yayılıp karaciğer, akciğer veya beyinde abse meydana getirirler. Aktif dizanterili hastalarda trofozoitler kist oluşturmazlar¹¹. Hematofajoz (kırmızı kan hücrelerini fagosite eden) trofozoitler sadece taze dışkıda bulunurlar^{10,11}; mide asidi ve havayla temas sonucu kolaylıkla ölürler. Bu yüzden, enfeksiyonun bulaşmasında asıl rol oynayan kistlerdir^{8,11,16}.

E. histolytica ile enfeksiyon, her yıl 40000-100000 civarı ölümle sonuçlanmaktadır^{9,10} ve parazitik hastalıklardan dolayı ölümlerin, şistomiyaz ve malaryadan sonra 3. en yaygın nedenidir¹¹. Amipli dizanteri fekal-oral yolla bulaşan bir hastalık olduğundan, gelişmekte olan

lkelerdeki yetersiz sanitasyon, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşımla yakından ilişkilidir^{8,9,11}. Orta ve Güney Amerika, Asya ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde (Meksika, Kolombiya¹⁸, Hindistan¹⁹, Bangladeş²⁰ gibi) yüksek insidansa sahiptir¹¹. Gelişmiş ülkelerde ise, çoğunlukla endemik ülkelere seyahat edenlerde; göçmen ve mültecilerde; homoseksüel erkeklerde¹⁵ ve özel bakımevlerinde kalan kişilerde grlmektedir^{8,11}. Risk grupları, aynı zamanda konağın yatkinlığına ve parazitin virlansındaki farklılıklara göre de değışkenlik gstermektedir^{8,11}.

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

E. histolytica'nın trofozoitlerinin ve kistlerinin her ikisi de intestinal lümende bulunur, ancak sadece trofozoitler dokuya invaze olurlar. Trofozoitler, galaktoz *N*-asetilgalaktozamin lektini (Gal/GalNAc) aracılığıyla kolon mukusuna ve epitel hücrelerine tutunurlar. İlk olarak çekum, sigmoid kolon veya rektum mukozasında (eritrosit, inflamatuvar ve epitel hücreleri salıveren) mikrolserasyonlar meydana gelir. Yüzey mukozanın altındaki ülserasyonların submukozal uzantıları, klasik "matara-biçimli" ("*flask-shaped*") lserlere neden olur. İntestinal enfeksiyon nadiren barsak lümeninde bir kitle veya ameboma oluşumuyla sonuçlanır¹¹.

Amipler nötrofillerin, monositlerin ve lenfositlerin lizisine yol açabilir. Amiplerin sitolitik etki gösterebilmesi için, hedef hücrelerle doğırudan teması gerekmektedir ve bu etkinin por oluşturan peptitler ve fosfolipaz A'nın salıverilmesine bağılı olabileceğı dşnlmektedir¹¹. Parazitin dokuya invaze olma kapasitesi, histolitik (proteolitik) enzimlere bağılansa da; muhtemelen invazyon, aynı zamanda hedef hücrelerin (zellikle polimorfnkleer lökositlerin) bu temas-bağımlı sitolizisini de iermektedir⁹.

E. histolytica enfeksiyonları, lektine karşı humoral (IgA ve IgG) yanıtı neden olmaktadır ve mukozal IgA yanıtı enfeksiyona karşı koruyucudur⁸.

2.1.4. Klinik ve Tanı

E. histolytica kistleri gastrointestinal sisteme girdikten sonra 1-4 hafta içinde klinik semptomlar belirtmeye başlar⁸. Amipli dizanteri abdominal ağrı ve kanlı, mukuslu diyare (az miktarda çok sayıda dışkılama) ile kademeli olarak gelişir¹¹. Tenezm, abdominal hassasiyet, halsizlik ve kilo kaybı diğer görülen belirtilerdir. Ateş hastaların %40'ından daha azında ortaya çıkar^{8,11}. Olguların hemen hemen hepsinde, gizli kan (hem) pozitifdir^{8,11,14}.

Yüksek ateş, yaygın abdominal ağrı ve bol kanlı ishal ile seyreden fulminan kolit, amebik enfeksiyonun en şiddetli ve nadiren ortaya çıkan tablosudur. Sıklıkla fataldır^{8,11,21,22} ve küçük çocuklar, beslenme yetersizliği olanlar, hamileler²³ ve kortikostereoid alanlar yüksek risk altındadır. Toksik megakolon, ameboma (barsak duvarının psödotümöral enflamatuvar kalınlığı), rektovajinal fistüller, hemoraji, perforasyon ve peritonit şiddetli olgularda görülen diğer komplikasyonlardır^{8,11,24}.

E. histolytica ve diğer *Entamoeba* türleri mikroskopik olarak ayırt edilemez. Eritrosit içeren *E. histolytica* trofozoitlerinin taze dışkıda gösterilmesi, bazen nonpatojenik türlerde de ortaya çıkabildiğinden, kesin teşhis için yeterli değildir^{8,10,12,25}. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), dışkıda *E. histolytica* antijenlerini saptayan ve amipli dizanteri tanısının konmasında oldukça duyarlı ve özgül olan bir yöntemdir. Hasta serumunda türe özgü antikorları tayin eden serolojik testler de

kullanılmaktadır. En spesifik ve duyarlı diyagnostik yöntem ise PCR (Polymerase Chain Reaction)'dır, ancak yalnızca referans laboratuvarlarda ve araştırma amaçlı uygulanmaktadır^{8,9,12,25-27}.

2.2. Basilli Dizanteri (*Shigellosis*, *Bacillary Dysentery*; ICD-10 kodu: A03)

Basilli dizanteri, *Shigella* cinsi bakterilerin neden olduğu, diyare -bazen kanlı-mukuslu- ve tenezm ile seyreden, akut enterik bir enfeksiyon hastalığıdır^{28,29}.

2.2.1. Etiyoloji

Hastalık etkeni olan *Shigella* cinsi bakteriler; Enterobacteriaceae ailesine ait, Gram-negatif, hareketsiz, kapsülsüz, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerob, küçük çomaklardır²⁸⁻³⁰ ve intestinal epitel hücrelere invaze olabilmeleri, önemli virülans özelliklerindendir. *Escherichia coli* ile yakından ilişkilidirler ve DNA hibridizasyon yöntemleriyle birbirlerinden ayırt edilemezler²⁹. Serolojik özelliklerine (somatik O antijenlerine) ve fermentasyon reaksiyonlarına dayanarak dört grupta sınıflandırılmış dört *Shigella* türü ve 47 serotipi mevcuttur: Grup A (*Shigella dysenteriae*), grup B (*Shigella flexneri*), grup C (*Shigella boydii*), ve grup D (*Shigella sonnei*)²⁸⁻³⁰. Bütün türler basilli dizanteriye neden olurken; hastalığın şiddeti, epidemiyolojisi ve mortalite türlerine göre değişmektedir. Bu türler farklı coğrafî dağılımlar ve antimikrobiyal duyarlılıklar göstermektedir^{28,29,31,32}. Görülme sıklığı giderek artan *S. sonnei*, gelişmiş ülkelerde en yaygın hastalık etkeni iken^{33,34}, *S. flexneri*'ye daha çok, gelişmekte olan ülkelerde³⁵ rastlanmaktadır. *S. boydii*'nin coğrafî dağılımı, Hint Yarımadası ile sınırlı kalmaktadır. *S. dysenteriae* tip

1 (*Shiga bacillus*) ise, epidemik dizanterinin başlıca nedenidir^{28,29,31,32}. Diğer *Shigella* türleriyle aynı invaziv kapasiteye sahip olmasına rağmen, salgıladığı potent bir sitotoksin olan Shiga toksininden dolayı hemolitik üremik sendroma (HÜS) yol açabilmektedir. Hem bu sebepten ötürü hem de çoklu antibiyotik direnci nedeniyle oldukça fataldir^{28,29,36}.

2.2.2. Epidemiyoloji

Shigella bakterilerinin bilinen tek doğal konağı insanlar ve yüksek primatlardır. Basilli dizanteri, fekal-oral yolla yayılan bir hastalıktır. Gıda ve su kaynaklı (kontamine içme suyu kaynakları, iyi klorlanmamış yüzme havuzları, enfekte dışkı ile kontamine göller vb.) bulaşma önemli olmakla birlikte²⁹; düşük enfektif doza (10-100 kadar organizma)³⁷ sahip olmaları *Shigella*'ları oldukça enfeksiyöz kıldığından, bulaşma asıl, doğrudan kişiden kişiye temasla olmaktadır. Yetersiz sanitasyon, sınırlı su kaynakları ve kalabalık yaşam bu geçişi kolaylaştırır. Gemi yolculuğuna çıkanlarda ve orduda salgınlar meydana gelebilmektedir. Özellikle sıcak iklimlerde karasineklerle vektörel bulaşma da söz konusudur^{28,29}. Basilli dizanteri başlıca 6 aylık – 10 yaş arası çocukların hastalığı olarak bilinmektedir, yetişkinlere ise hastalık, genellikle çocuklarından geçmektedir^{28,29}. Antimikrobiyal tedavi uygulanmadığında bakterilerin dışkı ile atılımı genellikle 1-4 hafta kadar sürmektedir²⁹.

Kotloff ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladıkları araştırmalarına göre; dünya genelinde her yıl yaklaşık 164.7 milyon *Shigella* epizotu ortaya çıkmaktadır. Bunların 163.2 milyonu gelişmekte olan ülkelerde görülmekte ve 1.1 milyon ölümle sonuçlanmaktadır. En fazla vaka sayısı (%69) ve en yüksek ölüm oranı (%61) 5 yaşın altındaki çocuklarda gözlenmektedir³¹. ABD'de ve Avrupa'da daha çok, kreş veya anaokuluna giden çocuklar³⁸; endemik bölgelere seyahat edenler³⁹;

bakımevlerindeki kişiler (özellikle zihinsel gelişim geriliği olanlar) ve homoseksüel erkekler³⁹ bu hastalıktan etkilenmektedir^{28,29,40}. Basilli dizanterinin Türkiye'deki morbidite ve mortalite hızı ise son yıllarda büyük ölçüde azalmaktadır⁴¹.

Basilli dizanteri genellikle belirgin mevsimsel eğilim gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır ve sıklıkla yaz (baskın olarak)^{29,35} ve sonbahar mevsimlerinde (Temmuz-Kasım ayları arasında) görülmektedir^{34,42,43}. Günümüzde bu hastalığa ilişkin en önemli sorunlardan biri, birçok *Shigella* suşunun çoklu-ilaç direnci (ampisillin, kotrimoksazol, kloramfenikol, tetrasiklin, nalidiksik asit) göstermesidir^{32,35,38,42,43}.

2.2.3 Patogenezi

Shigella'lar ağız yoluyla konak organizmaya girerler ve düşük pH'da canlı kalabildiklerinden, gastrik asit engelini aşarlar. Bu bakteriler, peyer plaklarının üzerini örten folikül-ilişkili epitelyumdaki özelleşmiş epitel hücreleri olan M hücreleri aracılığıyla kolon epitelini geçerler⁴⁴. Subepitelyal dokuda makrofajlar tarafından alınır ve fagozomdan kurtulup makrofajların apoptozisini tetiklerler⁴⁵. Hücre ölümünden önce, enfekte makrofajlar IL-1 β salıverirler²⁹. Bu sitokin pro-inflamatuvar süreci, epitelyumu destabilize eden polimorfnükleer nötrofillerin (PMNs) intestinal lümene göçüyle sonuçlanır. Epitel bariyerin bütünlük kaybı, daha fazla sayıda bakterinin subepitelyal alana geçmesine ve epitel hücrelerin bazolateral kutbuna ulaşmalarına olanak tanır^{46,47}. Ardından *Shigella*'lar kolon epitel hücrelerine invaze olurlar ve bir kere hücre içine girdiklerinde, burada çoğalıp aktin-bağımlı mekanizmayla hücreden hücreye yayılırlar. En sonunda da konak epitel hücreleri ölür^{28,29}.

Shiga toksini üreten *S. dysenteriae* tip 1 ile meydana gelen enfeksiyon, kolonun vasküler hasarının indüklenmesi sonucu, daha şiddetli bir klinik tablo oluşturmaktadır. *S. dysenteriae* tip 1 ve Shiga-benzeri toksin üreten *E. coli*, hemorajik kolitten ve HÜS'den sorumludur^{9,28,29}. Shiga toksinleri konak organizmada, ince barsak reseptörlerine bağlanarak ve intestinal lümeninden elektrolit, glukoz ve aminoasit absorpsiyonunu bloke ederek enterotoksik etki; memeli kalın barsak hücrelerinde 60S ribozomal alt ünitenin inaktivasyonu ile protein sentezini inhibe ederek de sitotoksik etki göstermektedir. Böylelikle hücre ölümüne, kalın barsaktaki mikrovaskülatür hasarına (kapiler damarların yıkımına) ve hemorajiye (dışkıda kan ve lökositler) sebep olmaktadır. Nörotoksik etkinin ise ateş ve abdominal kramplarla kendini gösterdiği kabul edilmektedir⁴⁸.

Enfeksiyon sonrası serotipe-özü koruyucu bağışıklık gelişmektedir. Serotip-spesifik determinantların somatik antijenlerinin olması muhtemeldir. LPS'ye karşı gelişen antikorlar, enfeksiyona karşı direncin habercisidir ve iyileşme süresince LPS'ye karşı IgA-aracılıklı mukozal yanıtın ortaya çıktığına dair kanıtlar mevcuttur²⁹.

2.2.4. Klinik ve Tanı

Kuluçka süresi 6 saat ile 9 gün arası değişse de, genellikle 3 günden kısadır⁹. Basilli dizanteri ilk evrede, ateşin (41°C'ye kadar çıkabilen) ve kramp tarzında ağrının eşlik ettiği bol miktarda sulu diyare ile kendini gösterir (ince barsak tipi ishal). Ardından ateşte düşüş ve çok sayıda, az miktarda dışkılama gözlenir. 1-2 gün içinde de abdominal ağrı ve hassasiyette artış, dışkılama ihtiyacı ve tenezzümle birlikte kanlı mukuslu ishal gelişir (bakterilerin kolonda lokalizasyonu ve kalın barsak tipi ishal). Dizanteri tablosu her olguda görülmeyebilir ve genellikle, dışkıda kana

mukusdan daha az rastlanmaktadır^{28,32,39,42}. Hafif seyreden olgular, çoğunlukla bir hafta içinde kendiliğinden iyileşir²⁹. Hiperemik rektal mukoza, ekimoz ve artmış mukus sekresyonu, rektal muayene veya proktoskopide rastlanan bulgulardır^{28,29}.

Shigella enfeksiyonları (özellikle *S. dysenteriae* tip 1 ile olan) enterik protein kaybı ile karakterizedir^{9,29,49} ve nitrojen depolarının boşalmasına yol açan bu protein kaybının, sekonder enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği ve çocuklarda normal gelişimin baskılanmasına etkisinin olabileceği bilinmektedir. Ayrıca, enterik protein kaybının basilli dizanteriye eşlik etmesi, özellikle beslenme bozukluğu olan çocuklarda hastalığın daha şiddetli seyretmesine yol açar^{9,29}. Hastalığın şiddeti ve metabolik bozukluklar (dehidrasyon, hiponatremi, hipoglisemi vb.), bakteriyemi, rektal prolaps, toksik dilatasyon, intestinal perforasyon gibi komplikasyonlar genellikle, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan küçük çocuklarda beslenme bozukluğu ile doğru orantılı olarak artar. Basilli dizanterinin çocukluk döneminde görülen en ciddi komplikasyonlarından biri de HÜS'dur ve genellikle enfeksiyonun ilk haftasının sonuna doğru gelişir. HÜS, renal yetmezlik, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeniyle seyreden bir hastalıktır ve beraberinde genellikle lökomoid reaksiyonlar eşlik eder. Daha az görülen diğer komplikasyonlar arasında; nöbet, letarji ve dezoryantasyonla seyreden ensefalopati; *S. flexneri* enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan reaktif artrit veya Reiter's sendromu belirtileri (artrit, konjunktivit, üretrit) yer almaktadır^{9,28,29}.

Basilli dizanterinin özgül tanısı, *Shigella*'ların dışkıdan izolasyonuna dayanmaktadır. Özellikle, dışkının kanlı ve mukuslu bölgelerinden alınan örneklerde kültürün verimliliği daha fazladır^{9,28,29}. Dışkı örnekleriyle yapılan PCR, oldukça duyarlı, spesifik ve hızlı bir yöntemdir⁵⁰, ancak geniş çapta uygulanmamaktadır^{9,29}. *S. dysenteriae* tip

1 ile enfekte olmuş hastalara, dışkıdaki Shiga-ailesi toksinlerini saptayan enzim immünoassay ile tanı konabilmektedir²⁹. Bir diğer önemli yöntem de, metilen mavisiyle boyanmış fekal yaymanın (smear) doğrudan mikroskopik olarak incelenmesidir. Serolojik değerlendirmeler genellikle sadece epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır^{28,29}.

2.3. Akut Kanlı İshal (*Acute bloody diarrhea, Diarrhoea and gastroenteritis of presumed infectious origin*; ICD-10 kodu: A09)

Dışkıda kan (makroskopik olarak) bulunması ile karakterize akut ishaldir⁵¹ ve aynı zamanda akut kanlı ishale “*akut dizanteri*” (tenezm veya ağrılı defekasyonun eşlik ettiği kanlı mukuslu ishal) de denilmektedir^{9,52}. Amipli ve basilli dizanteriden farklı olarak tanı konulabilmesi için etkenin belirlenmesi zorunlu değildir ve makroskopik tanı yeterlidir, ancak olası bir salgında, etkeni spesifik olarak tanımlamak için dışkı örneğinden kültür yapılabilir⁵¹. *Shigella*’ların (basilli dizanteri) ve *Entamoeba histolytica*’nın (amipli dizanteri) yanı sıra birçok etken akut kanlı ishale yol açabilir. Basilli ve Amipli dizanteri, Türkiye’de 2005 yılına kadar bildirimi zorunlu birer hastalık iken; 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından bildirimi zorunlu hastalıklar listesinden çıkarılmışlardır. Ancak etkenleri (*Shigella* ve *Entamoeba histolytica*) Grup D ve akut kanlı ishal Grup A bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar listesine dahil edilmiştir⁵¹. Akut kanlı ishale yol açabilen etkenler ve hastalıklar Tablo 1’de verilmiştir^{9,53}.

Kanlı ishal genellikle invaziv bir enterik enfeksiyonun göstergesidir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocuklarda akut kanlı ishal ciddi bir morbidite ve ölüm nedeni olabilmektedir. En yaygın etkeni *Shigella* türleridir. *Entamoeba histolytica* ise daha az sıklıkla kanlı ishal

nedeni olan önemli bir patojendir⁵¹. Shiga-benzeri toksin üreten enterohemorajik *Escherichia coli*'ler (EHEC), özellikle de *E. coli* O157:H7, hemolitik üremik sendroma neden olabildiklerinden, akut kanlı ishalin diğer önemli etkenleridir⁹. Bu üç ajan da başlıca, suyun fekal kirlenmesi sonucunda toplumda yayılma olanağı bulur^{9,51}. Ayrıca 1990'ların başından bu yana *S. dysenteriae* tip 1'in çoğu antibiyotiğe dirençli suşlarının tanımlanması ile kanlı ishaller bazı ülkelerde temel halk sağlığı problemi haline gelmiştir. DSÖ kanlı ishallerin kontrolünde; kapsamlı bir kaynak ayırma ve çok yönlü bir mücadele yaklaşımını desteklemektedir⁵¹.

Tablo 1: Akut kanlı ishalin nedenleri ve ayırıcı tanısı^{9,53}

Spesifik İnfeksiyöz süreçler	Kronik enflamatuvar süreçler
Basilli dizanteri (<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Shigella boydii</i> ; invasive <i>Escherichia coli</i>)	Enteropatojenik ve enteroagregatif <i>E. coli</i>
Kampilobakteriyozis (<i>Campylobacter jejuni</i>)	Sifilis
Amipli dizanteri (<i>Entamoeba histolytica</i>)	Gastrointestinal tüberküloz
Balantidiyal dizanteri (<i>Balantidium coli</i>)	Gastrointestinal mikoz
Bilharziyal dizanteri (Şistomiyazis) (<i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Schistosoma mansoni</i>)	Parazitik enterit
Diğer parazitik enfeksiyonlar (<i>Trichinella spiralis</i>)	Bilinen bir enfeksiyöz etiyolojisi olmayan sendromlar
Vibriyozis (<i>Vibrio parahaemolyticus</i>)	İdiyopatik ülseratif kolit
Salmonelloz (<i>Salmonella typhimurium</i>)	Crohn's hastalığı
Tifo (<i>Salmonella typhi</i>)	Radyasyon enteriti
Enterik ateş (<i>Salmonella choleraesuis</i> , <i>Salmonella paratyphi</i>)	İskemik kolit
Yersinyoz (<i>Yersinia enterocolitica</i>)	Allerjik enterit
Sitomegalovirüs	Kolon kanseri
Proktitis	Vaskülit
Gonokokkal (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	Kan diskrazileri (multiple myeloma)
Herpetik (herpes simplex virus)	
Klamidyal (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	
Sifilitik (<i>Treponema pallidum</i>)	
Diğer Sendromlar	
Yenidoğanın nekrotizan enterokoliti	
Nekrotizan enterit	
Psödomembranöz enterokolit	
Divertikülit	
Tiflitis	

Kuşkonmaz ve arkadaşlarının, çocuklarda akut kanlı ishal ile sulu ishal vakalarını retrospektif olarak karşılaştırdıkları çalışmalarına göre; sulu ishal daha çok 2 yaşın altındakilerde görülürken, kanlı ishal 2-10 yaş arası çocuklarda daha yaygındır. Kanlı ishal, sulu ishale göre daha kısa sürerken; dışkılama sıklığı kanlı ishallerde hastalarda daha fazladır ve kusmaya daha az, dışkıda mukus varlığına ise daha fazla rastlanmaktadır. *Salmonella* türleri, kanlı ishal grubunda en sık izole edilen enteropatojen iken; *Shigella* türleri (başlıca *Shigella sonnei*) sulu ishal grubunda en çok izole edilen enteropatojendir⁵⁴.

2.4. Bruselloz (*Brucellosis*, *Malta Humması*, *Dalgali Humma*; ICD-10 kodu: A23)

Ondülan ateş, Akdeniz ateşi ve Malta ateşi olarak da bilinen bruselloz, enfekte hayvanlardan veya ürünlerinden doğrudan ya da dolaylı yolla insanlara geçen bir bakteri zoonozu ve enfeksiyon hastalığıdır^{55,56}.

2.4.1. Etiyoloji

Etkeni *Brucella* cinsi bakterilerdir³. Bunlar spor oluşturmeyen, hareketsiz, kapsülsüz, küçük Gram-negatif kokobasillerdir^{14,56,57}. *Brucella*, dördü insan zoonozu olarak bilinen 6 ana türe ayrılmıştır: *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. canis*^{14,55-57}. *B. pinnipediae* ve *B. cetaceae* ise, son yıllarda memeli deniz hayvanlarından izole edilmiş ve birkaç vaka ile insanlarda da patojen olabileceği belirtilmiş iki yeni *brucella* türüdür⁵⁷⁻⁵⁹. Bu sınıflandırma, konak tercihleri ve antijenik karakteristiklerindeki farklılığa dayanmaktadır⁵⁵⁻⁵⁷. *Brucella* türlerinden en önemlisi ve insanlarda en çok hastalığa neden olan *B. melitensis*'in ana kaynağı koyun, keçi ve develerdir; *B. abortus* sığırlarda düşüğe yol açar;

B. suis genellikle domuzlardan izole edilir; *B. canis* daha çok köpeklerde hastalık etkenidir ve nadiren insanlarda hastalığa yol açar; *B. ovis* ve *B. neotomae* ise insanlar için patojen değildirler^{14,55-57}.

2.4.2. Patogenez ve Konak İmmün Yanıt

Brucella bakterileri, konağın fagositik hücreleri içinde canlı kalma ve çoğalma yeteneğine sahip fakültatif hücre içi patojenlerdir. Bakteriler konak organizmaya girdikten sonra, lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi retiküloendotelial sistemin organlarında lokalize olurlar^{14,57}. Virulan Brucella organizmaları, fagositik ve fagositik olmayan hücrelerin her ikisini de enfekte edebilir⁶⁰. Fagozom-lizozom füzyonunun ve apoptozisin inhibisyonu yaşamlarının sürdürülmesini kolaylaştırır. Brucella'nın nihai eliminasyonu, Th 1-tipi hücre aracılıklı immünitenin gelişimiyle birlikte makrofajların aktivasyonuna dayanmaktadır⁵⁷. Makrofajların antibrusella aktivitesinde görev alan başlıca sitokinler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), TNF- γ , interlekin-1 (IL-1), IL-2, IL-10 ve IL-12'dir^{57,60}. Diğer patojenik bakterilerin aksine, Brucella organizmalarında klasik virülans faktörleri belirtilmemiştir. *Brucella spp.* için bunların yerine, intraselüler ortamda öldürülmelerini engellemeye ve konak hücrelerini istila etmelerine olanak sağlayan virülans faktörleri olarak bazı moleküler determinantlar tanımlanmıştır⁶⁰. Virülansın esas belirleyicisi ve brusellanın immünodominant antijeni S-LPS (smooth-lipopolysaccharide) antijendir⁵⁷.

Brucella bakterileriyle enfeksiyon, konak organizmada hem humoral hem de hücresel bağışıklığı tetikler. Bu bakterilere dirençte, humoral antikorlar rol oynuyor gibi görünse de, hücre-aracılıklı bağışıklık iyileşme mekanizmasının gerekli bir bileşenidir. İnsanlardaki Brucella enfeksiyonuna karşı antikor yanıtı, ilk etapta immüoglobulin M (IgM) antikor titrelerinin artışı ve takiben de IgG antikorlarının birkaç hafta boyu

sürecek hakimiyeti ile karakterizedir. Tedaviden sonra titreler kademeli olarak düşerken, IgG antikorları IgM antikorlarına göre daha hızlı azalır^{57,61,62}.

2.4.3. Epidemiyoloji

Bruselloz, dünyanın en yaygın zoonotik hastalığıdır ve gerçek insidansı tam bilinmemesine karşın her yıl 500 000'den fazla vaka bildirimi yapılmaktadır. Sosyoekonomik parametrelerdeki değişimlerin, bildirim sistemlerindeki ve hastalığın farkındalığındaki gelişmelerin, hayvan brusellozunun süregelen eradikasyon çalışmalarının sonucunun ve uluslararası turizmin günümüzde geldiği noktanın bir yansıması olarak insan brusellozunun epidemiyolojisi son 15-20 yılda büyük ölçüde değişmektedir. Eskiden beri endemik olduğu düşünülen Fransa, İsrail ve Latin Amerika ülkelerinin çoğu gibi birçok ülke hastalığı kontrol altına almayı başarmıştır⁶³. Bruselloz, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, İngiltere, Kanada ve Avustralya'da hemen hemen hiç görülmemektedir⁶³⁻⁶⁵. Diğer taraftan, Suriye gibi bazı Yakın Doğu ülkelerinde durum daha kötüye giderken, özellikle Orta Asya'da hastalığın yeni odak noktaları ortaya çıkmaktadır⁶³. Akdeniz ülkeleri⁶⁶, Orta Doğu, Arap Yarımadası, Meksika, Hindistan, Güney Amerika ve ABD'nin belli bölgelerinde ise insidansı hâlâ yüksektir^{61,63-65}. Aynı zamanda Türkiye de brusellozun endemik olduğu bir ülkedir⁶³. 2004 yılında 18 000'den fazla insan vakası bildirimi yapılmakla birlikte⁶⁴, bu yıldan itibaren morbidite hızı (1/100000) düşme eğilimi göstermektedir⁴¹.

Brusellozun ana bulaşma yolu genellikle, enfekte hayvanların pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (çiğ süt, yumuşak peynir, krema, tereyağı, dondurma gibi) tüketimidir. Bir diğer önemli bulaşma şekli ise, mesleki maruziyettir. Özellikle çiftçiler, mezbahada ve mandırada

Çalışanlar, veterinerler, hayvancılıkla uğraşanlar ve laboratuvar personeli gibi enfekte hayvanlarla veya sekresyonlarıyla temas halinde olan kişiler yüksek risk altındadır. Enfeksiyon, inhalasyonla, konjunktival kontaminasyonla ve açık yara ya da kesikler üzerinden deri kontaminasyonuyla meydana gelebilir^{55-57,67,68}. İnsandan insana bulaşma genellikle pek görölmemekle birlikte, nadiren de olsa, kan transfüzyonu⁶⁹, kemik iliği nakli⁷⁰ nedeniyle ve cinsel yolla bulaşma vakaları bildirilmiştir^{55,56,71}.

Bruselloz tüm yaş grubundaki kişileri ve her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir. Ancak sanayileşmiş ölkelerde gıda yollu bulaşmaya pek rastlanmadığından hastalık daha çok mesleksen maruziyetten kaynaklanır ve vakaların çoğu yetişkin (20-45 yaş) erkeklerde görölür^{55,68}. Gıda hijyeninin sağlanamadığı ölk ve bölgelerde ise süt ve süt ürünleriyle bulaşma söz konusudur. Bu durumda tüm populasyon risk altındadır ve çoğu olgu kadın ve çocuklarda ortaya çıkar^{55,67}. Ilıman ve soğuk iklime sahip ölkelerde akut bruselloz, belirgin bir mevsimsellik gösterir. Çoğu vaka ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıkar^{55,72,73}. Minas ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hastalığın kış ve ilkbahar aylarında daha sık göröldüğünü belirtmiřlerdir⁶⁸. Bu mevsimsel varyasyonun nedeni ise koyunların yavrulama zamanlarıyla ilişkilendirilmektedir^{55,68,72}.

2.4.4. Klinik ve Tanı

CDC (the Centers for Disease Control and Prevention), brusellozun klinik tanımını şu şekilde yapmaktadır: *Akut ya da sinisi başlangıçlı ateş, gece terlemeleri, aşırı yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı ve artralji ile karakterize bir hastalık*⁷⁴.

Bruselloz herhangi bir organ ya da dokuyu tutabilen, ateşli, sistemik bir hastalıktır. Vakaların neredeyse yarısında akut olarak ortaya çıkar. Kuluçka süresi iki-üç haftadır. Hastaların diğer yarısında ise, hastalık sinsi başlar ve semptomlar enfeksiyondan birkaç hafta, bazen de birkaç ay sonra gelişir. Brusellozda klinik tablo değişkendir ve özgül olmayan semptomları içerir. Belirtileri; ateş, terleme, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, artralji ve bel ağrısıdır. Fiziksel muayene bulguları az olmasına karşın, lenfadenopati, hepatomegali ya da splenomegali gibi bulgular saptanabilir. Uzun süreli tedavi olmamış hastalarda, ateş “dalgalı” (inişli ve çıkışlı) bir özellik gösterir. Hastalık, semptomların şiddeti ve süresinin uzunluğuna göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır^{55,57,65,67}.

Brusellozda evrensel olarak en çok karşılaşılan komplikasyonlar osteoartiküler hastalıklardır. Üç ayrı türü vardır: periferik artrit, sakroiliit ve spondilit. Epididimo-orşitis, erkeklerde genitoüriner sisteme ait en sık görülen komplikasyondur. Diğer komplikasyonlar kronik karaciğer hastalığı, menenjit, meneingoensefalit, endokardit, depresyon, deri lezyonları (nodül, papül, purpura, eritema nodosum)’dır^{14,55,56,61}.

Brusellozun klinik tablosu spesifik olmadığından, tanı bakteriyolojik ve/veya serolojik testlerle desteklenmelidir. *Brucella*’nın kan, kemik iliği veya diğer dokulardan izolasyonu akut brusellozda kesin kanıt sağlar. Ancak her hasta için pozitif sonuç vermeyebilir. İzolasyon süresini kısaltan otomatik kan kültür sistemleri günümüzde daha çok kullanılmaktadır. PCR gibi moleküler yöntemler, *Brucella spp.*’lerini ayırt etmede kullanışlı yöntemlerdir. SAT (serum aglütinasyon testi), Rose Bengal ve ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), serumdaki IgM ve IgG gibi spesifik antikorları ölçen serolojik testlerdir. İçlerinde en geniş

çapta kullanılan SAT, en spesifik ve duyarlı tayin yöntemi ise ELISA'dır^{55,56,57,61}.

2.5. Akut Viral Hepatitler

Akut viral hepatit, ağırlıklı olarak karaciğeri etkileyen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hepatit vakalarına, çoğunlukla bu beş viral ajandan biri sebep olmaktadır: hepatit A virüs (HAV), hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), HBV-bağımlı delta ajanı ya da hepatit D virüs (HDV) ve hepatit E virüs (HEV). Bu ajanlar moleküler ve antijenik özelliklerine göre ayırt edilebilirler, ancak viral hepatitlerin bütün türleri klinik olarak benzer hastalıklar oluşturmaktadır⁷⁵.

2.5.1 Akut Viral Hepatit A (*Acute Viral Hepatitis A*; ICD-10 kodu: B15)

Hepatit A virüsünün neden olduğu, karaciğerin akut, kendini sınırlayan bir enfeksiyon hastalığıdır⁷⁶.

2.5.1.1. Etiyoloji

Hastalık etkeni olan Hepatit A virüsü (HAV), picornavirus ailesinin hepatovirus cinsine ait, zarfsız bir RNA virüsüdür^{75,77,78}. Tek bir serotipi mevcuttur^{75-77,79}, insanlarda ve insan olmayan primatlarda hastalık oluşturduğu bilinmektedir⁷⁶⁻⁷⁸. HAV, lipid bir zarfa sahip olmadığı için stabildir³. Bu yüzden, deniz suyunda, kabuklu deniz canlılarında, içme sularında, atık sularda, toprakta ve kontamine olduğu gıdalarda uzunca bir süre varlığını sürdürebilir. Çevresel koşullarla degradasyona oldukça

dirençlidir. Tümüyle inaktivasyonu için gıdaların 85° C'nin üstünde en az 1 dakika süreyle ısıtılması gerekmektedir^{76,77}.

2.5.1.2. Epidemiyoloji

Akut hepatit A, tüm dünyada zaman zaman siklik epidemilerle ortaya çıkmaktadır ve her yıl yaklaşık olarak 1.4 milyon vakaya sebep olmaktadır^{77,80}. Sanitasyonun ve hijyenik koşulların kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde, çocukların büyük çoğunluğu 9 yaşından önce HAV ile enfekte olmaktadır. Hastalık, çocuklarda asemptomatik seyrettiği için çoğu kez teşhis edilemez, bu yüzden Hepatit A vakalarının sayısı tam olarak bilinmemektedir. Gelişmiş sanitasyon koşullarına sahip çoğu sanayileşmiş toplumlarda, enfeksiyon daha ileri yaş gruplarında görülürken, paradoksik olarak, popülasyonun daha geniş bir kesimi hastalığa yatkın hale gelir ve semptomatik enfeksiyonun insidansı artar^{75,76,77}. (Tablo 2)⁷⁷ 'de, dünya genelinde HAV enfeksiyonunun endemisitesi gösterilmektedir.

HAV, yüksek konsantrasyonlarda feçesle atıldığından, başlıca bulaşma yolu, fekal-oral yoldur⁷⁵⁻⁷⁷. Genellikle feçesle kontamine gıda veya suların tüketilmesiyle edinilir. Kişisel hijyenin sağlanamaması ve kalabalık yaşam, özellikle aile içinde, doğrudan kişiden kişiye geçişi kolaylaştırır. Bazen cinsel temasla (oral-anal yol) da geçiş söz konusudur⁷⁵⁻⁸². Kan nakli ile bulaşma ender görülür. Bunun için donörün viremik dönemde olması gerekmektedir^{76,77}. Enfekte kişilerin eşleri ve diğer aile üyeleri, yuvaya/kreşe giden çocuklar, aileleri ve orada çalışanlar, özel bakımevlerinde çalışanlar, gelişmiş ülkelere HAV'ın endemik olduğu ülkelere seyahat edenler⁸³, homoseksüel erkekler⁸⁴, madde bağımlıları ve pıhtılaşma faktörü alanlar⁸⁵, hepatit A enfeksiyonu için risk gruplarını oluşturmaktadırlar^{75-79, 82,86,87}.

Akut Hepatit A enfeksiyonu, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülürken^{77,81,86}, mevsimsel özellik de göstermekte ve en sık sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkmaktadır^{75,77,88,89}.

Tablo 2: Dünya genelinde HAV enfeksiyonunun endemisitesi.

HAV Endemisitesi	Epidemiyolojik Özelliklere Göre Bölgeler	Ortalama Hasta Yaşı (Yıl)	Muhtemel Bulaşma Yolu
Yüksek	Afrika, Güney Amerika, Güneydoğu Asya, Amazon Havzası, Çin	< 14	- kişiden kişiye - salgınlarla veya kontamine gıda ve sularla
Orta	Güney ve Doğu Avrupa, bazı Orta Doğu ülkeleri, Türkiye	5-24	- kişiden kişiye - salgınlarla veya kontamine gıda ve sularla
Düşük	Avustralya, ABD, Batı Avrupa, Kuzey Avrupa ve Japonya	> 20	- salgınlarla veya yüksek endemili ülkelere seyahat sırasında maruziyet

2.5.1.3. Patogenez ve Konak İmmün Yanıtı

HAV'ın esas replikasyon bölgesi karaciğerdir⁷⁵⁻⁷⁷. Virüs hepatositlerde replike olurken karaciğerin fonksiyonlarını engeller. Ardından kişinin immün sistemi, enfeksiyöz ajanı öldürmek ve eradike etmek için aktive olur. Patolojik bir hasarın sonucu olarak karaciğer enflamasyonu gelişir⁷⁷. HAV'ın hücre kültüründe, genel olarak sitopatik etki yapmadığı gösterilmiştir. Karaciğer hasarının hücre-aracılıklı immün mekanizmalardan kaynaklandığı⁷⁶⁻⁷⁸ ve enfekte hepatositlerin yıkımından antijen-spesifik T-lenfositlerinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir^{76,77}.

Akut Hepatit A enfeksiyonunda, HAV'a karşı oluşan antikorların gelişimi, viremi miktarındaki ve virüsün feçesle atılımındaki azalma ile birlikte aynı döneme denk gelir⁷⁷. Virüse maruziyetten 3 hafta

sonra, serumda anti-HAV IgM saptanabilir ve 6 aya kadar da tayin edilebilir düzeylerde kalır. Anti-HAV IgA ve IgG antikorları, semptomların ortaya çıkışıyla birlikte birkaç gün içinde tespit edilebilirken, IgG antikorları yıllar boyu varlığını sürdürebilmekte ve yaşam boyu bağışıklık sağlamaktadır^{75-79,90}.

2.5.1.4. Klinik ve Tanı

Hepatit A enfeksiyonu akut veya asemptomatik seyredebilir^{76,77}. Çocukların da dahil olduğu subklinik hepatitli olgularda sarılık veya herhangi bir semptom görülmez. Semptomlar hafif seyredebildiği gibi, özellikle yaşla birlikte hastalığın şiddeti de artmaktadır^{76-80,90}.

Akut Hepatit A, dört klinik evreye ayrılabilir⁷⁷: *inkübasyon dönemi (preklinik dönem)*; 15-50 (ortalama 30) gün⁷⁶⁻⁷⁹ arasında değişir. Virüsün replikasyonundan dolayı hasta asemptomatiktir. Bu dönemde, hastanın bulaşıcılığı en büyük sorundur⁷⁷. *Prodromal veya preikterik dönem*; 5-7 gün kadar sürer. Ani başlangıçlı ateş, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal ağrı ve baş ağrısı gibi hastalığa özgü olmayan semptomlarla karakterizedir^{76,77,79,80,82,89,90}. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati fiziksel bulgular arasındadır. 4-30 gün süren *ikterik dönem ise*; konjuge bilirubinüriyle başlar ve ardından koyu renkli idrar ve açık renkli dışkının görülmesiyle birlikte sarılık gelişir^{76-80,82,89,90}. *İyileşme döneminde*; hasta yavaş, ancak tamamiyle ve sorunsuz bir şekilde iyileşir^{77,80}.

Hepatit A; kolestatik hepatite, alevlenen (relapsing) hepatite (hastaların %3-20'sinde)^{76,77} ve nadiren de hepatik ensefalopati gelişimi ile seyreden fulminan hepatite (%0.1) sebep olabilmektedir^{75,77}. Kronik

hepatite ise yol açmaz^{75-78,80,82}. Mortalite oranı düşüktür (ikterik vakaların %0.2'si). Yine de, dünyanın birçok yerinde morbiditenin ve ekonomik kaybın önemli bir nedenidir⁷⁷.

Akut Hepatit A enfeksiyonu, klinik ve biyokimyasal olarak diğer hepatit enfeksiyonlarından ayırt edilemediğinden, virüs-spesifik tanı için serolojik testler gerekmektedir⁷⁷. Akut Hepatit A'nın teşhisi, hastaların serumunda, yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip anti-HAV IgM'nin tespit edilmesiyle doğrulanmaktadır^{75-79,82}. Diğer bir yol ise, antijen ve/veya virüsün feçeste saptanmasıdır. Bütün bu virüs ve antikor tayinleri RIA (Radioimmunoassay), EIA (Enzim immunoassay), ELISA yöntemleriyle yapılabilir⁷⁷.

2.5.2. Akut Viral Hepatit B (*Akut Viral Hepatitis B*; ICD-10 kodu: B16)

Hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu, karaciğerin ciddi ve yaygın bir enfeksiyöz hastalığıdır. Dünya genelinde her yıl 4 milyondan fazla akut Hepatit B klinik vakası ortaya çıkmakta ve taşıyıcıların %25'i, yılda 1 milyon kişi, kronik hepatit, siroz veya karaciğer kanserinden yaşamını yitirmektedir⁹¹.

2.5.2.1. Etiyoloji

Hastalık etkeni, hepadnavirüs ailesine ait, çift kapsidli ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsü olan hepatit B virüsüdür^{78,91,92}. Hepadnavirüs ailesinde insanda enfeksiyon oluşturan tek türdür^{75,93}. HBV, infektivitesini kaybetmeden herhangi bir yüzeyde (diş fırçası, traş bıçağı gibi) en az 7 gün kadar stabil kalabilmektedir^{79,91,94-96}. Bütün haldeki viryon (*Dane partikülü*), nükleokapsid bir çekirdekten ve onu çevreleyen, kapsid

de denen, lipoprotein tabakasından oluşmaktadır. Kapsid proteini, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg–*hepatitis B surface antigen*) olarak atfedilir. Nükleokapsid; çekirdek partiküllerinin yüzeyinde bulunan hepatit B çekirdek antijenini (HBcAg - *hepatitis B core antigen*), viral DNA molekülünü ve revers transkriptaz aktivitesine sahip endojen DNA polimerazı içermektedir^{75,78,79,91,92}. Çözünür bir nükleokapsid protein olan HBeAg (hepatit B e antijeni), HBcAg ile aynı genin ürünüdür, ancak immünolojik olarak ondan farklıdır⁷⁵. HBeAg, viryonlara dâhil değildir, onun yerine seruma salgılanır⁹¹.

2.5.2.1.1. Hepatit B Virüsünün Serolojik ve Virolojik Göstergeleri

Tablo 3: Hepatit B Virüsünün Serolojik ve Virolojik Göstergeleri⁹¹

Antijenler	Antikorlar
HBsAg: Akut enfeksiyonun en erken indikatörüdür ve serumda 6 aydan uzun süre bulunmaya devam etmesi kronik enfeksiyonun göstergesidir. HBV enfeksiyonu tanısında kullanılır.	Anti-HBs: HBsAg'nin spesifik antikorudur. Semptomların başlamasından 1-4 ay sonra ortaya çıkışı, klinik iyileşmeyi ve sonrasında HBV'ye karşı bağışıklığı işaret etmektedir. Anti-HBsAg, HBV'yi nötralize edebilmekte ve HBV enfeksiyonuna karşı koruma sağlayabilmektedir.
HBcAg: Kan dolaşımında saptanamaz. HBcAg peptitleri, ekspresse olduklarında, konağın immün yanıtını indüklerler.	Anti-HBc: HBcAg'nin spesifik antikorudur. HBc'ye karşı gelişen antikorlar, sınıf IgM ve IgG'dir. Virüsü nötralize etmezler. IgM'nin varlığı akut enfeksiyonu tanımlar. IgM olmaksızın IgG, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonlarda mevcut olabilir. Anti-HBc testi, önceden enfekte olmuş kişileri (iyileşmiş ya da kronik) tanımlar, ancak taşıyıcı olanlarla olmayanları ayırt edemez.
HBeAg: 3. ve 6. haftalar arası ortaya çıkan HBeAg, en bulaşıcı döneminde akut enfeksiyonu belirtir ve hastanın bulaştırıcı olduğu anlamına gelir. Bu virolojik belirtecin 10 haftadan uzun süre bulunmaya devam etmesi, kronik enfeksiyonun geliştiğini gösterir. HBeAg, rölatif olarak yüksek infektivitenin ve viral replikasyonun göstergesidir.	Anti-HBe: HBeAg'ne karşı oluşan spesifik antikordur. Enfeksiyonun akut evresi boyunca e antijeninden e antikoruna serokonversiyon, hastalığın sona erdiğinin işaretidir. HBsAg ve anti-HBs'nin yokluğunda, anti-HBc ile birlikte kandaki varlığı, düşük bulaşıcılığı ve iyileşmeyi belirtir.
HBV DNA: HBV DNA, HBV replikasyonunun düzeyini belirtir; tedavi yanıtının başlıca virolojik göstergesidir.	

2.5.2.2. Epidemiyoloji

HBV, enfekte kan veya diğer vücut sıvılarına parenteral, perkutanöz veya mukozal maruziyet sonucu bulaşmaktadır^{79,81,91,92,96} ve tanımlanmış dört ana bulaşma yolu vardır: (1) enfekte kan veya diğer vücut sıvılarına parenteral (perkutan) temas, (2) anneden doğum sırasında bebeğe geçiş (perinatal – vertikal), (3) cinsel ilişki ve (4) enfekte kişilerle cinsel olmayan yakın temas (horizontal)^{91,93,94,96}. HBV, normalde mukozayı geçerken, deri bariyerlerini geçemez. Bu bariyerde, küçük ve önemsiz de olsa çatlak, kesik veya tahrişler bulaşma için gereklidir^{79,91}. HBV, tüm vücut sıvılarında bulunmakla birlikte, sadece kan, tükürük, semen ve servikal sekresyonların enfeksiyöz olduğu gösterilmiştir^{82,91,92,96,97}. Hepatit B enfeksiyonunun risk gruplarını, HBV ile enfekte anneden doğan bebekler; enfekte kişilerle cinsel/ev içi temastaki kişiler ve aile üyeleri; çoğul transfüzyon yapılan hastalar ve hemodiyaliz hastaları⁹⁸, damar içi madde bağımlıları⁸¹; dövme, akupunktur veya piercing yaptıranlar; enfekte kan ile temastaki sağlık personeli⁷⁹; erkek eşcinseller, çok eşliler veya çok eşli kişilerle birlikte olanlar⁹⁹; zihinsel gelişme geriliği olanlar ve onların bakımevlerinde çalışanlar oluşturmaktadır^{75,82,91-93,100}.

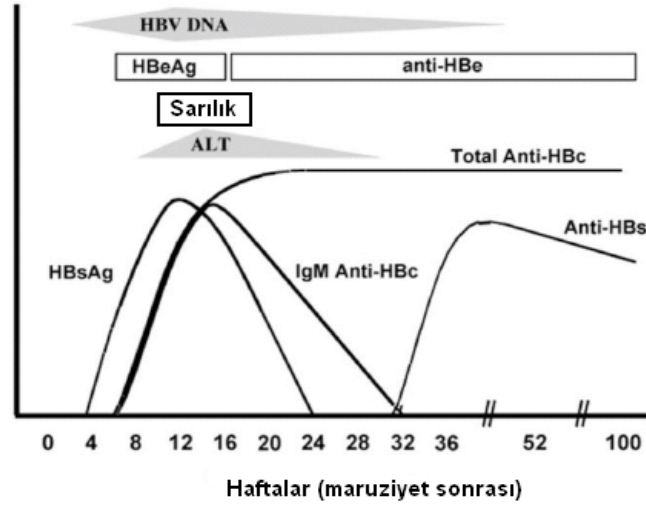
Populasyonların seropozitif HBsAg oranlarına göre dünya, HBV enfeksiyonunun prevalansinin yüksek ($\geq 8\%$), orta ($2-7\%$) ve düşük ($< 2\%$) olduğu bölgeler olarak üçe ayrılabilir^{78,79,91,96}. Yüksek endemik bölgelerde (Güneydoğu Asya, tropikal Afrika, Amazon Havzası) başlıca bulaşma yolu, maternal ve perinatal enfeksiyondur. Türkiye'nin de içinde bulunduğu orta derecede endemik bölgelerde (Güney Avrupa, Orta Doğu, Akdeniz, Rusya, Japonya, Orta Asya ve bazı Güney Amerika ülkeleri) hastalık, sıklıkla çocuklarda ve yetişkinlerde görülürken, perkutan bulaşma yaygındır. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa, Kanada, Avustralya gibi düşük endemisiteye sahip ülkelerde ise daha çok yetişkinlerde cinsel ve perkutan

yolla bulaşma söz konusudur^{75,78,79,91,96,101}. Birçok ülkede HBV aşısının ulusal aşı takvimine girmesiyle, HBV taşıyıcılığı yüksek prevalanstan düşük prevalansa indirilmiştir^{91,92}.

Akut HBV enfeksiyonu, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülürken^{81,100}; mevsimsel bir eğilim göstermemektedir⁹¹.

2.5.2.3. Patogenez ve Konak İmmün Yanıtı

HBV, sadece karaciğerde replike olur, ancak ekstrahepatik dokularda bulunur⁷⁵. Normal karaciğer histolojisi ve patolojisine sahip inaktif hepatit B taşıyıcılarının (hepatositlerinde çok miktarda HBsAg bulunan) varlığı, HBV'nin hepatositlere doğrudan sitopatik olmadığını göstermektedir. Akut karaciğer hasarı ve varolan HBV enfeksiyonunun klirensi, muhtemelen, özellikle sitotoksik T-lenfositlerinin (CTLs)¹⁰² görev aldığı virüs-spesifik hücresel immün yanıtı dayanmaktadır^{75,91-93}. Serbestçe kanda dolaşan viral partiküllerin nötralizasyonundan çoğunlukla, antijen-spesifik B hücrelerinden türemiş plazma hücreleri tarafından salgılanan antikorlar sorumludur⁹¹.



Şekil 1: Akut hepatit B'nin klinik seyri ve serolojik profili (104 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir).

IgM anti-HBc (HBcAg'nine karşı oluşan immünglobulin M antikoru), saptanan ilk antikordur, genellikle HBsAg'nin ortaya çıkışıyla birlikte 1 ay içinde ve ALT (alanin aminotransferaz) artışından 1-2 hafta öncesinde görülür. İyileşme süresi boyunca, IgG anti-HBc titresi yükselirken, IgM anti-HBc titresi düşer. Enfeksiyon sona ererken, anti-HBe (HBeAg'ne karşı oluşan antikor), HBeAg'nin yerini alır ve HBsAg'nin kayboluşunu, yüzey antikorunun (anti-HBs) gelişimi takip eder^{75,79,91-93}.

2.5.2.4. Klinik ve Tanı

Akut dönem boyunca klinik tablo, subklinik ya da anikterik hepatitten (akut enfeksiyonlu hastaların 2/3'si)¹⁰³ ikterik ve bazı vakalarda fulminan hepatite kadar geniş bir spektrumda görülmektedir^{78,91,92}. Akut viral hepatitin ayırıcı özelliği, serum aminotransferaz aktivitelerinin dikkat çekici düzeydeki artışıdır^{91,93}. Virüsün bulaşma dozu ve enfekte olan kişinin yaşı, akut veya kronik hepatit B'nin şiddeti ile ilişkili olması

açısından, önemli faktörlerdir⁹¹. Çocuklarda nadiren akut klinik hastalık gelişirken, yetişkinlerde hastalığın semptomatik seyretmesi daha muhtemeldir^{91,92}.

İnkübasyon periyodu genellikle 45 ile 120 gün (ortalama 60-90 gün) arasında değişmektedir¹⁷. Klinik hastalarda hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir ve prodromal (preikterik) evrede yorgunluk, iştahsızlık, abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, bazen artralji ve döküntü gibi hastalığa özgü olmayan belirtiler görülür. Ateş olmayabilir ya da hafif derecede çıkar. İlk semptomların ortaya çıkışından itibaren 10 gün içinde ikterik evre başlar. Bu evrede koyu renkli idrar; dışkı renginin açılması; mukozalarda, konjunktivalarda, göz akında ve ciltte sarımsı renk değişikliği gözlenir. Belirtilere hepatomegali ve splenomegali eşlik eder⁹¹⁻⁹⁴. 4-12 hafta sonra sarılık ortadan kalkar ve yetişkinlerin %95'inde koruyucu antikorların (anti-HBs) gelişimiyle birlikte iyileşme meydana gelir. Yetişkin yaşta hastalığa yakalananların %5-10'unda ve neonatal enfeksiyon vakalarının %90'ında HBV enfeksiyonu kronik hale gelmektedir^{78,91,92}. Hastaların %10-20'sinde, geçici serum hastalığı-benzeri sendrom, poliarterit nodosa, membranöz glomerülonefrit ve çocukluk papular akrodermatiti gibi ekstrahepatik belirtiler görülmektedir. Akut hepatit B'li vakaların %1'inde de, akut karaciğer yetmezliğine ilerleyen ve genellikle fatal olan fulminan hepatit gelişmektedir^{91,92}.

Akut hepatit B'nin tanısı, serumda HBsAg ve IgM anti-HBc'nin tespitiyle doğrulanmaktadır^{81,91}. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik ayırıcı özelliğidir, semptomlar başlamadan birkaç hafta kadar öncesinde serumda saptanabilmekte ve aylar sonra bile varlığını sürdürmektedir. RIA, EIA ve ELISA yöntemleriyle tespit edilmektedir. IgM anti-HBc ise, akut HBV enfeksiyonunun kanıtı olarak kabul edilmektedir^{78,91,92}.

2.6. Kabakulak (*Mumps*; ICD-10 kodu: B26)

Parotis bezlerinden birinin veya her ikisinin ağrılı şişmesiyle ve bazen de diğer tükürük bezlerini, menenjeri, pankreası ve gonadları da tutmasıyla kendini gösteren, akut, sistemik ve bulaşıcı bir viral enfeksiyon hastalığıdır^{14,105}.

2.6.1. Etiyoloji ve Patogenez

Kabakulak virüsü, başlıca çocuklarda ve adölesanlarda kabakulak enfeksiyonuna neden olan Paramyxoviridae ailesindeki Rubulavirus cinsine ait, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür^{106,107}. Bilinen tek hastalık kaynağı ise insanlardır^{14,108-110}. Kabakulak oldukça bulaşıcıdır ve bulaşma doğrudan temas, damlacık yayılımı ve kontamine eşyaların kullanılması yoluyla olur^{105,108-110}. Kuluçka dönemi yaklaşık 15-24 gündür (ortalama 19 gün)¹⁰⁸. Enfekte hastaların en çok bulaşıcı olduğu dönem, klinik semptomların görülmesinden 1-2 gün öncesiyle birkaç gün sonrasındır. Virüs, klinik belirtilerin başlamasından 7 gün öncesine ve 9 gün sonrasına kadar tükürükten izole edilebilir¹¹¹.

Üst solunum yolları mukozasında virüsün inokulasyonu ve replikasyonu viremiye yol açar^{105,112}. Enfeksiyon solunum kanalında lokalize kalabildiği gibi diğer organlara da yayılabilir. Parotisler en çok etkilenen organlardır, ancak parotit, kabakulak enfeksiyonu için öncelikli veya zorunlu bir adım değildir. MSS (merkezî sinir sistemi), idrar yolları ve genital organlar da etkilenebilir¹¹².

2.6.2. Epidemiyoloji

Canlı-atenüe kabakulak aşısının 1967'de geliştirilmesinden önce kabakulağın; en çok 5-9 yaş arası çocuklarda ortaya çıkan bir hastalık olduğu¹¹⁰, aseptik menenjit ve sensoröral işitme kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak sayıldığı^{113,114} ve her 2-5 yılda bir epidemiler ile seyrettiği bilinmektedir¹¹⁰. Aşılamanın geniş çapta uygulanmasıyla birlikte hastalığın insidansının büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir¹¹⁵. ABD'de 1968 yılında 185691 kabakulak vakası bildirilmişken, bu sayı 2001 yılında 266'ya düşmüştür¹⁰⁵. Ancak immünizasyonun yapılmadığı ülkelerde insidans hâlâ yüksektir¹¹⁵. Ilıman iklimlerde kabakulak, en çok kış sonu ve ilkbaharın başında, en az da yazın görülmektedir. Bu özelliği ile büyük oranda mevsimsellik gösteren bir hastalıktır⁷. Kabakulak enfeksiyonunun görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında bir farklılık olmamasına rağmen, erkeklerde komplikasyonların belirme olasılığı daha yüksektir¹¹⁶.

Kitlesele aşılama programlarının uygulanmasından önce kabakulak yukarıda da belirtildiği gibi, 5-9 yaşındaki çocukları etkilemekteyken; son zamanlarda özellikle İngiltere ve Amerika'da görülen salgınlarda çocuklardan ziyade gençleri ve yetişkinleri etkilediği gözlenmektedir¹¹⁷⁻¹²⁰. İngiltere'de 2004 yılında geniş çaplı bir salgın baş göstermiş ve 2005'de, çoğu üniversiteye giden gençlerden oluşan yaklaşık 56000 vaka bildirilmiştir. Kabakulağın genç ve yetişkin hastalarda çocuk hastalara göre daha şiddetli seyrettiği göz önüne alındığında, hastalığın tercih ettiği yaş grubunda görülen bu değişim klinik açıdan önemlidir¹¹⁷.

2.6.3. Klinik ve Tanı

DSÖ ve CDC'ye göre klinik vaka tanımı şu şekildedir: *Görünürde başka bir neden olmaksızın iki gün veya daha uzun süren, tek ya da çift taraflı olarak parotis veya diğer salgı bezlerinin kendi kendini sınırlayan ağrılı şişliğiyle karakterize akut başlangıçlı hastalık*^{113,121}.

Olguların yaklaşık 1/3'ü asemptomatik gelişir^{14,106}. Prodromal dönem hafif ateş, iştahsızlık, miyalji, halsizlik ve baş ağrısı gibi hastalığa özgü olmayan semptomları içerir^{14,105,110}. Parotisin şişmesi semptomatik vakaların %95'inde görülür¹⁰⁶. Eğer parotit gelişmişse genellikle bilateralidir¹⁴. Hasta çoğu kez kulak ağrısından yakınır ve yemek yemede, yutmada ve konuşmada zorluk çeker. Parotislerin palpasyonunda hassasiyet bulunur^{105,110}. Şişen bez görünür hale gelir ve 1-2 gün içinde maksimum büyüklüğüne ulaşır¹¹⁰. Daha sonra semptomlar, kademeli olarak azalır ve 1 haftada kaybolur¹⁰⁵.

Hastalık sonrası meydana gelen komplikasyonlar ciddi olabilir. Puberte sonrası genç erkeklerin %20'sinde orşit (genellikle tek taraflı), puberte sonrası genç kadınların %5'inde ooforit gelişebilir. Hastaların %15'inde aseptik menenjit ve 6000'ininde 1 ensefalit görülebilir. Kalıcı tek taraflı sağırılığın görülme sıklığı ise 15 000'de 1'dir. Ayrıca pankreatit, artrit, miyokardit ve gebeliğin ilk 3 ayında artmış düşük tehlikesi gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir^{106,117,122-124}.

Klinik tanı kabakulak salgını veya epidemi durumunda parotit ile kolaylıkla konur^{14,110}. Laboratuvar tanısı tükürük, BOS ve idrardan virüsü hücre kültürlerinde izole ederek veya antikör titresinde 4 kat veya daha fazla artışı saptayarak, ELISA ile kabakulak virüsü-IgM'yi tespit ederek

veya zarf antikorlarını CF (compleman fixation) testi ile belirleyerek konulur¹⁴.

2.7. Kuduz Riskli Temas (Şüpheli Isırık, Kuduza temas ve maruz kalma, *Contact with and exposure to rabies*; ICD-10 kodu: Z20.3)

İnsanın herhangi bir vahşi veya evcil etobur hayvan tarafından ısırılması; tırmalanması ya da açık yara, kesi, müköz membranlarının hayvanın tükürük, salya veya diğer nöral doku gibi potansiyel enfekte olabilecek materyalleriyle teması, kuduz riskli temas (şüpheli ısırık) olarak tanımlanmaktadır¹²⁵. Kuduz ise, MSS'ne özgü nörotrop bir virüs (Kuduz virüsü) tarafından oluşturulan, tüm sıcakkanlı hayvanları etkileyebilen ve bir kez semptomlar geliştiğinde hemen her zaman ölümcül olan zoonotik bir virüs ensefalitidir^{14,126}.

2.7.1. Etiyoloji

Kuduz virüsü (Rabies virus); Rhabdoviridae ailesinin Lyssavirus cinsine ait, mermi şeklinde, zarflı, tek sarmallı negatif bir RNA virüsüdür¹²⁶⁻¹²⁹. Sitoplazmada replike olur¹⁴. Kuduz virüsü genomu; nükleoprotein N, matriks protein M, fosfoprotein P, glikoprotein G ve polimeraz L olmak üzere 5 tür proteini kodlar¹²⁷⁻¹³⁰. Virüs pH 3'ün altı ve pH 11'in üstünde dayanıksızdır ve ultraviyole, güneş ışınları, kurutma, formalin, eter ve deterjanlarla inaktive olur¹²⁸.

Enfekte hayvanın tükürüğünde bulunan kuduz virüsü sağlam deriyi geçemez ve virüsün organizmaya girişi, yara (ısıрма veya açık yarayı yalama) ya da doğrudan mukozal yüzeyler ile teması üzerinden gerçekleşir^{130,131}. Virüs, ardından inokulasyon yerindeki kaslarda replike

olur^{127,128}; periferik sinirlere girer ve duyusal sinir liflerinde retrograd aksoplazmik taşınım ile MSS'ne ulaşır¹³⁰. Burada çoğalır ve medulla spinalis ile diğer MSS dokularını enfekte eder (ensefalit gelişimi)^{14,128}. Daha sonra periferik sinirlerde anterograd aksoplazmik taşınım ile¹³⁰ merkezden uzaklaşarak tükrük bezlerine ve diğer dokulara (adrenal medulla, akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kasları, kalp gibi) yayılır^{127,128,130}.

Kuduzun MSS'ndeki en karakteristik patolojik bulgusu; nöronlarda *Negri cisimcikleri* denilen sitoplazmik inklüzyonların oluşumudur¹²⁷; ancak kuduz olgularının yalnızca %75-80'ininde gözlenmektedir^{14,127}.

2.7.2. Epidemiyoloji

Kuduz, dünya genelinde görülen bir hastalıktır^{132,133} ve hâlâ dünyanın birçok bölgesinde önemli bir halk sağlığı sorunudur¹³⁴. DSÖ'ye göre dünyada her yıl 55.000'den fazla kişi kuduzdan ölmektedir^{128,132}. Tüm sıcakkanlı hayvanlar kuduz virüsü ile enfekte olabilmekle birlikte, kuduz virüsüne karşı aynı oranda hassas değildirler. Örneğin kurtlar, tilkiler, çakallar ve yarasalar en hassas grubu oluştururken, köpekler orta hassas grupta yer alırlar¹²⁵. Buna rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kuduz ve kuduz riskli temas olgularının en önemli rezervuarı köpeklerdir ve evcil hayvan kuduzu ilk sırada yer almaktadır.^{125,132} Gelişmiş ülkelerde ise insan ve evcil hayvan kuduzuna hemen hemen hiç rastlanmazken, ortaya çıkan kuduz olguları çoğunlukla vahşi hayvan kaynaklıdır¹²⁵. Japonya, Yeni Zelanda, Avustralya, İngiltere, Norveç, Yunanistan, Portekiz, İsveç gibi bazı ada ülkeleri ve gelişmiş ülkelerde kuduz tamamen eradike edilmiştir^{125,133}. Türkiye'de ise kuduz olgularının büyük çoğunluğu evcil hayvan kaynaklıdır ve kuduz riskli temas olgularının %75'inden

köpekler sorumludur¹²⁵. Ayrıca Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesi'nde sokak köpeği kaynaklı kuduz olgularının görüldüğü tek ülkedir^{51,135}. 1990'lı yılların başından bu yana, insan kuduzu olgularında belirgin bir azalma söz konusudur. 1987-1994 yılları arasında 48, 1994-2002 yılları arasında 24 olgu bildirilmiş⁶⁶, 2005 yılında hiç olgu saptanmamıştır. Ancak kuduz riskli temas olgularında bir azalma görülmemektedir. Aksine son yıllarda artma eğilimindedir^{41,134-136}. Her yıl yaklaşık 100.000 kuduz riskli temas olgusu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmektedir^{51,134} ve bunların büyük bir kısmı Ankara, İstanbul, İzmir gibi yoğun nüfuslu kentlerde görülmektedir¹³⁴. Bu sebeple başıboş sokak hayvanlarından kaynaklanan kuduz riskli temas, ülkemizin önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir^{135,136}. Aynı zamanda, bu durumun ekonomik boyutu da büyük önem taşımaktadır. Örneğin, 2005 yılındaki kuduz profilaksi giderleri (aşı ve antiserum) yaklaşık 6 milyon dolar civarındadır¹³⁵. Kuduzun kontrol altına alınabilmesi için köpeklerde aşılamanın yapılması ve bunun için DSÖ'ye göre bir popülasyondaki köpeklerin en az % 70'inin aşılması gereklidir^{134,135}. Kılıç ve ark.'larının çalışmasına göre, şüpheli ısırık en çok yaz ve sonbahar mevsimlerinde meydana gelmektedir. En sık görülen ay Temmuz, en az görülen aylar Şubat ve Mart'tır¹³¹. Kuduz ve kuduz riskli temasın sıklıkla 15 yaş altı çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir¹³⁰⁻¹³².

2.7.3. Klinik ve Tanı

Kuduzun inkübasyon süresi genellikle 20-90 gündür¹²; ancak nadir olmakla birlikte en kısa kuluçka süresi 4 gün en uzun 19 yıl olan vakalar bildirilmiştir¹²⁵. Bu süre organizmaya giren virüs miktarına, virülansına, konağın savunma mekanizmasına, inokulasyon yerinin MSS'ne yakınlığına ve bölgedeki sinir dokusunun sıklığına göre değişmektedir^{125,127,130}. İnsan kuduz enfeksiyonunun; hidrofobi, deliryum, ajitasyon ile seyreden hiperaktif ("*furious*") form ve daha nadir görülen

paralitik (“*dump*”) form olmak üzere iki ayrı klinik tablosu vardır^{125,128}. Semptomların başlamasından sonra 7-10 gün içinde yoğun bakım desteği yapılmazsa, koma ve solunum yetmezliğine bağlı ölüm kaçınılmazdır⁵¹. Tablo 4’te^{14,125,127} kuduzun klinik belirti ve bulguları özetlenmiştir.

Tablo 4: Kuduzun evreleri ve klinik bulgular

Hastalık evresi	Süre	Belirti ve Bulgular
İnkübasyon dönemi	Genellikle 20-90 gün	Asemptomatik
Prodromal dönem	2-10 gün	Ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı, ısırılan yerde ağrı veya parestezi, letarji
Akut nörolojik (ensefalitik) dönem	2-7 gün	Konfüzyon, deliryum, halüsinasyon, hidrofobi, faringeal spazm, anksiyete, hiperreaktivite, konvülsiyon
Koma, Ölüm	0-14 gün	Hipoventilasyon, apne, hipotansiyon, kardiyak aritmi, respiratuvar arrest, kardiyak arrest

İnkübasyon periyodu oldukça uzun olan bu viral hastalığın teşhisi, değişik metotlarla yapılmaktadır¹²⁵. Ensenin saç folikülleri çevresinden alınan sinir dokusu örneklerinde, kornea sürüntülerinde veya post-mortem örneklerde (özellikle beyin dokusu) DFA (direct fluorescent antibody) ile kuduz virüsü antijenlerinin saptanması; hastaya ait beyin dokusu, tükürük veya BOS örneklerinden (deney hayvanlarında veya hücre kültürlerinde) kuduz virüsü izolasyonu; aşısız bir kişide, serum veya BOS’ta RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test) ile $\geq 1/5$ titrede (tam nötralizasyon) nötralizan antikorların saptanması; post-mortem veya ante-mortem hasta örneklerinde (beyin dokusu, cilt, kornea veya tükürük) PCR tekniği ile kuduz virüsü genomik sekanslarının belirlenmesi, kuduz tanısı için laboratuvar kriterleridir⁵¹.

2.8. Streptokokal Anjin (Streptokokal farenjit, Streptokokal Boğaz Ağrısı, *Streptococcal pharyngitis*, *Streptococcal sore throat*; ICD-10 kodu: J02.0)

Streptokokal anjin (farenjit/tonsillofarenjit), A grubu beta hemolitik streptokokların (*Streptococcus pyogenes*) neden olduğu, orofarenksin ve/veya nazofarenksin akut enfeksiyonudur¹³⁷⁻¹³⁹.

2.8.1. Etiyoloji

Streptokoklar; kolon morfolojileri, hemoliz özellikleri, biyokimyasal reaksiyonları ve serolojik özgüllükleri temel alınarak sınıflandırılmaktadır. Kanlı agardaki hemoliz tiplerine göre β -hemolitik (belirgin, tam hemoliz oluşturan), α -hemolitik (kısmî hemoliz yapan) ve γ -hemolitik (hemoliz oluşturmayan) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar¹⁴⁰. β -hemolitik streptokoklar, hücre duvarı antijenlerinin, spesifik antiserum ile reaksiyonuna dayanarak da serolojik olarak gruplandırılmaktadır (Lancefield)¹⁴¹. Hastalık etkeni ise, *Streptococcus pyogenes*'dir (Lancefield A grubu beta hemolitik streptokoklar; AGBHS). Bu organizmalar; Gram pozitif, hareketsiz, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob (bazıları zorunlu anaerob), zincir yapan, küre veya ovoid biçimli bakterilerdir ve AGBHS'lerin hyalüronik asit kapsülleri vardır¹⁴⁰⁻¹⁴³. Bazen C ve G grubu beta hemolitik streptokoklar da farenjite sebep olmaktadır^{139,141,142,144}.

2.8.2. Patogenez

AGBHS'lerin, hastalığın patogenezinde ve konağın immün yanıtında önemli rol oynayan virülans faktörleri; M proteini, lipoteikoik asit,

hyalüronik asidi ve streptokinaz, DNaz, proteaz, streptolizin O ve S, pirojenik ekzotoksinler A, B ve C gibi çok sayıda ekstraselüler ürünleri içermektedir¹³⁹⁻¹⁴³. M proteini, AGBHS'lerin başlıca somatik virülans faktörüdür ve fibriler yapıda yüzey proteinidir^{141,142}. AGBHS'ler, M proteini molekülündeki antijenik farklılıklara göre serotiplere ve bu molekülü kodlayan *emm* genindeki nükleotit farklılıklarına göre de genotiplere ayrılabilir¹⁴². M proteini, PMN lökositler tarafından fagositoza karşı dirençte¹⁴¹⁻¹⁴³ ve aynı zamanda lipoteikoik asitle birlikte de insan epitel hücreleri yüzeyine yapışmada (kolonizasyon) görevlidir^{142,143}. Bu antifagositik etkinin kısmen de olsa, plazma fibrinojeninin M proteinine bağlanması sonucu kompleman aktivasyonunun inhibisyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir¹⁴¹⁻¹⁴³. Streptokokal enfeksiyonun sonucu olarak, M proteinine karşı gelişen opsonik antikorlar, yalnızca aynı M tipine özgü koruyucu bağışıklık kazandırır¹⁴⁰⁻¹⁴². Hyalüronik asit kapsülün çok miktarda üretimi, bakteri kolonilerine karakteristik mukoid görünümünü vermektedir. Kapsüler polisakkarid aynı zamanda, organizmayı fagositoza karşı korumada önemli bir rol oynamaktadır. Hyalüronik asit kapsül, insan bağ dokusuna kimyasal olarak oldukça benzediği için M proteininin aksine, zayıf immünojendir^{141,142} ve kendisine karşı antikor gelişimi insanlarda gösterilmemiştir¹⁴². Streptolizin O (antijenik) ve S, hücre membranı hasarı ve organizmanın oluşturduğu hemolizden sorumludur^{141,142}.

2.8.3. Epidemiyoloji

Streptokokal anjin, her yaşta görülebilen bir hastalık olmasına rağmen, en yaygın bakteriyel çocukluk çağı enfeksiyonlarından biridir ve tüm tonsillofarenjit olgularının çocuklarda %15-%30'u^{139,145,146}, yetişkenlerde ise yaklaşık %10'u AGBHS kökenlidir^{139,145}. Sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda, en çok da okulun ilk yıllarında meydana gelmektedir^{142,145,147}. Üç yaşın altındaki çocuklarda nadiren

rastlanmaktadır^{141,142,146,147}. Carapetis ve ark.'larının araştırmalarına göre, her yıl yaklaşık olarak 616 milyon streptokokal farenjit vakası ortaya çıkmaktadır¹⁴⁸. Hastalık, çoğunlukla tükrük ve nazal sekresyon damlacıkları yoluyla olmak üzere, başlıca doğrudan insandan insana temasla yayılmaktadır. Gıda ve su kaynaklı salgınlar¹⁴⁹ da bildirilmiştir^{141,142,150}. Aile içi yayılımla sık karřılařılmaktadır¹⁵⁰. Okullar, asker birlikler gibi kalabalık yerler bulaşmayı kolaylařtırmaktadır¹⁴². Tedavi görmeyen olgular, hastalığın akut fazı ve sonrasında da 1 hafta boyunca bulaşıcıdır^{142,150,151}. Aseptomatik taşıyıcıların bu organizmaları, akut olarak enfekte kişilere göre yakın temasla bulaştırması daha az olasıdır¹⁵⁰.

Streptokokal anjin, en sık kiş aylarında¹⁵² ve ilkbaharın erken dönemlerinde grlmektedir^{139,147}. İnsidansı Eylül ayında artmaya başlar, kişin en yüksek seviyeye ulaşır, yazın ise en alt seviyeye dřer¹⁵⁰.

2.8.4. Klinik ve Tanı

İnkübasyon süresi 1-4 gün kadardır¹⁴¹. Streptokokal anjin, ani başlangıçlı boğaz ağrısı ve ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) ile kendini gösterir. Beraberinde de üşüme-titrete, baş ağrısı, odinofaji, miyalji, kırıklık ve bazen çocuklarda bulantı, kusma ve abdominal ağrı eşlik eder. Fiziksel bulgular arasında farenks ve tonsillerde eritem, dem, şişlik; farenksin posterior kısmının lenfoid hiperplazisi; tonsillofarengeal eksüda ve hassas anterior servikal adenopati yer almaktadır. Her hastada tüm belirti ve bulgulara rastlanmayabilir. Streptokokal anjinde öksürük, nezle, rinore ve konjunktivit görülmez. Bu gibi belirtilerin görülmesi akla viral kaynaklı farenjiti getirmelidir^{139,141,142,150}. Süpüratif komplikasyonların yokluğunda hastalık kendi kendini sınırlayıcıdır. Ateş, 3-5 gün içinde azalır ve tüm

semptomlar bir haftada geçer. Uygun antibiyotik tedavisi (penisilin) ateş, toksisite ve infektivitenin süresini kısaltır¹⁴².

Antibiyotik ile tedavi edilmiş olgularda nadiren, AGBHS enfeksiyonu sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Peritonsiller veya retrofarengeal apse, bakteriyemi, servikal lenfadeniti, endokardit, mastoidit, sinüzit ve otitis media gibi süpüratif komplikasyonlar ve akut romatizmal ateş, poststreptokokal glomerulonefrit gibi de süpüratif olmayan komplikasyonlar meydana gelebilmektedir^{141,142}.

Streptokokal anjinin tanısı için en spesifik ve duyarlı yöntem olan boğaz kültürü (kanlı agar plaklarda) altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun sürede (bir gece ya da daha uzun) sonuç vermesi ve akut enfeksiyon ile asemptomatik taşıyıcılığı ayırt edememesi dezavantajlarıdır^{141,142}. Boğaz kültürünün aksine birkaç dakikada sonuç veren hızlı tanı testleri (hızlı antijen saptayan testler, *rapid antigen detection tests*; *RADTs*), doğrudan boğaz sürüntüsünden A grubu streptokokal karbohidrat antijenlerinin varlığını saptar. Özgüllükleri oldukça yüksektir ($\geq 95\%$), bu yüzden bu testlerle elde edilen pozitif sonuç teşhis için yeterlidir. Ancak duyarlılıkları kullanılan teste bağlı olarak değişmekle birlikte, boğaz kültürüne göre daha azdır ve test sonucu negatif olduğunda boğaz kültürüyle doğrulanmalıdır^{141,142,153,154}. RADT'lerde kullanılan yöntemlerden son yıllarda uygulanan optik immunassay (OIA)'ın duyarlılığının ise boğaz kültürününkine denk olabileceğine dair yayınlar mevcuttur^{141,142,155}.

2.9. Kızıl (*Scarlet Fever, Scarletina*; ICD-10 kodu: A38)

Pirojenik ekzotoksin (eritrojenik toksin) salgılayan streptokokların neden olduğu, farenjiti takiben tipik bir eritematöz döküntü ile seyreden bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır^{14,16}.

2.9.1. Etiyoloji

Kızıl hastalığına, A grubu β hemolitik streptokokların (*Streptococcus pyogenes*) pirojenik ekzotoksin A, B ve C'den birini veya daha fazlasını üretebilen suşları yol açar. Bu suşların salgıladıkları eritrojenik toksinlerin de kızıla ilişkin karakteristik döküntülerden sorumlu olduğu bilinmektedir^{14,141,142}. Bu hastalık, genellikle farenjiyel enfeksiyonlara bağlansa da; nadiren streptokokların neden olduğu deri, cerrahi yara enfeksiyonları veya puerperal sepsis gibi hastalıkları takiben de görülebilir^{14,142}.

2.9.2. Epidemiyoloji

Kızıl, daha çok ılıman iklime sahip ülkelerde görülmekle birlikte, epidemi oluşturması mevsimler, iklimler ve çevresel koşullar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır^{14,156}. II. Dünya Savaşı'ndan sonra antibiyotiklerin geliştirilmesi sonucu kolaylıkla kontrol edilebilir bir hastalık olmuştur ve son 30 yıldır da Batı ülkelerinde nadiren görülmektedir^{157,158}.

Hastalık, tükürük veya nazal sekresyon damlacıkları yoluyla doğrudan kişiden kişiye temasla bulaşır^{142,156}. Daha çok çocuklarda ve 15 yaşından küçük adölesanlarda, özellikle 2-10 yaş arasında ortaya çıkar, 5 yaş civarında da en yüksek seviyeye ulaşır^{14,141,158-160}. Ayrıca, yetişkinlere kontamine gıdalarla da bulaşmaktadır¹⁶¹. Cinsiyet eğilimi göstermediği

düşünülse de, bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre daha çok görüldüğü bildirilmiştir^{158,159,162}.

2.9.3. Klinik ve Tanı

Kızıl semptomları, farenjitinkilerle aynıdır. Ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve döküntülerle karakterizedir. Difüze, basmakla solabilen eritem, tipik olarak hastalığın 1.-2. günü göğsün üst kısmında başlar ve ardından gövdenin kalan kısımlarına ve ekstremitelere yayılır. Avuç içleri ve ayak tabanlarında genellikle görülmez. Döküntüler, deriye zımpara kâğıdı hissi verir. Yüz kızarıklık olmasına karşın ağız çevresi soluktur. Koltuk atları, dirsek içleri, kasıklar gibi derinin kıvrım yerlerinde koyu kırmızı çigiler ortaya çıkar (Pastia çizgileri). Eksudatif farenjit ve tonsilitin bulgularına ilaveten hastalar, damaklarında enanem gösterirler. Dil başlangıçta, kırmızı papillerin görülebildiği beyaz bir örtüyle kaplıdır (beyaz çilek dili). Sonradan örtü kaybolur ve koyu kırmızı bir görünüm alır (kırmızı çilek dili). Genellikle bir haftada döküntüler solar ve birkaç hafta sürecektir geniş deskuamasyon (soyuntu) başlar^{14,141,142}.

Ateş, tonsilit ve döküntü kızıl tanısı için yeterli olmakla birlikte, boğaz kültüründe A grubu β hemolitik streptokoklar gösterilmelidir. Tipik soyuntu ve serumda ASO (anti streptolizin O) titresi yüksekliğinin saptanması geriye dönük tanı koymada yardımcıdır¹⁴.

Kızıl hastalığı sonrası akut romatizmal ateş, sarılık, akut glomerülonefrit gibi komplikasyonlar görülebilir, ancak bu hastalığın tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasından beri bu gibi durumlarla seyrek karşılaşmaktadır^{14,142}.

2.10. Şarbon (*Antraks, Anthrax*; ICD-10 kodu: A22)

Spor oluşturan bir bakteri türü olan *Bacillus anthracis*'in neden olduğu, memeli hayvanlarda ve insanlarda meydana gelen akut zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır¹⁴.

2.10.1. Bakteriyoloji ve Patogenez

Bacillus cinsine ait olan *Bacillus anthracis*, aerobik veya fakültatif anaerob, endospor oluşturan, hareketsiz, küt uçlu, Gram pozitif, çomak biçimli bir bakteridir. Virülan formları genellikle poli-D-glutamik asitten oluşan polipeptit bir kapsülle çevrilidir¹⁶³⁻¹⁶⁷. Spor oluşumu toprakta gerçekleşir ve sporlar, doğada yıllar boyu canlılığını koruyabilmektedir^{164,166,167}.

B. anthracis'in, toksin kompleksi ve polipeptit kapsül olmak üzere bilinen başlıca iki virülans faktörü vardır. Polipeptit kapsülün bakteriyi fagositozdan korumakla görevli olduğu düşünülmektedir. Toksin kompleksi üç proteinden oluşmaktadır. Bunlar: koruyucu antijen (*protective antigen*, PA) , ödem faktörü (*edema factor*, EF) ve letal faktör (*lethal factor*, LF) dür. EF ve LF biyolojik aktiviteleri için PA'ya ihtiyaç duyarlar^{163,164,166,167}. Bu proteinler tek başlarına toksik değildirler, ancak birbirleriyle sinerjik olarak etkileşirler^{163,168,169}. LF ve EF'nin PA'yla olan ayrı ayrı kombinasyonlarının (sırasıyla *letal toksin* ve *ödem toksini*) gibi şarbonun karakteristik semptomlarından ve ölümden sorumlu olduğu kabul edilmektedir¹⁶³⁻¹⁶⁸.

Şarbon sporları organizmaya, deri, mukozal membranlar ve solunum yollarından girerler¹⁴. Sporların deriye inokulasyonu ya da önceden var olan kesik veya abrazyonların kontaminasyonu, vejetatif

çoğalmalarına yol açar ve sonucunda da deri lezyonları gelişir^{163,169}. Çok sayıda sporun inhalasyonu, alveolar makrofajlar tarafından fagositozlarına neden olur, sonrasında medistinal lenf bezlerine taşınırlar. Medistinal genişlemeyi takiben sıklıkla bakteriyemi meydana gelir^{163,164,169}. Barsak şarbonu, çok sayıda basil veya sporları içeren kontamine etlerin sindiriminden kaynaklanır. İnokulasyon noktasında ülserasyon gelişir ve lokal ödemin etrafındaki lenf bezlerinde kanama meydana gelir^{163,165,169}.

2.10.2. Epidemiyoloji

Şarbon hastalığının insanlar için asıl kaynağı, otlanırken şarbon sporlarını tüketen, otçul hayvanlardır. İnsanlara, enfekte hayvan veya ürünlerine temas sonucu rastlantısal olarak geçer¹⁶³⁻¹⁶⁵. Meslekî maruziyet iki türlü gerçekleşmektedir: (i) endüstriyel olmayan şarbon, çiftçiler, kasaplar, veterinerler gibi enfekte hayvan ölüleriyle temas halindeki kişilerde görülürken; (ii) endüstriyel şarbon ise, hayvan derisi, kemiği, kılı ve yününü işleyen fabrikalarda çalışanlarda ortaya çıkar. Endüstriyel olmayan şarbon, genellikle deri şarbonu olarak kendini gösterir, mevsimsel olmaya yatkındır ve hastalığın bulaştığı hayvanlarda görülen mevsimsel insidansla (iklim koşulları, yağış, nemlilik oranı gibi faktörlere bağlıdır) doğru orantılıdır¹⁶³. Demirdağ ve arkadaşları, deri şarbonu vaka sayısının en çok Ağustos ayında arttığını bildirmişlerdir¹⁷⁰. Endüstriyel olmayan şarbonun diğer bir türü olan sindirim kanalı (barsak) şarbonu ise, enfekte etlerin yenmesiyle geçmektedir. Hastalığın genel olarak insandan insana bulaşmadığı kabul edilmekle birlikte; çok ender de olsa, deri şarbonunun bulaştığına dair örnekler vardır¹⁶³.

Yüksek risk grubundaki insanların ve hayvanların aşılınmasıyla ve endüstriyel hijyenin sağlanmasıyla birlikte, gelişmiş ülkelerde şarbonun insidansı çarpıcı biçimde düşmektedir^{163,171,172}. Ancak,

gelişmekte olan çoğu ülkede hâlâ önemli bir sağlık sorunudur. Batı Afrika dünyada en çok etkilenen bölgedir. Aynı zamanda Asya, Güney Avrupa, Orta Amerika ve Orta Doğu'da da yaygın bir hastalıktır. Avrupa'da en çok Türkiye, Yunanistan ve İspanya'da görülmektedir^{172,173}. En büyük salgın, 1979 ile 1985 yılları arasında Zimbabve'de ortaya çıkmış ve neredeyse tümü deri şarbonu olan 10000'den fazla kişi hastalığa yakalanmıştır^{163,165}.

B. anthracis, birçok özelliğinden ötürü, biyoterörizmde de kullanılmaktadır. Japonya, Amerika, Sovyetler birliği, İngiltere başta olmak üzere birçok ülke şarbonu biyolojik silah olarak denemiştir^{163,164,174}. En son meydana gelen biyoterörist saldırıda, 11 Eylül 2001'den sonra, ABD'nin birçok yerine *B. anthracis* sporu içeren mektuplar gönderilmiş ve 22 kişi şarbona (11 akciğer şarbonu [5 ölü], 11 deri şarbonu) yakalanmıştır^{163-165,175}.

2.10.3. Klinik ve Tanı

Şarbon, insanlarda değişik şekillerde ortaya çıkar. En çok görülen türleri sırasıyla; deri şarbonu (malign püstül), akciğer (inhalasyon) şarbonu ve barsak şarbonudur. Diğer daha az görülen türler ise; şarbon menenjitisi (diğer şarbon türlerinin önemli bir komplikasyonu), şarbon sepsisidir^{165,167,173}.

Deri şarbonu: Klinik tanımı şu şekildedir: *Bir papülden, 2-6 gün içinde, veziküler bir evreye, ardından çevresi ödemli, ortası çökük, siyah bir eskara gelişen ağrısız bir deri lezyonu ile kendini gösteren akut bir hastalık ya da otopsi. Ateş, halsizlik ve lenfadenopati, lezyona eşlik edebilir*¹⁷⁶. Bu hastalık, mesleki maruziyet sonucu veya nadiren de olsa, enfekte hayvan ölüleriyle önceden beslenmiş sineklerin ısırmasıyla bulaşabilir¹⁶³. Deri şarbonu, en sık görülen (%95) şarbon türüdür^{165,173}. Tedavi olmayan

vakalarda ölüm oranı %20 iken, uygun antibiyotik tedavisi görenlerde mortalite %1'den azdır^{164,165}.

Akciğer şarbonu: Klinik tanımı: *Viral solunum hastalığına benzeyen bir prodrom, takiben de siyanoz ve şokla sonuçlanan hipoksi, dispne veya akut solunum güçlüğü ile kendini gösteren akut bir hastalık ya da otopsi. Mediastinal genişleme ya da plevral efüzyonun radyolojik kanıtı yaygındır*¹⁷⁶. Çok sayıda sporun solunmasından sonra, akciğer şarbonunun ilk evresinde hastalarda grip benzeri semptomlar görülür. Birkaç gün sonrasında ikinci evre gözlenir ve ani başlangıçlı, hızla gelişen solunum yetmezliği ortaya çıkar. Hastalar bu evrenin başlamasından itibaren genellikle 24 saat içinde kaybedilir^{2-4,14 163-165,175}.

Barsak şarbonu: Klinik tanımı: *Şiddetli abdominal ağrı ve hassasiyet, bulantı, kusma, kan kusma, kanlı ishal, iştahsızlık, ateş, abdominal şişlik ve sepsis ile kendini gösteren akut bir hastalık ya da otopsi*¹⁷⁶. Barsak şarbonu, gelişmiş ülkelerde çok ender görülmesine rağmen, oldukça yüksek mortalite oranına sahiptir (tahminen %25-60)¹⁶⁵.

Kan ve diğer dokulardan alınan örneklerde, *B. anthracis*'in Gram boyayla boyanması ve kültürü, şarbona tanı koyulmasında yardımcıdır. Kültür her zaman sonuç vermeyebilir, ancak pozitif olduğunda kesindir. Geriye dönük tanının doğrulanmasında serolojik, immünohistokimyasal yöntemler, şarbon spesifik koruyucu antijen için testler ve PCR mevcuttur. Antikorlar ELISA ile saptanabilir^{14,163}.

2.11. Şark Çıbanı (*Kutanöz Layşmanyozisi, Halep Çıbanı, Oriental sore, Cutaneous leishmaniasis*; ICD-10 kodu: B55.1)

Layşmanyozis, *Leishmania* türü protozoonların neden olduğu ve farklı klinik belirtilerle ortaya çıkan hastalıklar topluluğudur. Visseral (kala-azar), kutanöz (şark çıbanı) ve mukokutanöz layşmanyozis olmak üzere temelde üç grupta sınıflandırılmaktadır^{177,178}.

Ülkemizde şark çıbanı olarak bilinen kutanöz layşmanyozis; insanlara *Leishmania tropica* ile enfekte tatarcık (yakarca) sineklerinin (*Phlebotomus sp*) sokmasıyla bulaşan ve iz (skar) bırakarak iyileşen deri lezyonlarıyla karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır⁵¹.

2.11.1. Etiyoloji ve *Leishmania*'ların Yaşam Döngüsü

Şark çıbanının Türkiye'deki asıl etkeni, antroponotik (insan-vektör-insan geçişli)¹³⁵ bir parazit olan *Leishmania tropica*'dır^{51,156}; ancak nadiren de olsa *L. Major*¹⁷⁹ ve *L. infantum*'lu olgulara¹⁸⁰ rastlanmaktadır¹⁸¹. *Leishmania*'lar; Trypanosomatidae ailesine ait, zorunlu hücre içi protozoonlardır¹⁷⁸.

Kutanöz Layşmanyozisin (KL) ortaya çıktığı coğrafi bölgelere ve hastalık etkenlerine göre iki tipi vardır: Eski Dünya (şark çıbanı, halep çıbanı, yıl çıbanı) ve Yeni Dünya (Amerikan) Kutanöz Layşmanyozisi. Başlıca *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* ve ayrıca (nadiren) *L. infantum*/*L. chagasi*, *L. donovani* Eski Dünya Kutanöz Layşmanyozisi'ne yol açmakta ve Orta Doğu, Türkiye, Akdeniz ülkeleri, Afrika, Hindistan ve Asya'da görülmektedir. Güney Teksas'dan Kuzey Arjantin'e kadar uzanan bölgelerde endemik olan Yeni Dünya Kutanöz Layşmanyozisi'nin etiyolojik

ajanları ise; *L. braziliensis* ve *L. mexicana* kompleksidir. *L. braziliensis* aynı zamanda mukokütanöz layşmanyozise (espundia) sebep olmaktadır^{177,178}.

Leishmania parazitleri, yaşamlarını sürdürebilmeleri için omurgalı (insan, köpek, kemirgen gibi) ve omurgasız (filebotomin kum sinekleri) konaklara ihtiyaç duyarlar. İnsanlarda ve diğer duyarlı memelilerde retiküloendotelyal hücrelerde bulunurlar¹⁷⁸. Yukarıda da belirtildiği gibi, dişi tatarcık sineklerinin sokmasıyla insanlara bulaşır. Bu sinekler kan emerken, parazitlerin kamçılı olan promastigot formlarını memeli konakların derisinin içine enjekte ederler. Ardından makrofajlardaki reseptöre bağlanan promastigotlar fagosite edilirler ve fagolizomların içinde, ikiye bölünerek çoğalan kamçısız amastigot evrelerine dönüşürler. Enfekte makrofajların çatlamasından sonra amastigotlar, diğer makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve RES (retiküloendotelyal sistem) dokularını enfekte ederler. Amastigotlar, enfekte konağın kanını emen başka tatarcıklar tarafından alınır ve bu sineklerin sindirim sisteminde tekrar promastigotlara dönüşürler. Böylelikle 1 hafta boyunca bulaşıcı kalırlar ve bir dahaki memeli konağını sokana kadar yaşam döngüleri tamamlanmış olur^{177,178}.

2.11.2. Epidemiyoloji

Kutanöz layşmanyozis, özellikle tropikal ve subtropikal ülkelerde, çöllerden yağmur ormanlarına kadar değişik ekolojiye sahip bölgelerde görülmektedir¹⁷⁷ ve yıllık insidansı 1-1,5 milyon civarındadır¹⁸². Şark çıbanı yaklaşık 70 ülkede endemiktir¹⁷⁸ ve KL olgularının %90'ı hastalığa Afganistan, Hindistan, Suriye, İran, Irak, Brezilya ve Peru'da yakalanmaktadır^{177,178}. Ülkemizde ise bu hastalığın insidansında yıllara göre artış ve düşüş gözlenmektedir¹³⁵ ve özellikle Şanlıurfa ili başta olmak

üzere, Güney ve Güneydoğu illerinde (Osmaniye, Diyarbakır, Çukurova yöresi gibi)¹³⁵ yaygındır. Ayrıca Ege ve Akdeniz bölgesinde sporadik olarak rastlanır⁵¹.

L. tropica; özellikle Orta Doğu, Akdeniz sahil şeridi, Hindistan ve Pakistan'ın kentsel bölgelerinde köpek ve insanları enfekte etmektedir. Vektörleri *Phlebotomus sergenti* ve *P. papatasi*'yi içermektedir. *L. major*; çöl kemirgenlerinin (germiller) bir enfeksiyonudur ve Orta Doğu'nun, Kuzey Afrika ve Orta Asya'nın ıssız, kırsal kesimlerindeki insanları etkilemektedir. Şark çıbanı, Afganistan gibi endemik bölgelere giden askeri birlikler için önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir¹⁷⁸.

Kırsal alandan kente göçün ve özellikle beraberinde sağlıksız (çarpık) kentleşmenin artması¹⁸²; yetersiz sanitasyon¹⁸²; tatarcıkların sıcak ve nemli ortamları tercih etmesi¹⁷⁷; barajların yapımı, yeni sulama projeleri^{181,183}; ana kaynak olan hastaların tedavi edilmemesi¹³⁵ ve vektörle mücadelenin düzenli yürütülememesi¹³⁵, şark çıbanı için önemli risk faktörleridir. Hastalığın ortaya çıkış zamanı, vektörün (tatarcık) ve *Leishmania*'nın türüne, bulunduğu coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte; bulaşma genellikle, tatarcıkların aktif olduğu (yumurtladığı, çoğaldığı) sıcak ve kuru mevsimlerde (yaz ve sonbahar) meydana gelmektedir¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. İnkübasyon süresi de dikkate alındığında, daha çok kış ve özellikle ilkbahar aylarında (soğuk ve yağışlı mevsimler) şark çıbanının belirtileri görülmekte ve bildirimler artmaktadır^{184,187,188}.

2.11.3. Patogenez ve İmmünoloji

Promastigotlar deriye penetre olduktan sonra amastigotlara dönüşürler ve makrofajlar içinde çoğalırlar. Ardından papül oluşur, büyür ve çoğu kez de ülserleşir. Enfeksiyonun erken evrelerine, amastigot içeren

makrofajlar hakimdir. Sonrasında parazit ile enfekte mononükleer fagositler elimine olur; lenfositler baskın hale gelir ve epiteloid hücreler ile dev hücreleri içeren granülomatöz yanıt gelişir. Lezyonlar, hastalığın kanıtı olarak; düz, atrofik, yanık benzeri bir skar bırakarak yavaş bir şekilde iyileşir. İyileşme, homolog *Leishmania spp.* tarafından tekrar enfeksiyona karşı yüksek düzeyde direnç gelişimiyle ilgilidir¹⁷⁸.

Leishmania'lara karşı immün yanıt, her hücrede aktive olan hücre tipine göre, farklı evrelere ayrılabilir. İlk evrede, deride bulunan makrofajların sessiz invazyonu söz konusudur. İkinci evrede, doğal bağışıklık hücrelerinin (mast hücreleri, nötrofiller, monositler vb.) göçü ve aktivasyonu çok daha baskındır ve deri lezyonları gelişir. Üçüncü evre, dendritik hücreler ile T hücrelerinin göçü ile karakterizedir ve bu evre lezyon involüsyonuna denk gelir. Son olarak kronik fazda, persistan parazitler yaşam boyu bağışıklığın sürdürülmesine katkıda bulunabilmektedir¹⁸⁹.

T hücre alt kümeleri ve sitokinler, intraselüler patojenlere karşı direnç ve duyarlılığı yönetmektedir. Deneysel mürin *L. major* enfeksiyon çalışmalarına göre; koruyucu bağışıklık gelişimi, IFN- γ (gamma interferon) üreten T_H1 (T helper 1) ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerinin oluşumuna dayanmaktadır. IFN- γ , enfekte makrofajları parazitleri elimine etmeleri için aktive eder¹⁷⁷. Aynı zamanda IFN- γ salan sitotoksik T (T_C1) hücrelerinin de korumayı tetiklediği gösterilmiştir¹⁸⁹. IL-12, saf (naive) T hücrelerinin T_H1 hücrelerine farklılaşmasını indükler ve IFN- γ üretmeleri için T_H1 ile T_C1 bağışıklığının indüksiyonunda önemli rol oynar^{177,189}. Aksine, IL-4 üreten T_H2 hücreleri ve IL-10 hastalığın ilerlemesine ve duyarlılığa aracılık eder¹⁷⁷. İyileşme ve tekrar enfeksiyona karşı direnç gelişimi; $Th1/Tc1$ hücre yanıtına, IFN- γ oluşumuna ve hücre

içi amastigotları öldürebilmeleri için makrofajların aktivasyonuna bağlıdır^{177,189}.

2.11.4. Klinik ve Tanı

Şark çıbanı klinikte; “*Tipik olarak vücudun açıkta kalan bölgelerinde (yüz, boyun, kol, bacak), nodül olarak başlayan ve zamanla ülserleşen, tedavisiz olgularda bir yıl gibi bir sürede düzensiz bir skar bırakarak iyileşen bir veya birden fazla lezyonla karakterize hastalık*” olarak tanımlanmaktadır⁵¹. Klinik tablo; enfeksiyona sebep olan parazitin türüne, virülansına, lezyonun konumuna ve konağın genetik olarak belirlenmiş immün yanıtına göre değişebilmektedir^{177,178}.

Kuluçka dönemi 2 haftadan birkaç aya, hatta 1 yıla kadar sürebilir¹⁷⁸. İlk olarak dişi tatarcığın ısırıldığı yerde küçük, kırmızı bir papül meydana gelir. Ardından nodüle ve sonrasında da yüzeyel, kenarları kabarık ve endüre, altında granülasyon dokusu bulunan, ağrısız bir ülsere dönüşür^{14,156,177}. Üzerinde kabuk oluşur. Kabuğun altında tipik sivri bir takım çıkıntılar görülür (“Hulusi Behçet’in çivi belirtisi”)¹⁵⁶. Lezyonlar tek ya da çok sayıda olabilir; uydu lezyonlar gelişebilir. Genel olarak *L. tropica*, “*kuru*” ve kabuklu lezyonlar oluşturmaya yatkınken; *L. major* ise çoğunlukla, daha büyük “*yaş*” ve eksudatif lezyonlar meydana getirmektedir^{177,178}. Sekonder bir enfeksiyon gerçekleşmediği takdirde; birkaç ay bazen de bir yıl içinde düz, atrofik, pigmentsiz ve yanık benzeri bir iz bırakarak kendiliğinden iyileşir^{14,156,178}. Tekrar enfeksiyona karşı bağışıklık gelişir¹⁵⁶.

Rezidivan (lupoid) layşmanyozis, *L. tropica*’nın neden olduğu KL’nin nükseden hipererjik ve tüberküloid bir formudur. Genellikle yanakta

bulunan, merkezden iyileşmesine rağmen genişleyen kronik bir lezyonla karakterizedir. *L. aethiopica* (Eski Dünya) ve *L. mexicana complex*'in (Yeni Dünya) yol açtığı diffüze kutanöz layşmanyozis ise; başlıca yüz ve ekstremitelerde, uydu lezyonların geliştiği, ülserleşmeyen, kronik, yaygın nodüllerle ve Leishmania-spesifik anerji ile kendini gösterir^{177,178}.

Şark çıbanının kesin tanısı; lezyonlardan elde edilmiş (punch, insizyon veya aspirasyon biyopsisi ya da kazıntı ile) örneklerle hazırlanan Giemsa boyalı yayma (smear) preparatlarda hücre içi amastigotların gösterilmesi veya kültürden (NNN besi yeri) parazitin izolasyonu ile (promastigotların tespiti) yapılmaktadır^{51,177,178}. En özgül ve duyarlı moleküler tanı yöntemi olan PCR, tür tayininde kullanılabilmektedir^{190,191}.

2.12. Tifo (Tifoid Ateş, *Typhoid Fever*; ICD-10 kodu: A01.0)

Tifo; enterik bir patojen olan *Salmonella typhi* bakterisinin neden olduğu, ateş ve abdominal ağrıyla karakterize, sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır^{192,193}.

2.12.1. Etiyoloji

Hastalık etkeni, oldukça virülan ve invaziv bir *Salmonella* serotipi olan, *Salmonella enterica* serovar Typhi (*Salmonella typhi*)'dir¹⁹³. *Salmonella* cinsi bakteriler; Enterobacteriaceae ailesinden, fakültatif anaerob, spor oluşturmayan, hareketli, Gram negatif çomaklardır¹⁴. Somatik O antijeni (lipopolisakkarid hücre duvarı komponenti), yüzey Virülans (Vi) antijeni (sadece *S. typhi* ve *S. paratyphi* ile sınırlı) ve kamçısal (flagellar) H antijeni olmak üzere üç temel antijene sahiptir¹⁹² ve

bu antijenlere göre 2400'den fazla serotipe ayrılmaktadır⁴. Vi antijeni, kompleman-aracılıklı lizise karşı dirençle ilişkilidir¹⁹³.

2.12.2. Patogenez ve Konak İmmün Yanıt

S. typhi enfeksiyonu, bakterilerin gastrointestinal sisteme girmesiyle başlar ve gastrik asidite *Salmonella* kolonizasyonuna karşı ilk bariyeri oluşturur. Gastrik pH artışına sebep olan koşullar (1 yaşından küçük olma, antasit kullanımı, aklorhidri)^{14,192}, enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır¹⁹⁴.

Bakteriler ince barsağa ulaştıklarında, bir kez daha konağın immün yanıtıyla karşılaşılır¹⁹². Antimikrobiyal peptitler, safra tuzları, IgA gibi konak antimikrobiyal faktörlerinden kurtulan bakteriler; koruyucu mukoz bariyeri de geçtikten sonra, Peyer plaklarındaki mikrofild hücreleri (M hücreleri) aracılığıyla intestinal epitel hücrelerine penetre olurlar. 7-14 günlük bir inkübasyon dönemi süresince, intestinal lenfoid dokularda çoğalırlar ve ardından lenf ve kan akımı yoluyla tüm vücuda yayılırlar¹⁹⁵. Bu bakterilerin LPS'leri, sitokinlerin salıverilmelerine sebep olurken; sitokinler de enflamatuvar yanıtı ve ateşe yol açar¹⁴. *Salmonella spp.* başlıca, lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki fagositer hücrelerde intraselüler olarak çoğalırlar¹⁹⁵. Daha sonra bakteriler, safra kesesine göç ederek safra ile tekrar, bu sefer daha yoğun bir şekilde, barsak epitellerini invaze ederler. Bu invazyon sonucu, barsakta ciddi ülserasyonlar ve kanamalar meydana gelebilmektedir¹⁴.

2.12.3. Epidemiyoloji

S. typhi, insanları etkileyen konak spesifik bir patojendir ve başlıca fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Bu durum da, genellikle, enfekte kişilerin dışkılarıyla kontamine olmuş gıda ve suların tüketimiyle gerçekleşir¹⁹²⁻¹⁹⁴. Bu nedenle tifo, kötü hijyenik koşullar ve yetersiz sanitasyon ile yakından ilişkilidir¹⁹³. Özellikle kişisel hijyenine dikkat etmeyen asemptomatik taşıyıcıların hazırladığı gıdalar önemli bir enfeksiyon kaynağıdır^{14,193,194,196}. Doğrudan kişiden kişiye geçiş nadiren görülmekle birlikte^{192,194}, anal-oral yolla bulaşma da bildirilmiştir¹⁹⁷.

S. typhi ile enfeksiyon, her yıl dünya genelinde yaklaşık 21 milyon tifo vakasına ve 210000 ölüme neden olmaktadır¹⁹⁸. Antibiyotiklerin gelişimiyle ve yaşam koşullarının iyileştirilmesiyle¹⁹³, çoğu gelişmiş ülkede *S. typhi*'nin eradikasyonunda büyük ilerlemeler kaydedilirken¹⁹⁴; gelişmekte olan ülkelerde tifo hâlâ önemli bir sağlık sorunudur^{192-194,198} ve bu ülkelerde özellikle kentsel nüfusun hızla artışı, sınırlı su kaynakları, içme sularının temizliğinin ve gıda hijyeninin sağlanamaması hastalığın sürdürülmesinden sorumludur^{192,194}. Güney-orta Asya ve Güney-doğu Asya'da (özellikle Hindistan ve Pakistan¹⁹⁹), tifonun insidansı oldukça yüksektir^{192,194,198} ve bu bölgelerde, özellikle çoklu ilaç direnci gösteren (kloramfenikol, ampicilin, trimetoprim-sülfometoksazol, tetrasiklin) suşların neden olduğu salgınlar büyük oranda morbidite ve mortaliteyle sonuçlanmaktadır^{192,194,200}. Günümüzde tifoya ilişkin en büyük problemlerden biri, birçok farklı *S. typhi* suşlarının çoklu antibiyotik direnci göstermeleri ve florokinolonlara duyarlılıklarının giderek azalmasıdır²⁰¹⁻²⁰⁴. Kuzey Amerika, Avrupa ve diğer birçok gelişmiş ülkeler düşük insidansa sahiptir¹⁹⁸. ABD'de görülen tifo vakalarının çoğu (%79), Hint Yarımadası (%67), Orta ve Güney Amerika (%17) gibi endemik bölgelere seyahat edenlerden kaynaklanmaktadır²⁰¹. Türkiye ise orta derecede insidansa

¹⁹⁴. Komplikasyonlar genellikle hastalığın 3. veya 4. haftasında ortaya çıkar ve tedavi edilmemiş vakalarda en yaygın olanları intestinal perforasyon ve hemorajidir^{14,192-194,209}. Ardından gelişen septik şok ise mortalitede önemli bir rol oynamaktadır²⁰⁹. Ender görülen diğer komplikasyonlar perikardit, orşit, menenjit, dalak ve karaciğer abseleridir^{14,192,194}.

Tifonun kesin tanısı, *S. typhi*'nin kandan, dışkıdan, kemik iliğinden veya diğer klinik örneklerden izolasyonunu gerektirmektedir. Kemik iliği kültürünün duyarlılığı (%90), kan kültürününkinden (%50-70) daha fazladır^{74,192-195}. *S. typhi* antikorlarının saptanmasında, duyarlılığı tartışmalı olan Klasik Widal testini de içeren birçok serolojik test geliştirilmiştir, ancak hiçbirisi tifoya özgü değildir^{192,194,210}.

2.13. Kronobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar

2.13.1. Kronobiyolojik Tanımlar

19. yy.'ın sonlarında Fransa'da Claude Bernard'ın ve 20. yy.'ın başlarında ABD'de Walter Cannon'ın yaptığı araştırmalar sonucu gelişen "Homeostazis" kavramı, iç biyolojik çevrenin (*milieu intérieur*) görece değişmezliği olarak tanımlanmaktadır ve biyoloji, tıp ve farmakolojinin başlıca doktrini sayılmaktadır. Bunun yanı sıra, biyolojik süreçlerin ve fonksiyonların sabit olmadığı; çeşitli periyotların belirgin ritimleri ile birlikte öngörülebilir zaman-bağımlı bir davranış içinde değişken oldukları bilinmektedir¹.

Kronobiyoloji, canlı organizmalarda biyolojik ritimleri ve biyolojik saat mekanizmalarını inceleyen bir bilim dalıdır¹. Biyolojik saatler,

dışsal periyodik girdi (input) yokluğunda biyolojik ritimleri oluşturan, kendi kendini idame ettiren (self-sustained) osilatörlerdir²¹¹. Biyolojik ritim ise, endojen kaynağın kendi kendini idame ettiren osilasyonudur ve periyot, faz ve genlik (amplitüd) gibi kendine has özellikleriyle tanımlanmaktadır¹.

Periyot

Tek bir döngünün tamamlanması için gereken zamanı ifade etmektedir. Biyolojik ritimler geniş bir spektruma sahiptirler ve kısa, orta ve uzun periyotlu olarak kendilerini gösterirler¹. Kısa periyotlara, nöroendokrin sistemin bazı sekresyonlarının pulsatil olarak saliverilmesi¹; orta periyotlara, kan basıncının sirkadiyan değişimi²¹²; uzun periyotlara da, menstrual siklusu da içeren sirkamensual ritim^{211,213} örnek verilebilir.

Tablo 5: Biyolojik ritimlerin spektrumu (1 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir).

Periyot (τ)	Temel ritmik bileşenler
Kısa [$\tau < 0.5$ sa]	0.1 sn $< \tau < 1$ sn $\tau \sim$ dak Pulsatiller
Orta [0.5 sa $< \tau < 6$ gün]	Ultradiyan (0.5 sa $< \tau < 20$ sa) Sirkadiyan (20 sa $< \tau < 28$ sa) Infradiyan (28 sa $< \tau < 6$ gün)
Uzun [$\tau > 6$ gün]	Sirkaseptan ($\tau \sim 7$ gün) Sirkamensual ($\tau \sim 30$ gün) Sirkannual ($\tau \sim 1$ yıl)

Genlik (Amplitüd)

Biyolojik bir ritim nedeniyle, öngörülebilir zaman değişkenliğinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür¹. Hesaplanmış bir ritmin minimum ve maksimum seviyeleri arasındaki farkın yarı değeri olarak

tanımlanmaktadır²¹³. Ritimlerin genliği yaşla birlikte değişebilmektedir. Örneğin; diurnal aktif genç yetişkinlerde, antidiüretik hormonun (ADH) genliği oldukça yüksektir. Uyku süresince az miktarda idrar oluşumunu sağlamak için ADH konsantrasyonu gece boyunca doruk seviyededir. Bu yüzden genç yetişkinlerde idrar oluşumu ve hacmi diurnal aktivite süresince nokturnal uykuya göre çok daha fazladır. Ancak, yaşla birlikte ADH ritminin genliği azalır; idrar oluşumu ve hacmindeki sirkadiyan ritminin pik zamanı gece yarısına kayar ve tuvalete çıkma ihtiyacı nedeniyle uyku sıklıkla bölünür²¹⁴.

Faz

Ritmik biyolojik bir değişkenin belirli bir zamandaki deđeridir²¹¹. Ritmin pik zamanına akrofaz, çukur zamanına ise batifaz denilmektedir²¹³. Örneğin; serum kortizol kontrasyonunun yüksek genlikteki sirkadiyan ritminin pik değeri (~20µg/dl) sabah 08.00 civarında (akrofaz), çukur değer de (0 µg/dl kadar düşük) gece uyku boyuncadır (batifaz)¹.

2.13.2. Biyolojik Ritimler ve Biyolojik Saat Mekanizmaları

Canlılar, Dünya'nın kendi etrafında (~24 saatte, *sirkadiyan*) ve Güneş'in etrafında (~1 yılda, *sirkannual*) dönmesine bağlı olarak çevresel değişikliklere maruz kalmaktadır. Biyolojik ritimler, işte bu dış çevreye olan evrimsel bir adaptasyondur²¹⁵. Bu ritimler, aydınlık/karanlık siklusuna paralellik gösterebilir de, çevresel dalgalanmalara karşı organizmanın pasif bir yanıtı değildirler. Biyolojik saatler tarafından endojen olarak meydana gelmekte ve zaman işareti olmaksızın sabit koşullarda (sürekli aydınlık veya karanlık gibi) bile oluşmaya devam etmektedirler. Sirkadiyan saatler, sadece insanlarda değil; diğer memeliler,

böcekler, funguslar, bitkiler ve tek hücreli ökaryotlarda da bulunmaktadır^{215,216}. Memelilerde sirkadiyan ve mevsimsel ritimleri kontrol eden başlıca sirkadiyan saat ağı, optik kiyazmanın üzerinde, anterior hipotalamusun her iki yanında bulunan suprakiazmatik nükleustur (SKN)^{217,218}. Sirkadiyan pacemaker olarak davranan SKN; hücre, doku ve organ sistemlerindeki (serebral korteks gibi beynin diğer kısımları; pineal bez ve karaciğer, böbrek, kalp gibi periferik dokulardaki) birçok periferik sirkadiyan saatin faz ve periyotlarını düzenler^{1,217}. Bunun yanı sıra, sirkadiyan ritmin oluşumuna ve düzenlenmesine doğrudan etki eden spesifik saat genleri (*Clock*, *Bmal*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*), onların gen ürünlerinin ritmik aktiviteleri ve melatoninin pineal bezden nokturnal sekresyonu, biyolojik saat mekanizmasını oluşturmaktadır¹. Biyolojik saatler, çevresel sinyaller (gündüz/gece, sıcaklık ritimleri, beslenme zamanı gibi) tarafından başlatılabilme ya da senkronize edilebilmelerine rağmen, otonom olarak fonksiyon gösterebilmektedirler²¹⁹. Periferik saatler, bağımsız olarak osilasyon oluşturabilseler de, organizma içinde SKN tarafından koordine veya senkronize edilirler²²⁰.

Eş zamanlayıcı (senkronizör), ritimlerin fazı ve periyoduna etkiyen çevresel zaman işaretidir. Kalıtsal sirkadiyan saatlerin periyodu tam olarak 24 saat değildir²²¹. Merkezî ve periferik saatler, belirli spesifik dışsal zaman işaretleri (Zeitgeber; “zaman verici”) tarafından, tam 24 saatlik çevresel ve sosyal döngülere senkronize olurlar. En önemli senkronizör, uyku-uyanıklık rutinini karşılayan çevresel aydınlık-karanlık siklusudur²²². Doğal aydınlık-karanlık siklusunun özellikleri, 24 saat, ay (lunar etki) ve yıl boyunca öngörülebilir şekilde değişmektedir. Merkezî sirkadiyan saat ağı aynı zamanda, organizmayı mevsimsel olarak ayarlamak için sirkannual ritimlere neden olan günlük çevresel fotoperiyodun uzunluğunu (güneşin doğuşundan batışına kadar) da kaydeder. Uyku-uyanıklık ve çevresel aydınlık-karanlık eş zamanlayıcı döngüleri biyolojik ritimlerin kaynağı veya nedeni değildir; sadece endojen

sirkadiyan saat mekanizmalarının ve onların osilasyonlarının periyot ve fazının eş zamanlayıcıları olarak görev alırlar¹.

Melatonin, pineal bez tarafından üretilen indol türevi bir hormondur ve plazma düzeyi, normal çevresel koşullar altında çoğunlukla geceleri, 03.00 civarında pik yapar. Bu endojenik sekresyon siklusu, gündüz/gece değişimine yanıt olarak SKN tarafından oluşturulmaktadır. Ekzojen melatonin, faz-cevap eğrisine göre melatoninin endojen sekresyonuna etki edebilmektedir ve bu etkisi sebebiyle, biyolojik ritim bozukluklarının tedavisinde kullanılabilmektedir (hızlı zaman-dilimi değişikliği sendromu, gecikmiş uyku fazı sendromu, kör kişilerde ve vardiyalı çalışanlarda desenkronizasyon, yaşlılarda insomnia)²²³. Melatonin aynı zamanda, immün yanıtın pozitif, enflamasyonun ise negatif regülatörüdür²²⁴.

Sirkadiyan saat hücrelerinde gen transkripsiyonun düzenlenmesi, diğer hücrelerde olduğu gibi gen ekspresyonunda kritik rol oynayan transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilmektedir. BMAL1 ve CLOCK olmak üzere, memeli saati için tanımlanmış iki transkripsiyon faktörü vardır ve bunlar CLOCK:BMAL olarak fonksiyon gösterirler²²⁵. Sirkadiyan osilasyon başlıca, nöronal bir aktiviteye gerek duyulmaksızın ortaya çıkan transkripsiyonel/translasyonel bir geri besleme döngüsü tarafından her bir saat hücresinde, hücre içi olarak oluşturulmakta ve sürdürülmektedir²²⁶. Memelilerde bu döngü, pozitif (BMAL1, CLOCK) ve negatif (CRY1, CRY2) ögelerden oluşmaktadır. CLOCK:BMAL, üç *Period* genini (*Per1*, *Per2*, *Per3*) ve iki *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*) genini aktive etmektedir²²⁵. CRY proteinleri, CLOCK:BMAL aracılıklı gen transkripsiyonunu doğrudan baskılamakta ve hem kendinin hem de *Period* genlerinin transkripsiyonunu negatif olarak düzenlemektedir. PER2, *bmal1* transkripsiyonunu artırarak yüksek BMAL1 protein düzeylerine yol

açmaktadır²²⁷. BMAL1 artışı da, *Period* genlerinin transkripsiyonunun aktivasyonu ile döngüyü yeniden başlatarak heterodimer CLOCL:BMAL1 oluşumunu kolaylaştırmaktadır²²⁸. Saat genleri sadece SKN'de değil, aynı zamanda retina²²⁹, karaciğer²³⁰, pankreas²³¹ gibi birçok dokuda ekspresyone sahiptir. Bu periferik saatler, SKN'nin merkezî pacemakerından nöral ve/veya endokrin sinyaller yoluyla kontrol edilmektedir²³⁰.

Hem bitkilerde hem de hayvanlarda endojen sirkannual ritimler, çoğu mevsimsel ritmin temelini oluşturmaktadır. Çok sayıda nöroendokrin mekanizma, hayvanların fizyolojisi ve davranışındaki mevsimsel değişikliklerin regülasyonuna katılmaktadır. Birçok vücut fonksiyonunda, fotoperiyodik input ve sirkannual fonksiyon büyük bir etkiye sahip olabilir. Nörotransmitterler sadece sirkadiyan fonksiyonlarda değil, aynı zamanda mevsimsel süreçlerde de görev almaktadır. SKN'nin içindeki saatlerin heterojenitesinin, mevsimsel adaptasyonların temelini oluşturan faktörlerden biri olabileceği kabul edilmektedir^{232,233}. Mevsimsel ritimler ile duygudurum bozuklukları arasındaki yakın ilişkiye; günlerin kısalmasına bağlı olarak sonbaharda başlayıp kış boyunca süren ve ışık terapisiyle tedavi edilebilen “mevsimsel affektif bozukluk” (seasonal affective disorder) örnek verilebilir²³⁴. Yine çocuklarda migren ataklarının sonbahar-kış mevsimlerinde (Kasım-Ocak) arttığı²³⁵; ayrıca kalp krizi²³⁶ ve göğüs kanseri²³⁷ gibi hastalıklarda mevsimsel varyasyonların olduğu bildirilmiştir.

2.13.3. Mevsimsel Ritimler ve Enfeksiyon Hastalıkları

Çocukluk çağı hastalıklarından (kızamık, difteri, kabakulak gibi), fekal-oral yolla bulaşan hastalıklara (örneğin; kolera); solunum yolu enfeksiyonlarından (influenza vb.), vektör kaynaklı hastalıklara (örneğin; malarya) kadar birçok enfeksiyon hastalığının insidansı mevsimsel ritim

göstermektedir^{3,4,6,7}. Çoğu patojen ve vektörün insidansı, mevsim ile birlikte belirgin bir biçimde değişmektedir. Konak ve patojen biyolojisindeki yıllık değişimler sonucu, her yıl aynı zamanlarda ortaya çıkan salgınlar meydana gelebilmektedir³⁻⁵. Konak – patojen etkileşimlerinin üzerinde etkisi olabilen mevsimselliğin altında; konağın sosyal davranışı ve temas oranlarındaki mevsimsel değişiklikler, ortamdaki patojenlerin bulaşıcı evreleriyle karşılaşanlardaki varyasyon, konak organizmanın doğum ve ölümlerinin yıllık ritmi ve konak immün sistemindeki değişiklikler (muhtemelen yıllık aydınlık/karanlık siklusu ve melatonin sekresyonunun aracılık ettiği fotoperiyodik değişikliklere bağlı olarak⁵) gibi birçok farklı mekanizma yatmaktadır³. Mevsimselliğin altında yatan bu mekanizmaların en iyi, vektörle veya suyla bulaşan hastalıklar için anlaşıldığı düşünülmektedir³. Doğrudan bulaşan solunum enfeksiyonları için mevsimsellik, çevresel ya da sosyal nedenlerden ötürü olabilmektedir. Çevresel zorlama, enfeksiyöz partiküllerin dağılımına veya artan persistansına, belirli sıcaklık veya nem koşullarıyla etki edebilmektedir²³⁸ ya da çevresel şartlar, konağı patojene elverişli hale getiren koşulları etkileyebilmektedir²³⁹. Sosyal zorlama ise, yılın belli zamanlarında insanların agregasyonu aracılığıyla artan bulaşma yoluyla olmaktadır^{6,240}. Bulaşıcı hastalıkların mevsimsellik göstermesine etki eden tüm bu mekanizmalar aşağıda dört başlık altında toplanmıştır.

Patojenin konak dışında yaşamını sürdürmesi: Patojenik organizmanın konağın dışında varlığını sürdürmesi; bulunduğu ortamın özellikle sıcaklık, nem, güneş ışığına maruziyet, pH ve tuzluluk oranı gibi özelliklerine dayanmaktadır. İklimdeki yıllık varyasyon bu yüzden, bölgedeki yağış miktarı veya bulut örtüsü gibi iklimsel değişkenlerin etkisine dayanarak, hastalığın insidansında yıllık piklerin gözlenmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu ilişki, çevrenin tipine (kanalizasyon, aerosol, damlacık vb.) ve bulaşma yoluna dayanmaktadır⁴. Örneğin; başlıca fekal-oral yolla bulaşan patojenler için çevre koşullarının mevsimselliğe etkisi birçok çalışmada

incelenmiştir. Rotavirüs ve norovirüsün düşük sıcaklıklarda daha uzun süre canlı kalması, gastroenteritte tipik kış piklerinin gözlenmesinden sorumludur^{241,242}. Konağın dışında canlı kalabilme yeteneğinin; aerosol, damlacık ve fomitlerle bulaşan enfeksiyonlar için mevsimsel insidansın önemli bir nedeni olması da muhtemeldir. Örneğin; düşük nem oranı, influenza virüsünün havada bulunmasını artırır ve kapalı mekân nem oranındaki yıllık varyasyon, influenzanın kışın görülen mevsimselliğinin bir sebebi olarak öne sürülmektedir²³⁸.

Konağın davranışı: Okul dönemi boyunca çocukların toplanmasının, İngiltere ve Galler'de kızamığın haftalık insidansındaki yıllık varyasyona etki ettiği gösterilmiştir²⁴⁰. Danimarka'da aşı öncesi dönemde toplanan verilere dayanan diğer bir çalışmada; yaz ayları süresince, kızamık ve diğer viral çocukluk hastalıkları (kabakulak, su çiçeği) için tahmini bulaşma parametresinde bir düşüş bildirilmiştir. Bu durum muhtemelen uzun yaz tatilinin yansıması olsa da, iklim faktörü de göz ardı edilmemelidir⁶.

Vektör ve insan olmayan konakların çokluğu: Sivrisinek, kene ve karasinek gibi vektörlerin yoğunluğundaki mevsimsel değişikliklerin, vektör kaynaklı enfeksiyonlarda görülen mevsimselliğin nedeni olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur²⁴³⁻²⁴⁵. Örneğin; sıtmanın epidemik olduğu bölgelerde, sıcaklık ve yağış miktarındaki yıllık varyasyonlara karşılık sivrisinek yoğunluğundaki mevsimsel değişkenlik, güçlü bir şekilde, hastalığın insidansının mevsimsel bir model göstermesine yol açabilmektedir²⁴⁶. Çünkü parazitler serin sonbahar ve ilkbahar koşulları boyunca, bulaşma için yeterli olgunluğa erişemezler³. Benzer şekilde, Pakistan'da diyare hastalıklarında gözlenen mevsimsel pikler, karasineklerin yüksek yoğunluğu ile doğru orantılıdır²⁴³.

Konağın fizyolojisi ve immün fonksiyonu: Konak immün kompetansındaki mevsimsel değişim ve dolayısıyla enfeksiyona ya da enfeksiyon sonrası semptomatik bir hastalığa olan duyarlılık, insanlardaki bazı bulaşıcı hastalıkların insidansındaki mevsimsel varyasyonun bir sebebi olarak öne sürülmektedir⁵. İmmün kompetansındaki yıllık varyasyon için birçok potansiyel mekanizma (fizyolojik stres; fotoperiyot etkisi; mukozal yüzeylerin karakteristiğindeki, epitel reseptörlerin ekspresyonundaki, lökosit sayısı veya cevaplılığındaki değişiklik gibi) ileri sürülmüştür^{4,5}. Ancak, vahşi hayvanların enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili birçok örnek olmasına karşın; insan bulaşıcı hastalıklarının mevsimsel insidansındaki bu faktörlerin önemine dair çok fazla kanıt bulunmamaktadır^{3,5,247}. Birçok memeli türü mevsimsel olarak fizyolojik değişikliğe uğrar. Bunlar arasında en iyi tanımlanan, mevsimsel üreyen hayvanlarda üreme organları veya diğer dokulardaki değişimlerdir⁵. İnsanlar mevsimsel olarak üremezler, ancak fertilité mevsimsel varyasyonlara sahiptir^{248,249}.

Tablo 6: Mevsimsellik gösteren bazı bulaşıcı hastalıklar ve mevsimselliğe neden olan mekanizmalar. (3 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

Patojen/hastalık	Konak	Salgının zamanı	Mevsimselliğin mekanizması
Vektör kaynaklı hastalıklar			
Malaria (<i>Plasmodium vivax</i> ve <i>Plasmodium falciparum</i>)	İnsanlar	Sıcak veya yağışlı mevsimler boyunca doruk düzeyde bulaşma	Yağış miktarı ve sıcaklığın sivrisinek vektörü yoğunluğunu, sokma oranını ve vektör içinde parazit gelişimini etkilemesi
Diyare hastalıkları			
Kolera (<i>Vibrio cholerae</i>)	İnsanlar	İlkbahar ve sonbaharda yıllık bir ya da iki pik	Patojenin canlılığını sürdürmesi ve bulaşmasına yağış miktarının ve sıcaklığın etkisi
Respiratuvar-aerosol ve temas kaynaklı patojenler			
Pnömonokokkal hastalık (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	İnsanlar	Sonbahar ve kış boyunca artmakta	Muhtemelen, fotoperiyot bağımlı konak duyarlılığı; sonbaharda okula giden çocuklarda kümelenme
Respiratuvar sinsityal virüs (hRSV)	İnsanlar	Soğuk iklimlerde kış aylarında	Muhtemelen, konak kalabalıklığı ya da immünitelerde mevsimsel değişiklik
Meningokokkal menenjit (<i>Neisseria meningitidis</i>)	İnsanlar	Batı Afrika'da kışın (Şubat'tan Mayıs'a kadar)	Rüzgar hızı ve düşük nem oranı respiratuvar/aerosol bulaşmayı etkilemekte

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'ndan, 2000-2008 yılları arası bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıkların aylık verileri alınmış ve içlerinden yüksek insidansa sahip 13 hastalık seçilmiştir. Bu aylık veriler, yıllara göre dört mevsime ayrılacak şekilde düzenlenmiştir (Kış: Aralık, Ocak, Şubat; İlkbahar: Mart, Nisan, Mayıs; Yaz; Haziran, Temmuz, Ağustos; Sonbahar; Eylül, Ekim, Kasım). Seçilen hastalıklar, ICD-10 (International Classification of Diseases) kodları ile bu hastalıklara ait değerlendirilmeye alınan aylık verilerin yılları tablo 7'de verilmiştir.

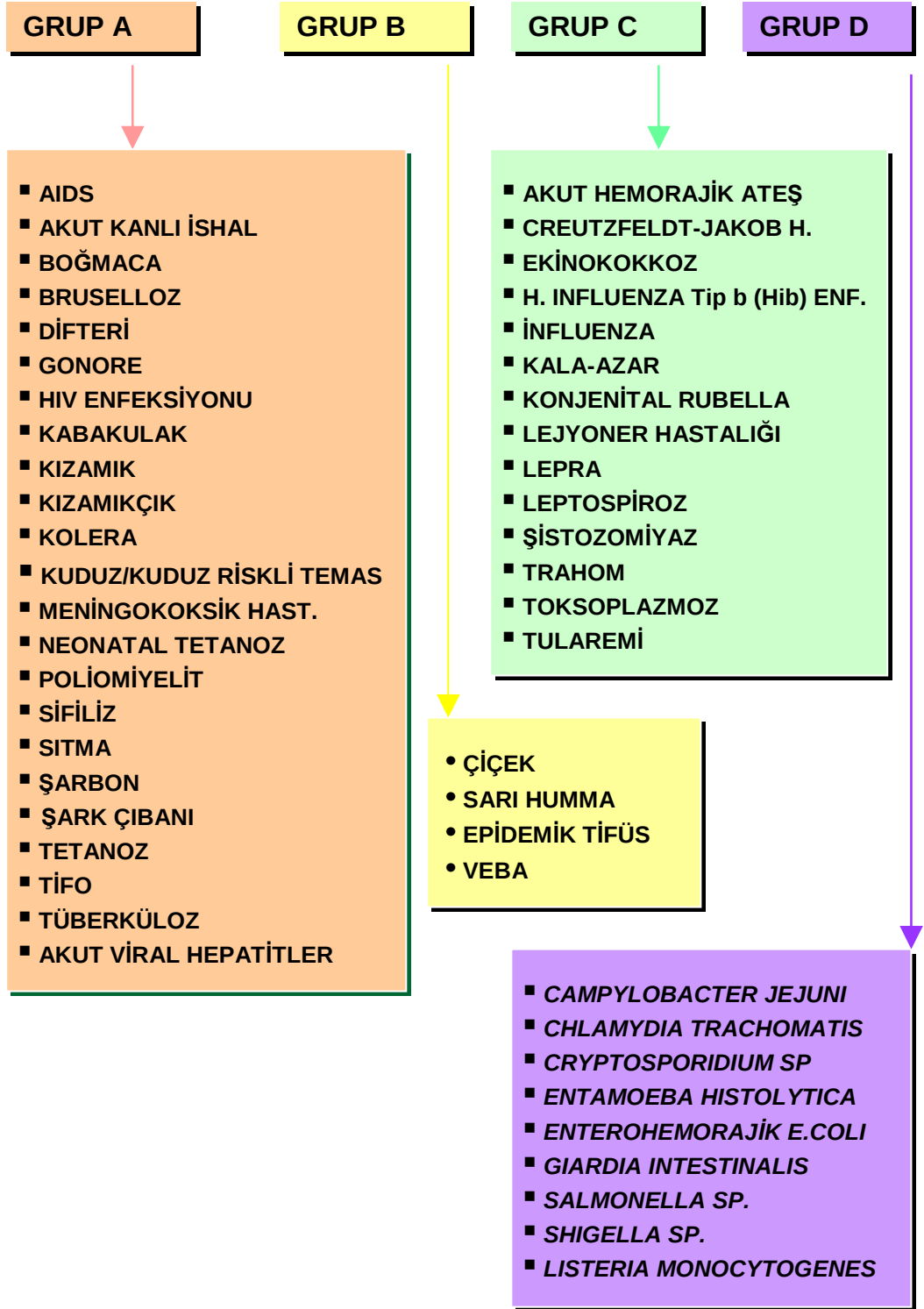
Tablo 7 : Seçilen hastalıklar, ICD-10 kodları ve değerlendirilmeye alınan yıllar.

Hastalık adı	ICD-10 kodu	Yıl aralığı	Yıl aralığı (kadın-erkek)
Amipli Dizanteri	A06.0	2000-2008	2003-2008
Basilli Dizanteri	A03	2000-2008	2003-2008
Akut Kanlı İshal	A09	2005-2008	2005-2008
Bruselloz	A23	2000-2008	2003-2008
Hepatit A	B15	2000-2008	2003-2008
Hepatit B	B16	2001-2008	2003-2008
Kabakulak	B26	2005-2008	2005-2008
Kuduz Riskli Temas (Şüpheli Isırık)	Z20.3	2000-2008	2003-2008
Streptokokal Anjin	J02.0	2000-2004	2003-2004
Kızıl	A38	2000-2004	2003-2004
Şarbon	A22	2001-2008	2003-2008
Şark Çıbanı	B55.1	2000-2008	2003-2008
Tifo	A01.0	2000-2008	2003-2008

Bu tez çalışmasında değerlendirilen hastalıklardan streptokokal anjin, kızıl, amipli dizanteri ve basilli dizanteri, 2005 yılından itibaren bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar olmaktan çıkarılmışlardır ve yeni düzenlenen listede yer almamaktadırlar. Ancak, amipli dizanteri ve basilli dizanterinin etkenleri olan *Entamoeba histolytica* ve *Shigella sp.*, 2005 yılında yenilenen listede Grup D Enfeksiyon etkenleri kategorisine alınmışlardır. Bu nedenle, bu çalışmada amipli ve basilli dizanteri hastalıklarına ilişkin mevsimsel veriler, 2004 yılından sonra hastalık etkenleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Akut kanlı ishal ve kabakulak, daha önceki listede yer almayan ve 2005 yılında bildirim zorunlu hale gelen (Grup A hastalıklar) hastalıklardır. Şarbon ve hepatit B'nin aylık vaka sayılarına ise 2001 yılından beri ulaşılmaktadır. Tüm hastalıkların kadın-erkek ayrı vaka bildirimleri 2003 yılından itibaren yapılmaktadır.

3.1. Bildirim Sisteminde Yer Alan Hastalıklar ve Bildirim Yolları

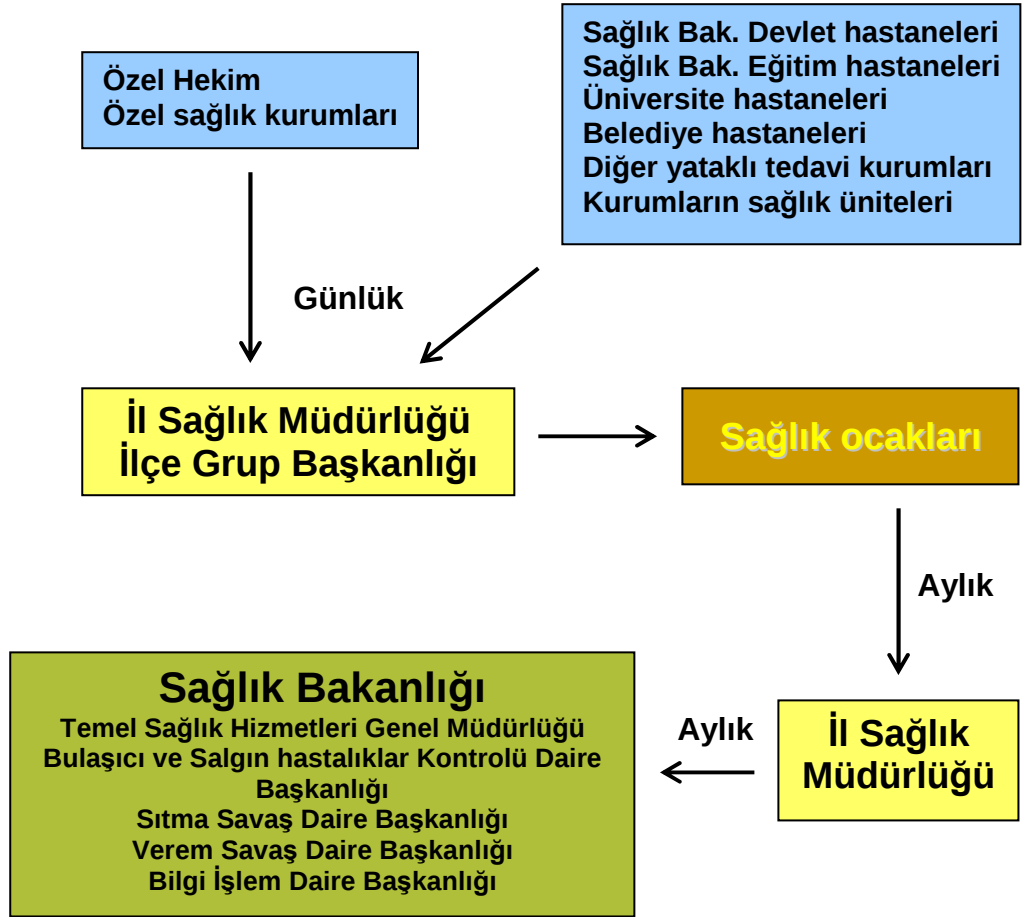
T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004'e göre bulaşıcı hastalık; bir mikroorganizma veya onun toksik ürünlerine bağlı olarak ortaya çıkan hastalıktır ve etkenin, bir enfekte kişi, hayvan veya rezervuardan; vektör, hayvan konak veya cansız çevre aracılığıyla, doğrudan veya dolaylı olarak duyarlı bir konağa geçişiyle oluşur. Bildirimi zorunlu hastalık ise, yasal bir gereklilik ile uygun yetkide bir merciye (yerel veya merkezi sağlık otoritesi) rapor edilmesi zorunlu hastalıktır. Ülkemizde bildirim zorunlu bulaşıcı hastalık sayısı 2005 yılından önce 39 iken, bu sayı 2005 yılında 51'e çıkarılmıştır. Bu hastalıklar 2005 yılından itibaren, hastalığa (Grup A-C) veya hastalık etkenine (Grup D) göre dört farklı grup altında toplanmaktadır ve bu gruplar farklı prosedürlere göre bildirilmektedir. 2005 yılında yenilenen listede yer alan bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar, grupları (Şekil 2)⁵¹ ve bildirim şekilleri aşağıdadır:



Şekil 2 : Bildirim sisteminde yer alan bulaşıcı hastalıklar ve grupları.

Grup A Bildirimi Zorunlu Hastalıklar

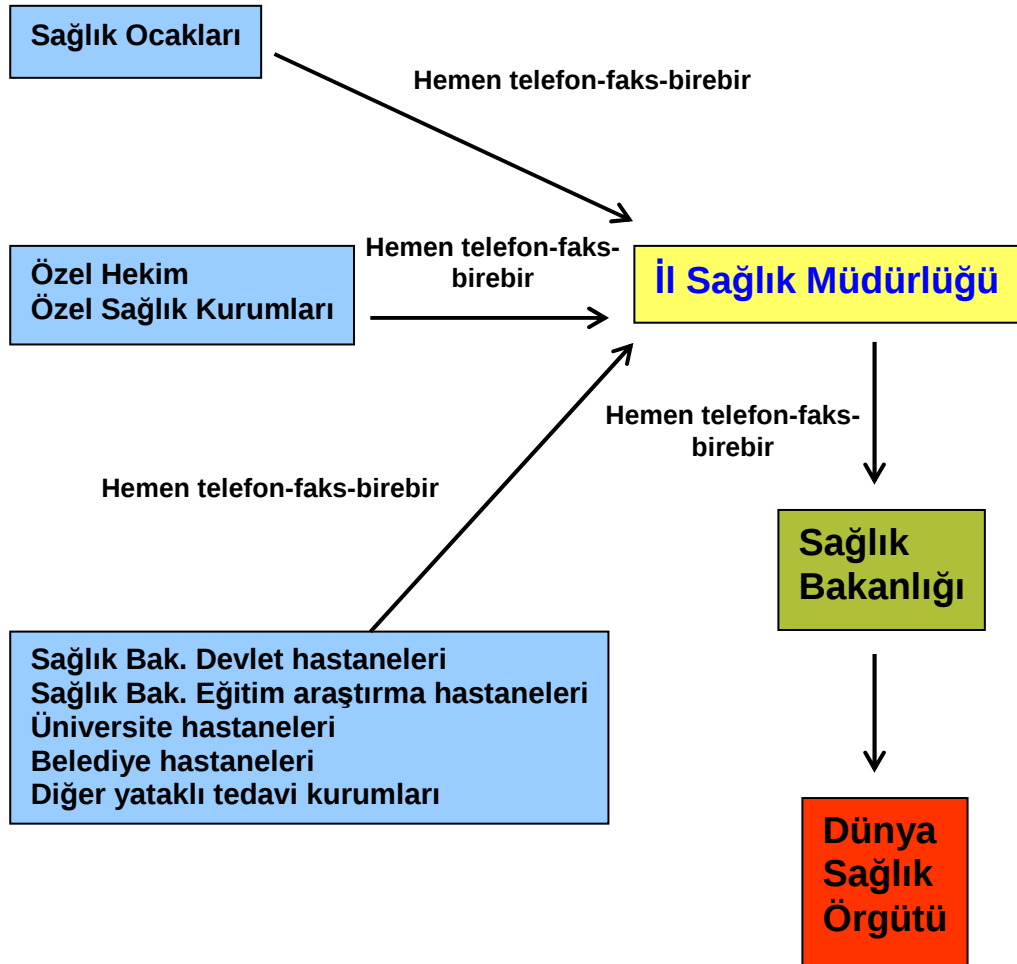
Bu hastalıkların bildirimi, ülke genelinde hizmet veren bütün sağlık kurumlarından (birinci basamak sağlık kurumları, yataklı tedavi kurumları, özel sağlık kuruluşları) yapılır (Şekil 3).



Şekil 3 : Grup A bildirimi zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı.

Grup B Bildirimi Zorunlu Hastalıklar

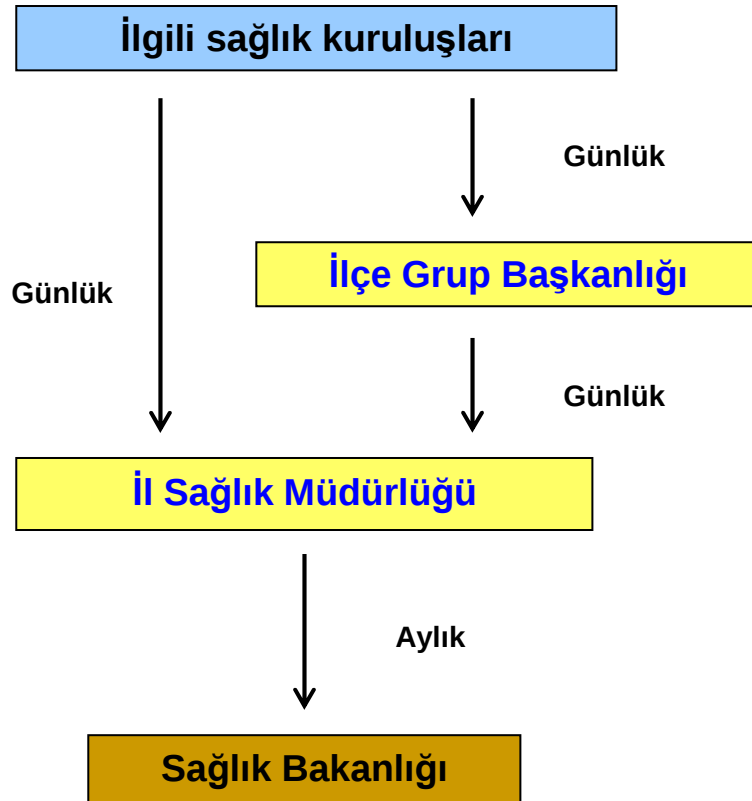
Grup B'de yer alan hastalıklar, kuşku duyulduğu anda tüm sağlık kuruluşlarınca ihbarı zorunlu olan hastalıklardır. Bu gruptaki hastalıklar aynı zamanda DSÖ'nün Uluslararası Sağlık Düzenlemeleri (1969-International Health Regulations) kapsamında uluslararası bildirim zorunlu olan hastalıklardır (Şekil 4).



Şekil 4 : Grup B bildirim zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı.

Grup C Bildirimi Zorunlu Hastalıklar

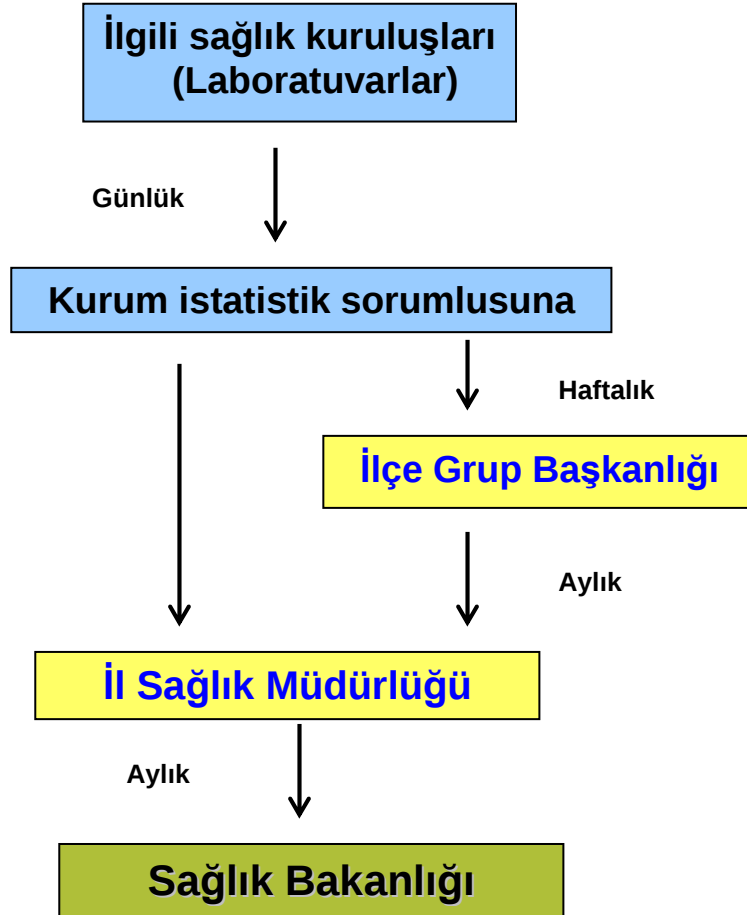
Bu grupta bulunan hastalıklar için bildirimler her sağlık kuruluşundan değil; sadece yataklı tedavi kurumlarından yapılmakta ve birinci basamaktan bildirim istenmemektedir. Diğer bir deyişle, Grup C hastalıkları sentinal sörveyans anlayışı içinde izlenmektedirler (Şekil 5).



Şekil 5 : Grup C bildirimi zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı.

Grup D Bildirimi Zorunlu Enfeksiyon Etkenleri

Seçilen etkenler için standart tekniklere göre tanı koyan laboratuvarlar (devlet hastaneleri, niversite ve askeri hastanelerin laboratuvarları ile diğerkamuya ait hastanelerin laboratuvarları, İl Halk Sağlığı laboratuvarları, Bölge ve Merkez Hıfzısıhha laboratuvarları) tarafından bildirimi yapılan enfeksiyon etkenleridir (Şekil 6).



Şekil 6 : Grup D bildirimi zorunlu hastalıklarının bildirim sistemi akışı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, 9 yıllık süreçte (2000–2008) hastalıkların mevsimlere göre toplam vaka sayısı ve yıl başına düşen ortalama vaka sayısı olarak ifade edilmiştir. Ortalama vaka sayıları arasında mevsimlere göre farklılık bulunup bulunmadığı tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırma için ise post-hoc olarak Tukey testi kullanılmıştır.

2003 yılından itibaren cinsiyet ayrımı yapılarak düzenlenen veriler arasında mevsimsel farkın olup olmadığı iki-yönlü ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tüm analizlerde $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

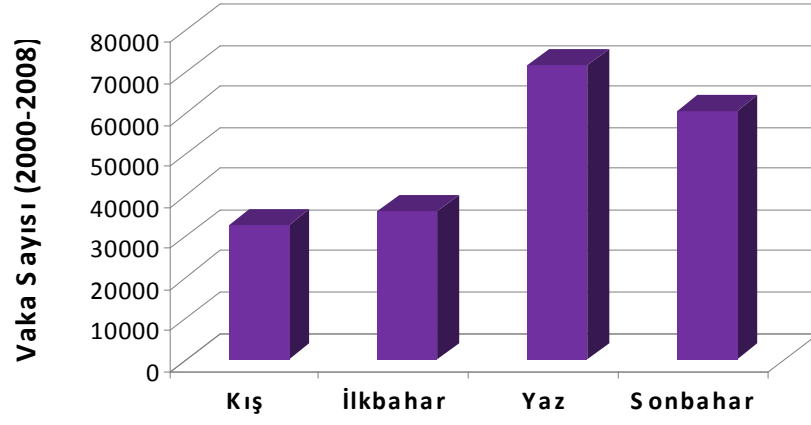
4. BULGULAR

Bu çalışmada ülkemizde bildirim zorunlu olan bazı bulaşıcı hastalıkların (amipli dizanteri, basilli dizanteri, akut kanlı ishal, brücelloz, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, kızıl, şarbon, şark çıbanı ve tifo), belirli yıl aralıklarındaki toplam ve ortalama vaka sayıları mevsimlere göre karşılaştırılmıştır ve görülme sıklıklarının mevsimsel açıdan farklılık gösterip göstermediğı belirlenmiştir.

4.1. Amipli Dizanteri

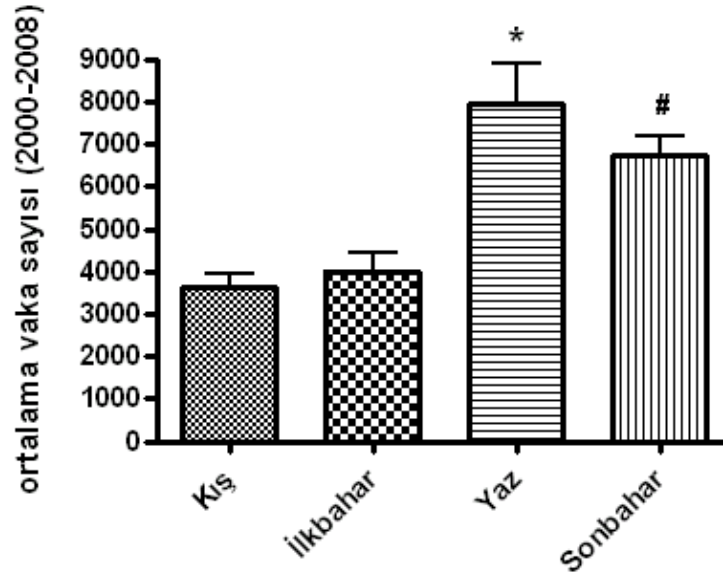
2000-2008 yılları arasında toplam 200,774 amipli dizanteri vakası meydana gelmiştir. Bu vakaların %35.6'sı yazın, %30.2'si sonbaharda, %16.2'si ise kışın görölmüşür. Amipli dizanterinin görülme sıklığı, yaz mevsiminde en yüksek iken kış mevsiminde en düşüktür (Şekil 7).

Amipli dizanterinin ortalama vaka sayısının, yaz (7951.78 ± 922.48) ve sonbahar (6728.67 ± 448.64) mevsimlerinde kış (3616.33 ± 313.83) ve ilkbahar (4011.44 ± 414.22) mevsimlerine göre anlamlı olarak arttığı gözlenirken; 2003-2008 yılları arasında cinsiyet açısından mevsimlere göre anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Şekil 8).

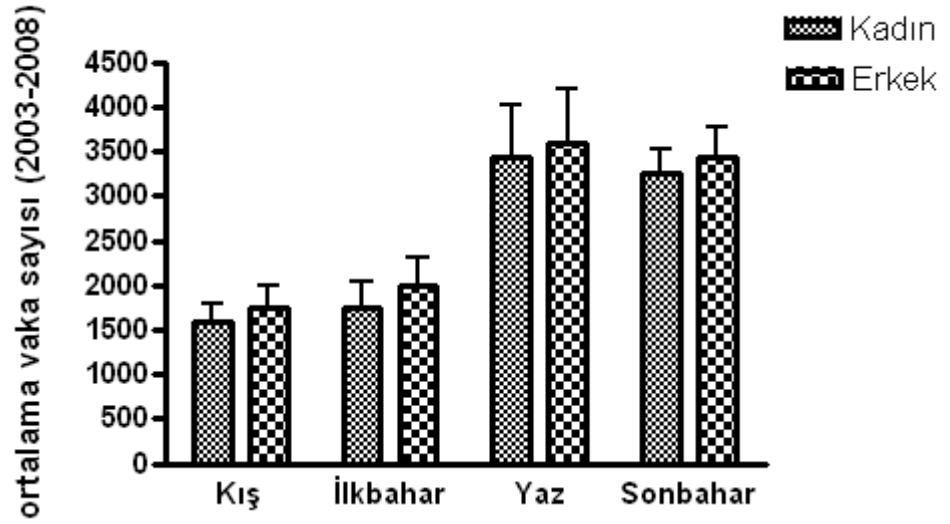


Şekil 7 : Türkiye’de mevsimlere göre amipli dizanteri toplam vaka sayısı.

A)



B)

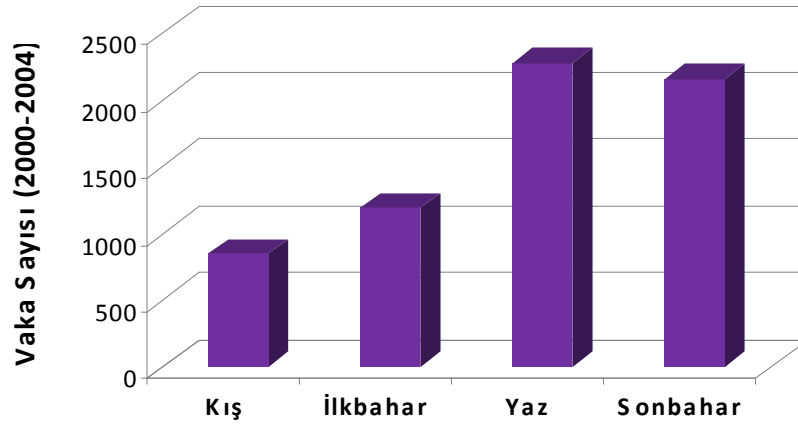


Şekil 8 : Türkiye’de mevsimlere göre amipli dizanterinin ortalama vaka sayıları. A) * Yaz grubu; Kış ve İlkbahar gruplarına göre anlamlı olarak farklı ($P<0.001$). # Sonbahar grubu, Kış ($P<0.01$) ve İlkbahar ($P<0.05$) gruplarına göre anlamlı olarak farklı

4.2. Basilli Dizanteri

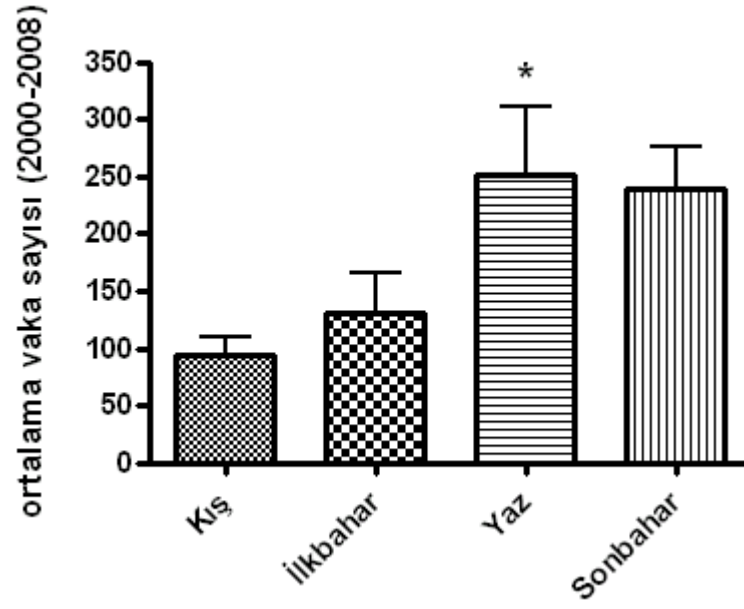
Basilli dizanterinin 2000-2008 yılları arasında görülen toplam vaka sayısı 6429'dur. Bu hastalık, en çok yaz (%35.15) ve sonbahar (%33.38); en az ise, kış (%13.06) mevsiminde ortaya çıkmaktadır (Şekil 9).

Basilli dizanterinin ortalama vaka sayısının yaz mevsiminde (251.11 ± 58.97) kış mevsimine (93.33 ± 17.18) göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir; ancak kadın-erkek arasında mevsimlere göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 10).

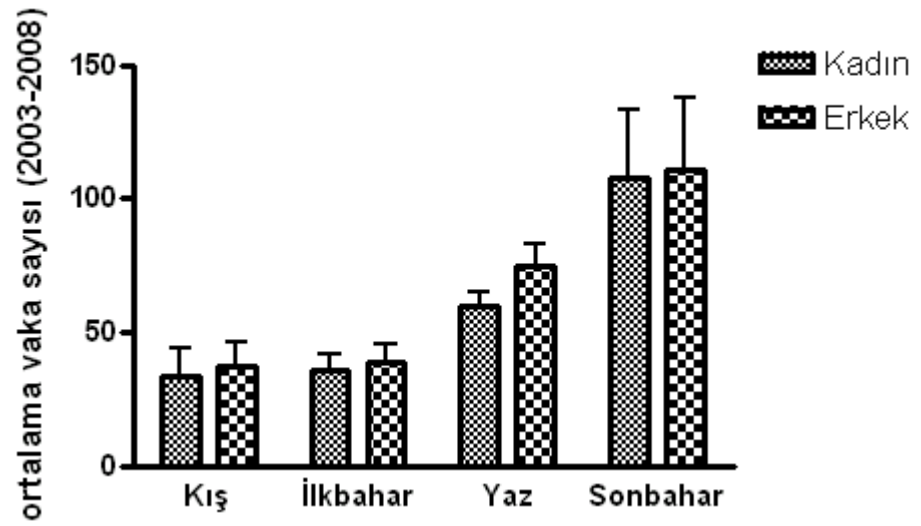


Şekil 9 : Türkiye’de mevsimlere göre basilli dizanterinin toplam vaka sayısı.

A)



B)



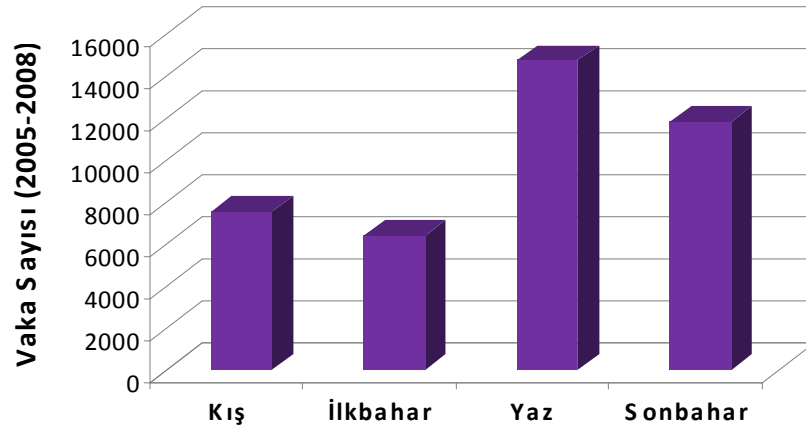
Şekil 10 : Türkiye’de mevsimlere göre basilli dizanterinin ortalama vaka sayıları. A)

* Kış grubuna göre anlamlı olarak farklı ($P<0,05$).

4.3. Akut Kanlı İshal

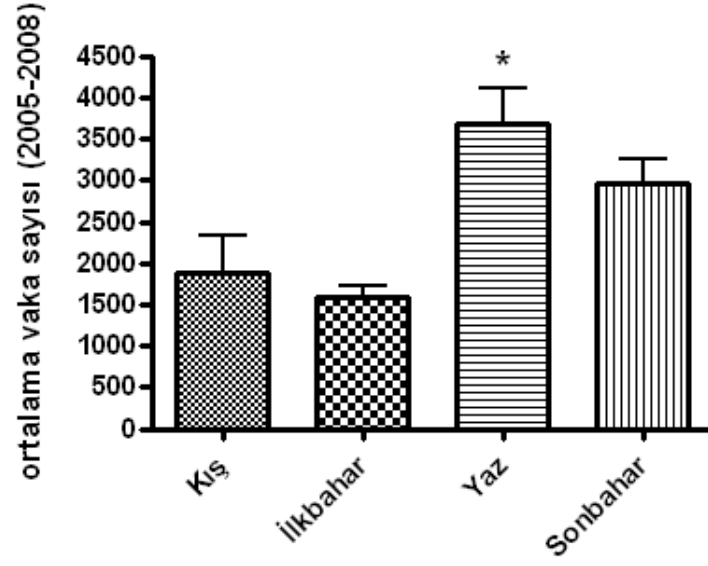
Türkiye’de, 2005-2008 yılları arasında toplam 40,449 akut kanlı ishal vakası bildirilmiştir. Vakaların %36.36’sı yazın görülmekte ve hastalık en sık bu mevsimde meydana gelmektedir (Şekil 11).

Akut kanlı ishal ortalama vaka sayılarının yaz (3677 ± 424.98) aylarında, kış (1882 ± 460.48) ve ilkbahar (1591.5 ± 134.88) aylarına göre anlamlı olarak arttığı bulunmakla birlikte; kadın-erkek arasında mevsimlere göre anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Şekil 12).

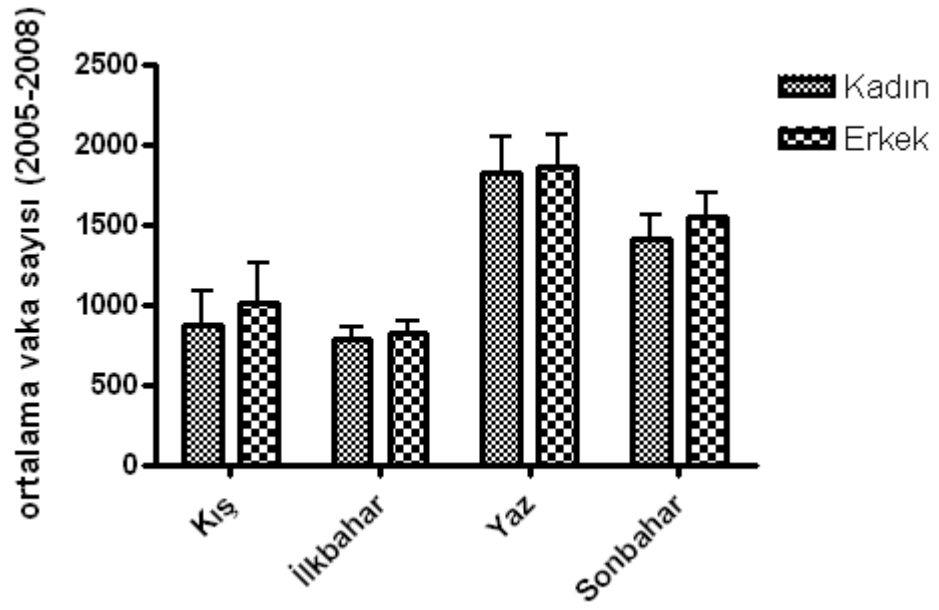


Şekil 11 : Türkiye’de mevsimlere göre akut kanlı ishalin toplam vaka sayısı.

A)



B)

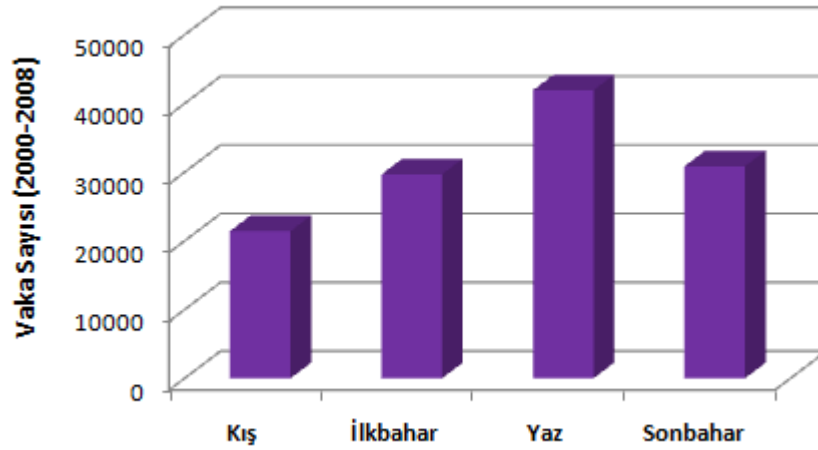


Şekil 12 : Türkiye’de mevsimlere göre akut kanlı ishalin ortalama vaka sayıları. A) * Yaz grubu; Kış ($P<0,05$) ve İlkbahar ($P<0,01$) gruplarına göre anlamlı olarak farklı.

4.4. Bruselloz

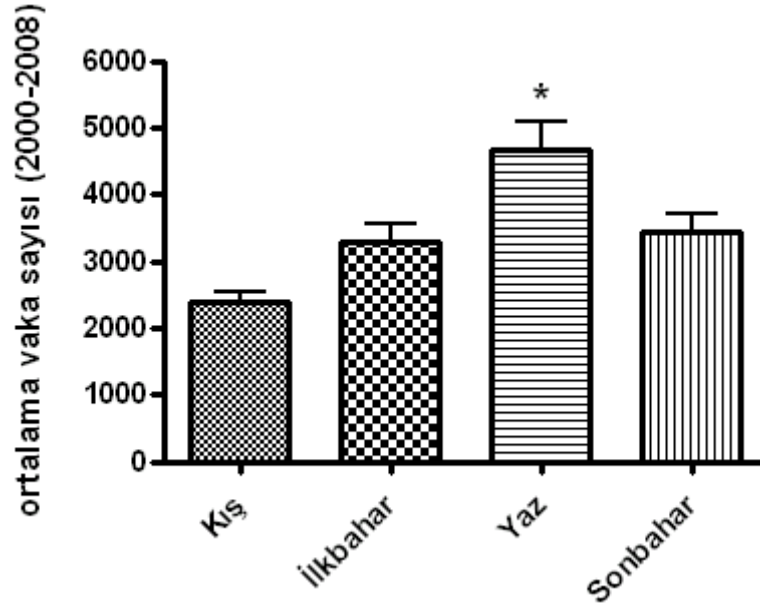
Türkiye’de 2000-2008 yılları arasında meydana gelen bruselloz vakalarının toplamı 123,905’dir. Bu hastalığa, en çok yaz aylarında (%33.84), en az ise kış aylarında (%17.30) rastlandığı gözlenmiştir (Şekil 13).

Bruselloz ortalama vaka sayılarının, yaz mevsiminde (4658.44 ± 436.99) diğer tüm mevsimlere [kış (2381.44 ± 163.86); ilkbahar (3298.44 ± 262.04); sonbahar (3428.89 ± 271.92)] göre anlamlı olarak arttığı; ancak kadın-erkek arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 14).

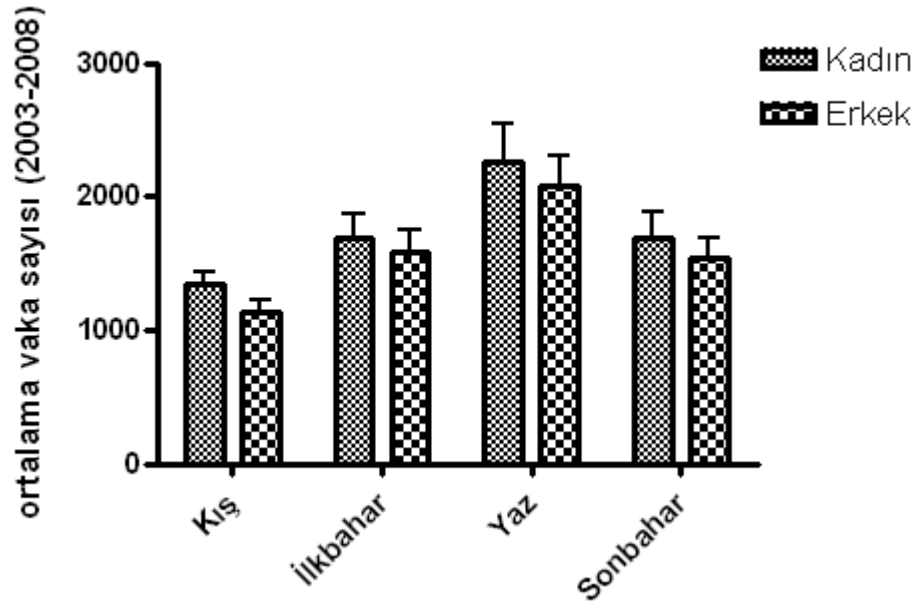


Şekil 13 : Türkiye’de mevsimlere göre brusellozun toplam vaka sayısı.

A)



B)

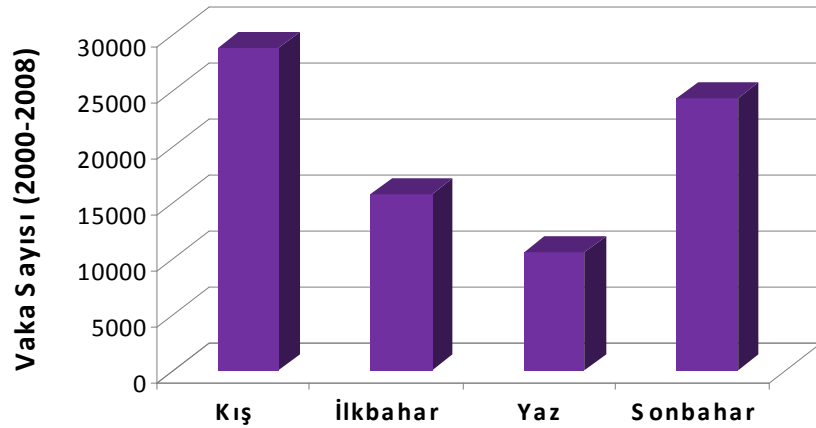


Şekil 14 : Türkiye’de mevsimlere göre brusellozun ortalama vaka sayıları. A) * Diğer tüm gruplara (Kış, İlkbahar, Sonbahar) göre anlamlı olarak farklı ($P<0,05$).

4.5. Hepatit A

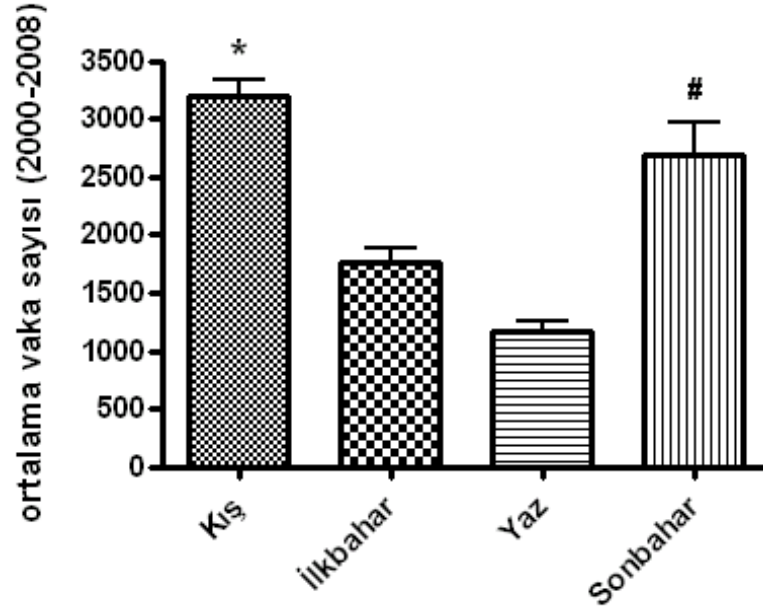
2000-2008 yılları arasında Türkiye’de toplam 79,332 hepatit A vakası bildirilmiştir. Bu vakaların %36.29’u kışın, %30.59’u sonbaharda, %19.90’ı ilkbaharda ve %13.21’i yazın meydana gelmiştir. Buna göre, hepatit A’ nın görülme sıklığı en fazla kışın iken; en az ise yazındır (Şekil 15).

Hepatit A ortalama vaka sayılarının kış (3198.89 ± 133.5) ve sonbahar (2696.78 ± 271.86) mevsimlerinde, ilkbahar (1754.33 ± 138.36) ve yaz (1164.67 ± 98.15) mevsimlerine göre anlamlı olarak artığı tespit edilirken; bu hastalığa (2003-2008 yılları arasında) kış aylarında erkeklerde (1752.67 ± 234.49) kadınlara (1589.17 ± 192.14) göre daha fazla rastlanıldığı saptanmıştır (Şekil 16).

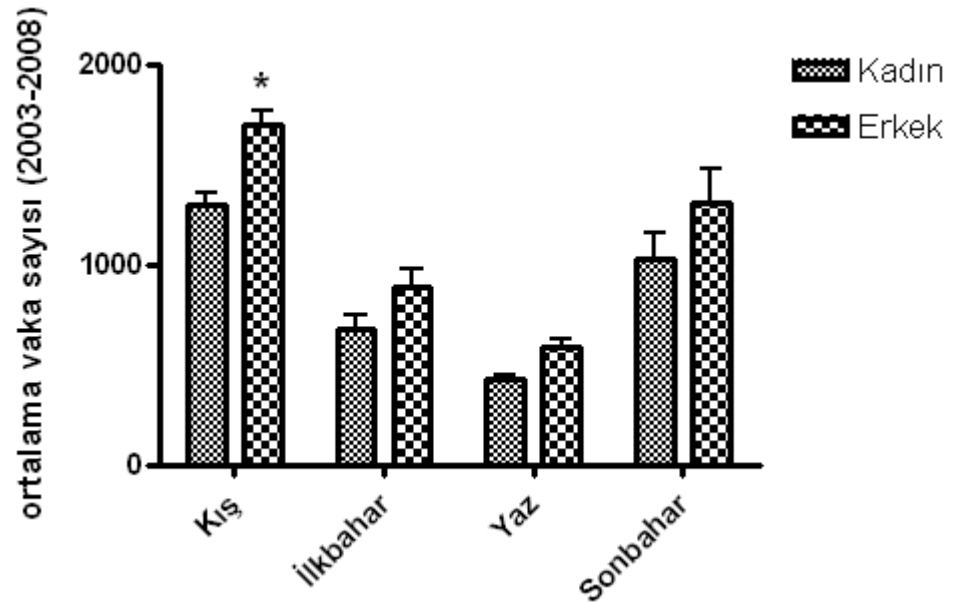


Şekil 15 : Türkiye’de mevsimlere göre hepatit A’nın toplam vaka sayısı.

A)



B)

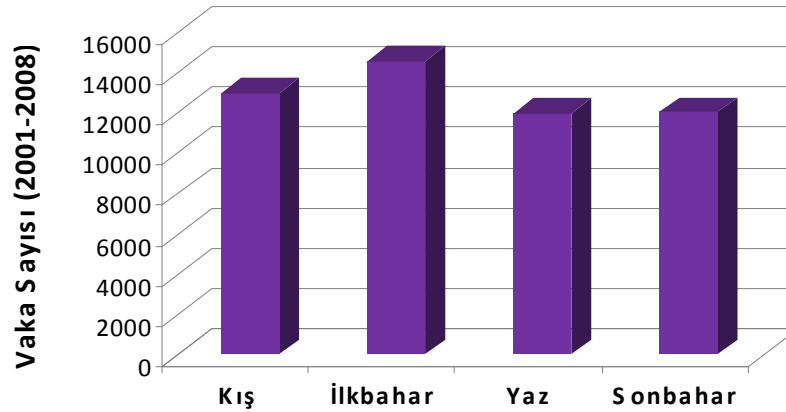


Şekil 16 : Türkiye’de mevsimlere göre hepatit A’nın ortalama vaka sayıları. A) * Kış grubu; İlkbahar ve Yaz gruplarına göre anlamlı olarak farklı ($P<0,001$). # Sonbahar grubu; İlkbahar ($P<0,01$) ve Yaz ($P<0,001$) gruplarına göre anlamlı olarak farklı B) * Kadına göre anlamlı olarak farklı ($P<0.05$).

4.6. Hepatit B

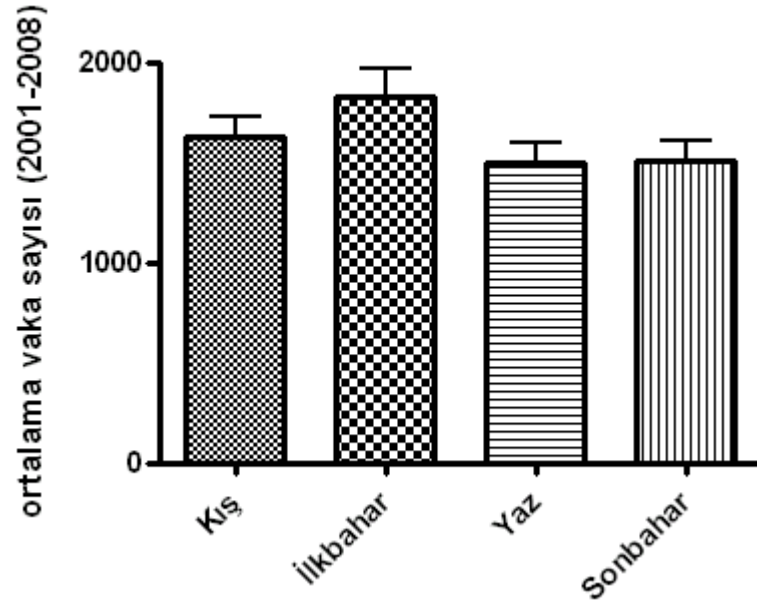
2001-2008 yılları arasında, %25.19'u kışın, %28.26'sı ilkbaharda, %23.24'ü yazın ve %23.31'i sonbaharda olmak üzere toplam 51,590 hepatit B vakası meydana gelmiştir (Şekil 17).

Hepatit B ortalama vaka sayılarında, mevsimlere göre [kış (1624.25 ± 99.42); ilkbahar (1822.62 ± 140.89); yaz (1498.5 ± 94.73); sonbahar (1503.37 ± 105.31)] anlamlı bir farklılık bulunamazken; cinsiyetler arasında mevsimsel görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmuş ve hepatit B'nin (2003-2008 yılları arasında) her mevsimde, erkeklerde [kış (1102 ± 62.14); ilkbahar (1206.83 ± 90.86); yaz (966 ± 70.58); sonbahar (979.5 ± 88.16)] kadınlara göre [kış (595.67 ± 64.8); ilkbahar (690.5 ± 84.39); yaz (569.17 ± 56.2); sonbahar (549.17 ± 55)] daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 18).

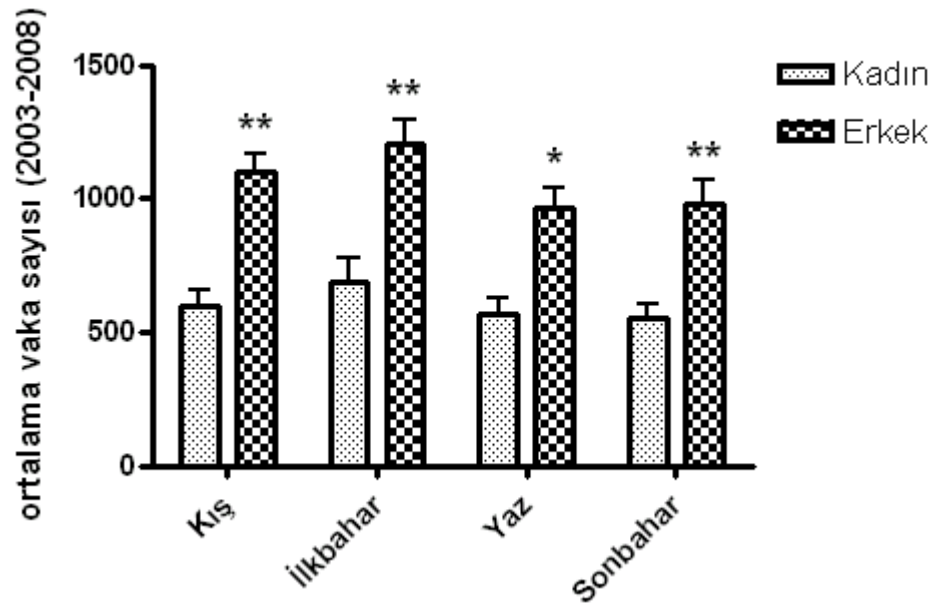


Şekil 17 : Türkiye’de mevsimlere göre hepatit B’nin toplam vaka sayısı.

A)



B)

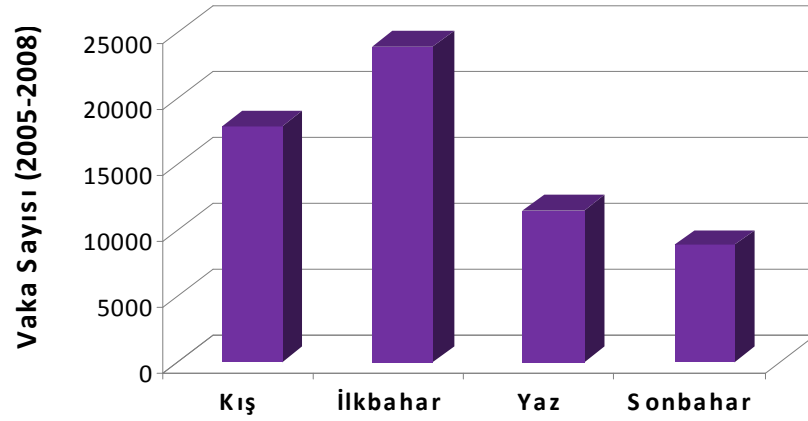


Şekil 18 : Türkiye’de mevsimlere göre hepatit B’nin ortalama vaka sayıları. B) * $P<0.01$, ** $P<0.001$ Kadın grubuna göre anlamlı olarak farklı.

4.7. Kabakulak

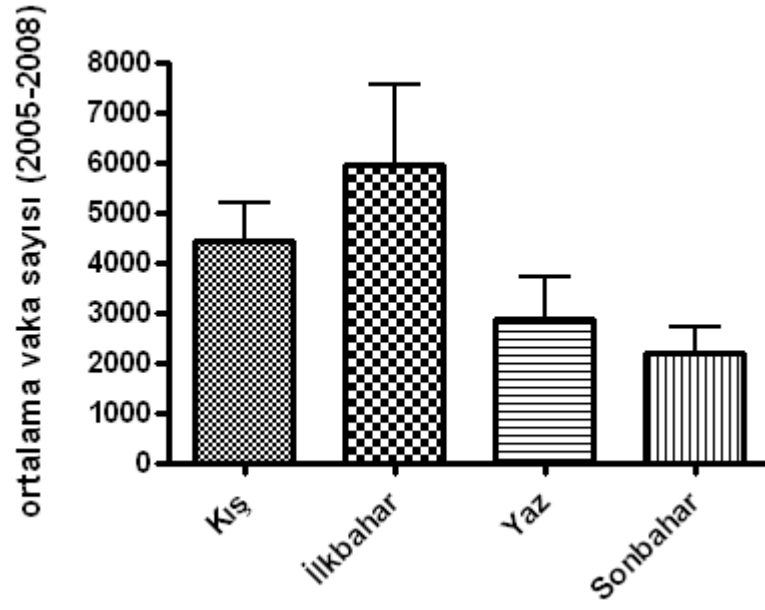
2005-2008 yılları arasında görülen kabakulak toplam vaka sayısı 61,803'dür. Bu hastalık, en fazla ilkbahar (%38.53), en az ise sonbahar aylarında (%14.24) gözlenmektedir (Şekil 19).

Kabakulak ortalama vaka sayılarında mevsimlere göre [kış ($4446,5 \pm 727.12$); ilkbahar (5952.75 ± 1576.9); yaz (2851 ± 843.09); sonbahar (2200.5 ± 495.99)] anlamlı bir artış ya da azalış bulunamamış ve cinsiyetler arasında da mevsimsel olarak, anlamlı bir farklılık belirlenememiştir (Şekil 20).

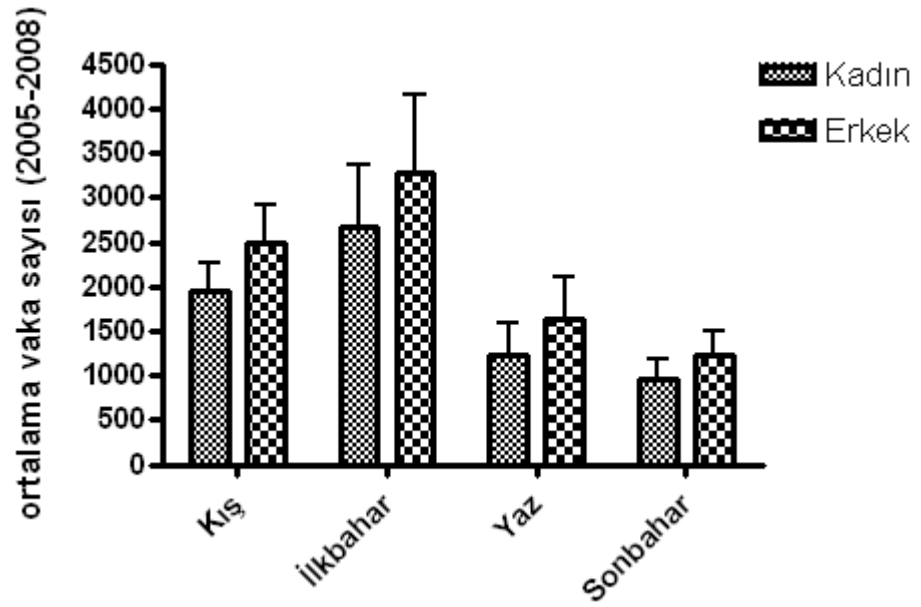


Şekil 19 : Türkiye’de mevsimlere göre kabakulak toplam vaka sayısı.

A)



B)

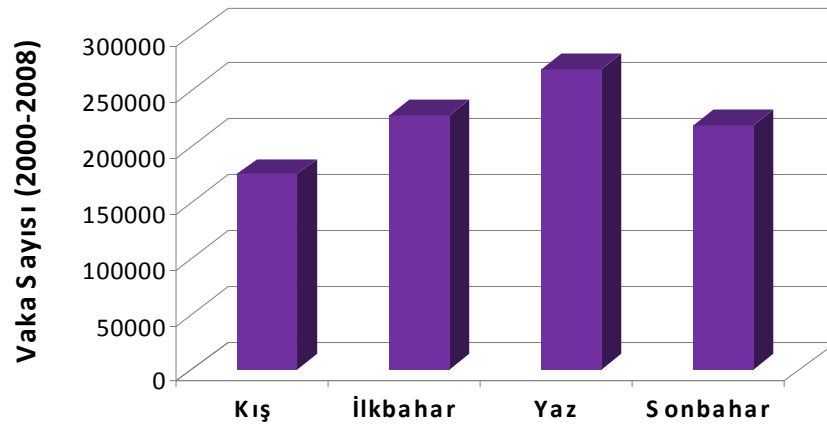


Şekil 20 : Türkiye’de mevsimlere göre kabakulağın ortalama vaka sayıları.

4.8. Kuduz Riskli Temas (Şüpheli Isırık)

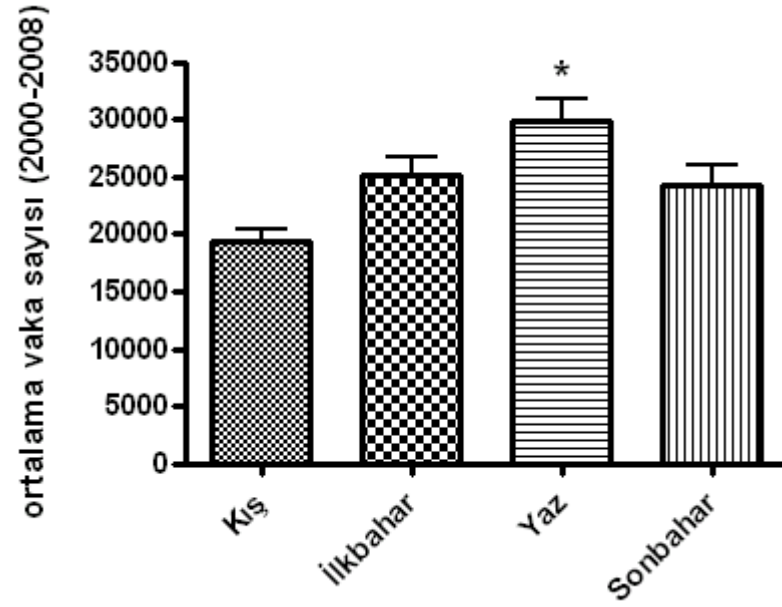
Ülkemizde 2000-2008 yılları arasında 887,829 kuduz riskli temas (şüpheli ısırık) vakası bildirilmiştir. Bu vakaların en fazla meydana geldiği mevsimin %30.2 bir oranla yaz, en az meydana geldiği mevsimin de %19.63 bir oranla kış olduğu gözlenmiştir (Şekil 21).

Kuduz riskli temasın ortalama vaka sayıları mevsimsel olarak karşılaştırıldığında, yaz mevsiminde (29789.56 ± 1916.87) kış mevsimine (19369.89 ± 1069.02) göre anlamlı bir artışın olduğu; aynı zamanda 2003-2008 yılları arasında, tüm mevsimlerde erkeklerde [kış (13628 ± 1002.38); ilkbahar (17851.83 ± 1504.69); yaz (21272.83 ± 1484.34); sonbahar (17723.83 ± 1196.73)] kadınlara göre [kış (6440 ± 470.98); ilkbahar (8645 ± 774.55); yaz (10842.33 ± 867.05); sonbahar (8985.33 ± 700.79)] anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Şekil 22).

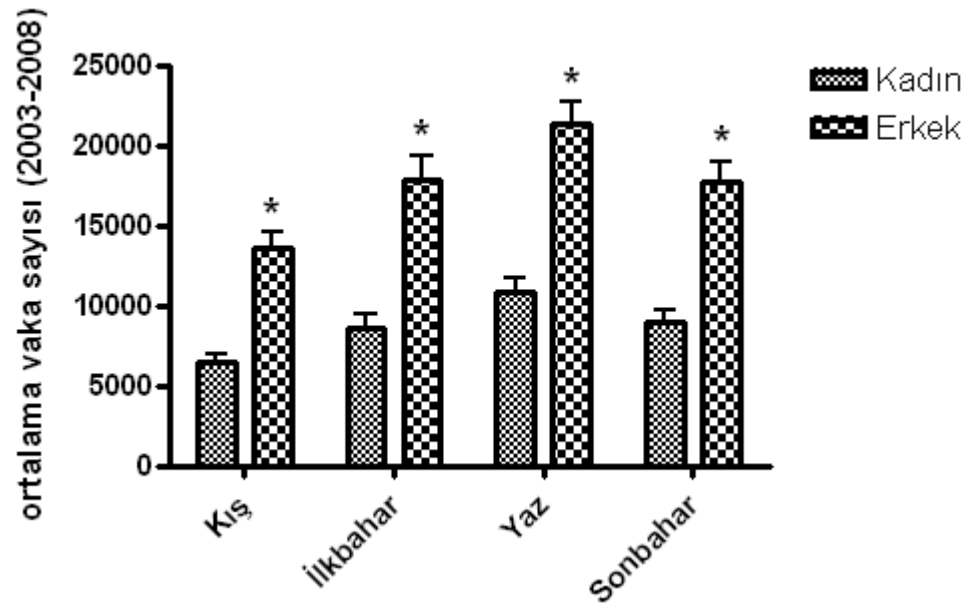


Şekil 21 : Türkiye’de mevsimlere göre kuduz riskli temasın (şüpheli ısırık) toplam vaka sayısı.

A)



B)

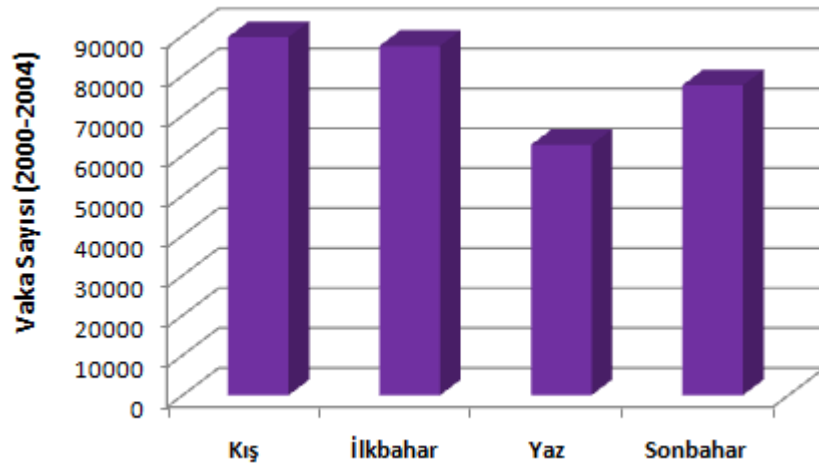


Şekil 22 : Türkiye’de mevsimlere göre kuduz riskli temasın ortalama vaka sayıları. A) * Kış grubuna göre anlamlı olarak farklı ($P<0,001$). B) * Kadın grubuna göre anlamlı olarak farklı ($P<0,001$).

4.9. Streptokokal Anjin

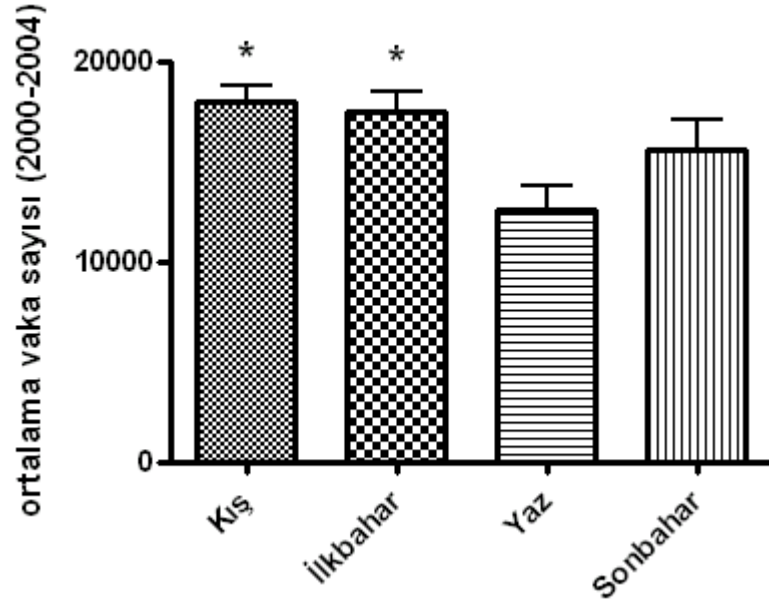
2000-2004 yılların arasında toplam 317,490 vakaya sebep olan streptokokal anjinin, en çok kış (%28.25) ve ilkbahar (%27.55) aylarında ortaya çıktığı; görülme sıklığının yazın (%19.75) en aza indiği, ve sonbaharda (%24.45) tekrar arttığı gözlenmiştir (Şekil 23).

Streptokokal anjinin ortalama vaka sayılarının, kış (17938.4 ± 874.25) ve ilkbahar (17495.6 ± 975.45) mevsimlerinde yaz mevsimine (12538.8 ± 1247.83) göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir; ancak cinsiyetler arasında mevsimlere göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 24).

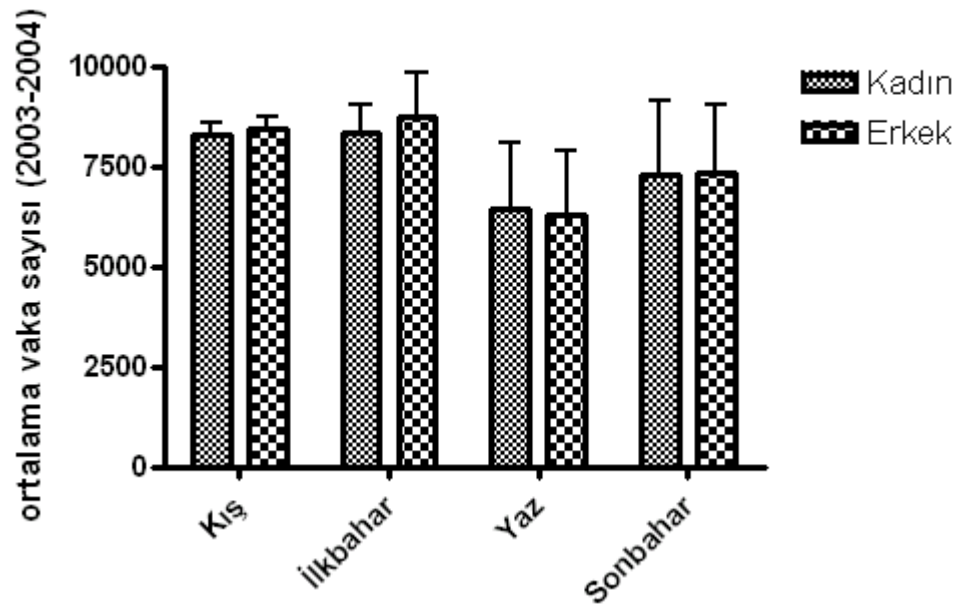


Şekil 23 : Türkiye’de mevsimlere göre streptokokal anjinin toplam vaka sayısı.

A)



B)



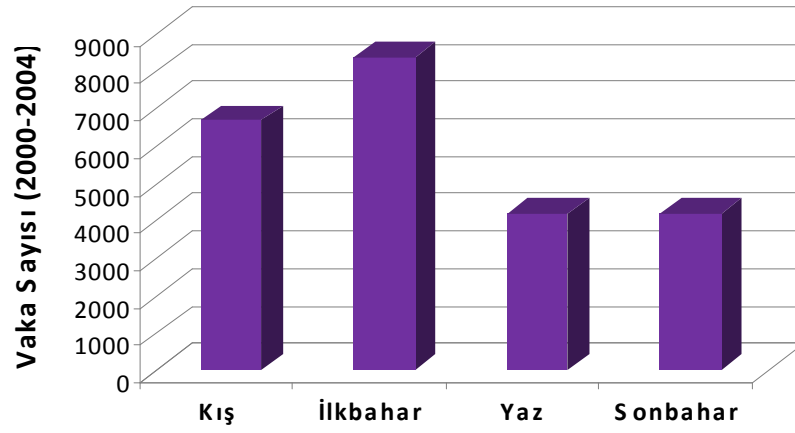
Şekil 24 : Türkiye’de mevsimlere göre streptokokal anjinin ortalama vaka sayıları.

A) * Yaz grubuna göre anlamlı olarak farklı ($P<0,05$).

4.10. Kızıl

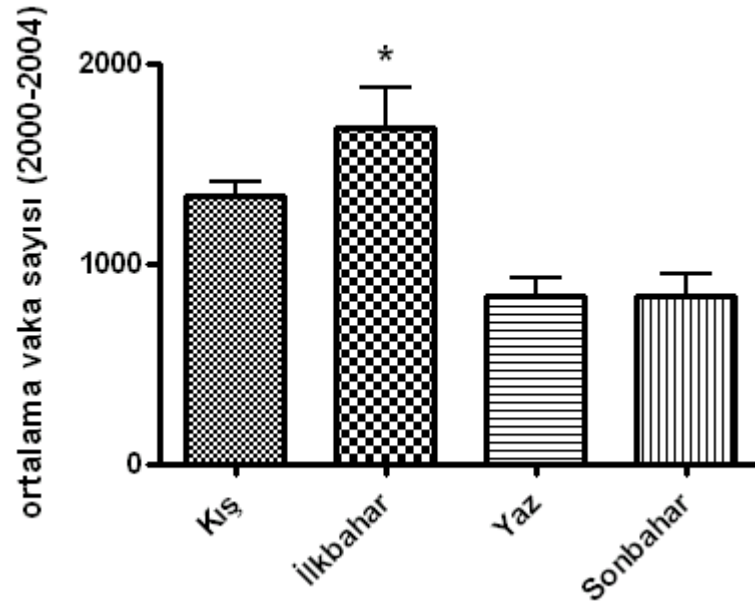
2000-2004 yılları arasında bildirilen 23,384 kızıl vakasının %28.51'i kışın, %35.75'i ilkbaharda, %17.84'ü yazın ve %17.90'ı sonbaharda meydana gelmiştir (Şekil 25).

Kızılın ortalama vaka sayılarının, ilkbahar aylarında (1672 ± 207.62), yaz (834.4 ± 89.8) ve sonbahar (837.2 ± 110.83) aylarına göre anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ise, anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Şekil 26).

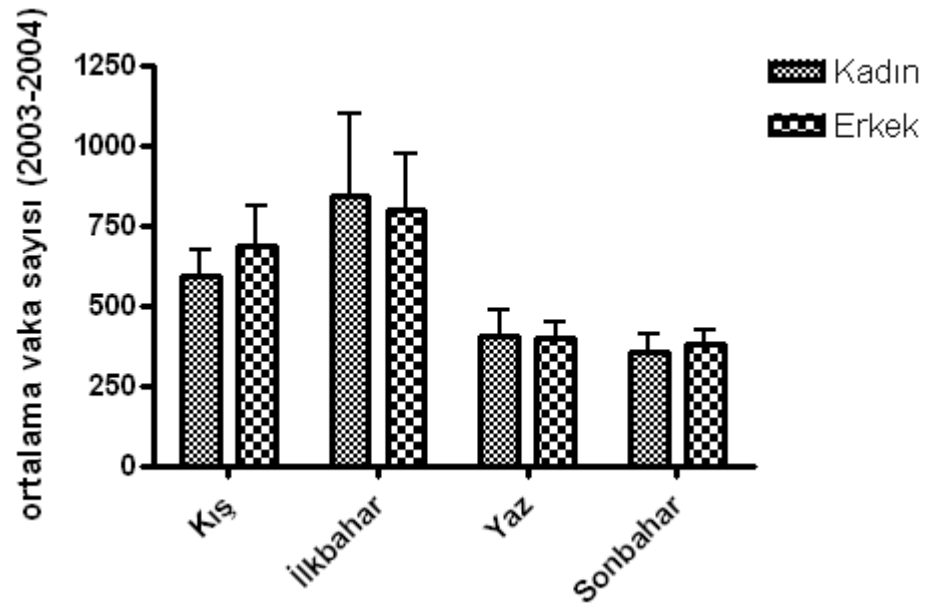


Şekil 25 : Türkiye’de mevsimlere göre kızılın toplam vaka sayısı.

A)



B)

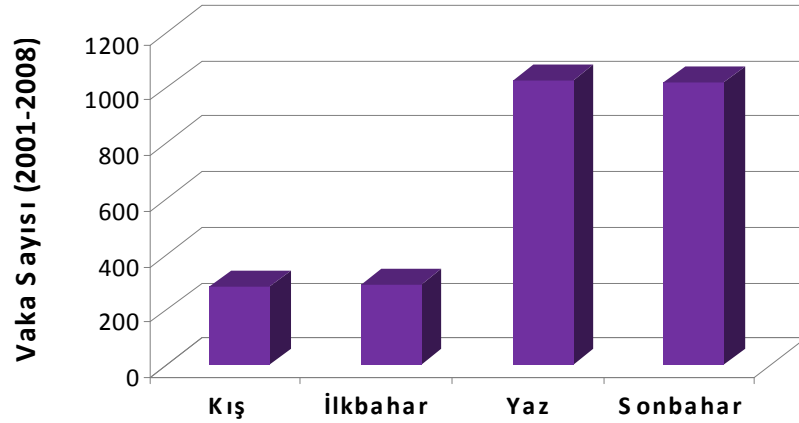


Şekil 26 : Türkiye’de mevsimlere göre kızılın ortalama vaka sayıları. A) * Yaz ve Sonbahar gruplarına göre anlamlı olarak farklı ($P<0,01$).

4.11. Şarbon

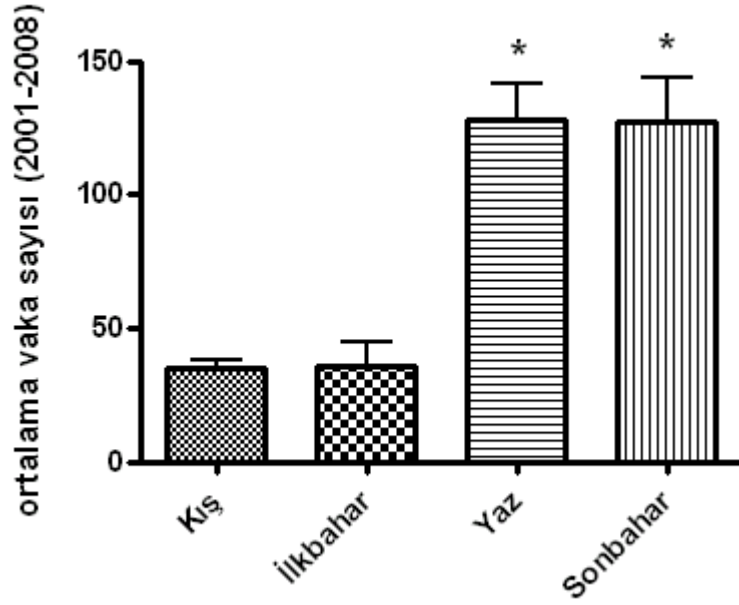
Türkiye’de 2001-2008 yılları arasında toplam 2611 şarbon vakası görülmüştür. Vakaların büyük çoğunluğu, yaz (%39.18) ve sonbahar (%39.06) aylarında görülürken; hastalığın görülme sıklığı, kış (%10.76) ve ilkbahar (%11) aylarında azalmaktadır (Şekil 27).

Şarbonun ortalama vaka sayılarına bakıldığında; hastalığın görülme sıklığının, yaz (127.87 ± 13.55) ve sonbahar (127.5 ± 16.53) mevsimlerinde kış (35.12 ± 2.52) ve ilkbahar (35.87 ± 9.13) mevsimlerine göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Kadın-erkek arasında ise, mevsimlere göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 28).

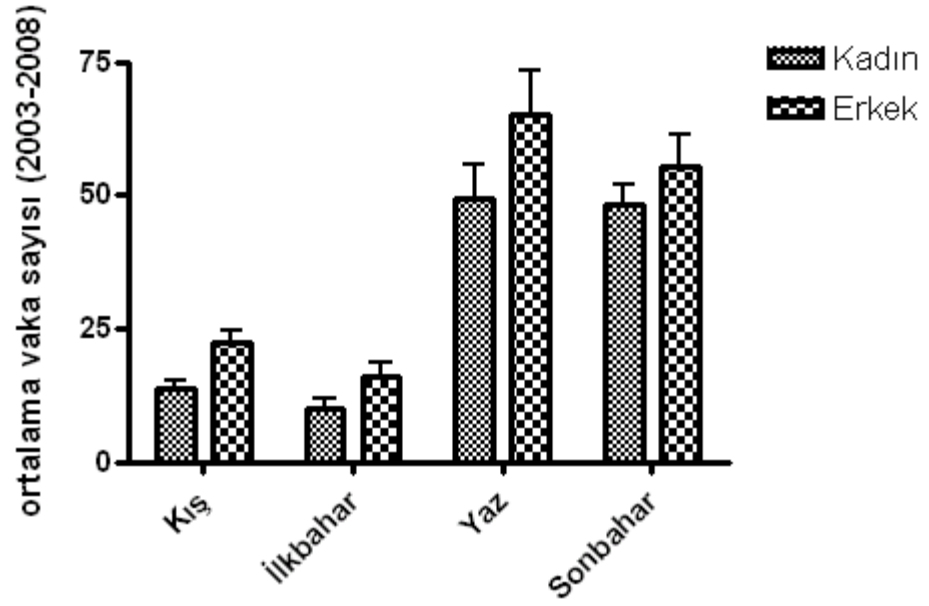


Şekil 27 : Türkiye’de mevsimlere göre şarbonun toplam vaka sayısı.

A)



B)

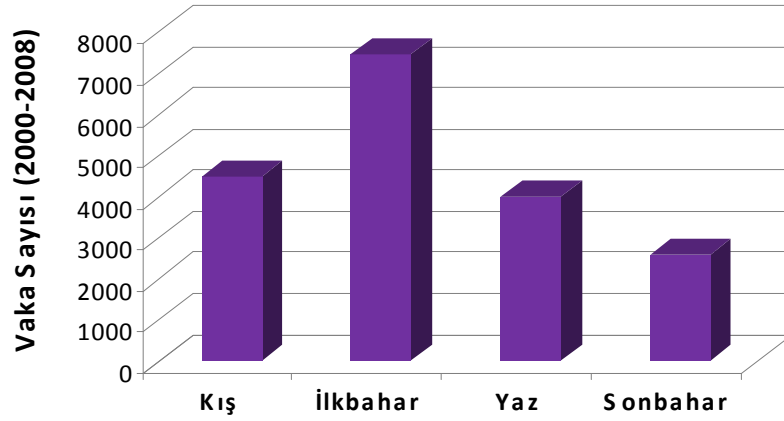


Şekil 28 : Türkiye’de mevsimlere göre şarbonun ortalama vaka sayıları. A) * Kış ve İlkbahar gruplarına göre anlamlı olarak farklı ($P<0,001$).

4.12. Şark Çıbanı

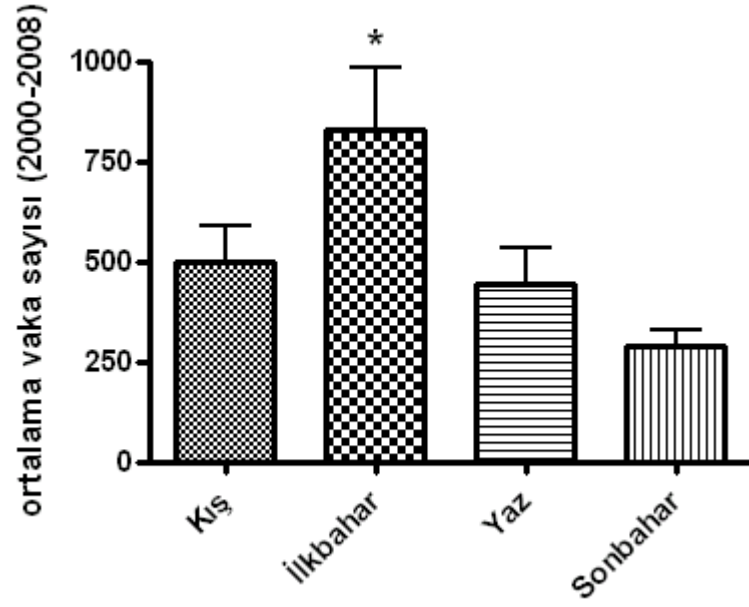
2000-2008 yılları arasında toplam 18,495 şark çıbanı vakası bildirilmiştir. Bu hastalığın görülme sıklığı, ilkbaharda (%40.28) en fazla iken sonbaharda (%13.97) en azdır (Şekil 29).

Şark çıbanı ortalama vaka sayısı, ilkbaharda (827.78 ± 154.48) sonbahara (287 ± 42.01) göre anlamlı olarak artmıştır. Mevsimlere göre ortalama vaka sayıları her iki cinsiyet arasında karşılaştırıldığında ise, anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Şekil 30).

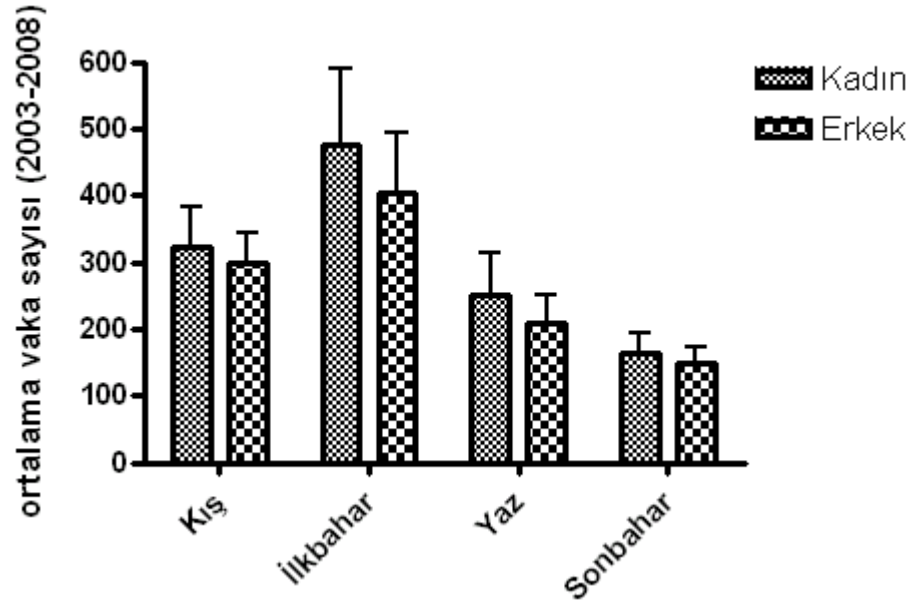


Şekil 29 : Türkiye’de mevsimlere şark çıbanının toplam vaka sayısı.

A)



B)

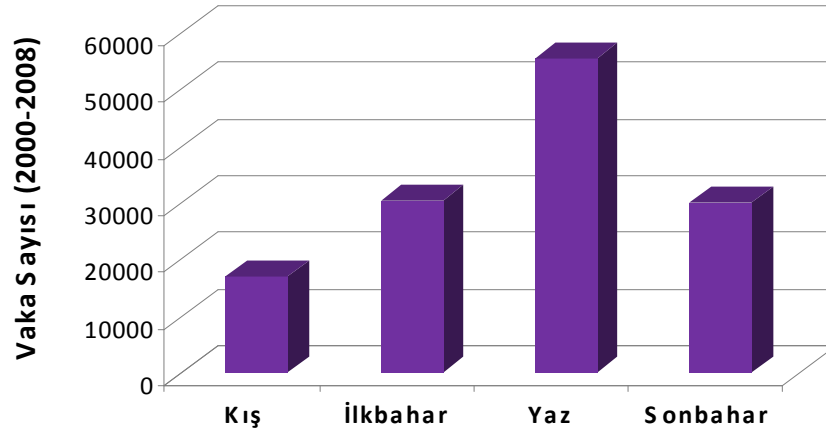


Şekil 30 : Türkiye’de mevsimlere göre şark çibânının ortalama vaka sayıları. A) * Sonbahar grubuna göre anlamlı olarak farklı ($P<0,01$).

4.13. Tifo

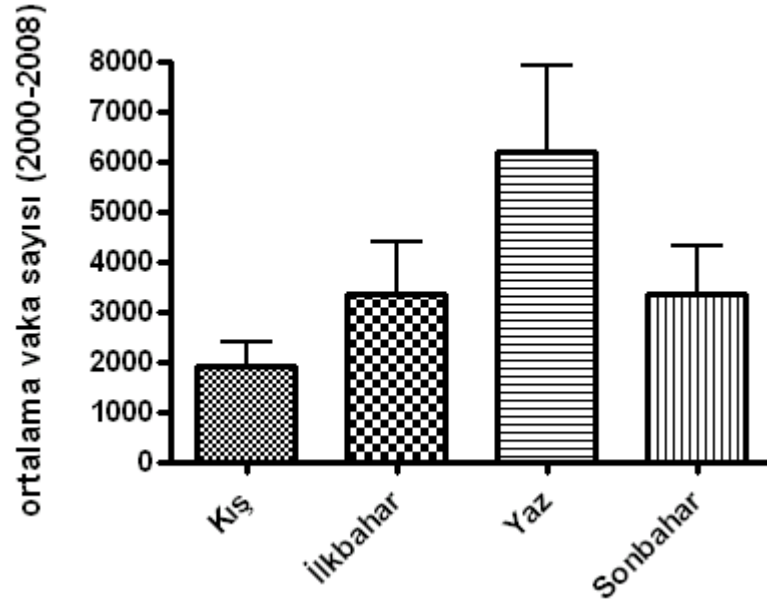
Tifonun, 2000-2008 yılları arasında meydana gelen toplam vaka sayısı 133,086'dır. Vakaların, en az kış mevsiminde (%12.84) ortaya çıktığı, ilkbaharda (%22.76) arttığı, yazın (%41.75) en yüksek seviyeye ulaştığı ve sonbaharda (%22.65) azaldığı gözlenmiştir (Şekil 31).

Bu gözlemlere karşın, tifonun ortalama vaka sayılarında hem mevsimler arasında [kış (1898.89 ± 501.32); ilkbahar (3365.22 ± 1016.68); yaz (6174.44 ± 1720.78); sonbahar (3348.78 ± 961.61)] hem de mevsimlere göre cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenememiştir (Şekil 32).

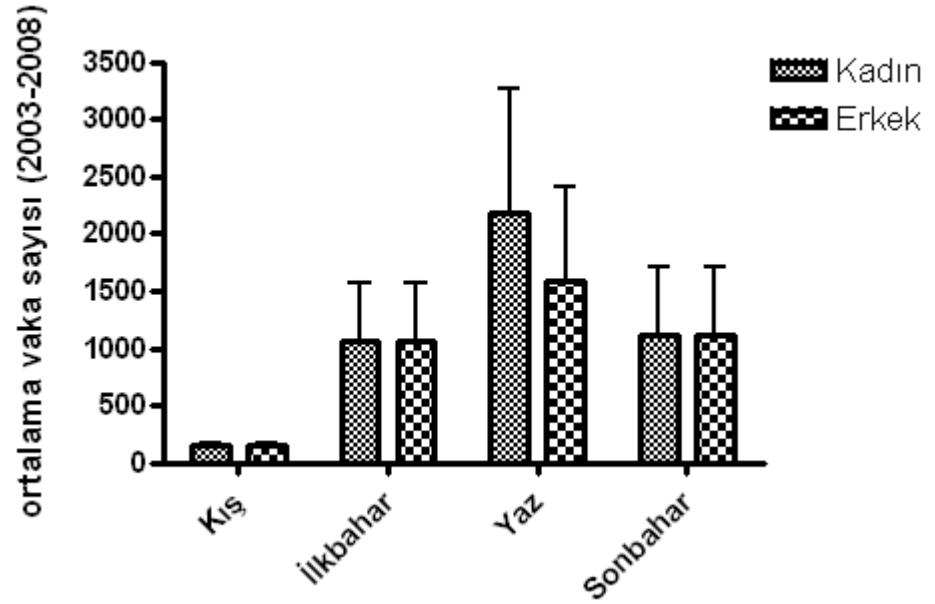


Şekil 31 : Türkiye’de mevsimlere göre tifonun toplam vaka sayısı.

A)



B)



Şekil 32 : Türkiye’de mevsimlere göre tifonun ortalama vaka sayıları.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, Türkiye'de bildirim zorunlu olan bulaşıcı hastalıklardan, yüksek insidansa sahip 13 hastalığın (ampli dizanteri, basilli dizanteri, akut kanlı ishal, bruselloz, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, kızıl, şarbon, şark çıbanı ve tifo), mevsimsel bir ritim gösterip göstermediği retrospektif olarak incelenmiştir.

Ampli dizanteri, kötü sanitasyonun olduğu yerlerde daha fazla görülen ve prevalansı bölgeden bölgeye değişen, gıda ve su kaynaklı bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu hastalığın vaka sayılarının ülkemizde (2000-2008 yılları arası), yaz ve sonbahar mevsimlerinde kış ve ilkbahar mevsimlerine göre anlamlı olarak arttığı, çalışmamızda bulgulanmıştır. Literatürde ampli dizanteri insidansının mevsimsel bir ritim gösterip göstermediğine ilişkin çok az sayıda yayın bulunurken; bu çalışmaların sonuçları ise, birbiri ile çelişkilidir ve yapıldıkları ülkelerin belirli bir bölgesi ile sınırlıdır. Haque ve ark. 2-5 yaş arası Bangladeşli çocuklarda (Ocak 1999 – Temmuz 2002, Mirpur), *Entamoeba histolytica*'ya bağlı diyare insidansının mevsimsel bir ilişki göstermediğini ve asemptomatik *E. histolytica* enfeksiyonunun insidansının ise, Nisan ve Ekim'de gözlenen iki pik ile birlikte, pediyatrik popülasyonda yıl boyunca görüldüğünü bildirmişlerdir²⁵⁰. Arróyave ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da, amebiyazın insidansının (Kasım 1985 – Ekim 1987; Monterrey, Meksika), en yüksek ilkbaharda olduğu rapor edilmiştir²⁵¹.

Basilli dizanteri, belirgin mevsimsel eğilim gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır ve genellikle yaz ve sonbahar aylarında görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur^{29,34,35,42,43}. Bu hastalığın, Pakistan'da (1996-2007 yılları arası) muson mevsimine tekabül eden

Temmuz ve Ağustos aylarında anlamlı olarak arttığı³⁵; yine Güney Vietnam'da, olguların çoğunun (>%60) yağışlı mevsimde (Mayıs-Eylül arası) ortaya çıktığı⁴² tespit edilmiştir. 2002 yılında Çin'in kırsal bir kesiminde yapılan bir çalışmada da²⁵², basilli dizanteri vakalarının yılın sıcak aylarında en yüksek, kış mevsimi boyunca da en düşük seviyelere ulaştığı ve basilli dizanteri insidansı ile ortalama sıcaklık ve aylık yağış miktarı arasında anlamlı bir korelasyonun bulunduğu belirtilmiştir. Alıcı ve ark⁴³., Ankara'da (1999-2003 yılları arası) bir hastanede alınan dışkı örneklerinden *Shigella spp.*'lerinin izolasyonunun en fazla yaz ve sonbahar aylarında (özellikle Ağustos, Eylül ve Kasım) olduğunu; Ekdahl ve ark³⁴. ise, İsveç'te (1997-2003 arası) yurt dışına seyahate bağlı basilli dizanteri vakalarının en çok Temmuz-Ekim arasında, en az da Mayıs'ta görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, basilli dizanterinin en çok yaz ve sonbahar, en az kış aylarında meydana geldiği ve yaz mevsiminde kış mevsimine göre anlamlı olarak arttığı bulgulanmıştır. Basilli dizanterinin, içme suyu kullanımının ve yüzmenin arttığı sıcak yaz aylarında daha fazla görülmesi, su ve gıda kaynaklı bir hastalık olmasına bağlanabilir.

Tek bir hastalıktan ziyade, birçok etkenin neden olabildiği bir klinik tablo olan akut kanlı ishal vakalarının, en çok yazın en az ilkbaharda görüldüğü ve ortalama vaka sayılarının yaz mevsiminde kış ve ilkbahar mevsimlerine göre anlamlı bir artış gösterdiği bu tez çalışmasında saptanmıştır. Ürdün'de 1988-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise, kanlı ishal olgularının (*Shigella spp.* ve amip etkenlerinin araştırıldığı) mevsimlere/aylara göre anlamlı bir değişkenlik göstermediği sonucuna varılmıştır²⁵³. Akut kanlı ishale yol açan baskın etkenin ülkeden ülkeye, toplumdan topluma değişmesi, olguların yıllık dağılımını etkileyebilir. Ancak, bu hastalığın mevsimsel prevalansını konu alan yeterli sayıda çalışmanın olmaması yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

Akut brucelloz, belirgin bir mevsimsel özellik gösteren önemli bir zoonozdur ve birçok çalışmada, çoğu vakanın ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıktığı tespit edilmiştir^{55,72,73,135}. Bunun yanı sıra, Samaha ve ark. Mısır'da, brucelloz seroprevalanslarında mevsimlere göre anlamlı bir fark bulamazken²⁵⁴; Minas ve ark. Yunanistan'ın iç kesimlerindeki bir bölgede yaptıkları araştırmada (2003-2005, Larissa), brucelloz tanısının en çok kış ve ilkbahar mevsimlerinde konduğunu ve Mayıs ayında pik yaptığını belirtmişlerdir⁶⁸. Avdikou ve ark. ise, Kuzeybatı Yunanistan'da (1 Nisan 2002 – 31 Mart 2004) hastalığın, Nisan'da ortaya çıkan bir pik ile en sık ilkbaharda görüldüğünü, vaka sayılarının sonbaharda azaldığını, ancak iki yıl arasında mevsimsel dağılımının farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir²⁵⁵. Brucelloz, enfekte hayvana temasla veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini tüketme ile bulaşan bir hastalık olup; görülen bu mevsimsel varyasyon, çiftlik hayvanlarının farklı yavruslama dönemlerine bağlanmaktadır^{55,68,72,73}. Bizim çalışmamızda da, brucelloza en fazla yazın en az kışın rastlanmakta olduğu ve vaka sayılarının diğer tüm mevsimlere (kış, ilkbahar ve sonbahar) göre yaz mevsiminde arttığı bulgulanmıştır.

Su ve gıda kaynaklı bir hastalık olan akut hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonunun mevsimsel profili bugüne kadar birçok araştırmacının konusu olmuştur. Bu araştırmaların bir kısmı, hastalığın insidansının sonbahar ve kış mevsimlerinde en yüksek seviyeye ulaştığı sonucunda uzlaşıyor^{77,88,89,256-258}; bir kısmı ise olguların en fazla ilkbahar ve yaz aylarında görüldüğünü tespit etmiştir²⁵⁹⁻²⁶¹. Bizim çalışmamızda da, hepatit A enfeksiyonu vaka sayılarının sonbahar ve kışın anlamlı olarak arttığı bulgulanmıştır. Her ne kadar elde edilen sonuçlar birbiriyle çelişkili olsa da; iklimsel koşullar (yağış miktarı, sıcaklık, kuraklık), kabuklu deniz hayvanlarının tüketimi, endemik ülkelere seyahat gibi hepatit A'nın mevsimsel varyasyon göstermesine etki ettiği ileri sürülen faktörler ortaktır. Bol yağış alan mevsimlerde (sıcak veya soğuk olsun) suların kontaminasyonunun, dolayısıyla da bulaşmanın arttığı ve aynı zamanda

kabuklu deniz hayvanlarının çok tüketildiği aylarda hastalığın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir^{88,259,262}. Bu nedenle, çalışmanın yapıldığı bölgenin coğrafî konumuna, o bölgede yağışlı olan mevsimlere göre hastalığın insidansının pik yaptığı mevsimler de ülkeden ülkeye, bazen bölgeden bölgeye değişmektedir. Örneğin; Gharbi-Khelifi ve ark., en fazla olguyu, Tunus'ta yağışın ve kabuklu deniz hayvanı tüketiminin çok olduğu kış mevsimi boyunca gözlerken⁸⁸; Villar ve ark. ise, Rio de Jenerio'da en yüksek insidansın, ilkbahar ve yazın (yağışlı mevsim) ortaya çıktığını bildirmişlerdir²⁵⁹. Yapılan başka bir çalışmada da, Almanya'da 20 yaş altındaki gençlerde HAV enfeksiyonu insidansının, yurt dışında enfekte olup ülkeye dönenlerde Ağustos-Ekim arası; otokton olgularda ise Eylül-Şubat arası arttığı saptanmıştır²⁶³. Bu çalışmaların yanı sıra, hastalığın prevalansında herhangi bir mevsimsel farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır²⁶⁴.

Akut HAV enfeksiyonunun aksine, akut HBV enfeksiyonunun mevsimsel bir eğilim göstermediği bilinmektedir^{91,257,261}. Akut HBV enfeksiyonunun mevsimsel prevalansına ilişkin çok fazla sayıda yayın olmamakla birlikte; Han yaptığı bir araştırmada (2003-2006 yılları arası, Çin), sporadik akut HBV enfeksiyonlarının tüm dört mevsimde de benzer sıklıkta görüldüğünü; akut Hepatit B için belirgin mevsimsel bir pikin olmadığını bildirmiş ve bu sonuçları, hepatit B'nin parenteral yolla bulaşan bir hastalık olması nedeniyle tutarlı bulmuştur²⁶¹. Bizim bulgularımız da bu çalışmaları destekler nitelikte olup, hepatit B insidansının mevsimsel bir ritim göstermediği belirlenmiştir. Ancak, Pal ve ark., Kuzey Hindistan'da (1972-1974 yıllarında) akut HB Ag-pozitif vaka insidansının, iki yaz mevsimi (Mart-Ağustos, 1972 ve 1973) boyunca iki kış mevsimine (Eylül-Şubat, 1972 ve 1973) göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır²⁶⁵. Zhang ve ark. ise (1996-2004, Çin), kronik hepatit B alevlenmelerinin, yıl boyunca ortaya çıkarken, ilkbaharda pik yaptığını bildirmişlerdir²⁶⁶. Aynı çalışmada bunun nedeni olarak da; sıcaklığın artmaya başlaması ve kışın baskılanan

immün sistemin ilkbaharın gelişiyile bazı hastalarda aktive olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Viral bir çocukluk çağı hastalığı olan kabakulağın, ılıman iklimlerde genellikle ilkbahar ve kış mevsimlerinde ortaya çıktığına dair birbiriyle uyumlu birçok çalışma vardır^{7,267-270}. Bu mevsimsel varyasyon ise, genellikle çocuklar arasında, okulların açık olduğu dönem boyunca bulaşmanın artmasına; yaz tatili boyunca da azalmasına dayandırılmaktadır⁶. Melinte ve ark.²⁶⁷, 1981-2003 yılları arası Romanya'da; Bateyneh ve Bdour²⁶⁸, 1988-2000 yılları arası Ürdün'de, kabakulak insidansının en fazla kış-ilkbahar mevsimlerinde arttığını tespit etmişlerdir. Shah ve ark.⁷, ABD'de 1990-2003 yılları arası kabakulak verilerini değerlendirdikleri çalışmada, hastalığın görülme sıklığının Nisan'da pik yaptığını; Liu ve ark.²⁶⁹, Tayvanlı çocuklarda (1993 yılı) en yüksek insidansın ilkbahar, en düşük insidansın ise yazın gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Hindiyeh ve ark.²⁷⁰, Filistinli mülteciler arasında (Aralık 2003 – Haziran 2005) ortaya çıkan salgında hastalığın ilkbaharda pik yaptığını belirtmişlerdir. Metcalf ve ark.⁶ ise, bulaşmanın en az Temmuz'da meydana geldiğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda da kabakulağın vaka sayılarının, en fazla ilkbaharda ve ardından kışın gözlenmesine rağmen, mevsimler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Özellikle son yıllarda olgu sayılarında dikkat çekici bir düşüşün olması, bu sonuçları etkiliyor olabilir.

Literatürde evcil ve vahşi hayvan kuduzunun mevsimsel insidansına dair birçok araştırma olmasına karşın, insan kuduzu ve kuduz riskli temas (şüpheli ısırık) olgularının olası mevsimsel ritimlerinin incelendiği ender sayıda çalışma mevcuttur. Agarwal ve ark.²⁷¹, Hindistan'da köpek ısırığı olgularının yarısının yaz mevsiminde meydana geldiğini bildirirken; Sriaroon ve ark.²⁷², Tayland'da köpek ısırığı

prevalansının, yetişkenlerde mevsimsel bir varyasyon göstermediğini, ancak çocuklarda okulların tatil olduğu dönem boyunca iki pik yaptığını belirtmişlerdir. Kılıç ve ark.¹³¹ ise, İzmir Narlıdere’de 1999 yılında görülen şüpheli ısırık olgularının en çok yaz ve sonbahar mevsimlerinde oluştuğunu ve en sık görüldüğü ayın Temmuz, en az görüldüğü ayların Şubat ve Mart olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak, kuduz riskli temas vaka sayılarının yazın pik yaptığı ve kış mevsimine göre anlamlı olarak arttığı bulgulanmıştır. Tüm bu sonuçlar, yaz aylarında sokaklarda daha fazla başıboş ve/veya sahipli köpeklerin bulunması ve özellikle çocukların dışarıda daha çok vakit geçirmesi nedeniyle görülme sıklığında artışın olabileceğini akla getirmektedir.

A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu streptokokal anjin olgularının en fazla kış, ilkbahar ve ardından sonbahar aylarında gözlemlendiği ve hastalığın görülme sıklığının, kış ve ilkbahar mevsimlerinde yaz mevsimine göre anlamlı olarak arttığı, bu tez çalışmasında bulgulanmıştır. Bugüne kadar birçok çalışmada streptokokal anjinin mevsimsel insidansı incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları da bizim bulgularımızı destekler nitelikte olup, vakaların çoğunlukla kış ve ilkbaharda ortaya çıktığı belirtilmiştir^{139,148,152}. Bunun yanı sıra, bazı yayınlarda streptokokal anjinin bimodal mevsimsel dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Nandi ve ark.²⁷³ Kuzey Hindistan’da, insidansın kış boyunca (Kasım-Ocak) ve yağışlı aylarda (Ağustos) arttığını (bimodal pik); Danchin ve ark.¹⁴⁸ Melbourne’de (Ağustos 2001 – Aralık 2002) olguların, kış/ilkbahar ve sonbaharda pik yaptığını tespit etmişlerdir. Rubinstein ve ark.²⁷⁴ ise, Arjantin’de (2002-2003) en yüksek insidansın, sonbaharın ortasından yazın başına kadar arttığını, Kasım’da en yüksek seviyeye eriştiğini, Güney Yarımküre’de en sıcak aylar olan Ocak ve Şubat’ta da en aza indiğini belirtmişlerdir. Streptokokal anjinin, solunum yoluyla bulaşan bir hastalık olması, özellikle kışın okullarda ve kapalı mekânlar içerisinde bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yine kışın, gün ışığına daha az

maruziyete bağılı olarak hastalığa yatkınlık artabilir. Bu sebeple, konak davranışının ve fotoperiyot etkisinin, hastalığın mevsimsel özellik göstermesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

AGBHS'lerin yol açtığı bir diğer hastalık olan kızılın, en fazla ilkbahar ve ardından kış aylarında ortaya çıktığı ve görülme sıklığının ilkbaharda, yaz ve sonbahara göre anlamlı olarak arttığı bulgulanmıştır. Ancak, literatürde birbiriyle çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Briko ve ark., kızılın morbiditesinin Moskova'da sonbahar ve kış mevsimlerinde belirgin bir mevsimsel profil sergilemekte olduğunu belirtmiştir²⁷⁵. Canals, Şili'de kızıl hastalarının taşıyıcılarla birlikte baskın olarak kışın görüldüğünü bildirirken²⁷⁶; Metcalf ve ark., aşılama öncesi yıllarda Kopenhak'ta, okulların kapalı olduğu bir dönem olmasına rağmen bulaşmanın Temmuz ayında arttığını tespit etmiştir⁶. Bunun yanı sıra, Duncan ve ark. yaptıkları çalışmada, 1847-1880 yılları arasında kızıl mortalitesinde belirgin bir artışın izlendiği İngiltere ve Galler'de epidemilerin ilkbahar/yaz mevsimlerindeki kurak hava koşullarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğunu ve aynı zamanda bu yıllarda yüksek buğday fiyatlarından dolayı yeterli beslenemeyen hamilelerin doğan çocuklarında hastalığa yatkınlığın arttığını saptamıştır²⁷⁷. Chiou ve ark. ise, haftalık bildirimlerden yola çıkarak kızılın, 2000-2006 yıllarında Tayvan'da kış ve ilkbaharda daha baskın olduğunu, ancak kış tatili sebebiyle Ocak sonu – Şubat ortasında dikkat çekici bir düşüşün gözlemlendiğini belirtmiştir²⁷⁸.

Şarbon, hâlâ tartışılmakla birlikte, mevsimsel bir hastalıktır ve konak hayvanlarda görülen mevsimsel insidansla doğru orantılıdır. Şarbon etkeninin spor oluşturan bir bakteri türü (*Bacillus anthracis*) olmasını da dikkate alırsak; hastalığın insidansı ve mevsimsel profili muhtemelen iklim koşulları (kuru/sıcak hava, yağış, nemlilik oranı, toprağın yapısı, pH vb.), konak hayvanın immün sistemi, böceklerin mevsimsel insidansı,

populasyon yoğunluğu gibi faktörlerden etkilenmektedir^{163,279}. Tüm bu koşullar bölgeden bölgeye ve coğrafi konumlara göre değişse de; literatüre bakıldığında şarbon, genellikle yaz ve sonbahar aylarında daha sık ortaya çıkmaktadır^{135,163,170,279-281}. Çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumlu olup, hastalığın görülme sıklığının yaz ve sonbaharda pik yaptığı ve vaka sayılarının bu mevsimlerde kış ve ilkbahara göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

Ülkemizde, Şanlıurfa başta olmak üzere Güney ve Güneydoğu illerinde yaygın olarak görülen şark çıbanı (kutanöz layşmanyazis), vektörel bir hastalık olduğundan; hastalığın olası mevsimsel ritminde, sadece konak veya parazitteki temporal değişikliklerin değil, aynı zamanda vektördeki (tatarcık; *Phlebotomus sp.*) mevsimsel varyasyonların da büyük rol oynadığı bilinmektedir. Flebotomlar, olgunlaşabilmeleri ve yaşayabilmeleri için sıcak ve nemli havalara ihtiyaç duyarlar¹⁷⁷. Bu nedenle, sıcaklık, yağış ve nem oranı gibi iklimsel koşullar vektör populasyonu yoğunluğuna ve dolayısıyla da bulaşmaya etki etmektedir. Çalışmamızda şark çıbanı olgularının en fazla ilkbahar mevsiminde ortaya çıktığı ve sonbahar mevsimine göre anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, yapılan birçok çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Bu çalışmalara göre; bulaşma genellikle, tatarcıkların aktif olduğu mevsimler olan yaz ve sonbaharda meydana gelmekte^{184-186,282-285}; hastalık belirtilerinin görülmesi ve bildirimlerin yapılması ise, uzun inkübasyon süresi sebebiyle, daha çok kış ve özellikle ilkbahar aylarına rastlamaktadır^{184,282,286,287}. Bununla birlikte, Türkiye'deki şark çıbanı olgularının değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Sucaklı ve ark. Diyarbakır'da olgu tespitinin en fazla ilkbaharda, en az ise sonbaharda yapıldığını saptarken¹⁸⁷; Uzun ve ark. Çukurova'da olguların en sık Ekim-Aralık ayları boyunca görüldüğünü bildirmiştir. Baz ve ark. Anamur'da bildirimlerin en çok Ekim ve Aralık aylarında arttığını tespit ederken; Çulha ve Akçalı ise, Hatay ve çevresinde

kutanöz layşmanyazis tanısının en fazla Mayıs ve Haziran'da konduğunu belirtmişlerdir¹⁸⁸. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkması ile sağlık kuruluşuna başvuru arasında geçen sürenin uzaması ve inkübasyon evresinin kişiden kişiye birkaç haftadan birkaç aya hatta bir yıla kadar değişkenlik göstermesi, bu sonuçlara neden olabilir.

Su ve gıda kaynaklı bir hastalık olan tifonun mevsimsel insidansı, meydana geldiği coğrafi bölgenin iklim koşullarına bağlı olarak değişmekle birlikte, vaka sayısı genel olarak yaz aylarında ve sıcak havalarda artmaktadır. Shah ve ark.⁷, 1990-2003 yılları arası ABD'de tifo insidansının Ağustos ayında pik yaptığını tespit etmiştir. Siddiqui ve ark.²⁸⁸ Pakistan, Karachi'de (Haziran 1989 – Aralık 2001); Hamze ve Vincent²⁸⁹ Lübnan'da (1992-1999 yılları arası) tifo olgularının; Battikhi²⁰⁴ ise, Ürdün'de (1988-2000) *Salmonella typhi* ve *S. paratyphi* olgularının görülme sıklığının sıcak yaz aylarında arttığı sonucuna ulaşmışlardır. Yoo ve ark.²⁰³ 1992-2000 yılları arası Kore'de, hastalığın insidansının Nisan-Haziran'da pik yaptığını; Kelly-Hope ve ark.²⁰⁸ ise, 1991-2001 yılları arası Vietnam'da, vaka sayılarının Nisan-Ağustos aylarında en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. Yetersiz sanitasyon ve kötü hijyenik koşulların yanında bakteriyel gıda ve su kalitesinin yılın sıcak aylarında kötüleştiği göz önünde bulundurulduğunda, bulaşmanın bu mevsimde artması öngörülebilir. Bununla beraber, Vidyalakshmi ve ark.²⁹⁰ (2005-2006 yılları, Güney Hindistan), belirgin mevsimsel bir profil saptamamışlardır. Bizim bulgularımızda da tifo vaka sayılarının, en çok yazın arttığı gözlenirse de, mevsimler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenememiştir. Özellikle son yıllarda (2005'ten itibaren) tifo olgularının, dikkat çekici bir biçimde azalmasının bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bulaşıcı hastalıklardaki mevsimsel varyasyonun kökeni bilinmemektedir. Ancak, bulaşıcı hastalıklardaki mevsimsel döngüler genel olarak, hava/iklim koşullarındaki, etken patojenin prevalansı veya virülansındaki ve konak organizmanın davranışı ve/veya immün sistemindeki (hastalığa karşı yatkınlık/direnç) mevsimsel değişikliklere bağlanmaktadır³⁻⁵. Mevsimselliğin altında yatan mekanizmaların en iyi, vektörle veya suyla bulaşan hastalıklar için anlaşıldığı düşünülmektedir³. Doğrudan bulaşan solunum enfeksiyonları için mevsimsellik, çevresel ya da sosyal nedenlerden ötürü olabilmektedir. Çevresel zorlama, enfeksiyöz partiküllerin dağılımına veya artan persistansına, belirli sıcaklık veya nem koşullarıyla etki edebilmektedir²³⁸ ya da çevresel şartlar, konağı patojene elverişli hale getiren koşulları etkileyebilmektedir²³⁹. Sosyal zorlama ise, yılın belli zamanlarında insanların agregasyonu aracılığıyla artan bulaşma yoluyla olmaktadır^{6,240}.

Sonuç olarak, incelenen hastalıklardan; amipli dizanteri, basilli dizanteri, akut kanlı ishal, bruselloz, hepatit A, kızıl, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, şarbon ve şark çıbanının prevalanslarının mevsimsel bir ritim gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, genel olarak bulaşıcı hastalıkların mevsimsel özellikte olduğu söylenebilir. Bu tez çalışmasının sonuçları, uzun vadede bulaşıcı hastalık risklerini öngörmede ve bu hastalıkların kontrolü için yeni stratejilerin ve koruyucu müdahalelerin geliştirilmesinde fayda sağlayabilir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, Türkiye’de bildirim zorunlu olan bazı bulaşıcı hastalıkların mevsimsel prevalansları değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular; amipli dizanteri, basilli dizanteri, akut kanlı ishal, hepatit A, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, kızıl, şarbon ve şark çıbanının mevsimsel bir ritme sahip olduklarını göstermekte; hepatit B, kabakulak ve tifonun ise prevalanslarında mevsimlere göre anlamlı bir farklılığın olmadığını işaret etmektedir. Bu sonuçlar, uzun vadede bulaşıcı hastalık risklerini öngörmede ve bu hastalıkların kontrolü için yeni stratejilerin ve koruyucu müdahalelerin geliştirilmesinde fayda sağlayabilir.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı; Türkiye’de bildirim zorunlu olan bulaşıcı hastalıklardan yüksek insidansa sahip 13 hastalığın (akut kanlı ishal, amipli dizanteri, basilli dizanteri, brusella, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kızıl, kuduz riskli temas, streptokokal anjin, şarbon, şark çıbanı ve tifo) mevsimsel bir ritim gösterip göstermediğinin retrospektif olarak incelenmesidir.

Mevsimsel tabloların hazırlanması ve istatistiksel değerlendirme için T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı’ndan alınan, bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıkların 2000-2008 yılları arası aylık verileri kullanılmıştır. Hastalıkların ortalama vaka sayıları arasında mevsimlere göre farklılık bulunup bulunmadığı tek-yönlü ANOVA ile, 2003 yılından itibaren cinsiyetler arasında mevsimsel farkın olup olmadığı iki-yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırma için ise post-hoc olarak Tukey testi kullanılmıştır.

Basilli dizanteri, akut kanlı ishal, bruselloz ve kuduz riskli temas olgularının yaz mevsiminde pik yaptığı tespit edilirken; şark çıbanı ve kızılın en sık ilkbahar mevsiminde görüldüğü saptanmıştır. Amipli dizanteri ve şarbon ortalama vaka sayılarının yaz ve sonbahar mevsimlerinde, kış ve ilkbahara göre; hepatit A vaka sayılarının kış ve sonbahar mevsiminde ilkbahar ve yaza göre streptokokal anjinin ise kış ve ilkbahar mevsiminde yaza göre anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Hepatit B, kabakulak ve tifonun ortalama vaka sayılarında ise mevsimlere göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hepatit B ve kuduz riskli temas olgularının tüm mevsimlerde; hepatit A olgularının ise kışın erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Bu alışma, Türkiye genelinde bu 13 bulaşıcı hastalığın mevsimsel ritminin incelendiği ilk çalışmadır. Elde edilen sonuçlar, uzun vadede bulaşıcı hastalık risklerini öngörmede ve bu hastalıkların kontrolü için yeni stratejilerin ve koruyucu müdahalelerin geliştirilmesinde fayda sağlayabilir.

8. SUMMARY

The aim of this study is to investigate retrospectively whether 13 notifiable infectious diseases [acute bloody diarrhea, amoebic dysentery, bacillary dysentery, brucellosis, hepatitis A, hepatitis B, mumps, scarlet fever, suspicious bites (potential rabies exposures), streptococcal sore throat, anthrax, cutaneous leishmaniasis and typhoid fever] in Turkey with high incidence show a seasonal rhythm.

The monthly data between 2000 and 2008 of notifiable infectious diseases obtained from Republic of Turkey Ministry of Health, Basic Health Services, Department of Infectious Diseases were used for the arrangement of seasonal tables and the statistical evaluation. Mean cases of infectious diseases due to seasons of year were analyzed by One-way ANOVA. Post-hoc Tukey test was used for multiple comparison.

Bacillary dysentery, acute bloody diarrhea, brucellosis and suspicious bites cases peaked in summer, while cutaneous leishmaniasis and scarlet fever were more frequent during spring. Mean number of cases of amoebic dysentery and anthrax significantly increased during summer and autumn compared to winter and spring; Hepatitis A cases were significantly higher in winter and autumn when compared to spring and summer; and streptococcal sore throat in winter and spring when compared to summer. Hepatitis B, mumps and typhoid fever cases showed no significant seasonal difference.

This study is the first study that seasonal rhythms of these 13 diseases were assessed in Turkey. It is considered that the results of the study would be useful to predict the long-term risks of infectious diseases

and to develop new strategies and preventive implications for control of these diseases.

9. KAYNAKLAR

- 1) Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007; 59(9-10): 828-51.
- 2) Canan S. Biyolojik saatler ve ritimler. [Haziran 2010]. Elektronik adresi: URL: <http://www.genbilim.com/content/view/5125/34/>
http://www.genbilim.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=5125.
- 3) Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M, Rohani P. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett.* 2006; 9: 467-484.
- 4) Grassly N, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc R Soc B.* 2006; 273: 2541-50.
- 5) Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(3): 369-74.
- 6) Metcalf CJ, Bjørnstad ON, Grenfell BT, Andreasen V. Seasonality and comparative dynamics of six childhood infections in pre-vaccination Copenhagen. *Proc Biol Sci.* 2009; 276(1676): 4111-8.
- 7) Shah AP, Smolensky MH, Burau KD, Cech IM, Lai D. Seasonality of primarily childhood and young adult infectious diseases in the United States. *Chronobiol Int.* 2006; 23(5): 1065-82.
- 8) Ravdin JI, Stauffer WM. *Entamoeba histolytica* (amoebiasis). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's*

Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 3097-3111.

9) Guerrant RL, Lima AAM. Inflammatory Enteritides. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1263-1272.

10) World Health Organization. Amoebiasis. Wkly Epidemiol Rec 1997; 72: 97–100.

11) Reed SL. Amebiasis and Infection Free-Living Amebas. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1214-1218.

12) Fotedar R, Stark D, Beebe N, et al. PCR detection of *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* and *Entamoeba moshkovskii* in stool samples from Sydney, Australia. J Clin Microbiol 2007; 45: 1035-37.

13) Ali IK, Hossain MB, Roy S, Ayeh-Kumi PF, Petri Jr WA, Haque R, et al. *Entamoeba moshkovskii* infections in children, Bangladesh. Emerg. Infect. Dis. 2003; 9: 580-4.

14) Tabak F. Hatemi H, Şentürk H, Tabak F, seri editörleri. Enfeksiyon Hastalıkları İç Hastalıkları Serisi. Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.

15) Stark D, van Hal SJ, Matthews G, Harkness J, Marriott D. Invasive amebiasis in men who have sex with men, Australia. Emerg Infect Dis 2008;14(7): 1141-3.

- 16)** Onul B. İnfeksiyon Hastalıkları. 6. basım. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1980.
- 17)** CDC/DPDx (Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concerns). Parasites and Health. Amebiasis (*entamoeba histolytica*). [20.04.2010]. URL: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Amebiasis.htm>
- 18)** Botero JH, Castaño A, Montoya MN, Ocampo NE, Hurtado MI, Lopera MM. A preliminary study of the prevalence of intestinal parasites in immunocompromised patients with and without gastrointestinal manifestations. Rev Inst Med Trop S Paulo 2003; 45(4): 197–200.
- 19)** Khairnar K, Parija SC. A novel nested multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay for differential detection of *Entamoeba histolytica*, *E. moshkovskii* end *E. dispar* DNA in stool samples. BMC Microbiol 2007; 7: 47.
- 20)** Haque R, Mondal D, Duggal P, Kabir M, Roy S, Farr BM, et al. *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amebiasis. Infect Immun 2006; 74: 904-9.
- 21)** Nisheena R, Ananthamurthy A, Inchara YK. Fulminant amebic colitis: a study of six cases Indian J Pathol Microbiol 2009; 52(3): 370-3.
- 22)** Takahashi T, Gamboa-Dominguez A, Gomez-Mendez TJM, Remes JM, Rembis V, Martinez-Gonzalez D et al. Fulminant amebic colitis: Analysis of 55 cases. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1362-67.

- 23)** Yıldızhan R, Deveci A, Kolusarı A, Kurdoğlu M, Adalı E. amipli dizanteri ve fetal ölüm: Bir olgu sunumu. Van Tıp Dergisi 2008; 15(4): 112-3.
- 24)** Wanke C, Butler T, Islam M. Epidemiologic and clinical features of invasive amebiasis in Bangladesh: A case-control comparison with other diarrheal diseases and postmortem findings. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 335-41.
- 25)** Tuncay S, Inceboz T, Over L, Yalçın G, Usluca S, Sahin S, et al. Dışkıda *Entamoeba histolytica*'nın saptanmasında kullanılan yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg 2007; 31(3): 188-93.
- 26)** Hamzah Z, Petmitr S, Mungthin M, Leelayoova S, Chavalitsheewinkoon-Petmitr P. Differential detection of *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, and *Entamoeba moshkovskii* by a single-round PCR assay. J Clin Microbiol 2006; 44(9): 3196-200.
- 27)** van Hal SJ, Stark DJ, Fotedar R, Marriott D, Ellis JT, Harkness JL. Amoebiasis: current status in Australia. MJA 2007; 186: 412–6.
- 28)** Dupont HL. Shigella Species (Bacillary Dysentery). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2655-2661.
- 29)** Keusch GT, Kopecko DJ. Shigellosis. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 902-906.

- 30)** Hale TL, Keusch GT. *Shigella*. In: Baron EJ (editor). Medical Microbiology. 4th ed. 1994. [Mayis 2010]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mmed&part=A1257>
- 31)** Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, PJ Sansonetti, et al. Global burden of *Shigella* infection: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull WHO 1999; 77: 651-66.
- 32)** Von Seidlein L, Kim DR, Ali M, Lee H, Wang X, Thiem VD et al. A multicentre study of *Shigella* diarrhoea in six Asian countries: disease burden, clinical manifestations, and microbiology. PLoS Med 2006; 3(9): e353.
- 33)** Gupta A, Polyak CS, Bishop RD, Sobel J, Mintz ED. Laboratory-confirmed shigellosis in the United States, 1989-2002: epidemiologic trends and patterns. Clin Infect Dis. 2004; 38(10): 1372-7.
- 34)** Ekdahl K, Andersson Y. The epidemiology of travel-associated shigellosis--regional risks, seasonality and serogroups. J Infect 2005; 51(3): 222-9.
- 35)** Khan E, Jabeen K, Ejaz M, Siddiqui J, Shezad MF, Zafar A. Trends in antimicrobial resistance in *Shigella* species in Karachi, Pakistan. J Infect Dev Ctries 2009; 3(10): 798-802.
- 36)** Philpott Dj, Edgeworth JD, Sansonetti PJ. The pathogenesis of *Shigella flexneri* infection: lessons from in vitro and in vivo studies. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2000; 355(1397): 575-86.

- 37)** DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. J Infect Dis. 1989; 159: 1126-8.
- 38)** CDC. Outbreaks of multidrug-resistant *Shigella sonnei* gastroenteritis associated with day care centers—Kansas, Kentucky, and Missouri, 2005. MMWR 2006; 55: 1068-71.
- 39)** Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, Samuel MC, Reingold A, Angulo FJ, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection Clin Infect Dis. 2007; 44(3): 327-34.
- 40)** CDC. National Center for Zoonotic, Vector-borne, and Enteric Diseases. Shigellosis technical information. [03.05.2010]. URL: <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/shigellosis/technical.html>
- 41)** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2006. [11.03.2010]. URL: <http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF8FE9074FF19B000564B5516ED5B497B2>
- 42)** Vinh H, Nhu NT, Nga TV, Duy PT, Campbell JI, Hoang NV, et al. A changing picture of shigellosis in southern Vietnam: shifting species dominance, antimicrobial susceptibility and clinical presentation. BMC Infect Dis 2009; 9: 204.

- 43)** Alıcı O, Açıkgöz ZC, Gamberzade S, Göcer S, Karahocagil MK. [Antibiotic resistance rates of *Shigella* species isolated from stool cultures in the years 1999-2003]. Mikrobiyol Bul. 2006; 40(1-2): 9-14.
- 44)** Wassef J, Keren DF, Mailloux JL. Role of M cells in initial bacterial uptake and in ulcer formation in the rabbit intestinal loop model in shigellosis. Infect Immun. 1989; 57: 858-63.
- 45)** Nonaka T, Kuwabara T, Mimuro H, et al. *Shigella*-induced necrosis and apoptosis of U937 cells and J774 macrophages. Microbiology 2003; 149: 2513-27.
- 46)** Perdomo JJ, Gounon P, Sansonetti PJ. Polymorphonuclear leukocyte transmigration promotes invasion of colonic epithelial monolayer by *Shigella flexneri*. J Clin Invest. 1994; 93: 633-43.
- 47)** Perdomo OJ, Cavaillon JM, Huerre M, Ohayon H, Gounon P, Sansonetti PJ. Acute inflammation causes epithelial invasion and mucosal destruction in experimental shigellosis. J Exp Med 1994; 180: 1307-19.
- 48)** Fontaine A, Arondel J, Sansonetti PJ. Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery, studied using a *Tox⁻* mutant of *Shigella dysenteriae* 1. Infect Immun 1988; 56: 3099-109.
- 49)** Bennish ML, Salam MA, Wahed MA. Enteric protein loss during shigellosis. Am J Gastroenterol. 1993; 88(1): 53-7.
- 50)** Dutta S, Chatterjee A, Dutta P, Rajendran K, Roy S, Pramanik KC, et al. Sensitivity and performance characteristics of a direct PCR with stool samples in comparison to conventional techniques for diagnosis of

Shigella and enteroinvasive Escherichia coli infection in children with acute diarrhoea in Calcutta, India. J Med Microbiol. 2001; 50(8): 667-74.

51) T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004. Ankara; 2004.

52) World Health Organization Department of Child and Adolescent Health and Development. The Treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th revision. Geneva: WHO press 2005.

53) Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. Gastroenterology 2009; 136(6): 1887-98.

54) Kuşkonmaz B, Yurdakök K, Yalçın SS, Özmert E. Comparison of acute bloody and watery diarrhea: a case control study. Turk J Pediatr 2009; 51(2): 133-40.

55) Corbel MJ, WHO/FAO/OIE. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organisation; 2006.

56) Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 914-6.

57) Young EJ. Brucella Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-74.

- 58)** Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen A W, Wong JD, Grace EM and McDonald WC. Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: p. 485–88.
- 59)** McDonald WL, Jamaludin R, Mackereth G, Hansen M, Humphrey S, Short P, Taylor T, Swinger J et al. Characterization of a *Brucella* sp. strain as a marine-mammal type despite isolation from a patient with spinal osteomyelitis in New Zealand. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4363–4370.
- 60)** Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol* 2002; 90: 281-297.
- 61)** Mantur BG, Amarnath S. Brucellosis in India – a review. *J Biosci* 2008; 33(4): 539–547.
- 62)** Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol IE. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-140.
- 63)** Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91–99.
- 64)** World Organisation for Animal Health. Handistatus II: zoonoses (human cases): global cases of brucellosis in 2004. [11.03.2010]. URL: http://www.oie.int/hs2/gi_zoon_mald.asp?c_cont=6&c_mald=172&annee=2004.
- 65)** Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N engl j med* 2005; 352: 2325-36.

- 66)** Seimenis A, Morelli D, Mantovani A. Zoonoses in the Mediterranean Region. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42: 437-445.
- 67)** Issa H, Jamal M. Brucellosis in children in south Jordan. *EMHJ*. 1999; 5: 895-902. [11.03.2010]. URL:
<http://www.emro.who.int/Publications/EMHJ/0505/05.htm>
- 68)** Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stornara A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in central Greece. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 362-66.
- 69)** Doganay M, Aygen B, Esel D. Brucellosis due to blood transfusion. *J Hosp Infect* 2001; 49: 151-152.
- 70)** Naparstek E, Block CS, Slavin S. Transmission of brucellosis by bone marrow transplantation. *Lancet*. 1982; 1: 574–575.
- 71)** Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991; 337: 14-15.
- 72)** Dajani YF, Masoud AA, Barakat HF. Epidemiology and diagnosis of human brucellosis in Jordan. *J Trop Med Hyg*. 1989; 92(3): 209-14.
- 73)** Al-Ballaa SR, Al-Balla SR, Al-Aska A, Kambal A, Al-Hedaithy MA. Seasonal variation of culture positive brucellosis at a major teaching hospital. *Ann Saudi Med*. 1994;14(1): 12-5.
- 74)** Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 1997; 46(RR-10): 1-55.

- 75)** Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1822-38.
- 76)** Bell BP, Anderson DA, Feinstone SM. Hepatitis A Virus. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2162-85.
- 77)** World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis A. 2000. [Mart 2010]. URL: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisA_whocdscsredc2000_7.pdf
- 78)** Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron EJ (editor). Medical Microbiology. 4th ed. 1994. [Mart 2010]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mmed&part=A3721>
- 79)** Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1426-41.
- 80)** World Health Organization. Hepatitis A factsheets. [17.02.2010]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/print.html>
- 81)** Centers for Disease Control and Prevention Surveillance for Acute Viral Hepatitis – United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57(SS-2):1-24.
- 82)** Centers for Disease Control and Prevention. ABCs of hepatitis [15.02.2010]. URL:

http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/PDFs/ABCTable_BW.pdf

83) Faber MS, Stark K, Behnke SC, Schreier E, Frank C. Epidemiology of Hepatitis A Virus Infections, Germany, 2007–2008. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(11): 1760-8.

84) Ballesteros J, Dal-Re R, Gonzalez A, Del Romero J. Are homosexual males a risk group for hepatitis A infection in intermediate endemicity areas? *Epidemiol. Infect.* 1996; 117: 145-148.

85) Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 1–7.

86) Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-implications for vaccination strategies. *J Infect Dis.* 1998;178(6): 1579-84.

87) Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, Gunn RA, Rolka HR, Kondracki SF, et al. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect.* 1997; 118(3): 243-52.

88) Gharbi-Khelifi H, Sdiri K, Ferre V, Harrath R, Berthome M, Billaudel S, et al. A 1-year study of the epidemiology of hepatitis A virus in Tunisia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 25–32.

- 89)** Taşkesen M, Taş MA, Ecer S, Özel AK, Karabiberoğlu S. Akut viral hepatit A olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2008; 35(3): 155-8.
- 90)** Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR-4): 1-33.
- 91)** World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B. 2002. [Mart 2010]. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscsr.lyo2002.2.pdf
- 92)** Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1864-90.
- 93)** Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted 2003; 12(6): 211-4.
- 94)** World Health Organization. Hepatitis A factsheets. [17.02.2010]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html>
- 95)** Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981; 1: 550-1.
- 96)** WHO/V&B. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva: World Health Organization; 2001.

- 97)** Karayiannis P, Novick DM, Lok AS, et al. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290: 1853-5.
- 98)** Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-5): 1-43.
- 99)** Tepper ML, Gully PR. Lovers and livers: hepatitis B as an STD. *Can J Hum Sex* 1997; 6: 135-42.
- 100)** Zou S, Zhang J, Tepper M, et al. Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada 1998-1999. *Can J Infect Dis* 2001; 12: 351-6.
- 101)** Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill*. 2008; 13(21): pii=18880.
- 102)** Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1472-7.
- 103)** McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
- 104)** Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S13–S21.

- 105)** Gershon A. Mumps. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1154-55.
- 106)** Leinikki P. Mumps. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, eds. Principles and practice of clinical virology. 4th ed. Chichester: Wiley; 2004. p. 459-66.
- 107)** Rima BK. Mumps virus. In: Webster RG, Granoff A, eds. Encyclopedia of virology, vol 2. New York: Academic Press; 1994. p. 876–83.
- 108)** Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 380–91.
- 109)** Anderson RM, May RM. Modern vaccines: immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; 335: 641-5.
- 110)** Litman N, Baum SG AL. Mumps Virus In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.
- 111)** Ennis FA, Jackson D. Isolation of virus during the incubation period of mumps infection. *J Pediatr* 1968; 72: 536–37.
- 112)** Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932–44
- 113)** Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000; 20: 277–92.

114) Vartiainen E, Karjalainen S. Prevalence and etiology of unilateral sensorineural hearing impairment in a Finnish childhood population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43: 253-59.

115) Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: World Health Organisation; 2003.

116) Bjorvatn B, Wolontis S. Mumps meningoencephalitis in Stockholm, November 1964–July 1971. I. Analysis of a hospitalized study group. Questions of selection and representativity. *Scand J Infect Dis* 1973; 5: 253–60.

117) Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005; 330: 1132-1135.

118) Centers for Disease Control and Prevention. Update: multistate outbreak of mumps — United States, January 1–May 2, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 559-563.

119) Centers for Disease Control and Prevention. Update Mumps Outbreak — New York and New Jersey, June 2009–January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 125-29.

120) Whyte D, O'Dea F, McDonnell C, O'Connell NH, Callinan S, Brosnan E, et. Al. Mumps epidemiology in the Mid-West of Ireland 2004-2008: increasing disease burden in the university/college setting. *Euro Surveill.* 2009; 14(16): pii=19182. [Mart 2010]. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19182>

- 121)** Centers for Disease Control and Prevention. Mumps case definition and case classification (CSTE). [04.03.2010]. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mumps/outbreak/case-def.htm>
- 122)** Dejucq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 208-31.
- 123)** Philip RN, Reinhard KR, Lackman DB. Observations on a mumps epidemic in a virgin population. *Am J Hyg* 1959; 69: 91-111.
- 124)** Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases: a prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *N Engl J Med* 1966; 274: 768.
- 125)** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuduzdan Korunma ve Kontrol Yönergesi. Ankara: 2001.
- 126)** Şenbil O. Kuduz: Korunma ve Kontrol. *Sted* 2000; 9(7). [Mayıs 2010]. URL: <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0700/7.html>
- 127)** Hanlon CA, Corey L. Rabies Virus and Other Rhabdoviruses. In: Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1155-1160.
- 128)** Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2047-2056.

- 129)** Rupprecht CE. Rhabdoviruses: Rabies Virus. In: Baron EJ (editor). Medical Microbiology. 4th ed. 1994. [Mayıs 2010]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mmed&part=A3220>
- 130)** World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies: first report. (WHO technical report series; 931). Geneva: WHO press; 2005.
- 131)** Kılıç B, Aslan BÜ, Şemin S. İzmir Narlıdere Bölgesi 1999 Yılı Kuşku İsrık Olguları. Sted 2000; 9(6): 217-20.
- 132)** World Health Organization. Rabies [28.05.2010]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>
- 133)** World Health Organization. Prorammes and Projects. Rabies. Epidemiology. [28.05.2010]. URL: <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>
- 134)** Erol S. Kuduz. I. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı. Ankara: Medisan; 2006. p. 79-80.
- 135)** Uzun R, Safran A, Buzgan T. Zoonotik Hastalıkların İnsanlardaki Durumu. I. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı. Ankara: Medisan; 2006. p. 15-33.
- 136)** Nesanır N. Türkiye’de henüz çözülemeyen bir sorun: kuduz riskli temas olguları. Sted 2006; 15(12): 202-6.

137) Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH: Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002; 35(2): 113-25.

138) Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1997; 25(3): 574-83.

139) Bisno AL. Pharyngitis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 752-758.

140) Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron EJ, editor. Medical Microbiology. 4th ed. 1994. [Mayıs 2010]. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mmed&part=A800>

141) Wessels MR. Streptococcal and Enterococcal Infections. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 823-831.

142) Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2362-2379.

143) Todar K. *Streptococcus pyogenes* and Streptococcal Disease. Todar's Online Textbook of Bacteriology. 2008. [22.05.2010]. [4 sayfa].
<http://www.textbookofbacteriology.net/streptococcus.html>

- 144)** Cimolai N, MacCulloch L, Damm S. The epidemiology of beta-haemolytic non-group A streptococci isolated from the throats of children over a one-year period. *Epidemiol Infect.*1990; 104(1): 119-26.
- 145)** Worrall GJ. Acute sore throat. *Can Fam Physician.* 2007; 53(11): 1961-2.
- 146)** Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics.* 1987; 80: 6-12.
- 147)** Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics.* 2007; 120(5): 950-7.
- 148)** Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(11): 685-94.
- 149)** Tanaka D, Shima T, Isobe J, Watahiki M, Matsumoto M, Endoh M, et al. Epidemiology and molecular analysis of group A streptococci from patients involved in food-borne disease outbreaks in Japan between 1996 and 2003. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59(3): 202-3.
- 150)** Kanra G. Üst Solunum Yolları Enfeksiyonları. Kanra G, Akalın HE, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları. Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım* 2. baskı kitabında. Ankara: Güneş Kitabevi; s. 1993. 66-91.

151) Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 2000; 284(22): 2912-8.

152) Kumar R, Vohra H, Chakraborty A, Sharma YP, Bandhopadhy S, Dhanda V, et al. Epidemiology of group A streptococcal pharyngitis & impetigo: a cross-sectional & follow up study in a rural community of northern India. Indian J Med Res. 2009; 130(6): 765-71.

153) Wong MC, Chung CH. Group A streptococcal infection in patients presenting with a sore throat at an accident and emergency department: prospective observational study. Hong Kong Med J. 2002; 8(2): 92-8.

154) Roe M, Kishiyama C, Davidson K, Schaefer L, Todd J Comparison of BioStar Strep A OIA optical immune assay, Abbott TestPack Plus Strep A, and culture with selective media for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. J Clin Microbiol 1995; 33(6): 1551-3.

155) Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Dennis E, Bell GL, Kaplan EL, et al. Optical immunoassay test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. An office-based, multicenter investigation. JAMA 1997; 277(11): 899-903.

156) Çetin ET. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, Enfeksiyon Hastalıkları. 10. cilt. İstanbul: Çeliker Matbaacılık; 1979.

157) Stevens DL. Group A beta-Hemolytic streptococci virulence factor pathogenesis and spectrum of clinical infection. In: Stevens DL, Kaplan EL, editors. Streptococcal infections. New York: Oxford University Press; 2000. p. 19-36.

- 158)** Iimura T, Kashiwagi Y, Endo M, Amano Y. Prevalence and persistence of certain serologic types of *Streptococcus pyogenes* in metropolitan Tokyo. J Infect Chemother 2006; 12: 53-62.
- 159)** Czarkowski MP, Kondej B. Scarlet fever in Poland in 2007. Przegl Epidemiol. 2009; 63(2): 195-8.
- 160)** Czarkowski MP. Scarlet fever in Poland in 2000. Przegl Epidemiol. 2002; 56(2): 241-7.
- 161)** Yang SG, Dong HJ, Li FR, Xie SY, Cao HC, Xia SC, Yu Z, Li LJ: Report and analysis of a scarlet fever outbreak among adults through food-borne transmission in China. J Infect 2007, 55(5):419-424.
- 162)** Czarkowski MP, Kondej B. Scarlet fever in Poland in 2003. Przegl Epidemiol. 2005; 59(2): 235-40.
- 163)** OIE/WHO/FAO. Anthrax in humans and animals. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2008.
- 164)** Lanel HC, Fauci AS. Microbial Bioterrorism. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1279-88.
- 165)** Lucey D. Bacillus anthracis (Anthrax). In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2485-92.
- 166)** Turnbull PC. Definitive identification of *Bacillus anthracis* – a review. J Appl Microbiol 1999; 87: 237-40.

- 167)** Öncü S, Öncü S, Sakarya S. Anthrax – an overview. *Med Sci Monit* 2003; 9(11): RA276-283.
- 168)** Brossier F, Weber-Levy M, Mock M, Sirard JC. Role of toxin functional domains in anthrax pathogenesis. *Infect Immun* 2000; 68: 1781-6.
- 169)** Penn CC, Klotz S. Anthrax. In: Gorbach LS BJ, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1575-78.
- 170)** Demirdag K, Ozden M, Saral Y, Kalkan A, Kilic SS, Ozdarendeli A. Cutaneous Anthrax in Adults: A Review of 25 Cases in the Eastern Anatolian Region of Turkey. *Infection* 2003; 31(5): 327–330.
- 171)** Donegan S, Bellamy R, Gamble CL. Vaccines for preventing anthrax. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. Issue2. Art. No: CD006403.
- 172)** Hugh-Jones M: 1996-97 Global Anthrax Report. *J Appl Microbiol.* 1999; 87: 189-91.
- 173)** World Health Organisation. Anthrax factsheets. [17.02.2010]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs264/en/print.html>
- 174)** Schmid G, Kaufmann A. Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 479-88.

175) Holty JEC, Bravata DM, Liu H, Olshen RA, McDonald KM and Owens DK. Systematic Review: A Century of Inhalational Anthrax Cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med* 2006; 144: 270-280.

176) Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax (*Bacillus anthracis*) 2010 case definition. [17.03.2010]. URL:
http://www.cdc.gov/ncphi/disss/ndss/print/antrax_current.htm

177) Herwaldt BL. Leishmaniasis. In: Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1233-1238.

178) Jeronimo SBM, Sousa Ade Q, Pearson RD. *Leishmania* Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucocutaneous Leishmaniasis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 3145-3156.

179) Ozbel Y, Turgay N, Ozensoy S, Ozbilgin A, Alkan MZ, Ozel MA, et al. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Ann Trop Med Parasitol* 1995; 89 (suppl 1): 89-93.

180) Serin MS, Daglioglu K, Bagirova M, Allahverdiyev A, Uzun S, Vural Z, et al. Rapid diagnosis and genotyping of *Leishmania* isolates from cutaneous and visceral leishmaniasis by microcapillary cultivation and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of miniexon region. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 200; 53(3): 209-14.

181) Özkan AT. Leishmaniasis ve Ülkemizdeki Durumu. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı AER 2003; 2(1): 49-51.

- 182)** WHO. Urbanisation: an increasing risk factor for leishmaniasis. Wkly Epidemiol Rec. 2002; 77(44): 365-70.
- 183)** Aksoy S, Ariturk S, Armstrong MY, Chang KP, Dörtbudak Z, Gottlieb M, et al. The GAP project in southeastern Turkey: the potential for emergence of diseases. Emerg Infect Dis. 1995; 1(2): 62-3.
- 184)** Bacaër N, Guernaoui S. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality: the case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. J Math Biol. 2006; 53(3): 421-36.
- 185)** Alptekin D, Kasap M, Luleyap U, Kasap H, Aksoy S, Wilson ML. Sandflies (Diptera: Psychodidae) associated with epidemic cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa, Turkey. J Med Entomol 1999; 36(3): 277-81.
- 186)** WHO. Cutaneous leishmaniasis, Afghanistan. Wkly Epidemiol Rec. 2002; 77(29): 246.
- 187)** Sucaklı MB, Saka G. Diyarbakır'da Şark Çıbanı Epidemiyolojisi. Türkiye Parazitoloj Derg. 2007; 31(3): 165-9.
- 188)** Çulha G, Akçalı C. Hatay ve çevresinde saptanan kutanöz leishmaniasis olguları. Türkiye Parazitoloj Derg. 2006; 30(4): 268-7.
- 189)** Belkaid Y, Mendez S, Lira R, Kadambi N, Milon G, Sacks D. A naturel model of *Leishmania major* infection reveals a prolonged "silent" phase of parasite amplification in the skin before the onset of lesion formation and immunity. J Immunol 2000; 165: 969-77.

190) Culha G,Uzun S, Ozcan K, Memisoglu HR, Chang KP. Comparison of conventional and polymerase chain reaction diagnostic techniques for leishmaniasis in the endemic region of Adana, Turkey. Int J Dermatol 2006; 45(5): 569-72.

191) Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Kneegt-Junk KJ, Hofwegen H, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(1): 70-4.

192) Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. In: Kasper DL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 897-902.

193) World Health Organization. Typhoid vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2000; 75(32): 257-64.

194) Pegues DA, Ohl ME, Miller SI. *Salmonella* Species, Including *Salmonella* Typhi. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2636-54.

195) Thielman NM, Guerrant RL. Enteric Fever and Other Causes of Abdominal Symptoms with Fever. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1273-85.

196) World Health Organization. Water related diseases. Typhoid and paratyphoid enteric fevers. [08.04.2010]. URL:
http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/typhoid/en/print.html

- 197)** Reller ME, Olsen SJ, Kressel AB, Moon TD, Kubota KA, Adcock MP et al. Sexual transmission of typhoid fever: a multistate outbreak among men who have sex with men. Clin Infect Dis 2003; 37(1): 141-4.
- 198)** Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Org 2004; 82: 346–53.
- 199)** Siddiqui FJ, Rabbani F, Hasan R, Nizami SQ, Bhutta ZA. Typhoid fever in children: some epidemiological considerations from Karachi, Pakistan. Int J Infect Dis 2006; 10(3): 215-22.
- 200)** Bhutta ZA, Naqvi SH, Razzaq RA, Farooqui BJ. Multidrug-resistant typhoid in children: Presentation and clinical features. Rev Infect Dis 1991; 13: 832–6.
- 201)** Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, et al. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. JAMA 2009; 302(8): 859-65.
- 202)** Threlfall EJ, Fisher IS, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschäpe H, Cormican M, et al. Trends in antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica* serotypes *Typhi* and *Paratyphi A* isolated in Europe, 1999-2001. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22(5): 487-91.
- 203)** Yoo S, Pai H, Byeon JH, Kang YH, Kim S, Lee BK. Epidemiology of *Salmonella enterica* serotype *Typhi* infections in Korea for Recent 9 Years: Trends of Antimicrobial Resistance. J Korean Med Sci 2004; 19: 15-20.
- 204)** Battikhi MN. Occurrence of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* in Jordan. New Microbiol 200; 26(4): 363-73.

- 205)** Walia M, Gaiind R, Paul P, Mehta R, Aggarwal P, Kalaivani M. Age-related clinical and microbiological characteristics of enteric fever in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100(10): 942-8.
- 206)** Rizzo C, Santantonio M, Coscia MF, Monno R, De Vito D, Rizzo G. Typhoid fever in Italy, 2000-2006. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(6): 466-468.
- 207)** Mohanty S, Renuka K, Sood S, DAS BK, Kapil A. Antibigram pattern and seasonality of Salmonella serotypes in a North Indian tertiary care hospital. *Epidemiol Infect* 2006; 134(5) :961-6.
- 208)** Kelly-Hope LA, Alonso WJ, Thiem VD, Canh DG, Anh DD, Hyejon L et al. Temporal trends and climatic factors associated with bacterial enteric diseases in Vietnam, 1991–2001. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 7-12.
- 209)** Otegbayo JA, Daramola OO, Onyegbutulem HC, Balogun WF, Oguntoye OO. Retrospective analysis of typhoid fever in a tropical tertiary health facility. *Trop Gastroenterol* 2002; 23(1): 9-12.
- 210)** Bhutta ZA, Mansurali N. Rapid serologic diagnosis of pediatric typhoid fever in an endemic area: a prospective comparative evaluation of two dot-enzyme immunoassays and the Widal test. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 654-7.
- 211)** The American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics. Glossary of terms in chronobiology. [07.06.2010]. <http://www.aamcc.net/glossary.htm>

212) Smolensky MH, Portaluppi F. Ambulatory blood pressure monitoring. Application to clinical medicine and antihypertension medication trials. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 783: 278-94.

213) Terms, definitions and slogans - related to Chronobiology. Concise Glossary. In: Abacıoğlu N, Çakıcı İ, Zengin H (eds.). *Basics and Concepts of Chronobiology and Their Application to Human Health and Disease.* Mediterranean Society for Chronobiology-1st Graduate Course Abstracts, presentation summaries, articles on Chronobiology; 2001 April 15-20; Antalya, Turkey. p. 168-70.

214) Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: a diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol.* 2006; 176(2): 660-4.

215) Reinberg A. Chronobiology: Concepts and Definitions. In: Abacıoğlu N, Çakıcı İ, Zengin H (eds.). *Basics and Concepts of Chronobiology and Their Application to Human Health and Disease.* Mediterranean Society for Chronobiology-1st Graduate Course Abstracts, presentation summaries, articles on Chronobiology; 2001 April 15-20; Antalya, Turkey. pp. 111.

216) Rebuelto M. Chronopharmacology and antimicrobial therapeutics. *Curr Clin Pharmacol.* 2006; 1(3): 265-75.

217) Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418(6901): 935-41.

218) Klein DC, Moore RY, Reppert SM (eds). *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock.* New York: Oxford University Press; 1991.

- 219)** Cermakian N, Sassone-Corsi P. Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12(4): 359-65.
- 220)** Guo H, Brewer JM, Lehman MN, Bittman EL. Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker. *J Neurosci.* 2006; 26: 6406-12.
- 221)** Wever RA. *The Circadian System of Man, Results of Experiments under Temporal Isolation.* New York: Springer-Verlag; 1979, pp 276.
- 222)** Hanifin JP, Brainard GC. Photoreception for circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral regulation *J Physiol Anthropol.* 2007; (26): 87-94.
- 223)** Touitou Y. Melatonin – From Physiology to Therapeutics. In: Abacıoğlu N, Çakıcı İ, Zengin H (eds.). *Basics and Concepts of Chronobiology and Their Application to Human Health and Disease.* Mediterranean Society for Chronobiology-1st Graduate Course Abstracts, presentation summaries, articles on Chronobiology; 2001 April 15-20; Antalya, Turkey. pp. 125.
- 224)** Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58 Suppl 6: 115-24.
- 225)** Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998; 280: 1564-9.

- 226)** Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14: 697-706.
- 227)** Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, , Maywood ES, Chaves I, Zheng B, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 2000; 288: 1013-9.
- 228)** Yamamoto Y, Yagita K, Okamura H. Role of cyclic *mPer2* expression in the mammalian cellular clock. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1912-21.
- 229)** Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 1996; 272: 419-21.
- 230)** Shibata S. Neural regulation of the hepatic circadian rhythm. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280A: 901-9.
- 231)** Mühlbauer E, Wolgast S, Finckh U, Peschke D, Peschke E. Indication of circadian oscillations in the rat pancreas. *FEBS Lett* 2004; 564: 91-6.
- 232)** Reghunandanan V, Reghunandanan R. Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J Circadian Rhythms* 2006; 4: 2.
- 233)** Aton SJ, Herzog ED. Come together, right... now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron* 2005; 48: 531-4.
- 234)** Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 829-39.

- 235)** Soriani S, Fiumana E, Manfredini R, Boari B, Battistella PA, Canetta E, et al. Circadian and seasonal variation of migraine attacks in children. *Headache* 2006; 46(10): 1571-4.
- 236)** Pell J, Cobbe S. Seasonal variations in coronary heart disease *QJM* 1999; 92: 689-96.
- 237)** Ownby H, Frederick J, Mortensen R, Ownby D, Russo J. Seasonal variations in tumor size at diagnosis and immunological responses in human breast cancer. *Invasion Metastasis* 1986; 6: 246-56.
- 238)** Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* 2007; 3(10):1470-6.
- 239)** Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(2): 80-90.
- 240)** Fine PE, Clarkson JA. Measles in England and Wales--I: An analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol.* 1982; 11(1): 5-14.
- 241)** Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 1990; 68(2): 171-7.
- 242)** Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis.* 2000; 181 Suppl 2: S284-7.

- 243)** Chavasse DC, Shier RP, Murphy OA, Huttly SR, Cousens SN, Akhtar T. Impact of fly control on childhood diarrhoea in Pakistan: community-randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146): 22-5.
- 244)** Randolph SE. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology* 2004; 129 Suppl: S37-65.
- 245)** Mabaso ML, Craig M, Vounatsou P, Smith T. Towards empirical description of malaria seasonality in southern Africa: the example of Zimbabwe. *Trop Med Int Health* 2005; 10(9): 909-18.
- 246)** Hay SI, Were EC, Renshaw M, Noor AM, Ochola SA, Olusanmi I, et al. Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study. *Lancet*. 2003; 361(9370): 1705-6.
- 247)** Nelson RJ, Demas GE. Seasonal changes in immune function. *Q Rev Biol*. 1996; 71(4): 511-48.
- 248)** Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod*. 1992; 7(6): 735-45.
- 249)** Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C, et al. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol*. 1993; 265(4 Pt 2): R846-57.
- 250)** Haque R, Mondal D, Kirkpatrick BD, Akther S, Farr BM, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of acute diarrhea with emphasis on *Entamoeba histolytica* infections in preschool children in an urban slum of Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 69(4): 398-405.

- 251)** Arróyave RJ, Ayala DE, Hermida RC. Differences in circannual characteristics of the incidences of amebiasis and giardiasis. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 341B: 717-27.
- 252)** Wang XY, Du L, Von Seidlein L, Xu ZY, Zhang YL, et al. Occurrence of shigellosis in the young and elderly in rural China: results of a 12-month population-based surveillance study. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(2): 416-22.
- 253)** Battikhi MN. Bloody diarrhoea cases caused by *Shigella* and amoeba in Jordan. *New Microbiol.* 2004; 27(1): 37-47.
- 254)** Samaha H, Mohamed TR, Khoudair RM, Ashour HM. Serodiagnosis of brucellosis in cattle and humans in Egypt. *Immunobiology* 2009; 214(3): 223-6.
- 255)** Avdikou I, Maipa V, Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(5): 905-10.
- 256)** Orlova SV, Petkevich AS, Kretova SF, Zaikina TN, Rogacheva TA, et al. [Dynamics of viral hepatitis A morbidity in Minsk]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2005; (4): 77-80.
- 257)** Held L, Hofmann M, Höhle M, Schmid V. A two-component model for counts of infectious diseases. *Biostatistics.* 2006; 7(3): 422-37.
- 258)** Rakadjieva T, Stoilova J, Petrov A. A study on the basic epidemiological parameters of viral hepatitis a in the region of Plovdiv, Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv).* 2002; 44(3): 11-4.

- 259)** Villar LM, De Paula VS, Gaspar AM. Seasonal variation of hepatitis A virus infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44(5): 289-92.
- 260)** Battikhi MN, Battikhi EG. The seroepidemiology of Hepatitis A virus in Amman, Jordan. *New Microbiol.* 2004; 27(3): 215-20.
- 261)** Han YN. Identification of acute self-limited hepatitis B among patients presenting with hepatitis B virus-related acute hepatitis: a hospital-based epidemiological and clinical study. *J Int Med Res.* 2009; 37(6): 1952-60.
- 262)** Jiang SC, Chu W. PCR detection of pathogenic viruses in southern California urban rivers. *J Appl Microbiol.* 2004; 97(1): 17-28.
- 263)** Faber MS, Stark K, Behnke SC, Schreier E, Frank C. Epidemiology of hepatitis A virus infections, Germany, 2007-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(11): 1760-8.
- 264)** Fathalla SE, Al-Jama AA, Al-Sheikh IH, Islam SI. Seroprevalence of hepatitis A virus markers in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2000; 21(10): 945-9.
- 265)** Pal SR, Chitkara NL, Choudhury S, Dutta DV, Deodhar SD, et al. Hepatitis B virus infection in northern India. Prevalence, subtypes, and seasonal variation. *Bull World Health Organ.* 1974; 51(1): 13-7.
- 266)** Zhang SJ, Chen ZX, Jiang KP, Wu WK, Zhang CY, et al. Effect of seasonal variation on the clinical course of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2006; 41(11): 1107-15.

- 267)** Melinte L, Manole A, Teodorescu I, Pojar P. [Clinical and epidemiologic assessment of a group of patients suffering from mumps, hospitalized in a 23 years period]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005; 109(3): 623-7.
- 268)** Batayneh N, Bdour S. Mumps: immune status of adults and epidemiology as a necessary background for choice of vaccination strategy in Jordan. *APMIS*. 2002; 110(7-8): 528-34.
- 269)** Liu SC, Wang JD, Lee CY, Chou MC. Seasonal variation of chickenpox, mumps and rubella in Taiwanese children estimated by pediatric clinics. *J Microbiol Immunol Infect*. 1998; 31(4): 217-24.
- 270)** Hindiye MY, Aboudy Y, Wohoush M, Shulman LM, Ram D. Characterization of large mumps outbreak among vaccinated Palestinian refugees. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(3): 560-5.
- 271)** Agarwal N, Reddajah VP. Epidemiology of dog bites: a community-based study in India. *Trop Doct*. 2004; 34(2): 76-8.
- 272)** Sriaroon C, Sriaroon P, Daviratanasilpa S, Khawplod P, Wilde H. Retrospective: animal attacks and rabies exposures in Thai children. *Travel Med Infect Dis*. 2006; 4(5): 270-4.
- 273)** Nandi S, Kumar R, Ray P, Vohra H, Ganguly NK. Group A streptococcal sore throat in a periurban population of northern India: a one-year prospective study. *Bull World Health Organ*. 2001; 79(6): 528-33.

- 274)** Rubinstein G, Bavdaz B, De Bunder S, Blázquez N. [Incidence of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis in Bariloche, Argentina]. *Rev Argent Microbiol.* 2005; 37(2): 84-6.
- 275)** Briko NI, Filatov NN, Zhuravlev MV, Lytkina IN, Ezhlova EB. [Epidemiological pattern of scarlet fever in recent years]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2003; (5): 67-72.
- 276)** Canals M. [Seasonal patterns of infectious disease: similarity and differences]. *Rev Med Chil.* 1997; 125(4): 403-8.
- 277)** Duncan CJ, Duncan SR, Scott S. The dynamics of scarlet fever epidemics in England and Wales in the 19th century. *Epidemiol Infect.* 1996; 117(3): 493-9.
- 278)** Chiou CS, Wang YW, Chen PL, Wang WL, Wu PF. Association of the shuffling of *Streptococcus pyogenes* clones and the fluctuation of scarlet fever cases between 2000 and 2006 in central Taiwan. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 115
- 279)** WHO/EMC/ZDI/98.6. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition. 1998. [Haziran 2010]. URL: <http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/whoemczdi986text.pdf>
- 280)** Ashkenazi-Hoffnung L, Kaufman Z, Bromberg M, Block C, Keller N. Seasonality of *Bacillus* species isolated from blood cultures and its potential implications. *Am J Infect Control.* 2009; 37(6): 495-9.

- 281)** Ozkurt Z, Parlak M, Tastan R, Dinler U, Saglam YS. Anthrax in eastern Turkey, 1992-2004. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(12): 1939-41.
- 282)** Maroli M, Jalouk L, Al Ahmed M, Bianchi R, Bongiorno G. Aspects of the bionomics of *Phlebotomus sergenti* sandflies from an endemic area of anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Aleppo Governorate, Syria. *Med Vet Entomol.* 2009; 23(2): 148-5.
- 283)** Boussaa S, Guernaoui S, Pesson B, Boumezzough A. Seasonal fluctuations of phlebotomine sand fly populations (Diptera: Psychodidae) in the urban area of Marrakech, Morocco. *Acta Trop.* 2005; 95(2): 86-91.
- 284)** Orshan L, Szekely D, Khalfa Z, Bitton S. Distribution and seasonality of *Phlebotomus* sand flies in cutaneous leishmaniasis foci, Judean Desert, Israel. *J Med Entomol.* 2010; 47(3): 319-28.
- 285)** Toprak S, Ozer N. Sand fly species of Sanliurfa province in Turkey. *Med Vet Entomol.* 2005; 19(1): 107-10.
- 286)** Faulde M, Schrader J, Heyl G, Amirih M. Differences in transmission seasons as an epidemiological tool for characterization of anthroponotic and zoonotic cutaneous leishmaniasis in northern Afghanistan. *Acta Trop.* 2008; 105(2): 131-8.
- 287)** Mimouni D, Balicer RD, Levine H, Klement E, Bar-Zeev Y. Trends in the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in a young adult population in Israel: a long-term survey. *Int J Dermatol* 2009; 48(6): 611-3.

288) Siddiqui FJ, Rabbani F, Hasan R, Nizami SQ, Bhutta ZA. Typhoid fever in children: some epidemiological considerations from Karachi, Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2006; 10(3): 215-22.

289) Hamze M, Vincent P. [Typhoid fever in north Lebanon: a 8-year study (1992-1999) using the Widal test]. *East Mediterr Health J.* 2004; 10(1-2): 180-6.

290) Vidyalakshmi K, Yashavanth R, Chakrapani M, Shrikala B, Bharathi B. Epidemiological shift, seasonal variation and antimicrobial susceptibility patterns among enteric fever pathogens in South India. *Trop Doct.* 2008; 38(2): 89-91.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Melis
Soyadı	MERTTÜRK
Doğum Yeri ve Tarihi	Ankara / 27.09.1985
Eğitimi	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2003-2007) Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi (1999-2003) Halide Edip Adıvar İlköğretim Okulu (1991-1999)
Yabancı Dili	İngilizce
Aldığı Burslar	Tübitak Yurt İçi Yüksek Lisans Bursu